

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5697601号
(P5697601)

(45) 発行日 平成27年4月8日 (2015.4.8)

(24) 登録日 平成27年2月20日 (2015.2.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 N

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

請求項の数 20 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-538851 (P2011-538851)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月3日 (2009.11.3)
 (65) 公表番号 特表2012-510481 (P2012-510481A)
 (43) 公表日 平成24年5月10日 (2012.5.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/007876
 (87) 国際公開番号 W02010/063352
 (87) 国際公開日 平成22年6月10日 (2010.6.10)
 審査請求日 平成24年10月30日 (2012.10.30)
 (31) 優先権主張番号 08020824.2
 (32) 優先日 平成20年12月1日 (2008.12.1)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー ー 6 4 2 9 3 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 2 5 0
 Frankfurter Str. 2 5
 O, D-6 4 2 9 3 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

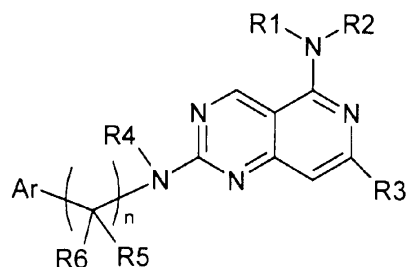
(54) 【発明の名称】 癌に対するオータキシン阻害剤としての2, 5-ジアミノ-置換ピリド [4, 3-D] ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) によるピリドピリミジン化合物

【化 1】



(I)

【式中、

A r は、独立に、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z で任意選択で置換されていてもよい、アリールまたはヘテロアリールであり、

R 1、R 2 は、互いに独立に、

(i) 「水素、アルキル、(C ₉ ~ C ₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、- F、- C l、- B r、- I、- C

N、 $-CF_3$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHX1$ 、 $-NX2X3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-O-SO_3H$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-X4$ 、 $-C(O)O-X5$ 、 $-C(O)NH-X6$ 、 $-C(O)NX7X8$ 、 $-O-X9$ 、 $-O(-X10-O)_a-H$ ($a=1, 2, 3, 4, 5$)、 $-O(-X11-O)_b-X12$ ($b=1, 2, 3, 4, 5$)、 $-OC(O)-X13$ 、 $-OC(O)-O-X14$ 、 $-OC(O)-NHX15$ 、 $-O-C(O)-NX16X17$ 、 $-OP(O)(OX18)(OX19)$ 、 $-OSi(X20)(X21)(X22)$ 、 $-OS(O_2)-X23$ 、 $-NHC(O)-NH_2$ 、 $-NHC(O)-X24$ 、 $-NX25C(O)-X26$ 、 $-NH-C(O)-O-X27$ 、 $-NH-C(O)-NH-X28$ 、 $-NH-C(O)-NX29X30$ 、 $-NX31-C(O)-O-X32$ 、 $-NX33-C(O)-NH-X34$ 、 $-NX35-C(O)-NX36X37$ 、 $-NHS(O_2)-X38$ 、 $-NX39S(O_2)-X40$ 、 $-S-X41$ 、 $-S(O)-X42$ 、 $-S(O_2)-X43$ 、 $-S(O_2)NH-X44$ 、 $-S(O_2)NX45X46$ 、 $-S(O_2)O-X47$ 、 $-P(O)(OX48)(OX49)$ 、 $-Si(X50)(X51)(X52)$ 、 $-C(NH)-NH_2$ 、 $-C(NX53)-NH_2$ 、 $-C(NH)-NHX54$ 、 $-C(NH)-NX55X56$ 、 $-C(NX57)-NHX58$ 、 $-C(NX59)-NX60X61$ 、 $-NH-C(O)-NH-O-X62$ 、 $-NH-C(O)-NX63-O-X64$ 、 $-NX65-C(O)-NX66-O-X67$ 、 $-N(-C(O)-NH-O-X68)_2$ 、 $-N(-C(O)-NX69-O-X70)_2$ 、 $-N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73)$ 、 $-C(S)-X74$ 、 $-C(S)-O-X75$ 、 $-C(S)-NH-X76$ 、 $-C(S)-NX77X78$ 、 $-C(O)-NH-O-X79$ 、 $-C(O)-NX80-O-X81$ 、 $-C(S)-NH-O-X82$ 、 $-C(S)-NX83-O-X84$ 、 $-C(O)-NH-NH-X85$ 、 $-C(O)-NH-NX86X87$ 、 $-C(O)-NX88-NX89X90$ 、 $-C(S)-NH-NH-X91$ 、 $-C(S)-NH-NX92X93$ 、 $-C(S)-NX94-NX95X96$ 、 $-C(O)-C(O)-O-X97$ 、 $-C(O)-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-C(O)-NHX98$ 、 $-C(O)-C(O)-NX99X100$ 、 $-C(S)-C(O)-O-X101$ 、 $-C(O)-C(S)-O-X102$ 、 $-C(S)-C(S)-O-X103$ 、 $-C(S)-C(O)-NH_2$ 、 $-C(S)-C(O)-NHX104$ 、 $-C(S)-C(O)-NX105X106$ 、 $-C(S)-C(S)-NH_2$ 、 $-C(S)-C(S)-NHX107$ 、 $-C(S)-C(S)-NX108X109$ 、 $-C(O)-C(S)-NH_2$ 、 $-C(O)-C(S)-NHX110$ 、 $-C(O)-C(S)-NX111X112$ 」からなる群から選択され、

X1、X2、X3、X4、X5、X6、X7、X8、X9、X10、X11、X12、X13、X14、X15、X16、X17、X18、X19、X20、X21、X22、X23、X24、X25、X26、X27、X28、X29、X30、X31、X32、X33、X34、X35、X36、X37、X38、X39、X40、X41、X42、X43、X44、X45、X46、X47、X48、X49、X50、X51、X52、X53、X54、X55、X56、X57、X58、X59、X60、X61、X62、X63、X64、X65、X66、X67、X68、X69、X70、X71、X72、X73、X74、X75、X76、X77、X78、X79、X80、X81、X82、X83、X84、X85、X86、X87、X88、X89、X90、X91、X92、X93、X94、X95、X96、X97、X98、X99、X100、X101、X102、X103、X104、X105、X106、X107、X108、X109、X110、X111、X112は、互いに独立に、「アルキル、 $(C_9 \sim C_{30})$ アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、代わりに、X7、X8および／またはX16、X17および／またはX29、X30および／またはX36、X37および／またはX45、X46および／またはX5

10

20

30

40

50

5、X 5 6 および／または X 6 0、X 6 1 および／または X 7 7、X 7 8 および／または X 8 6、X 8 7 および／または X 8 9、X 9 0 および／または X 9 2、X 9 3 および／または X 9 5、X 9 6 および／または X 9 9、X 1 0 0 および／または X 1 0 5、X 1 0 6 および／または X 1 0 8、X 1 0 9 および／または X 1 1 1、X 1 1 2 は、それぞれ一緒に

になってまた「ヘテロシクリル」を形成することができ、
任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、次いで、互いに独立に、1 個または複数の

の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、
あるいは R 1、R 2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 個または複数の

の同一または異なる置換基 Z で任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する場合、「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸 (4-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸 (3-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル (4-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル (3-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)」からなる群から選択されず、

R 3 は、

(i) 「水素、アルキル、(C₉～C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CF₃、-NH₂、-NHX 1 1 3、-NX 1 1 4 X 1 1 5、-NO₂、-OH、-OCF₃、-SH、-CHO、-COOH、-C(O)NH₂、-SO₃H、-C(O)NH-X 1 1 6、-C(O)NX 1 1 7 X 1 1 8、-C(O)O-X 1 1 9、-X 1 2 0-OH、-X 1 2 1-NHX 1 2 2、-X 1 2 3-NX 1 2 4 X 1 2 5」からなる群から独立に選択され、

X 1 1 3、X 1 1 4、X 1 1 5、X 1 1 6、X 1 1 7、X 1 1 8、X 1 1 9、X 1 2 0、X 1 2 1、X 1 2 2、X 1 2 3、X 1 2 4、X 1 2 5 は、互いに独立に、「アルキル、(C₉～C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、

任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、

R 4 は、

(i) 「水素、アルキル、(C₉～C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-X 1 2 6-NHX 1 2 7、-X 1 2 8-NX 1 2 9 X 1 3 0」からなる群から独立に選択され、

X 1 2 6、X 1 2 7、X 1 2 8、X 1 2 9、X 1 3 0 は、互いに独立に、「アルキル、(C₉～C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、

任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、

R 5、R 6 は、それぞれ互いに独立に、

(i) 「水素、アルキル、(C₉～C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、

任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、1 個または複数の同一ま

10

20

30

40

50

たは異なる置換基Zでさらに置換されていてもよく、
Zは、

(i) 「水素、アルキル、(C₉～C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CF₃、-N₃、-NH₂、-NHX131、-NX132X133、-NO₂、-OH、-OCF₃、-SH、-O-SO₃H、-OP(O)(OH)₂、-CHO、-COOH、-C(O)NH₂、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-C(O)-X134、-C(O)O-X135、-C(O)NH-X136、-C(O)NX137X138、-O-X139、-O(-X140-O)_a-H(a=1、2、3、4、5)、-O(-X141-O)_b-X142(b=1、2、3、4、5)、-OC(O)-X143、-OC(O)-O-X144、-OC(O)-NHX145、-O-C(O)-NX146X147、-OP(O)(OX148)(OX149)、-OSi(X150)(X151)(X152)、-OS(O₂)-X153、-NHC(O)-NH₂、-NHC(O)-X154、-NX155C(O)-X156、-NH-C(O)-O-X157、-NH-C(O)-NH-X158、-NH-C(O)-NX159X160、-NX161-C(O)-O-X162、-NX163-C(O)-NH-X164、-NX165-C(O)-NX166X167、-NHS(O₂)-X168、-NX169S(O₂)-X170、-S-X171、-S(O)-X172、-S(O₂)-X173、-S(O₂)NH-X174、-S(O₂)NX175X176、-S(O₂)O-X177、-P(O)(OX178)(OX179)、-Si(X180)(X181)(X182)、-C(NH)-NH₂、-C(NX183)-NH₂、-C(NH)-NHX184、-C(NH)-NX185X186、-C(NX187)-NHX188、-C(NX189)-NX190X191、-NH-C(O)-NH-O-X192、-NH-C(O)-NX193-O-X194、-NX195-C(O)-NX196-O-X197、-N(-C(O)-NH-O-X198)₂、-N(-C(O)-NX199-O-X200)₂、-N(-C(O)-NH-O-X201)(-C(O)-NX202-O-X203)、-C(S)-X204、-C(S)-O-X205、-C(S)-NH-X206、-C(S)-NX207X208、-C(O)-NH-O-X209、-C(O)-NX210-O-X211、-C(S)-NH-O-X212、-C(S)-NX213-O-X214、-C(O)-NH-NH-X215、-C(O)-NH-NX216X217、-C(O)-NX218-NX219X220、-C(S)-NH-NH-X221、-C(S)-NH-NX222X223、-C(S)-NX224-NX225X226、-C(O)-C(O)-O-X227、-C(O)-C(O)-NH₂、-C(O)-C(O)-NHX228、-C(O)-C(O)-NX229X230、-C(S)-C(O)-O-X231、-C(O)-C(S)-O-X232、-C(S)-C(S)-O-X233、-C(S)-C(O)-NH₂、-C(S)-C(O)-NHX234、-C(S)-C(O)-NX235X236、-C(S)-C(S)-NH₂、-C(S)-C(S)-NHX237、-C(S)-C(S)-NX238X239、-C(O)-C(S)-NH₂、-C(O)-C(S)-NHX240、-C(O)-C(S)-NX241X242」からなる群から独立に選択され、

X131、X132、X133、X134、X135、X136、X137、X138、X139、X140、X141、X142、X143、X144、X145、X146、X147、X148、X149、X150、X151、X152、X153、X154、X155、X156、X157、X158、X159、X160、X161、X162、X163、X164、X165、X166、X167、X168、X169、X170、X171、X172、X173、X174、X175、X176、X177、X178、X179、X180、X181、X182、X183、X184、X185、X186、X187、X188、X189、X190、X191、X192、X193、X194、X195、X196、X197、X198、X199、X200、X201、X202、

10

20

30

40

50

X203、X204、X205、X206、X207、X208、X209、X210、X211、X212、X213、X214、X215、X216、X217、X218、X219、X220、X221、X222、X223、X224、X225、X226、X227、X228、X229、X230、X231、X232、X233、X234、X235、X236、X237、X238、X239、X240、X241、X242は、互いに独立に、「アルキル、(C₉~C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、代わりに、X137、X138および/またはX146、X147および/またはX159、X160および/またはX166、X167および/またはX175、X176および/またはX185、X186および/またはX190、X191および/またはX207、X208および/またはX216、X217および/またはX219、X220および/またはX222、X223および/またはX225、X226および/またはX229、X230および/またはX235、X236および/またはX238、X239および/またはX241、X242は、それぞれ一緒になってまた「ヘテロシクリル」を形成することができ、

nは、0、1、2である」、

または全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項2】

R1、R2が、互いに独立に、

(i)「水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル」からなる群から選択され、

任意選択で置換基の群(i)の上記の置換基は、互いに独立に、「-F、-Cl、-CN、-O-X243、-C(O)-X244、-C(O)O-X245」からなる群から選択される1個または複数の同一または異なる置換基Zでさらに置換されていてもよく、X243、X244、X245は、互いに独立に、「アルキル、(C₉~C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、

あるいはR1、R2は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、「-COOH、-C(O)NH₂、ヘテロアリール、アルキル-COOH、アルキル-NX246X247、アリール-ハロゲン、ヘテロシクリルアルキル-X248、-C(O)-X249、-C(O)-アルキル-NH₂、-C(O)-アルキル-CN、-C(O)-アルキル-C(O)-X250、-C(O)-アルキル-C(O)-NX251X252、-C(O)-アルキル-O-アルキル-O-X253、-C(O)-アルキル-O-C(O)-X254、-C(O)-アルキル-C(O)O-X255、-C(O)-アルキル-NX256X257、-C(O)-ヘテロアリールアルキル、-C(O)-ヘテロアリールアルキル-X258、-C(O)-ヘテロシクリル-X259、-C(O)-ヘテロシクリル-X260-OH、-C(O)-ヘテロシクリルアルキル(-NH₂)(=O)、-C(O)O-X261、-C(O)O-アルキル-O-X262、-C(O)O-ヘテロシクリルアルキル-X263、-C(O)NX264X265、-C(O)NH-X266、-C(O)NH-アルキル-OH、-C(O)NH-アルキル-O-X267、-C(O)NH-アルキル-C(O)O-X268、-C(O)NH-アルキル-NX269X270、-C(O)NH-アリールアルキル(-ハロゲン)(-ハロゲン)、-C(O)NH-ヘテロアリール-X271、-C(O)N(X272-O-X273)(X274-O-X275)、-S(O₂)-X276、-S(O₂)-アルキル-S(O₂)-X277、-S(O₂)-ヘテロアリール-ハロゲン」からなる群から選択される1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成することができ、

X 2 4 6、X 2 4 7、X 2 4 8、X 2 4 9、X 2 5 0、X 2 5 1、X 2 5 2、X 2 5 3、
X 2 5 4、X 2 5 5、X 2 5 6、X 2 5 7、X 2 5 8、X 2 5 9、X 2 6 0、X 2 6 1、
X 2 6 2、X 2 6 3、X 2 6 4、X 2 6 5、X 2 6 6、X 2 6 7、X 2 6 8、X 2 6 9、
X 2 7 0、X 2 7 1、X 2 7 2、X 2 7 3、X 2 7 4、X 2 7 5、X 2 7 6、X 2 7 7 は、
互いに独立に、「アルキル、(C₉～C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアル
キルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル
、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、代わりに、X 2
4 6、X 2 4 7 および／または X 2 5 1、X 2 5 2 および／または X 2 5 6、X 2 5 7 お
よび／または X 2 6 4、X 2 6 5 および／または X 2 6 9、X 2 7 0 は、それぞれ一緒に
なってまた「ヘテロシクリル」を形成することができ、

ただし、R 1、R 2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 個または複数の
の同一または異なる置換基 Z で任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する
場合、「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸 (4-カルボキシ
-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸 (3-カルボキシ
-ピペリジン-1-イル)、4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル (4
-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カル
ボン酸エチルエステル (3-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)」からなる
群から選択されない、請求項 1 に記載の式 (I) によるピリドピリミジン化合物、または
は全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは
は立体異性体。

【請求項 3】

R 1、R 2 が、互いに独立に、

(i) 「水素、プロピル、イソブチル、フェニル、ベンジル、ベンゾ [1, 3] ジオキソ
リル、ピリジニルメチル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルプロピル、ピロリジニルプ
ロピル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニル」からなる群から選択され、
任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、「-F、-Cl、-CN
、メチル、メトキシ、エトキシ、メチルカルボニル、メチルカルボキシレート-イル (カル
ボン酸メチルエステル)、イソプロポキシ」からなる群から選択される 1 個または複数の
の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、

あるいは R 1、R 2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、「水素、-CO
OH、フルオロフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、メチルーピペリジ
ニルーメチル、N, N-ジメチルーオキソブチルアミド、アミノブタノン-イル、カル
ボキシメチル、ピリジニルーエチルーアミノ-イル、ピリジニループロピルーアミノ
-イル、メチルーカルボニル、シアノーメチルーカルボニル、ブタノニルーカルボニル、
メトキシ-エトキシ-メチルーカルボニル、ジメチルーアミノ-メチルーカルボニル、ジ
エチルーアミノ-エチルーカルボニル、フラニルーカルボニル、モルホリニルーカルボニ
ル、ピリジニルーメチルーカルボニル、ピリジニルーエチルーカルボニル、メチルーピラ
ゾリルーエチルーカルボニル、イミダゾリルーエチルーカルボニル、ピロリジニルーカル
ボニル、メチルーピペラジニルーカルボニル、エチルーピペラジニルーカルボニル、プロ
ピルーピペラジニルーカルボニル、ピリジニルーピペラジニルーカルボニル、アミノ-ピ
ロリドン-メチルーカルボニル、ベンゾイミダゾリルーエチルーカルボニル、ヒドロキシ
ルーエチルーピペラジニルーカルボニル、ピロリジニルーメチルーピロリジニルーカルボ
ニル、ピリジニルーアセトアミド-イル、メチルーカルボン酸アミド-イル、カルボン酸
メチルアミド-イル、カルボン酸ジメチルアミド-イル、カルボン酸ジエチルアミド-イ
ル、カルボン酸ヒドロキシ-エチルアミド-イル、カルボン酸プロピルアミド-イル、カル
ボン酸イソプロピルアミド-イル、カルボン酸シクロプロピルアミド-イル、カルボン
酸アリルアミド-イル、カルボン酸 (フラニルメチル) -アミド-イル、カルボン酸ピリ
ジニルーアミド-イル、カルボン酸 (ピリジニルメチル) -アミド-イル、カルボン酸 (ジ
メチルアミノエチル) -アミド-イル、カルボン酸 (ジエチルアミノエチル) -アミド
-イル、カルボン酸 (ジエチルアミノプロピル) -アミド-イル、カルボン酸 (メトキシ

ーエチル)ーアミドーイル、カルボン酸(メトキシープロピル)ーアミドーイル、カルボン酸(エトキシープロピル)ーアミドーイル、カルボン酸(メチルーイソオキサゾリル)ーアミドーイル、カルボン酸ビス(メトキシーエチル)アミドーイル、カルボン酸(クロロ)(フルオロ)ベンジルアミドーイル、カルボン酸エチルエステル、カルボン酸メトキシープロピルエステル、カルボン酸エトキシープロピルエステル、カルボン酸ピリジニルメチルーエステル、カルボン酸メチルーピペリジニルメチルーエステル、酢酸ーオキソーエチルエステル、オキソープロピオン酸エチルエステル、オキソーペンタン酸メチルエステル、カルボニルーアミノープロピオン酸エチルエステル、メチルースルホニル、メチルースルホニルーメチルースルホニル、チオフェニルースルホニル、プロモーピリジニルースルホニル」からなる群から選択される1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル」からなる群から選択される「ヘテロシクリル」を形成することができ、

10

ただし、R1、R2が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する場合、「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イルーカルボン酸(4-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イルーカルボン酸(3-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、4-ピペリジン-1-イルーカルボン酸エチルエステル(4-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イルーカルボン酸エチルエステル(3-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)」からなる群から選択されない、請求項1から2のいずれかに記載の式(I)によるピリドピリミジン化合物、または全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

20

【請求項4】

R3が、

(i)「水素、アルキル、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-X_{278}$ 、 $-C(O)NX_{279}X_{280}$ 、 $-C(O)O-X_{281}$ 、 $-X_{282}-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-X_{283}-NHX_{284}$ 、 $-CH_2-NHX_{285}$ 、 $-X_{286}-NX_{287}X_{288}$ 、 $-CH_2-NX_{289}X_{290}$ 」からなる群から独立に選択され、

30

X_{278} 、 X_{279} 、 X_{280} 、 X_{281} 、 X_{282} 、 X_{283} 、 X_{284} 、 X_{285} 、 X_{286} 、 X_{287} 、 X_{288} 、 X_{289} 、 X_{290} は、互いに独立に、「アルキル、($C_9 \sim C_{30}$)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択される、請求項1から3のいずれかに記載の式(I)によるピリドピリミジン化合物、または全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項5】

R4が、

(i)「水素、アルキル、メチル、 $-X_{291}-NHX_{292}$ 、 $-X_{293}-NX_{294}X_{295}$ 」からなる群から独立に選択され、

40

X_{291} 、 X_{292} 、 X_{293} 、 X_{294} 、 X_{295} は、互いに独立に、「アルキル、($C_9 \sim C_{30}$)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択される、請求項1から4のいずれかに記載の式(I)によるピリドピリミジン化合物、または全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項6】

R5、R6が、互いに独立に、

(i)「水素、アルキル、メチル」からなる群から選択される、請求項1から5のいずれかに記載の式(I)によるピリドピリミジン化合物、または全ての割合のこれらの混合物

50

を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項 7】

n が、1 である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の式 (I) によるピリドピリミジン化合物、または全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項 8】

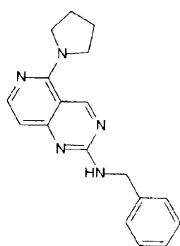
Ar が、

(i) 「フェニル、ピリジル」からなる群から独立に選択され、任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、「ハロゲン、-F、-Cl、アルキル、メチル、-O-X₂₉₆、メトキシ」からなる群から選択される 1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、X₂₉₆ が、互いに独立に、「アルキル、(C₉ ~ C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) によるピリドピリミジン化合物、または全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項 9】

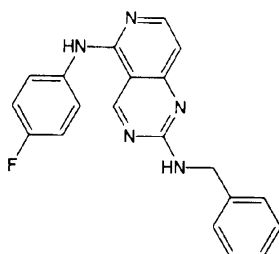
【表 1 - 1】

化合物 1



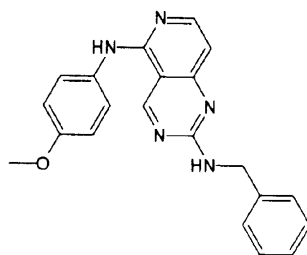
ベンジル-(5-ピロリジン-1-
イル)-ピリド[4, 3-d]ピミ
ジン-2-イル)-アミン

化合物 2



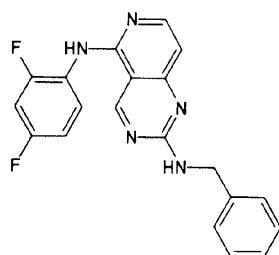
N2-ベンジル-N5-(4-フ
ルオロフェニル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

化合物 3



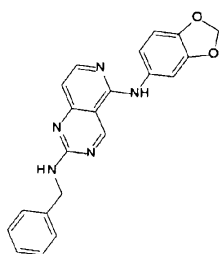
N2-ベンジル-N5-(4-メ
トキシフェニル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

化合物 4



N2-ベンジル-N5-(2, 4-
ジフルオロフェニル)-ピ
リド[4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
ジアミン

化合物 5



N5-ベンゾ[1, 3]ジオキソ
ル-5-イル-N2-ベンジル
-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-
2, 5-ジアミン

10

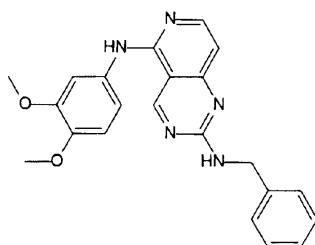
20

30

40

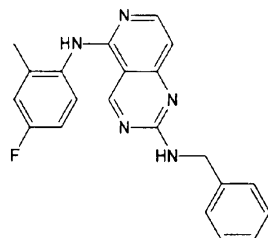
【表 1 - 2】

化合物 6



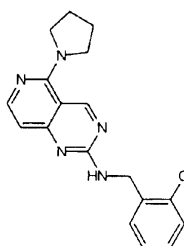
N2-ベンジル-N5-(3,4-
メトキシフェニル)-ピリ
ド[4,3-d]ピリミジン-2,5-
ジアミン

化合物 7



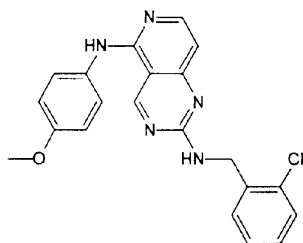
N2-ベンジル-N5-(4-フ
ルオロ-2-メチルフェニ
ル)-ピリド[4,3-d]ピリミ
ジン-2,5-ジアミン

化合物 8



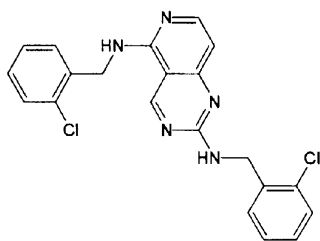
(2-クロロベンジル)-(5-
ピロリジン-1-イル)-ピリ
ド[4,3-d]ピリミジン-2-イ
ル-アミン

化合物 9



N2-(2-クロロベンジル)-
N5-(4-メトキシフェニ
ル)-ピリド[4,3-d]ピリミ
ジン-2,5-ジアミン

化合物 10



N2, N5-ビス-(2-クロロ
ベンジル)-ピリド[4,3-
d]ピリミジン-2,5-ジアミン

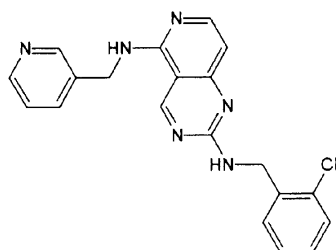
10

20

30

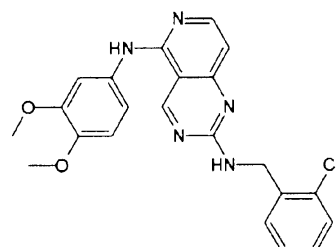
【表 1 - 3】

化合物 11



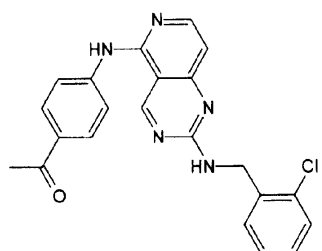
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-ピリジン-3-イルメ
チル-ピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-2, 5-ジアミン

化合物 12



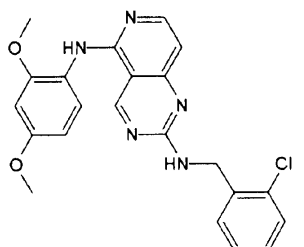
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3, 4-ジメキシーフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 13



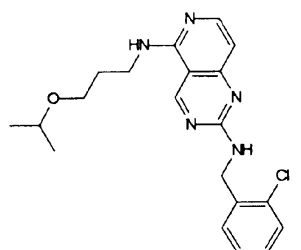
1-[4-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イルアミノ]
-フェニル]-エタノン

化合物 14



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2, 4-ジメキシーフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 15



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3-イソプロポキシ
プロピル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

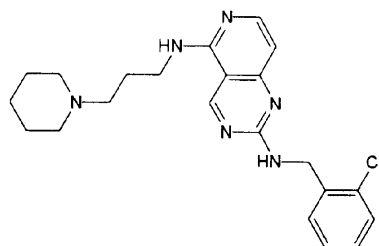
10

20

30

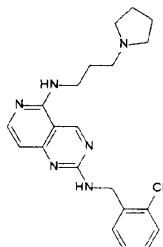
【表 1 - 4】

化合物 16



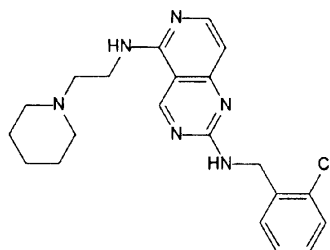
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3-ピペリジン-1-
イルプロピル)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2, 5-ジアミ
ン

化合物 17



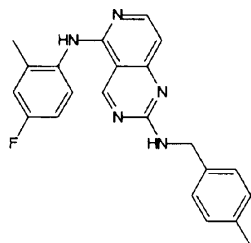
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3-ピロリジン-1-
イルプロピル)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2, 5-ジアミ
ン

化合物 18



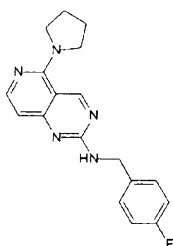
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピペリジン-1-
イルエチル)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2, 5-ジアミ
ン

化合物 19



N5-(4-フルオロ-2-メチ
ルフェニル)-N2-(4-メ
チルベンジル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

化合物 20



(4-フルオロベンジル)-
(5-ピロリジン-1-イル-ピ
リド[4, 3-d]ピリミジン-2-
イル)-アミン

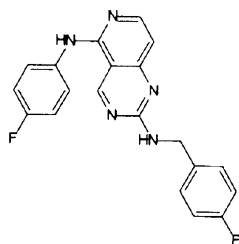
10

20

30

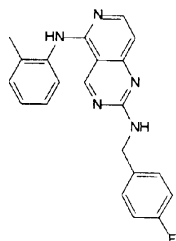
【表 1 - 5】

化合物 21



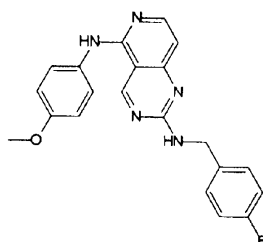
N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-(4-フルオロフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 22



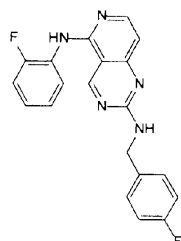
N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-オトリル-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
ジアミン

化合物 23



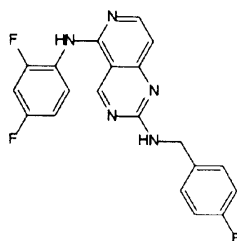
N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-(4-メキシフェ
ニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 24



N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-(2-フルオロフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 25



N5-(2, 4-ジフルオロフ
エニル)-N2-(4-フルオロ
ベンジル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

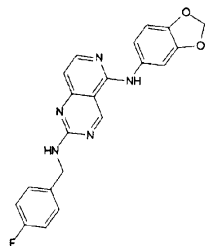
10

20

30

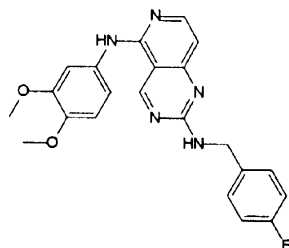
【表 1 - 6】

化合物 26



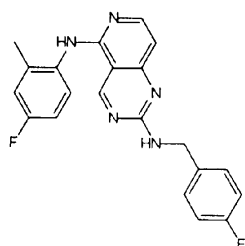
N5-ベンゾ[1,3]ジオキソ
ル-5-イル-N2-(4-フ
ルオローベンジル)-ピリ
ド
[4,3-d]ピリミジン-2,5-
ジアミン

化合物 27



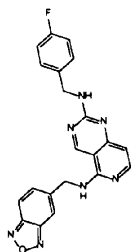
N5-(3,4-ジメキシフェ
ニル)-N2-(4-フルオロー
ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

化合物 28



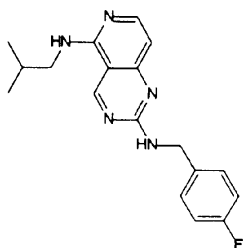
N2-(4-フルオローベンジ
ル)-N5-(4-フルオロー2
-メチルフェニル)-ピリ
ド
[4,3-d]ピリミジン-2,5-
ジアミン

化合物 29



N5-ベンゾ[1,2,5]オキサ
ジアゾール-5-イルメチル
-N2-(4-フルオローベン
ジル)-ピリド[4,3-d]ピリ
ミジン-2,5-ジアミン

化合物 30



N2-(4-フルオローベンジ
ル)-N5-イソブチル-ピリ
ド
[4,3-d]ピリミジン-2,5-
ジアミン

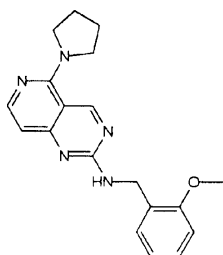
10

20

30

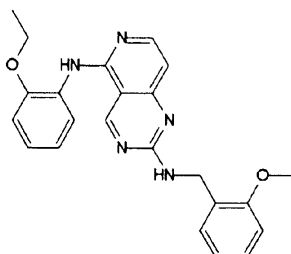
【表 1 - 7】

化合物 31



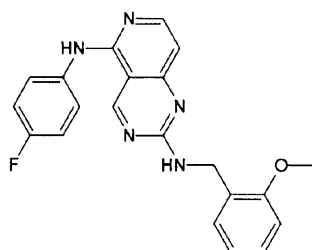
(2-メキシール)ベンジル)-(5-
ピロリジン-1-イル)ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル)-アミン

化合物 32



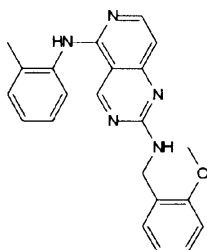
N5-(2-エトキシフェニ
ル)-N2-(2-メキシール)
ンジル)-ピリド[4, 3-d]ピ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 33



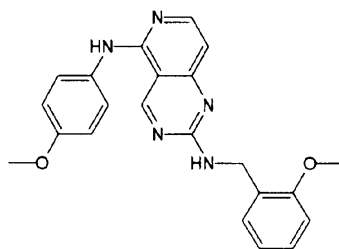
N5-(4-フルオロフェニ
ル)-N2-(2-メキシール)
ンジル)-ピリド[4, 3-d]ピ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 34



N2-(2-メキシール)ベンジ
ル)-N5-メトリル)-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
ジアミン

化合物 35



N2-(2-メキシール)ベンジ
ル)-N5-(4-メキシール)
ニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

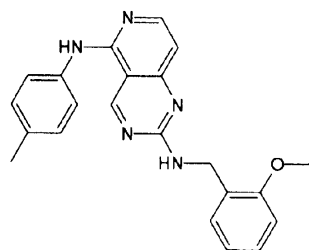
10

20

30

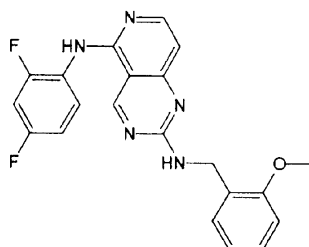
【表 1 - 8】

化合物 36



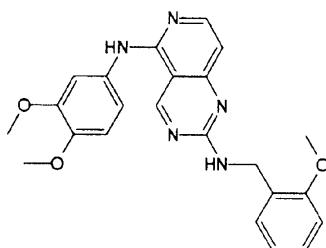
N2-(2-メキシ-ベンジ
ル)-N5-p-トリル-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
ジアミン

化合物 37



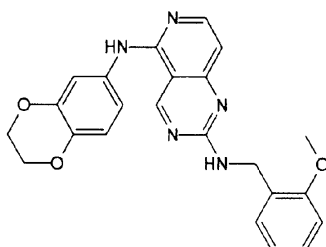
N5-(2, 4-ジフルオロフ
エニル)-N2-(2-メキシ
-ベンジル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

化合物 38



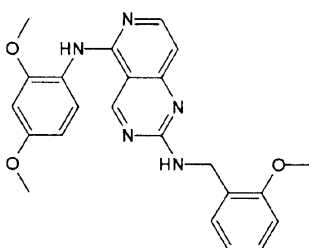
N5-(3, 4-ジメキシ-フェ
ニル)-N2-(2-メキシ
-ベンジル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

化合物 39



N5-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ
[1, 4]ジオキシン-6-イル)
-N2-(2-メキシ-ベンジ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

化合物 40



N5-(2, 4-ジメキシ-フェ
ニル)-N2-(2-メキシ
-ベンジル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

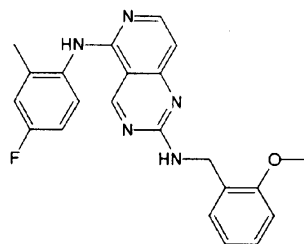
10

20

30

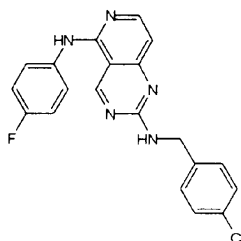
【表 1 - 9】

化合物 41



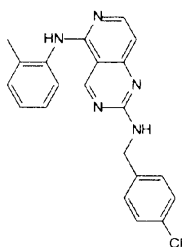
N5-(4-フルオロ-2-メチ
ルフェニル)-N2-(2-メ
トキシーベンジル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

化合物 42



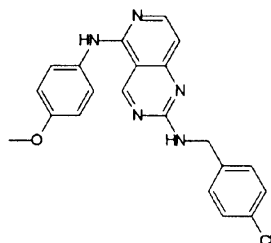
N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(4-フルオロフェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

化合物 43



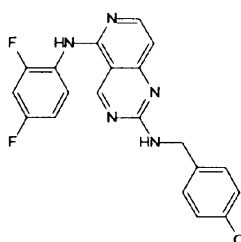
N2-(4-クロロベンジル)
-N5-オトリル-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

化合物 44



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(4-メキシーフェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

化合物 45



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(2, 4-ジフルオロ
フェニル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

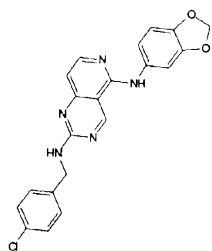
10

20

30

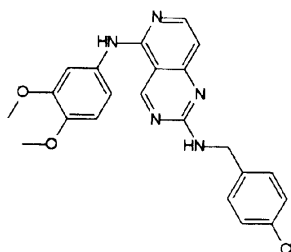
【表 1 - 1 0】

化合物 46



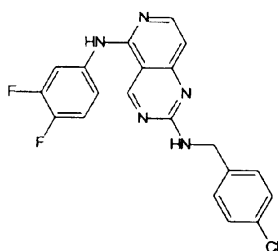
N5-ベンゾ[1, 3]ジオキソ
ル-5-イル-N2-(4-クロ
ロ-ベンジル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

化合物 47



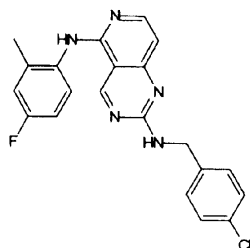
N2-(4-クロロ-ベンジル)
-N5-(3, 4-ジメトキシフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

化合物 48



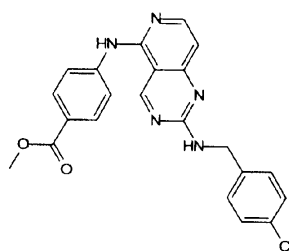
N2-(4-クロロ-ベンジル)
-N5-(3, 4-ジフルオロ
フェニル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

化合物 49



N2-(4-クロロ-ベンジル)
-N5-(4-フルオロ-2-メ
チルフェニル)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2, 5-ジアミ
ン

化合物 50



4-[2-(4-クロロ-ベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イルアミノ]-安
息酸ベンジルエステル

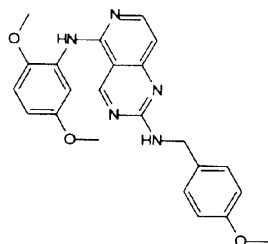
10

20

30

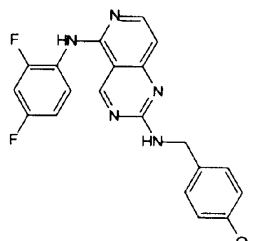
【表 1 - 1 1】

化合物 51



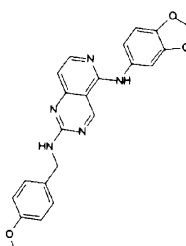
N5-(2,5-ジメトキシフェ
ニル)-N2-(4-メキシ
ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

化合物 52



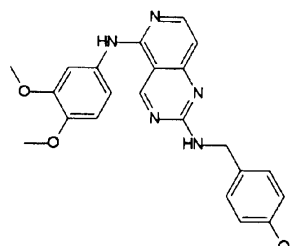
N5-(2,4-ジフルオロフ
エニル)-N2-(4-メキシ
ベンジル)-ピリド[4,3-
d]ピリミジン-2,5-ジアミン

化合物 53



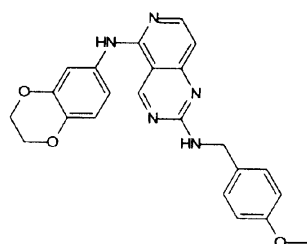
N5-ベンゾ[1,3]ジオキ
ル-5-イル-N2-(4-メ
キシベンジル)-ピリド[4,3
-d]ピリミジン-2,5-ジアミ
ン

化合物 54



N5-(3,4-ジメトキシフェ
ニル)-N2-(4-メキシ
ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

化合物 55



N5-(2,3-ジヒドロベンゾ
[1,4]ジオキシ-6-イル)
-N2-(4-メキシベンジ
ル)-ピリド[4,3-d]ピリミジ
ン-2,5-ジアミン

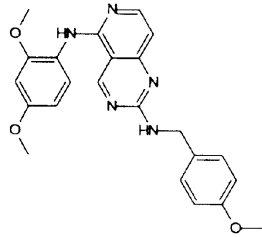
10

20

30

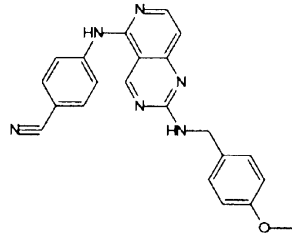
【表 1 - 1 2】

化合物 56



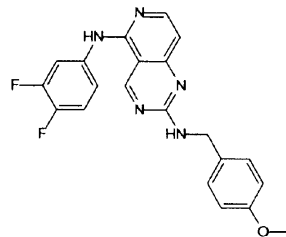
N5-(2,4-ジメトキシフェ
ニル)-N2-(4-メトキシ
ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

化合物 57



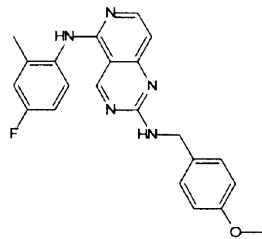
4-[2-(4-メトキシベン
ジルアミノ)-ピリド[4,3-d]
ピリミジン-5-イルアミノ]-
ベンゾニトリル

化合物 58



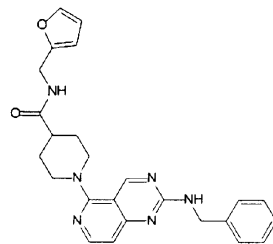
N5-(3,4-ジフルオロフ
エニル)-N2-(4-メキシ
ーベンジル)-ピリド[4,3-
d]ピリミジン-2,5-ジアミン

化合物 59



N5-(4-フルオロ-2-メチ
ルフェニル)-N2-(4-メ
トキシベンジル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2,5-ジア
ミン

化合物 60



1-(2-ベンジリアミノ-ピリ
ド[4,3-d]ピリミジン-5-イ
ル)-ピペリジン-4-カルボ
ン酸(フラン-2-イルメチル)
-アミド

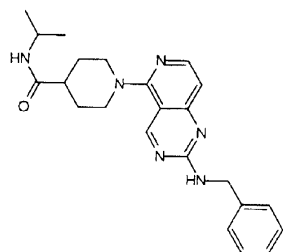
10

20

30

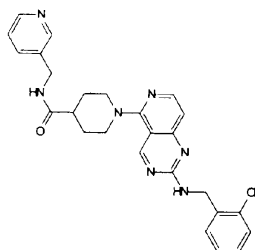
【表 1 - 1 3】

化合物 61



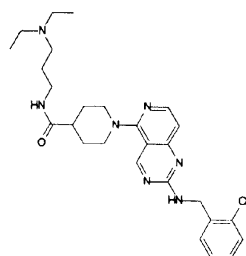
1-(2-ベンジルアミノ)ピ
ロリジン-4-カルボ
ン酸(2-フェニルアミ
ノ)-[4,3-d]ピリミジン-5-イル

化合物 62



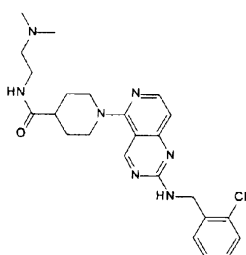
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピロリ
ド[4,3-d]ピ
リミジン-5-イル]-
2-(3-クロロフェ
ニルメチル)-アミ
ド

化合物 63



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピロリ
ド[4,3-d]ピ
リミジン-5-イル]-
2-(3-エチルチ
オフェニルメチ
ル)-アミド

化合物 64



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピロリ
ド[4,3-d]ピ
リミジン-5-イル]-
2-(2-メチルチ
オフェニルメチ
ル)-アミド

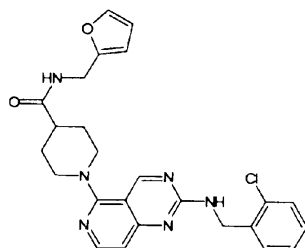
10

20

30

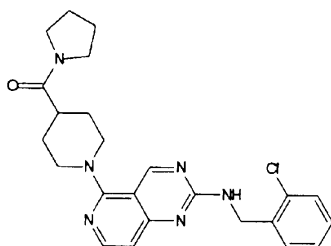
【表 1 - 1 4】

化合物 65



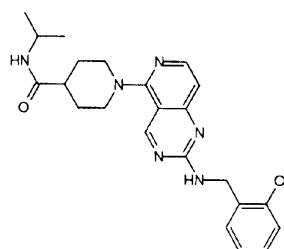
1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-4-カルボニルアミド
-イルメチル)-アミド

化合物 66



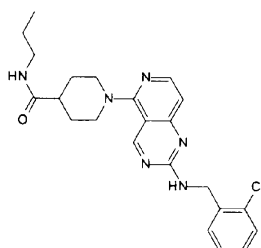
[1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-4-イル]-ピロリジン-1
-イルメタン

化合物 67



1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-4-カルボニルアミド
-イルメチル)-アミド

化合物 68



1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-4-カルボニルアミド
-イルメチル)-アミド

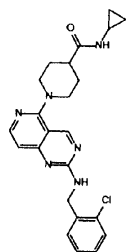
10

20

30

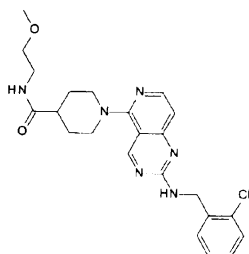
【表 1 - 1 5】

化合物 69



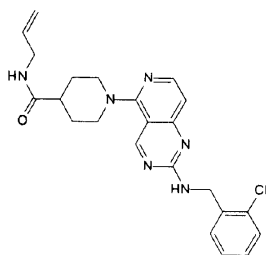
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシルクロプロ
ピルアミド

化合物 70



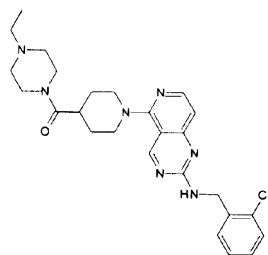
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシル2-メキ
シーエチル)-アミド

化合物 71



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシルアリルアミ
ド

化合物 72



[1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル]- (4-エチル
-ピペラジン-1-イル)-メ
タン

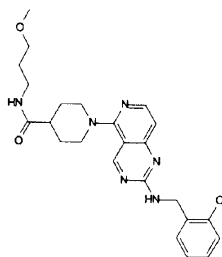
10

20

30

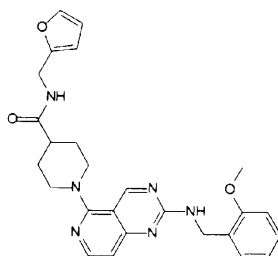
【表 1 - 1 6】

化合物 73



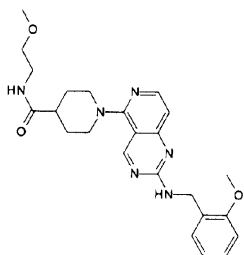
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキ酸3-メキ
シ-プロピル)-アミド

化合物 74



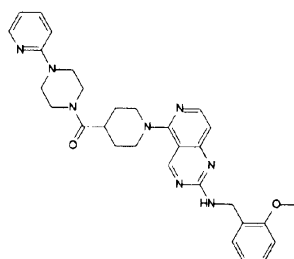
1-[2-(2-メキシーベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-カルボキ酸フラン
-2-イルメチル)-アミド

化合物 75



1-[2-(2-メキシーベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-カルボキ酸2-メ
キシーエチル)-アミド

化合物 76



1-[2-(2-メキシーベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-イル)-(4-ピリジ
ン-2-イル-ピペラジン-1
-イル)-メタン

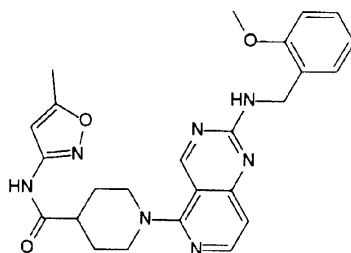
10

20

30

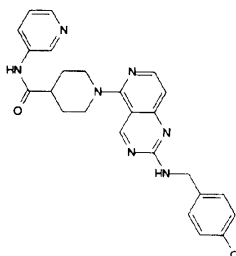
【表 1 - 1 7】

化合物 77



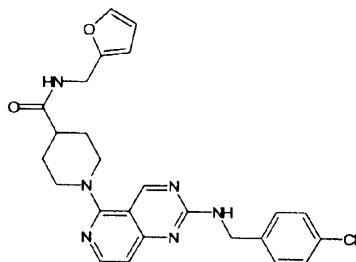
1-[2-(2-メキシベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]
ピリジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-カルボキ酸5-メチ
ル-イノキサノール-3-
イル)-アミド

化合物 78



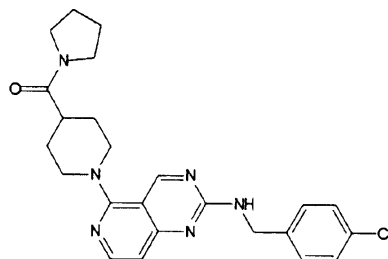
1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキ酸3-イルアミド

化合物 79



1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキ酸フラン-2
-イルメチル)-アミド

化合物 80



[1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル]-ピロリジン-1
-イルメチル)-アミド

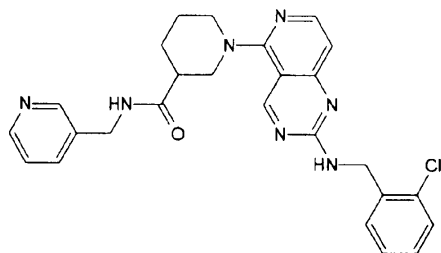
10

20

30

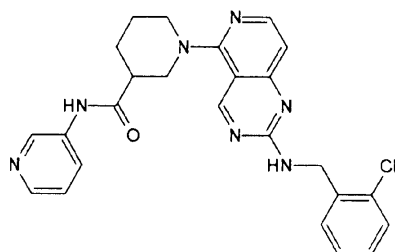
【表 1 - 1 8】

化合物 81



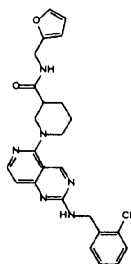
1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸ピリジン
-3-イルメチル)-アミド

化合物 82



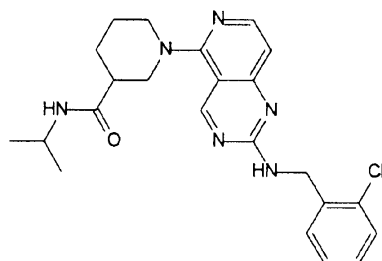
1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸ピリジン
-3-イルアミド

化合物 83



1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸フラン-2
-イルメチル)-アミド

化合物 84



1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸イソプロピ
ルアミド

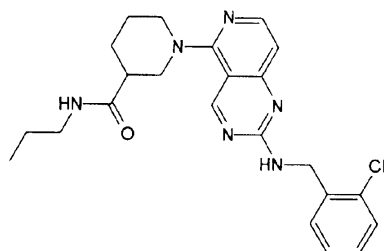
10

20

30

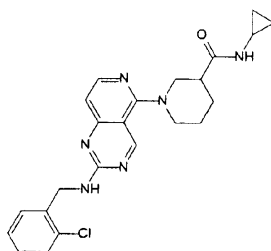
【表 1 - 1 9】

化合物 85



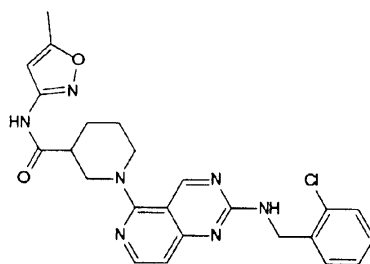
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸プロピルア
ミド

化合物 86



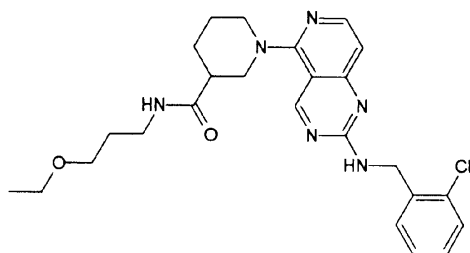
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸クロプロ
ピルアミド

化合物 87



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸5-メチ
ル-1,3,4-オキサゾール-3-
イル)-アミド

化合物 88



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボキ酸3-エトキ
シプロピル)-アミド

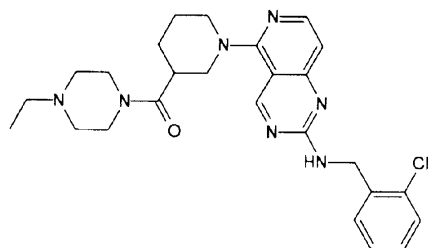
10

20

30

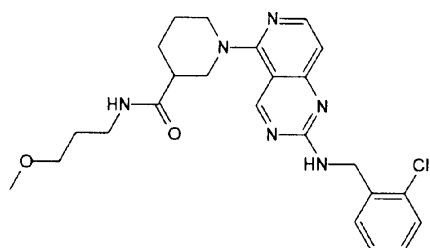
【表 1 - 2 0】

化合物 89



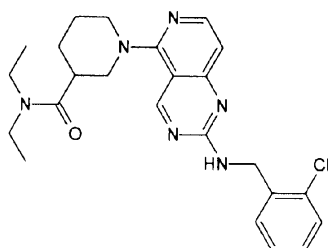
{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-イル}-(4-エチル
-ピペラジン-1-イル)-メ
タン

化合物 90



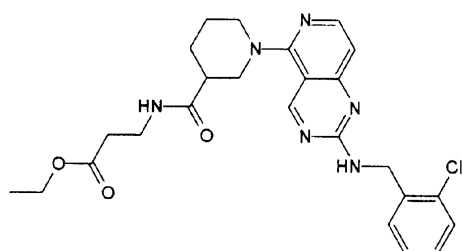
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボキシ-3-メキ
シ-プロピル)-アミド

化合物 91



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボキシ-エチルア
ミド

化合物 92



3-([1-[2-(2-クロロ
ベンジルアミノ)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-5-イル]-
ピペリジン-3-カルボニル
-アミノ)-プロピオン酸エチ
ルエステル

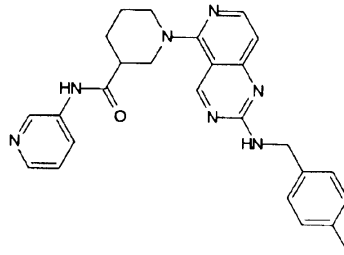
10

20

30

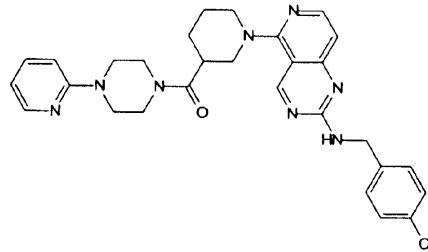
【表 1 - 2 1】

化合物 93



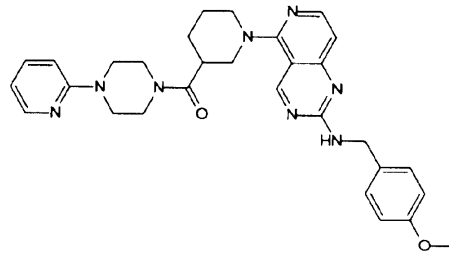
1-[2-(4-メチルベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボキシルアミド

化合物 94



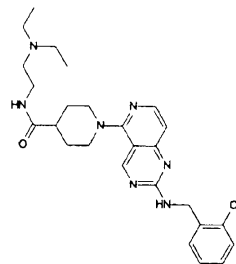
{1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-イル}-(4-ピリジン
-2-イル-ピペラジン-1-
イル)-メタン

化合物 95



{1-[2-(4-メキシベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-3-イル}-(4-ピリジ
ン-2-イル-ピペラジン-1
-イル)-メタン

化合物 96



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシルアミド
チルアミノエチル)-アミド

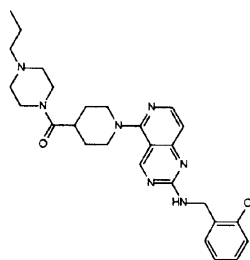
10

20

30

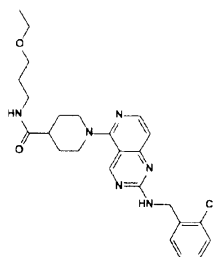
【表 1 - 2 2】

化合物 97



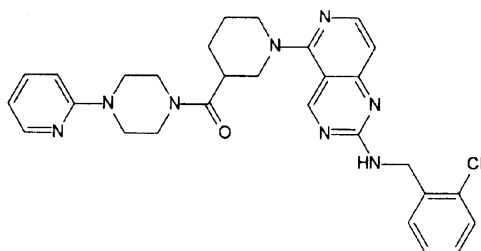
{1-[2-(2-クロロ-ベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル)-(4-プロピル
-ピペラジン-1-イル)-メ
タン

化合物 98



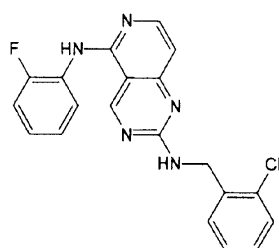
1-[2-(2-クロロ-ベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシル-3-エトキ
シ-プロピル)-アミド

化合物 99



{1-[2-(2-クロロ-ベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-イル)-(4-ピリジン
-2-イル-ピペラジン-1-
イル)-メタン

化合物 100



N2-(2-クロロ-ベンジル)
-N5-(2-フルオロ-フェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-2, 5-ジアミン

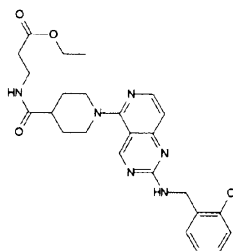
10

20

30

【表 1 - 2 3】

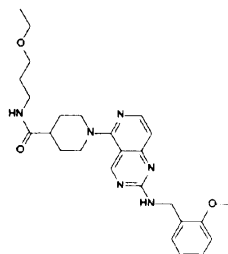
化合物 101



3-((1-[2-(2-クロロベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル)アミノ)プロピオン酸エチルエステル

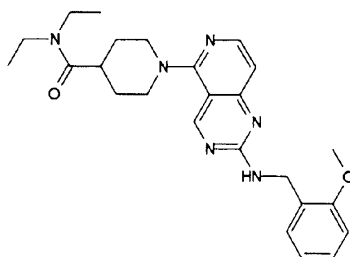
10

化合物 102



1-[2-(2-メキシーベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル酸3-エトキシープロピル)アミド

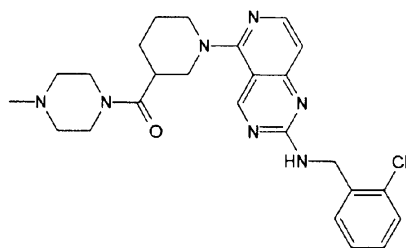
化合物 103



1-[2-(2-メキシーベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル酸エチルアミド

20

化合物 104

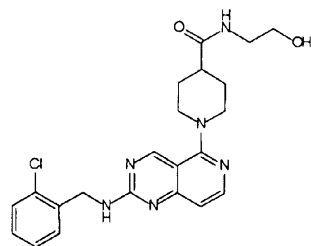


[1-[2-(2-クロロベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル)アミノ]メタン

30

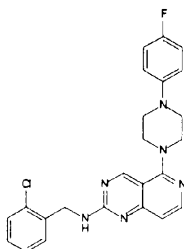
【表 1 - 2 4】

化合物 105



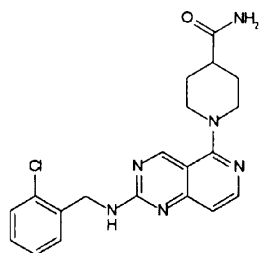
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボ~~ン~~酸(2-ヒドロ
キシエチル)-アミド

化合物 106



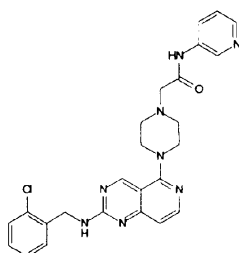
(2-クロロベンジル)-[5-
-[4-(4-フルオロフェニ
ル)-ピペラジン-1-イル]
-ピリド[4, 3-d]ピリミジン
-2-イル]-アミン

化合物 107



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボ~~ン~~酸アミド

化合物 108



2-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-N-ピリ
ジン-3-イル-アセトアミド

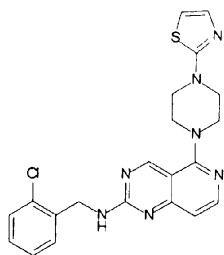
10

20

30

【表 1 - 2 5】

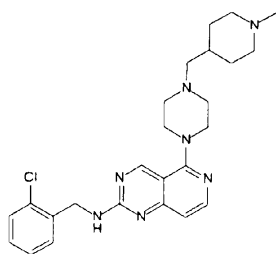
化合物 109



(2-クロロベンジル)-[5-
- (4-チアゾール-2-イル
-ピペラジン-1-イル)-ピ
リド[4, 3-d]ピリミジン-2-
イル]-アミン

10

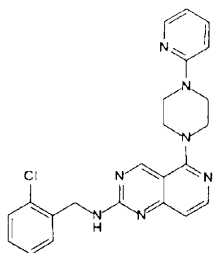
化合物 110



(2-クロロベンジル)-[5
- [4-(1-メチルピペラジ
ン-4-イルメチル)-ピペラ
ジン-1-イル]-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2-イル]-
アミン

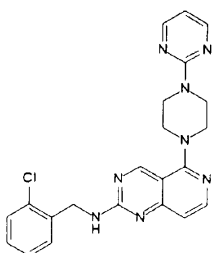
20

化合物 111



(2-クロロベンジル)-[5
- (4-ピリジン-2-イル-
ピペラジン-1-イル)-ピリド
[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル]-アミン

化合物 112

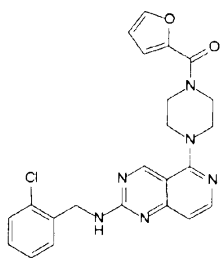


(2-クロロベンジル)-[5
- (4-ピリミジン-2-イル-
ピペラジン-1-イル)-ピリド
[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル]-アミン

30

【表 1 - 2 6】

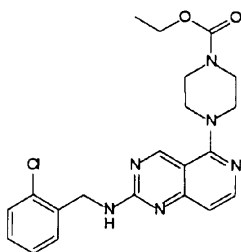
化合物 113



[4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-イル]-フラス-2-
イル-メタン

10

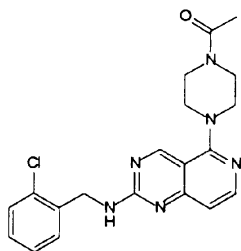
化合物 114



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボ~~ン~~酸エチルエ
テル

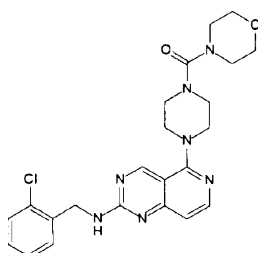
20

化合物 115



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-エタン~~ン~~

化合物 116

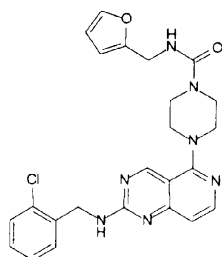


[4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-イル]-モルホリン
4-イル-メタン

30

【表 1 - 2 7】

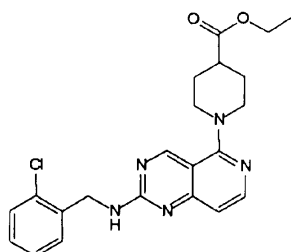
化合物 117



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボキシルアミド

10

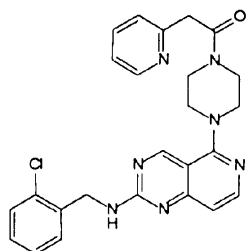
化合物 118



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-4-カルボキシルエチルエ
ステル

20

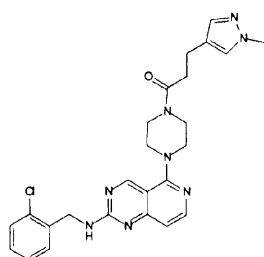
化合物 119



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-2-ピロリジ
ン-2-イルエタンオン

30

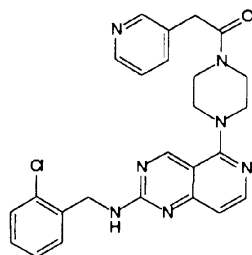
化合物 120



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-3-(1-
メチル-1H-ピラゾール-4
-イル)-プロパン-1-オン

【表 1 - 2 8】

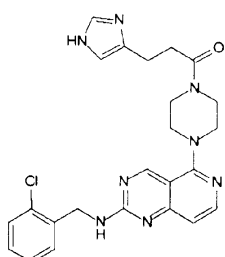
化合物 121



1-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-2-ピリジン-3-イル-エタンオン

10

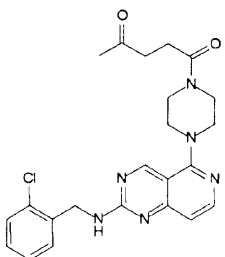
化合物 122



1-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロパン-1-オン

20

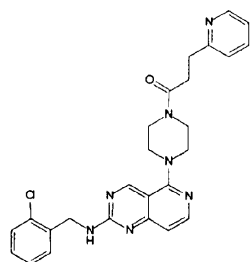
化合物 123



1-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-ペンタン-1, 4-ジオン

30

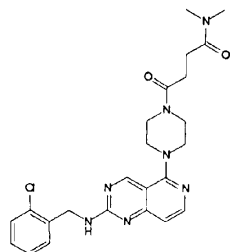
化合物 124



1-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-3-ピリジン-2-イル-プロパン-1-オン

【表 1 - 2 9】

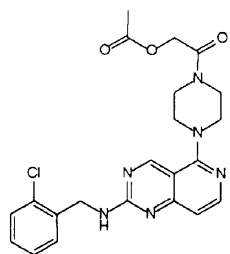
化合物 125



4-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-プロチルアミド

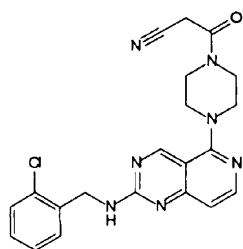
10

化合物 126



2-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルエステル

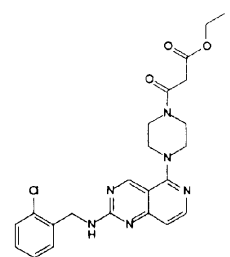
化合物 128



3-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル

20

化合物 129

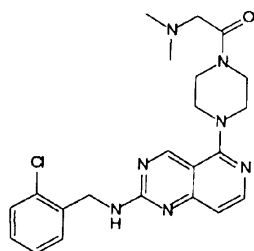


3-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル

30

【表 1 - 3 0】

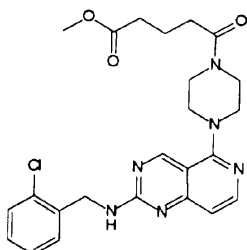
化合物 130



1-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-2-ジメチルアミノ-エタノン

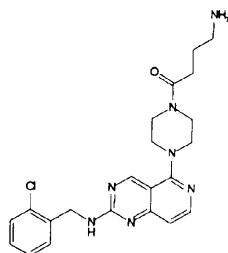
10

化合物 131



5-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-5-オキソヘキサン酸メチルエステル

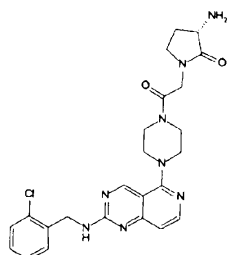
化合物 132



4-アミノ-1-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタン-1-オン

20

化合物 133

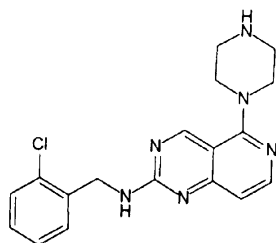


(S)-3-アミノ-1-(2-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-ピロリジン-2-オン

30

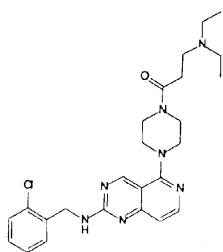
【表 1 - 3 1】

化合物 134



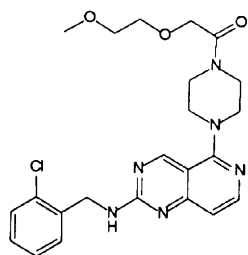
(2-クロロベンジル)-(5-
ピペラジン-1-イル-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル)-アミン

化合物 135



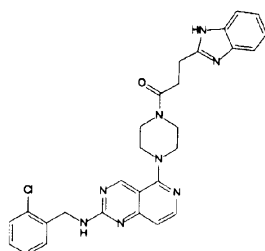
1-[4-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-3-ジエ
チルアミノプロパン-1-オ
ン

化合物 136



1-[4-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-2-(2-メ
トキシエトキシ)-エタノ
ン

化合物 137



3-(1H-ベンゾイミダゾール
-2-イル)-1-[4-[2-(2-
クロロベンジルアミノ)
-ピリド[4, 3-d]ピリミジン
-5-イル]-ピペラジン-1-
イル]-プロパン-1-オン

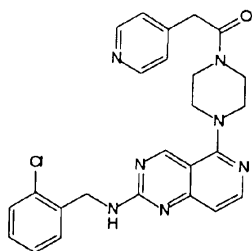
10

20

30

【表 1 - 3 2】

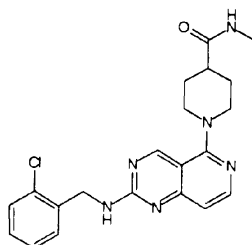
化合物 138



1-[4-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)ピリド[4, 3-
d]ピリジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-2-ピリジ
ン-4-イル-エタン
ン-4-イル-エタン

10

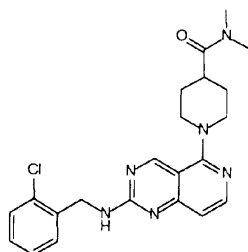
化合物 139



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リジン-5-イル]-ピペラジ
ン-4-カルボ
酸メチルア
ミド

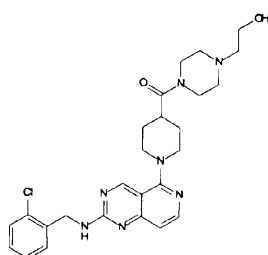
20

化合物 140



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リジン-5-イル]-ピペラジ
ン-4-カルボ
酸メチルア
ミド

化合物 141

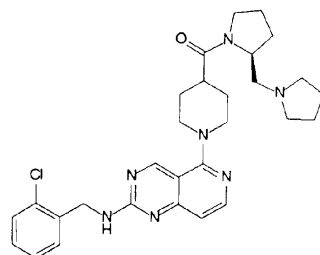


1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リジン-5-イル]-ピペラジ
ン-4-イル]-[4-(2-ヒド
ロキシエチル)-ピペラジ
ン-1-イル]-メタン
ン-1-イル]-メタン

30

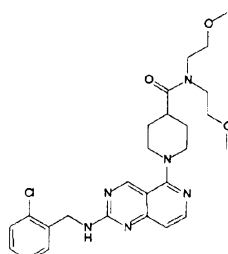
【表 1 - 3 3】

化合物 142



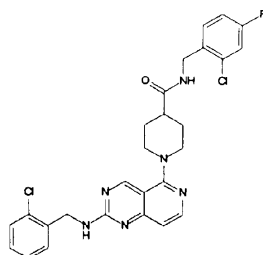
(1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル)-((S)-2-ピ
ロリジン-1-イルメチル-ピ
ロリジン-1-イル)-メタン

化合物 143



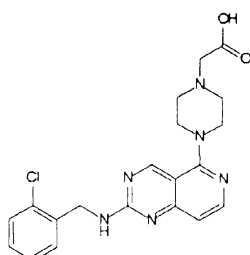
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシ-2-
メキシ-エチル)-アミド

化合物 144



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシ-2-クロロ
-4-フルオロベンジルアミ
ド

化合物 145



(4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-イル)-酢酸

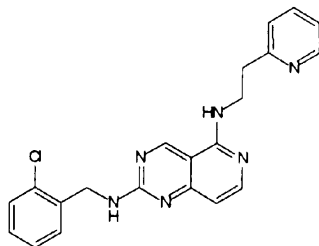
10

20

30

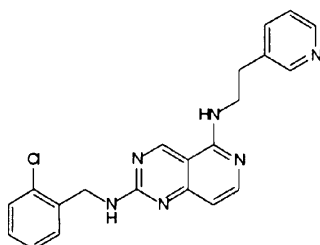
【表 1 - 3 4】

化合物 146



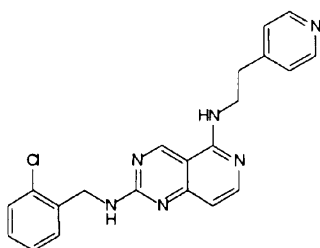
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピリジン-2-イ
ル-エチル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

化合物 147



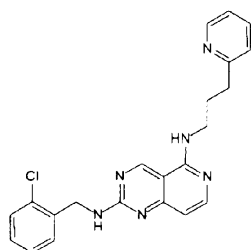
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピリジン-3-イ
ル-エチル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

化合物 148



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピリジン-4-イ
ル-エチル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

化合物 149



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3-ピリジン-2-イ
ル-プロピル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

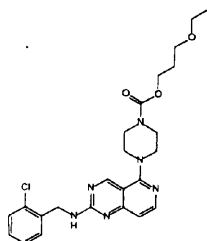
10

20

30

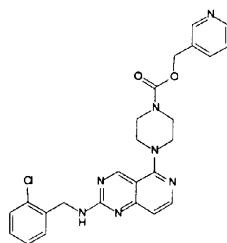
【表 1 - 3 5】

化合物 150



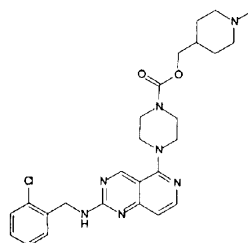
4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ーピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]ーピペラジ
ン-1-カルボキ酸3-エトキ
シープロピルエステル

化合物 151



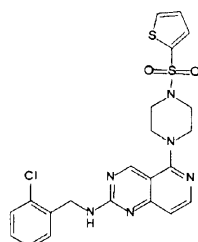
4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ーピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]ーピペラジ
ン-1-カルボキ酸ピリジン
3-イルメチルエステル

化合物 152



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ーピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]ーピペラジ
ン-1-カルボキ酸1-メチル
ーピペラジン-4-イルメチル
エステル

化合物 153



(2-クロロベンジル)ー[5
ー[4-(チオフェン-2-スル
ホニル)ーピペラジン-1-イ
ル]ーピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-2-イル]ーアミン

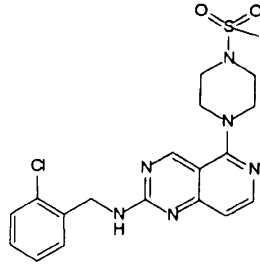
10

20

30

【表 1 - 3 6】

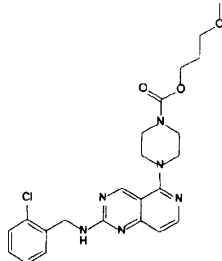
化合物 154



(2-クロロベンジル)-[5-
-(4-メタンスルホニルピ
ペラジーン-1-イル)-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル]-アミン

10

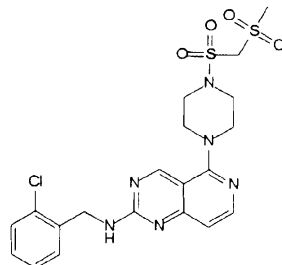
化合物 155



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボキシ-3-メキ
シブプロピルエステル

20

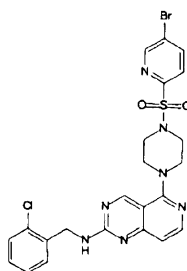
化合物 156



(2-クロロベンジル)-[5-
-(4-メタンスルホニルピ
ペラジーン-1-イル)-ピリ
ド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2-イル]-アミン

30

化合物 157



[5-[4-(5-ブロモピリジ
ン-2-スルホニル)-ピペラ
ジーン-1-イル]-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2-イル]-
(2-クロロベンジル)-アミ
ン

からなる群から選択されるピリドピリミジン化合物、または全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれかに記載のピリドピリミジン化合物を含むオータキシン阻害剤。

40

【請求項 11】

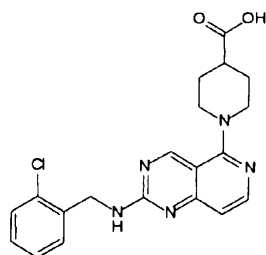
下記のピリドピリミジン化合物

i) R1、R2が、それらが結合している窒素原子と一緒に、1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する場合、「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸(4-カルボキシピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸(3-カルボキシピペリジン-1-イル)、4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル(4-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン

50

$$\begin{pmatrix} \dot{1} & \dot{1} \end{pmatrix}$$

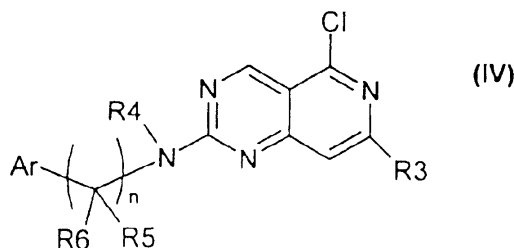
化合物 127



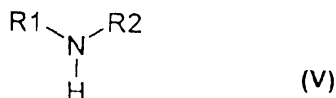
1-[2-(2-クロロベンジルアミ
ノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-5-イル]-ピペリジン-4-
カルボキ酸

【請求項 12】

【化 3 - 1】



【化 4 - 1】



【請求項 13】

【請求項 14】

【請求項 15】

「癌、腫瘍、悪性腫瘍、良性腫瘍、固形腫瘍、肉腫、癌腫、高増殖性障害、カルチノイド、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、脳腫瘍、脳および／または神経系および／または髄膜に由来する腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、腎臓癌、腎細胞癌、前立腺癌、前立腺の癌腫、結合組織腫瘍、軟部組織肉腫、脾臓腫瘍、肝臓腫瘍、頭部腫瘍、頸

部腫瘍、喉頭癌、食道癌、甲状腺癌、骨肉腫、網膜芽細胞腫、胸腺腫、睾丸癌、肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、気管支癌、乳癌、乳房の癌腫、腸癌、結腸直腸腫瘍、結腸癌、直腸癌、婦人科腫瘍、卵巣腫瘍／卵巣の腫瘍、子宮癌、子宮頸癌、子宮頸部の癌腫、子宮体癌、子宮体部の癌腫、子宮内膜癌、膀胱癌、尿生殖路癌、膀胱癌、皮膚癌、上皮腫瘍、扁平上皮癌、基底細胞腫、棘細胞癌、黒色腫、眼球内黒色腫、白血病、単球白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、リンパ腫、血管形成、動脈硬化症、眼疾患、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、炎症性疾患、関節炎、神経変性、再狭窄、創傷治癒、ならびに／あるいは移植片拒絶」からなる群から選択される生理学のおよび／または病態生理学の状態の治療および／または予防に使用するための、少なくとも１種の請求項１から９のいずれかに記載のピリドピリミジン化合物または請求項１１に記載のオータキシン阻害剤を含む薬剤。

10

【請求項１６】

少なくとも１種のさらなる薬理学的活性物質を含む、請求項１３から１５のいずれかに記載の薬剤。

【請求項１７】

少なくとも１種のさらなる薬理学的活性物質による治療の前および／または間および／または後に適用される、請求項１３から１５のいずれかに記載の薬剤。

【請求項１８】

治療有効量の少なくとも１種の請求項１から９のいずれかに記載のピリドピリミジン化合物または請求項１１に記載のオータキシン阻害剤を含む、医薬組成物。

20

【請求項１９】

生理学的に許容される添加剤、助剤、アジュバント、賦形剤、担体、ならびに／または請求項１から９のいずれかに記載のピリドピリミジン化合物または請求項１１に記載のオータキシン阻害剤以外のさらなる医薬活性物質からなる群から選択される、少なくとも１種のさらなる化合物をさらに含む、請求項１８に記載の医薬組成物。

【請求項２０】

(i) 治療有効量の少なくとも１種の請求項１から９のいずれかに記載のピリドピリミジン化合物もしくは請求項１１に記載のオータキシン阻害剤、および／または少なくとも１種の請求項１８から１９のいずれかに記載の医薬組成物と、

(ii) 治療有効量の少なくとも１種の請求項１から９のいずれかに記載のピリドピリミジン化合物もしくは請求項１１に記載のオータキシン阻害剤、以外のさらなる薬理学的活性物質とを含むキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、オータキシン阻害剤としてのピリドピリミジン誘導体、ならびにリゾホスファチジン酸 (lysophosphatic acid) レベルの上昇および／またはオータキシンの活性化によって引き起こされ、媒介され、かつ／または増幅される (propagated) 生理学のおよび／または病態生理学の状態、特に種々の癌の治療および／または予防のためのこのような化合物の使用に関する。

40

【背景技術】

【０００２】

従来技術

オータキシン (ATX) は、リゾファチジルコリン (LPC) をリゾホスファチジン酸 (LPA) に変える (Tokumuraら、J. Biol. Chem. 2002、277: 39436; Umezū-Gozōら、J. Biol. Chem. 2002、158: 227) ため、卵巣癌患者の腹水および血漿中のLPAレベルの増加に明らかに関与する酵素である (Xuら、Clinical Cancer Research 1995、1: 1223; Xuら、Biochem. J. 1995、309: 933)。

50

【0003】

LPAは、平滑筋収縮、血小板凝集およびアポトーシスなどの数多くの生物学的および生化学的過程に影響を与える細胞内脂質メディエーターである(Tigyira, *Prog. Lipid Res.* 2003, 42:498; Millsら, *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3:582; Lynchら, *Prost. Lipid Med.* 2001, 64:33)。さらに、LPAは、初期および後期の卵巢癌患者の血漿および腹水中に高い濃度で見出される。

【0004】

LPAは、腫瘍細胞の増殖、生存、移動および隣接組織への浸潤を促進することが示されてきたが、これは転移の形成をもたらす得る(Xuら, *Clinical Cancer Research* 1995, 1:1223; Xuら, *Biochem. J.* 1995, 309:933)。これらの生物学的および病態生物学的過程は、LPAによるGタンパク質共役受容体の活性化によってスイッチが入れられる(Contosら, *Mol. Pharm.* 2000, 58:1188)。

【0005】

LPAレベルの増加、受容体発現の変化およびLPAに対する反応の変化は、卵巢癌の開始、進行または転帰の一因となり得る。さらに、LPAはまた、前立腺、乳房、黒色腫、頭頸部、腸および甲状腺の癌に潜在的に関与している。

【0006】

腫瘍患者の治療の過程における全てのこれらの理由のために、LPAレベルを減少させることが望ましい。これは、LPA生合成に関与している酵素(ATXなど)の阻害によって達成することができる(Sanoら, *J. Biol. Chem.* 2002, 277:21197; Aokiら, *J. Biol. Chem.* 2003, 277:48737)。

【0007】

ATXは、ヌクレオチドピロホスファターゼおよびホスホジエステラーゼのファミリーに属する(Godingら, *Immunol. Rev.* 1998, 161:11)。ATXは、腫瘍において高い度合いで発現し、腫瘍細胞の増殖および隣接組織への浸潤を引き起こし、これらの両方は転移の形成をもたらす得るため(Namら, 2000, *Oncogene*, 第19巻, 241頁)、抗腫瘍療法のための重要な出発点である(Millsら, *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3:582; Gotoら, *J. Cell. Biochem.* 2004, 92:1115)。さらに、血管形成の過程で、ATXは他の抗血管形成因子と共に、血管の形成をもたらす(Namら, *Cancer Res.* 2001, 61:6938)。血管形成は、腫瘍に栄養素を確実に供給するため、腫瘍増殖の間の重要な過程である。したがって、血管形成の阻害は、阻害によって腫瘍を飢餓状態とするという方法による癌および腫瘍治療の重要な出発点である(Folkman, *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6:273~286)。

【0008】

突然変異誘発の研究は、LPA生成のためのATXのPDEドメインの本質的な機能を示唆する。この特定のPDEドメインは他の既知のPDEと相同性をほとんど有していないが、NCEによって新薬の開発につながり得ると考えられている。

【0009】

これに関連して創傷治癒に関与しているLPAは他の経路によって生成されるため、ATXの阻害について、重度の副作用は予想されていない。

【0010】

ATXは比較的新規な標的であるため、インビトロおよびインビボアッセイでのタンパク質生成についての前臨床データの量は、かなり限られている。標的依存性細胞モデルについて記載してこなかったが、LPA自体は、インビトロおよびインビボでATX阻害を追跡するのに優れたバイオマーカーである。構造情報も参照化合物も利用可能でない。

【0011】

ATXを阻害することができる化合物は、Pengら(*Bioorganic & M*

10

20

30

40

50

edicinal Chemistry Letters 2007、17:1634~1640) (非特許文献1)に記載されている。記載された化合物は、脂質類似体を表し、これは構造的に本発明の化合物と類似性を共有しない。

【0012】

さらなる従来技術の文献は、下記の通りである。

【0013】

WO2003/097615(特許文献1)は、糖尿病性ニューロパシーなどの線維増殖性疾患の治療を対象とし、トランスフォーミング増殖因子βキナーゼ受容体に選択的に結合する非ペプチド小分子を同定し、分子を対象に投与することを含む。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

10

【0014】

US2003/0139431は、切迫性尿失禁、疼痛、記憶障害、内分泌障害、精神病的行動、糖尿病、高血圧症および消化器障害を治療するための、キナゾリンおよびキノリノグアニジン誘導体の使用に関する。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

【0015】

WO2005/003100は、チューブリン阻害物質が媒介する疾患(癌、自己免疫疾患、自己免疫性リンパ球増殖性症候群、炎症およびウイルス感染など)の治療のためのキナゾリン誘導体の使用を扱っている。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

20

【0016】

WO2006/062972は、凝固カスケードのセリンプロテアーゼ酵素の選択的阻害剤として機能し、心血管動脈血栓塞栓性障害、血栓塞栓性障害、不安定狭心症および急性冠動脈症候群の治療のために使用することができる複素環化合物を開示している。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

【0017】

WO2006/072828は、PDE阻害剤、特に、PDE10阻害剤としての機能を果たす芳香族複素環キノリン化合物を対象とする。これらの化合物は、中枢神経系障害(精神病性障害、不安障害、運動障害、気分障害および神経変性障害など)の治療のために使用することができる。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

30

【0018】

WO2006/074147は、癌、自己免疫疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、滑膜細胞過形成、炎症およびウイルス感染の治療のために使用することができる、カスパーゼ3カスケード活性化剤としての4-アリアルアミノキナゾリンを記載している。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

【0019】

WO2006/108107は、ステロイドホルモン核内受容体モジュレーターであり、低カリウム血、高血圧、うっ血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化(atherosclerosis)および肥満の治療のために使用することができる、ジアリアルアミン誘導体を扱っている。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

40

【0020】

WO2007/030582は、不整脈、心房細動、心房粗動、上室性不整脈、消化器障害、食道炎および喘息の治療に有用な、カリウムチャネル1機能阻害剤(potassium channel 1 function inhibitors)としてのアルキルアミン化合物に関する。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

【0021】

50

WO2007/076034は、C型肝炎ウイルス複製阻害剤として機能し、C型肝炎または他のウイルス感染の治療に使用することができる、縮合二環式アレーン化合物を記載している。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

【0022】

WO2007/110868は、ドーパミン受容体、好ましくはD4受容体に対するアンタゴニスト活性および／またはPDE5阻害活性を示す新規な複素環化合物を開示している。これらの化合物は、性欲の減少、オルガスム障害および勃起不全の治療のために使用することができる。この特許出願はピリドピリミジンを開示しておらず、オータキシンの阻害について言及もしていない。

10

【0023】

本出願における任意の参考文献の引用は、その参考文献が本出願に対して関連性のある従来技術であることを承認するものではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0024】

【特許文献1】国際公開第2003/097615号パンフレット

【非特許文献】

【0025】

【非特許文献1】Pengら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007、17:1634~1640

20

【発明を実施するための形態】

【0026】

発明の説明

本発明は新規なオータキシン阻害剤を提供する目的を有する。

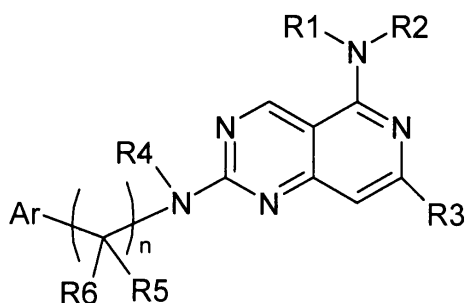
【0027】

本発明の目的は驚いたことに、式(I)によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供することによって一態様において解決される。

【0028】

30

【化1】



(I)

40

【0029】

[式中、

Arは、独立に、1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されていてもよい、アリールまたはヘテロアリールであり、

R1、R2は、互いに独立に、

(i)「水素、アルキル、(C₉~C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CF₃、-N₃、-NH₂、-NHX₁、-NX₂X₃、-NO₂、-OH、-OCF₃、-SH、-O-SO₃H、-OP(O)(OH)₂、-CHO、-COOH、-

50

$C(O)NH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-X_4$ 、 $-C(O)O-X_5$ 、 $-C(O)NH-X_6$ 、 $-C(O)NX_7X_8$ 、 $-O-X_9$ 、 $-O(-X_{10}-O)_a-H$ ($a=1, 2, 3, 4, 5$)、 $-O(-X_{11}-O)_b-X_{12}$ ($b=1, 2, 3, 4, 5$)、 $-OC(O)-X_{13}$ 、 $-OC(O)-O-X_{14}$ 、 $-OC(O)-NHX_{15}$ 、 $-O-C(O)-NX_{16}X_{17}$ 、 $-OP(O)(OX_{18})(OX_{19})$ 、 $-OSi(X_{20})(X_{21})(X_{22})$ 、 $-OS(O_2)-X_{23}$ 、 $-NHC(O)-NH_2$ 、 $-NHC(O)-X_{24}$ 、 $-NX_{25}C(O)-X_{26}$ 、 $-NH-C(O)-O-X_{27}$ 、 $-NH-C(O)-NH-X_{28}$ 、 $-NH-C(O)-NX_{29}X_{30}$ 、 $-NX_{31}-C(O)-O-X_{32}$ 、 $-NX_{33}-C(O)-NH-X_{34}$ 、 $-NX_{35}-C(O)-NX_{36}X_{37}$ 、 $-NHS(O_2)-X_{38}$ 、 $-NX_{39}S(O_2)-X_{40}$ 、 $-S-X_{41}$ 、 $-S(O)-X_{42}$ 、 $-S(O_2)-X_{43}$ 、 $-S(O_2)NH-X_{44}$ 、 $-S(O_2)NX_{45}X_{46}$ 、 $-S(O_2)O-X_{47}$ 、 $-P(O)(OX_{48})(OX_{49})$ 、 $-Si(X_{50})(X_{51})(X_{52})$ 、 $-C(NH)-NH_2$ 、 $-C(NX_{53})-NH_2$ 、 $-C(NH)-NHX_{54}$ 、 $-C(NH)-NX_{55}X_{56}$ 、 $-C(NX_{57})-NHX_{58}$ 、 $-C(NX_{59})-NX_{60}X_{61}$ 、 $-NH-C(O)-NH-O-X_{62}$ 、 $-NH-C(O)-NX_{63}-O-X_{64}$ 、 $-NX_{65}-C(O)-NX_{66}-O-X_{67}$ 、 $-N(-C(O)-NH-O-X_{68})_2$ 、 $-N(-C(O)-NX_{69}-O-X_{70})_2$ 、 $-N(-C(O)-NH-O-X_{71})(-C(O)-NX_{72}-O-X_{73})$ 、 $-C(S)-X_{74}$ 、 $-C(S)-O-X_{75}$ 、 $-C(S)-NH-X_{76}$ 、 $-C(S)-NX_{77}X_{78}$ 、 $-C(O)-NH-O-X_{79}$ 、 $-C(O)-NX_{80}-O-X_{81}$ 、 $-C(S)-NH-O-X_{82}$ 、 $-C(S)-NX_{83}-O-X_{84}$ 、 $-C(O)-NH-NH-X_{85}$ 、 $-C(O)-NH-NX_{86}X_{87}$ 、 $-C(O)-NX_{88}-NX_{89}X_{90}$ 、 $-C(S)-NH-NH-X_{91}$ 、 $-C(S)-NH-NX_{92}X_{93}$ 、 $-C(S)-NX_{94}-NX_{95}X_{96}$ 、 $-C(O)-C(O)-O-X_{97}$ 、 $-C(O)-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-C(O)-NHX_{98}$ 、 $-C(O)-C(O)-NX_{99}X_{100}$ 、 $-C(S)-C(O)-O-X_{101}$ 、 $-C(O)-C(S)-O-X_{102}$ 、 $-C(S)-C(S)-O-X_{103}$ 、 $-C(S)-C(O)-NH_2$ 、 $-C(S)-C(O)-NHX_{104}$ 、 $-C(S)-C(O)-NX_{105}X_{106}$ 、 $-C(S)-C(S)-NH_2$ 、 $-C(S)-C(S)-NHX_{107}$ 、 $-C(S)-C(S)-NX_{108}X_{109}$ 、 $-C(O)-C(S)-NH_2$ 、 $-C(O)-C(S)-NHX_{110}$ 、 $-C(O)-C(S)-NX_{111}X_{112}$ 」からなる群から選択され、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} 、 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{20} 、 X_{21} 、 X_{22} 、 X_{23} 、 X_{24} 、 X_{25} 、 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} 、 X_{29} 、 X_{30} 、 X_{31} 、 X_{32} 、 X_{33} 、 X_{34} 、 X_{35} 、 X_{36} 、 X_{37} 、 X_{38} 、 X_{39} 、 X_{40} 、 X_{41} 、 X_{42} 、 X_{43} 、 X_{44} 、 X_{45} 、 X_{46} 、 X_{47} 、 X_{48} 、 X_{49} 、 X_{50} 、 X_{51} 、 X_{52} 、 X_{53} 、 X_{54} 、 X_{55} 、 X_{56} 、 X_{57} 、 X_{58} 、 X_{59} 、 X_{60} 、 X_{61} 、 X_{62} 、 X_{63} 、 X_{64} 、 X_{65} 、 X_{66} 、 X_{67} 、 X_{68} 、 X_{69} 、 X_{70} 、 X_{71} 、 X_{72} 、 X_{73} 、 X_{74} 、 X_{75} 、 X_{76} 、 X_{77} 、 X_{78} 、 X_{79} 、 X_{80} 、 X_{81} 、 X_{82} 、 X_{83} 、 X_{84} 、 X_{85} 、 X_{86} 、 X_{87} 、 X_{88} 、 X_{89} 、 X_{90} 、 X_{91} 、 X_{92} 、 X_{93} 、 X_{94} 、 X_{95} 、 X_{96} 、 X_{97} 、 X_{98} 、 X_{99} 、 X_{100} 、 X_{101} 、 X_{102} 、 X_{103} 、 X_{104} 、 X_{105} 、 X_{106} 、 X_{107} 、 X_{108} 、 X_{109} 、 X_{110} 、 X_{111} 、 X_{112} は、互いに独立に、「アルキル、($C_9 \sim C_{30}$)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、代わりに、 X_7 、 X_8 および／または X_{16} 、 X_{17} および／または X_{29} 、 X_{30} および／または X_{36} 、 X_{37} および／または X_{45} 、 X_{46} および／または X_{55} 、 X_{56} および／または X_{60} 、 X_{61} および／または X_{77} 、 X_{78} および／または X_{86} 、 X_{87} および／または X_{89} 、 X_{90} および／または X_{92} 、 X_{93} および／または X_{95} 、 X_{96} および／または X_{99} 、 X_{100} および／または X_{105} 、 X_{10

10

20

30

40

50

6 および／または X108、X109 および／または X111、X112 は、それぞれ一緒になってまた「ヘテロシクリル」を形成することができ、

任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、

あるいは R1、R2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z で任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成することができ、

ただし、R1、R2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z で任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する場合、「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸 (4-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸 (3-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル (4-エチルカルボキシレート (ethyl carboxyate)-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル (3-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)」からなる群から選択されず、

R3 は、

(i) 「水素、アルキル、(C₉~C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CF₃、-NH₂、-NHX113、-NX114X115、-NO₂、-OH、-OCF₃、-SH、-CHO、-COOH、-C(O)NH₂、-SO₃H、-C(O)NH-X116、-C(O)NX117X118、-C(O)O-X119、-X120-OH、-X121-NHX122、-X123-NX124X125」からなる群から独立に選択され、

X113、X114、X115、X116、X117、X118、X119、X120、X121、X122、X123、X124、X125 は、互いに独立に、「アルキル、(C₉~C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、

任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、

R4 は、

(i) 「水素、アルキル、(C₉~C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-X126-NHX127、-X128-NX129X130」からなる群から独立に選択され、

X126、X127、X128、X129、X130 は、互いに独立に、「アルキル、(C₉~C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、

任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、

R5、R6 は、それぞれ互いに独立に、

(i) 「水素、アルキル、(C₉~C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、

任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてもよく、

Z は、

(i) 「水素、アルキル、(C₉~C₃₀) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル

10

20

30

40

50

アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘ
 テロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C$
 N 、 $-CF_3$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHX131$ 、 $-NX132X133$ 、 $-NO_2$ 、
 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-O-SO_3H$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-CHO$ 、 $-$
 $COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-X13$
 4 、 $-C(O)O-X135$ 、 $-C(O)NH-X136$ 、 $-C(O)NX137X13$
 8 、 $-O-X139$ 、 $-O(-X140-O)_a-H$ ($a=1, 2, 3, 4, 5$)、 $-O$
 $(-X141-O)_b-X142$ ($b=1, 2, 3, 4, 5$)、 $-OC(O)-X143$
 $-OC(O)-O-X144$ 、 $-OC(O)-NHX145$ 、 $-O-C(O)-NX1$
 $46X147$ 、 $-OP(O)(OX148)(OX149)$ 、 $-OSi(X150)(X$
 $151)(X152)$ 、 $-OS(O_2)-X153$ 、 $-NHC(O)-NH_2$ 、 $-NHC$
 $(O)-X154$ 、 $-NX155C(O)-X156$ 、 $-NH-C(O)-O-X157$
 $-NH-C(O)-NH-X158$ 、 $-NH-C(O)-NX159X160$ 、 $-NX$
 $161-C(O)-O-X162$ 、 $-NX163-C(O)-NH-X164$ 、 $-NX1$
 $65-C(O)-NX166X167$ 、 $-NHS(O_2)-X168$ 、 $-NX169S(O$
 $2)-X170$ 、 $-S-X171$ 、 $-S(O)-X172$ 、 $-S(O_2)-X173$ 、
 $-S(O_2)NH-X174$ 、 $-S(O_2)NX175X176$ 、 $-S(O_2)O-X1$
 77 、 $-P(O)(OX178)(OX179)$ 、 $-Si(X180)(X181)(X$
 $182)$ 、 $-C(NH)-NH_2$ 、 $-C(NX183)-NH_2$ 、 $-C(NH)-NHX$
 184 、 $-C(NH)-NX185X186$ 、 $-C(NX187)-NHX188$ 、 $-C$
 $(NX189)-NX190X191$ 、 $-NH-C(O)-NH-O-X192$ 、 $-NH$
 $-C(O)-NX193-O-X194$ 、 $-NX195-C(O)-NX196-O-X$
 197 、 $-N(-C(O)-NH-O-X198)_2$ 、 $-N(-C(O)-NX199-O$
 $-X200)_2$ 、 $-N(-C(O)-NH-O-X201)(-C(O)-NX202$
 $-O-X203)$ 、 $-C(S)-X204$ 、 $-C(S)-O-X205$ 、 $-C(S)-N$
 $H-X206$ 、 $-C(S)-NX207X208$ 、 $-C(O)-NH-O-X209$ 、 $-$
 $C(O)-NX210-O-X211$ 、 $-C(S)-NH-O-X212$ 、 $-C(S)-$
 $NX213-O-X214$ 、 $-C(O)-NH-NH-X215$ 、 $-C(O)-NH-N$
 $X216X217$ 、 $-C(O)-NX218-NX219X220$ 、 $-C(S)-NH-$
 $NH-X221$ 、 $-C(S)-NH-NX222X223$ 、 $-C(S)-NX224-N$
 $X225X226$ 、 $-C(O)-C(O)-O-X227$ 、 $-C(O)-C(O)-NH$
 2 、 $-C(O)-C(O)-NHX228$ 、 $-C(O)-C(O)-NX229X230$
 $-C(S)-C(O)-O-X231$ 、 $-C(O)-C(S)-O-X232$ 、 $-C(S)$
 $-C(S)-O-X233$ 、 $-C(S)-C(O)-NH_2$ 、 $-C(S)-C(O)-$
 $NHX234$ 、 $-C(S)-C(O)-NX235X236$ 、 $-C(S)-C(S)-$
 NH_2 、 $-C(S)-C(S)-NHX237$ 、 $-C(S)-C(S)-NX238X2$
 39 、 $-C(O)-C(S)-NH_2$ 、 $-C(O)-C(S)-NHX240$ 、 $-C(O)$
 $-C(S)-NX241X242$ 」からなる群から独立に選択され、
 $X131$ 、 $X132$ 、 $X133$ 、 $X134$ 、 $X135$ 、 $X136$ 、 $X137$ 、 $X138$ 、
 $X139$ 、 $X140$ 、 $X141$ 、 $X142$ 、 $X143$ 、 $X144$ 、 $X145$ 、 $X146$ 、
 $X147$ 、 $X148$ 、 $X149$ 、 $X150$ 、 $X151$ 、 $X152$ 、 $X153$ 、 $X154$ 、
 $X155$ 、 $X156$ 、 $X157$ 、 $X158$ 、 $X159$ 、 $X160$ 、 $X161$ 、 $X162$ 、
 $X163$ 、 $X164$ 、 $X165$ 、 $X166$ 、 $X167$ 、 $X168$ 、 $X169$ 、 $X170$ 、
 $X171$ 、 $X172$ 、 $X173$ 、 $X174$ 、 $X175$ 、 $X176$ 、 $X177$ 、 $X178$ 、
 $X179$ 、 $X180$ 、 $X181$ 、 $X182$ 、 $X183$ 、 $X184$ 、 $X185$ 、 $X186$ 、
 $X187$ 、 $X188$ 、 $X189$ 、 $X190$ 、 $X191$ 、 $X192$ 、 $X193$ 、 $X194$ 、
 $X195$ 、 $X196$ 、 $X197$ 、 $X198$ 、 $X199$ 、 $X200$ 、 $X201$ 、 $X202$ 、
 $X203$ 、 $X204$ 、 $X205$ 、 $X206$ 、 $X207$ 、 $X208$ 、 $X209$ 、 $X210$ 、
 $X211$ 、 $X212$ 、 $X213$ 、 $X214$ 、 $X215$ 、 $X216$ 、 $X217$ 、 $X218$ 、
 $X219$ 、 $X220$ 、 $X221$ 、 $X222$ 、 $X223$ 、 $X224$ 、 $X225$ 、 $X226$ 、

X 2 2 7、X 2 2 8、X 2 2 9、X 2 3 0、X 2 3 1、X 2 3 2、X 2 3 3、X 2 3 4、
 X 2 3 5、X 2 3 6、X 2 3 7、X 2 3 8、X 2 3 9、X 2 4 0、X 2 4 1、X 2 4 2 は
 、互いに独立に、「アルキル、(C₉～C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアル
 キルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル
 、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、代わりに、X 1
 3 7、X 1 3 8 および／または X 1 4 6、X 1 4 7 および／または X 1 5 9、X 1 6 0 お
 よび／または X 1 6 6、X 1 6 7 および／または X 1 7 5、X 1 7 6 および／または X 1
 8 5、X 1 8 6 および／または X 1 9 0、X 1 9 1 および／または X 2 0 7、X 2 0 8 お
 よび／または X 2 1 6、X 2 1 7 および／または X 2 1 9、X 2 2 0 および／または X 2
 2 2、X 2 2 3 および／または X 2 2 5、X 2 2 6 および／または X 2 2 9、X 2 3 0 お
 よび／または X 2 3 5、X 2 3 6 および／または X 2 3 8、X 2 3 9 および／または X 2
 4 1、X 2 4 2 は、それぞれ一緒になってまた「ヘテロシクリル」を形成することができ
 、
 n は、0、1、2 である】。

【0030】

好ましい実施形態において、
 R 1、R 2 が、互いに独立に、
 (i) 「水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテ
 ロシクリル、ヘテロシクリルアルキル」からなる群から選択され、
 任意選択で置換基の群 (i) の上記の置換基は、互いに独立に、「-F、-C 1、-C N
 、-O-X 2 4 3、-C (O)-X 2 4 4、-C (O) O-X 2 4 5」からなる群から選
 択される 1 個または複数の同一または異なる置換基 Z でさらに置換されていてよく、
 X 2 4 3、X 2 4 4、X 2 4 5 は、互いに独立に、「アルキル、(C₉～C₃₀)アルキ
 ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキ
 ル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる
 群から選択され、
 あるいは R 1、R 2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、「-C O O H、
 -C (O) N H₂、ヘテロアリール、アルキル-C O O H、アルキル-N X 2 4 6 X 2 4
 7、アリール-ハロゲン、ヘテロシクリルアルキル-X 2 4 8、-C (O)-X 2 4 9、
 -C (O)-アルキル-N H₂、-C (O)-アルキル-C N、-C (O)-アルキル-
 C (O)-X 2 5 0、-C (O)-アルキル-C (O)-N X 2 5 1 X 2 5 2、-C (O)
)-アルキル-O-アルキル-O-X 2 5 3、-C (O)-アルキル-O-C (O)-X
 2 5 4、-C (O)-アルキル-C (O) O-X 2 5 5、-C (O)-アルキル-N X 2
 5 6 X 2 5 7、-C (O)-ヘテロアリールアルキル、-C (O)-ヘテロアリールアル
 キル-X 2 5 8、-C (O)-ヘテロシクリル-X 2 5 9、-C (O)-ヘテロシクリル
 -X 2 6 0-OH、-C (O)-ヘテロシクリルアルキル(-N H₂) (=O)、-C (O)
) O-X 2 6 1、-C (O) O-アルキル-O-X 2 6 2、-C (O) O-ヘテロシク
 リルアルキル-X 2 6 3、-C (O) N X 2 6 4 X 2 6 5、-C (O) N H-X 2 6 6、
 -C (O) N H-アルキル-OH、-C (O) N H-アルキル-O-X 2 6 7、-C (O)
) N H-アルキル-C (O) O-X 2 6 8、-C (O) N H-アルキル-N X 2 6 9 X 2
 7 0、-C (O) N H-アリールアルキル(-ハロゲン) (-ハロゲン)、-C (O) N
 H-ヘテロアリール-X 2 7 1、-C (O) N (X 2 7 2-O-X 2 7 3) (X 2 7 4-O
 -X 2 7 5)、-S (O₂)-X 2 7 6、-S (O₂)-アルキル-S (O₂)-X 2
 7 7、-S (O₂)-ヘテロアリール-ハロゲン」からなる群から選択される 1 個または
 複数の同一または異なる置換基 Z で任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成
 することができ、

X 2 4 6、X 2 4 7、X 2 4 8、X 2 4 9、X 2 5 0、X 2 5 1、X 2 5 2、X 2 5 3、
 X 2 5 4、X 2 5 5、X 2 5 6、X 2 5 7、X 2 5 8、X 2 5 9、X 2 6 0、X 2 6 1、
 X 2 6 2、X 2 6 3、X 2 6 4、X 2 6 5、X 2 6 6、X 2 6 7、X 2 6 8、X 2 6 9、
 X 2 7 0、X 2 7 1、X 2 7 2、X 2 7 3、X 2 7 4、X 2 7 5、X 2 7 6、X 2 7 7 は

、互いに独立に、「アルキル、(C₉～C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択され、代わりに、X₂₄₆、X₂₄₇および／またはX₂₅₁、X₂₅₂および／またはX₂₅₆、X₂₅₇および／またはX₂₆₄、X₂₆₅および／またはX₂₆₉、X₂₇₀は、それぞれ一緒になってまた「ヘテロシクリル」を形成することができ、

ただし、R₁、R₂が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する場合、「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸(4-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸(3-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)、4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル(4-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル(3-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル)」からなる群から選択されない、式(I)によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

【0031】

さらなる好ましい実施形態において、

R₁、R₂が、互いに独立に、

(i)「水素、プロピル、イソブチル、フェニル、ベンジル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ピリジニルメチル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルプロピル、ピロリジニルプロピル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル」からなる群から選択され、任意選択で置換基の群(i)の上記の置換基は、互いに独立に、「-F、-Cl、-CN、メチル、メトキシ、エトキシ、メチルカルボニル、メチルカルボキシレート(methylcarboxyate)-イル(カルボン酸(carboxylic acid)メチルエステル)、イソプロポキシ」からなる群から選択される1個または複数の同一または異なる置換基Zでさらに置換されていてもよく、

あるいはR₁、R₂は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、「水素、-COOH、フルオロフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、メチルーピペリジニル-メチル、N,N-ジメチルーオキソブチルアミド、アミノブタノン-イル、カルボキシ-メチル、ピリジニル-エチルーアミノ-イル、ピリジニル-プロピルーアミノ-イル、メチルーカルボニル、シアノ-メチルーカルボニル、ブタノニル-カルボニル、メトキシ-エトキシ-メチルーカルボニル、ジメチルーアミノ-メチルーカルボニル、ジエチルーアミノ-エチルーカルボニル、フラニルーカルボニル、モルホリニル-カルボニル、ピリジニル-メチルーカルボニル、ピリジニル-エチルーカルボニル、メチルーピラゾリル-エチルーカルボニル、イミダゾリル-エチルーカルボニル、ピロリジニル-カルボニル、メチルーピペラジニル-カルボニル、エチルーピペラジニル-カルボニル、プロピルーピペラジニル-カルボニル、ピリジニル-ピペラジニル-カルボニル、アミノ-ピロリドン-メチルーカルボニル、ベンゾイミダゾリル-エチルーカルボニル、ヒドロキシ-エチルーピペラジニル-カルボニル、ピロリジニル-メチルーピロリジニル-カルボニル、ピリジニル-アセトアミド-イル、メチルーカルボン酸アミド-イル、カルボン酸メチルアミド-イル、カルボン酸ジメチルアミド-イル、カルボン酸ジエチルアミド-イル、カルボン酸ヒドロキシ-エチルアミド-イル、カルボン酸プロピルアミド-イル、カルボン酸イソプロピルアミド-イル、カルボン酸シクロプロピルアミド-イル、カルボン酸アリルアミド-イル、カルボン酸(フラニルメチル)-アミド-イル、カルボン酸ピリジニル-アミド-イル、カルボン酸(ピリジニルメチル)-アミド-イル、カルボン酸(ジメチルアミノエチル)-アミド-イル、カルボン酸(ジエチルアミノエチル)-アミド-イル、カルボン酸(ジエチルアミノプロピル)-アミド-イル、カルボン酸(メトキシ-エチル)-アミド-イル、カルボン酸(メトキシ-プロピル)-アミド-イル、カルボン酸(エトキシ-プロピル)-アミド-イル、カルボン酸(メチルーイソオキサゾリル)

ーアミドール、カルボン酸ビス（メトキシエチル）アミドール、カルボン酸（クロロ）（フルオロ）ベンジルアミドール、カルボン酸エチルエステル、カルボン酸メトキシプロピルエステル、カルボン酸エトキシプロピルエステル、カルボン酸ピリジニルメチルエステル、カルボン酸メチルピペリジニルメチルエステル、酢酸オキソエチルエステル、オキソプロピオン(propionic)酸エチルエステル、オキソペンタン酸メチルエステル、カルボニルアミノプロピオン酸エチルエステル、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチルスルホニル、チオフェニルスルホニル、ブロモピリジニルスルホニル」からなる群から選択される1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル」からなる群から選択される「ヘテロシクリル」を形成することができ、
 ただし、R1、R2が、それらが結合している窒素原子と一緒に、1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する場合、「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イルカルボン酸（4-カルボキシピペリジン-1-イル）、3-ピペリジン-1-イルカルボン酸（3-カルボキシピペリジン-1-イル）、4-ピペリジン-1-イルカルボン酸エチルエステル（4-エチルカルボキシレートピペリジン-1-イル）、3-ピペリジン-1-イルカルボン酸エチルエステル（3-エチルカルボキシレートピペリジン-1-イル）」からなる群から選択されない、式(I)および上記の実施形態によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

10

20

【0032】

またさらなる好ましい実施形態において、
 R3が、
 (i) 「水素、アルキル、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-X_{278}$ 、 $-C(O)NX_{279}X_{280}$ 、 $-C(O)O-X_{281}$ 、 $-X_{282}-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-X_{283}-NHX_{284}$ 、 $-CH_2-NHX_{285}$ 、 $-X_{286}-NX_{287}X_{288}$ 、 $-CH_2-NX_{289}X_{290}$ 」からなる群から独立に選択され、
 X_{278} 、 X_{279} 、 X_{280} 、 X_{281} 、 X_{282} 、 X_{283} 、 X_{284} 、 X_{285} 、 X_{286} 、 X_{287} 、 X_{288} 、 X_{289} 、 X_{290} は、互いに独立に、「アルキル、(C₉~C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択される、式(I)および上記の実施形態によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

30

【0033】

別の好ましい実施形態において、
 R4が、
 (i) 「水素、アルキル、メチル、 $-X_{291}-NHX_{292}$ 、 $-X_{293}-NX_{294}X_{295}$ 」からなる群から独立に選択され、
 X_{291} 、 X_{292} 、 X_{293} 、 X_{294} 、 X_{295} は、互いに独立に、「アルキル、(C₉~C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択される、式(I)および上記の実施形態によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

40

【0034】

さらに別の好ましい実施形態において、
 R5、R6が、互いに独立に、
 (i) 「水素、アルキル、メチル」からなる群から選択される、式(I)および上記の実

50

施形態によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

【0035】

さらに別の好ましい実施形態において、
nが、1である、式(I)および上記の実施形態によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

【0036】

さらに別の好ましい実施形態において、
Arが、

(i) 「フェニル、ピリジニル」からなる群から独立に選択され、
任意選択で置換基の群(i)の上記の置換基は、互いに独立に、「ハロゲン、-F、-Cl、アルキル、メチル、-O-X₂₉₆、メトキシ」からなる群から選択される1個または複数の同一または異なる置換基Zでさらに置換されていてもよく、
X₂₉₆は、互いに独立に、「アルキル、(C₉~C₃₀)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル」からなる群から選択される、式(I)および上記の実施形態によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

【0037】

さらなる好ましい実施形態において、

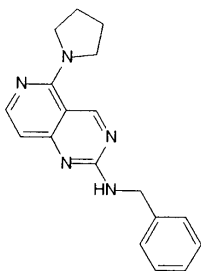
【0038】

10

20

【表 1 - 1】

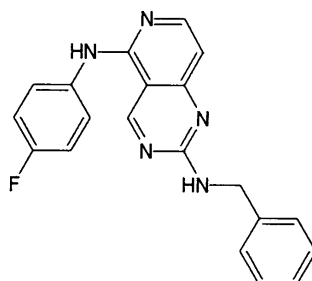
化合物 1



ベンジル- (5-ピロリジン-1
-イル-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2-イル)-アミン

10

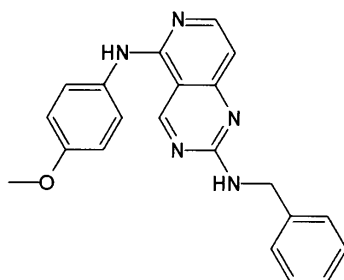
化合物 2



N2-ベンジル-N5-(4-フ
ルオロフェニル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

20

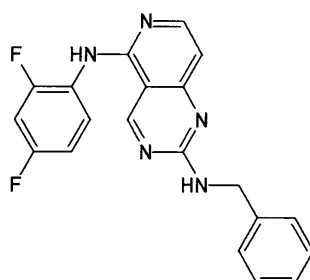
化合物 3



N2-ベンジル-N5-(4-メ
トキシフェニル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

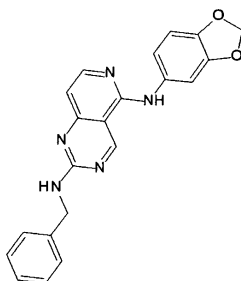
30

化合物 4



N2-ベンジル-N5-(2, 4
-ジフルオロフェニル)-ピ
リド[4, 3-d]ピリミジン-2, 5
-ジアミン

化合物 5

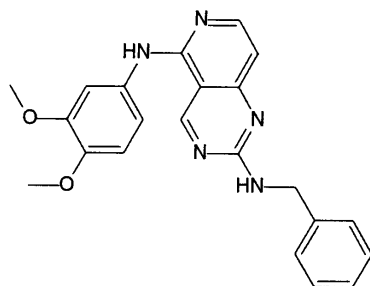


N5-ベンゾ[1, 3]ジオキソ
ル-5-イル-N2-ベンジル
-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-
2, 5-ジアミン

40

【表 1 - 2】

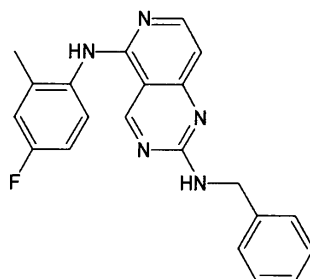
化合物 6



N2-ベンジル-N5-(3, 4
-ジメキシーフェニル)-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2, 5
-ジアミン

10

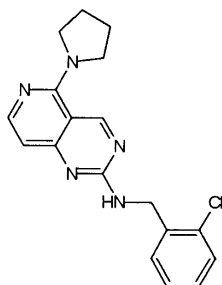
化合物 7



N2-ベンジル-N5-(4-フ
ルオロ-2-メチルフェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-2, 5-ジアミン

20

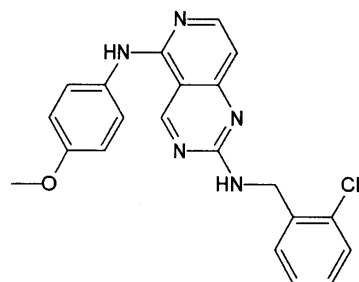
化合物 8



(2-クロロベンジル)-(5
-ピロリジン-1-イル)-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル-アミン

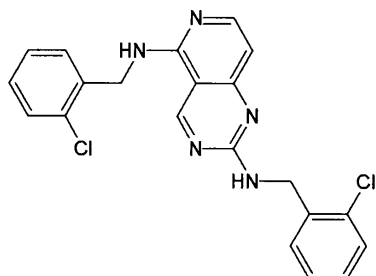
30

化合物 9



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(4-メキシーフェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-2, 5-ジアミン

化合物 10

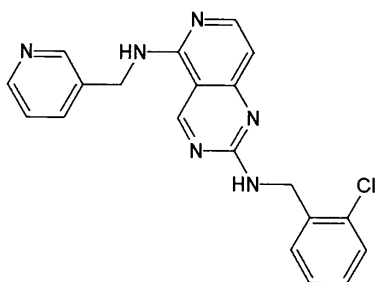


N2, N5-ビス-(2-クロロ
ベンジル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

40

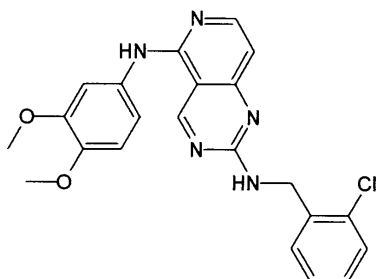
【表 1 - 3】

化合物 11



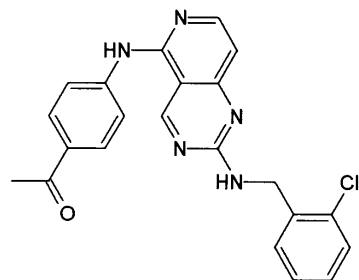
N2-(2-(クロロベンジル)
-N5-ピリジン-3-イルメ
チル-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

化合物 12



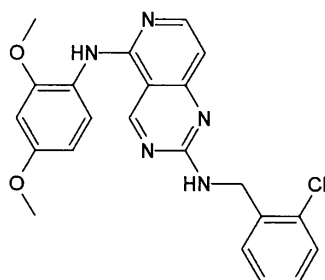
N2-(2-(クロロベンジル)
-N5-(3, 4-ジメキシフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 13



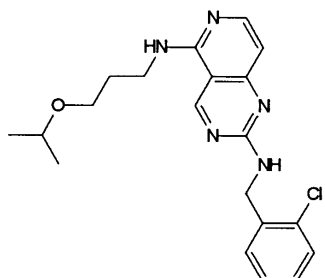
1-[4-[2-(2-(クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イルアミノ]
-フェニル]-エタノン

化合物 14



N2-(2-(クロロベンジル)
-N5-(2, 4-ジメキシフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

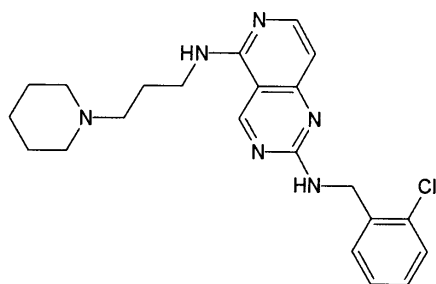
化合物 15



N2-(2-(クロロベンジル)
-N5-(3-イソプロポキシ
プロピル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

【表 1 - 4】

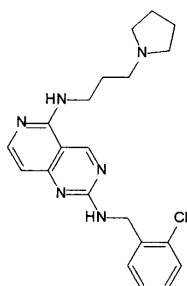
化合物 16



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3-ピペリジン-1-
イルプロピル)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2, 5-ジアミ
ン

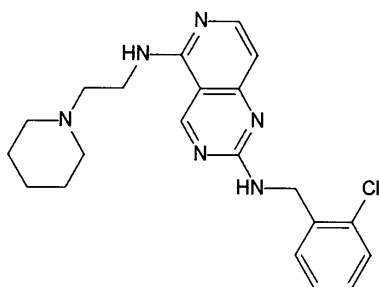
10

化合物 17



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3-ピロリジン-1-
イルプロピル)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2, 5-ジアミ
ン

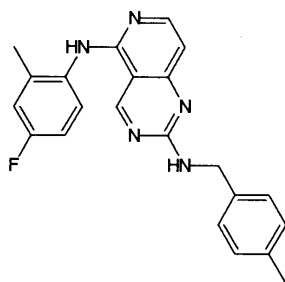
化合物 18



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピペリジン-1-
イルエチル)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2, 5-ジアミ
ン

20

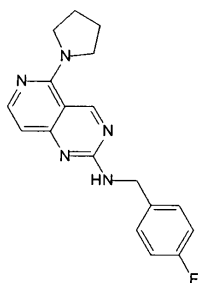
化合物 19



N5-(4-フルオロ-2-メチ
ルフェニル)-N2-(4-メ
チルベンジル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

30

化合物 20

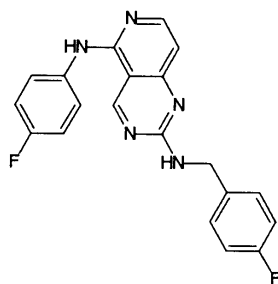


(4-フルオロベンジル)-
(5-ピロリジン-1-イル-ピ
リド[4, 3-d]ピリミジン-2-
イル)-アミン

40

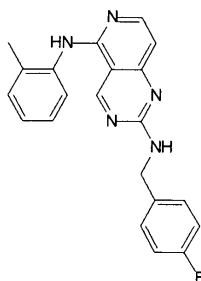
【表 1 - 5】

化合物 21



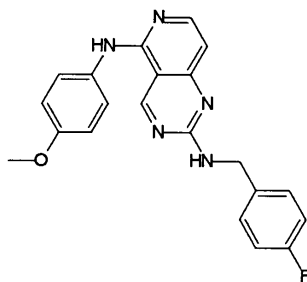
N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-(4-フルオロフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 22



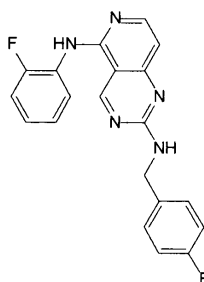
N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-オトリル-ピリド
[4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
ジアミン

化合物 23



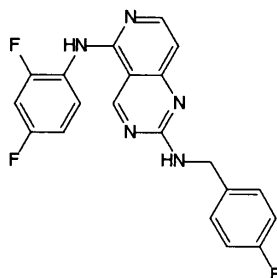
N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-(4-メキシーフェ
ニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 24



N2-(4-フルオロベンジ
ル)-N5-(2-フルオロフ
エニル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

化合物 25



N5-(2, 4-ジフルオロフ
エニル)-N2-(4-フルオロ
ベンジル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

【 0 0 4 3 】

10

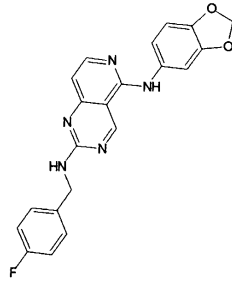
20

30

40

【表 1 - 6】

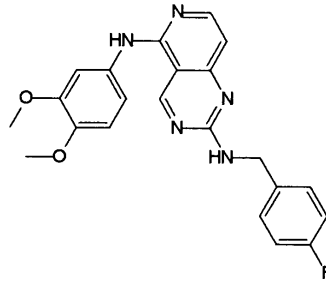
化合物 26



N5-ベンゾ[1, 3]ジオキサ
 ル-5-イル-N2-(4-フ
 ルオロベンジル)-ピリ
 ド
 [4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
 ジアミン

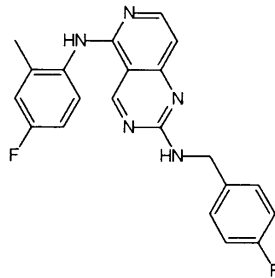
10

化合物 27



N5-(3, 4-ジメトキシフェ
 ニル)-N2-(4-フルオロ
 ベンジル)-ピリド[4, 3-d]ピ
 リミジン-2, 5-ジアミン

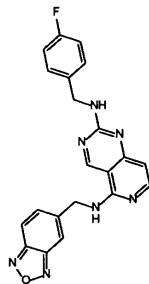
化合物 28



N2-(4-フルオロベンジ
 ル)-N5-(4-フルオロ-2
 -メチルフェニル)-ピリ
 ド
 [4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
 ジアミン

20

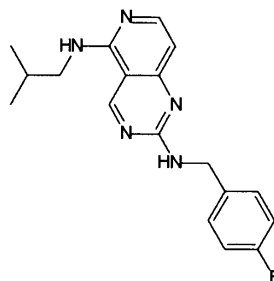
化合物 29



N5-ベンゾ[1, 2, 5]オキサ
 ジアゾール-5-イルメチル
 -N2-(4-フルオロベン
 ジル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
 ミジン-2, 5-ジアミン

30

化合物 30



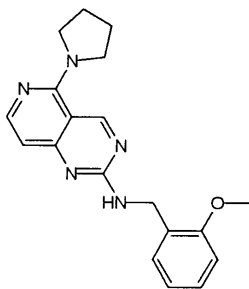
N2-(4-フルオロベンジ
 ル)-N5-イソプロチル-ピリ
 ド
 [4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
 ジアミン

40

【 0 0 4 4 】

【表 1 - 7】

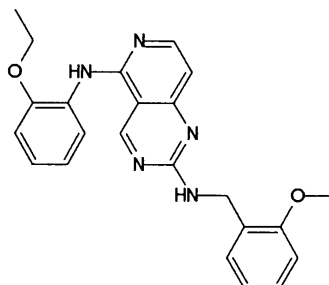
化合物 31



(2-メキシ-ベンジル)-(5-
-ピロリジン-1-イル-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル)-アミン

10

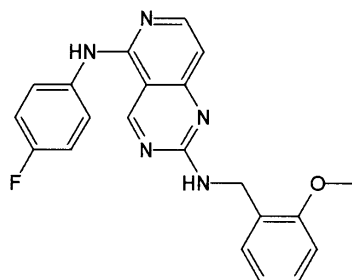
化合物 32



N5-(2-エトキシ-フェニ
ル)-N2-(2-メキシ-ベ
ンジル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

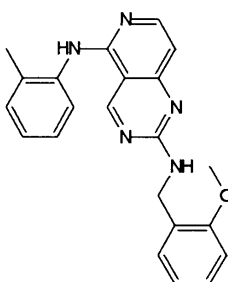
20

化合物 33



N5-(4-フルオロ-フェニ
ル)-N2-(2-メキシ-ベ
ンジル)-ピリド[4, 3-d]ピリ
ミジン-2, 5-ジアミン

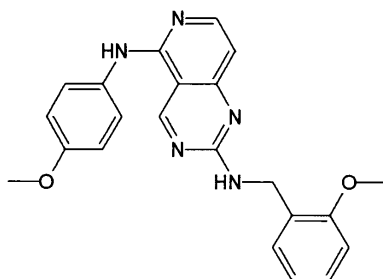
化合物 34



N2-(2-メキシ-ベンジ
ル)-N5-オトリル-ピリド
[4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
ジアミン

30

化合物 35

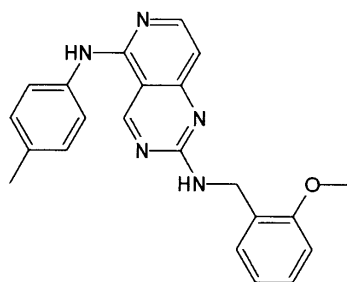


N2-(2-メキシ-ベンジ
ル)-N5-(4-メキシ-フェ
ニル)-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

40

【表 1 - 8】

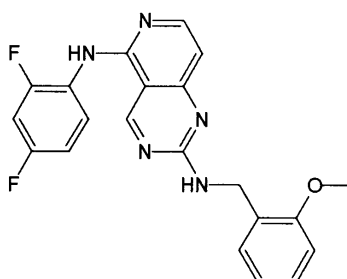
化合物 36



N2-(2-メキシ-ベンジ
ル)-N5-p-トリル-ピリ
ド
[4, 3-d]ピリミジン-2, 5-
ジアミン

10

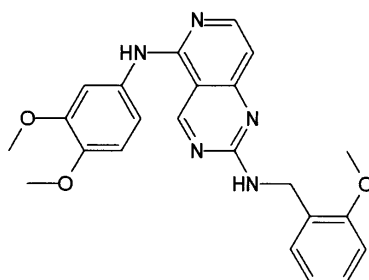
化合物 37



N5-(2, 4-ジフルオロフ
エニル)-N2-(2-メキシ
-ベンジル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

20

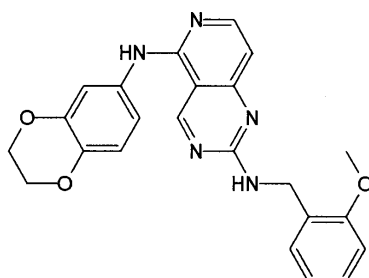
化合物 38



N5-(3, 4-ジメキシフェ
ニル)-N2-(2-メキシ
-ベンジル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

30

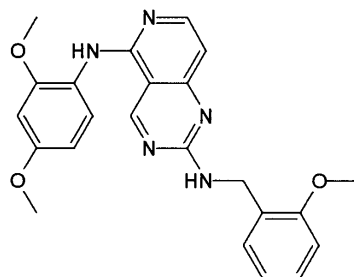
化合物 39



N5-(2, 3-ジヒドロベンゾ
[1, 4]ジオキシ-6-イル)
-N2-(2-メキシ-ベンジ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

40

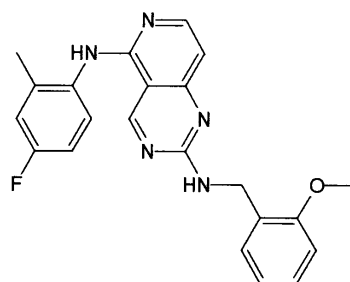
化合物 40



N5-(2, 4-ジメキシフェ
ニル)-N2-(2-メキシ
-ベンジル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

【表 1 - 9】

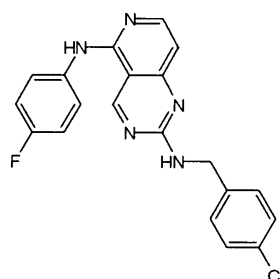
化合物 41



N5-(4-フルオロ-2-メチ
ルフェニル)-N2-(2-メ
トキシベンジル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

10

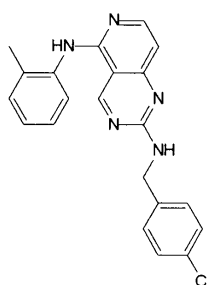
化合物 42



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(4-フルオロフェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

20

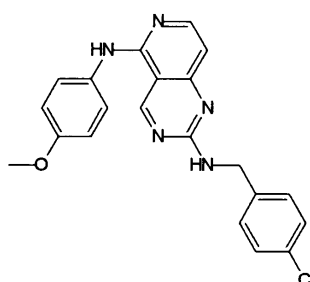
化合物 43



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-オトリル-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2, 5-ジア
ミン

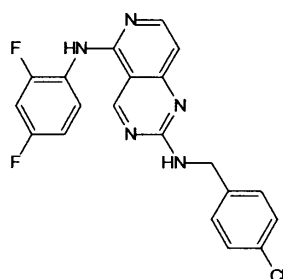
30

化合物 44



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(4-メキシフェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-2, 5-ジアミン

化合物 45

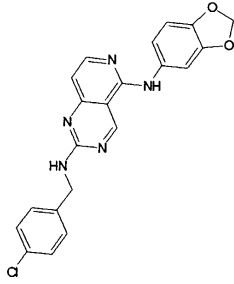


N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(2, 4-ジフルオロ
フェニル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2, 5-ジアミン

40

【表 1 - 1 0】

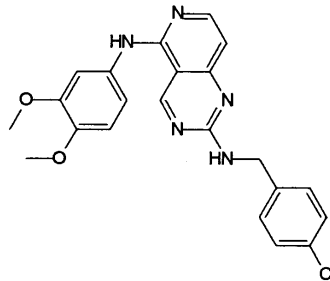
化合物 46



N5-ベンゾ[1,3]ジオキソ
ル-5-イル-N2-(4-クロ
ロベンジル)-ピリド[4,3-
d]ピリミジン-2,5-ジアミン

10

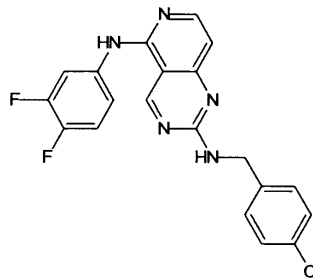
化合物 47



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(3,4-ジメトキシフ
エニル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

20

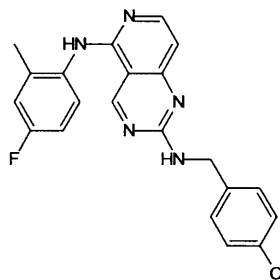
化合物 48



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(3,4-ジフルオロ
フェニル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

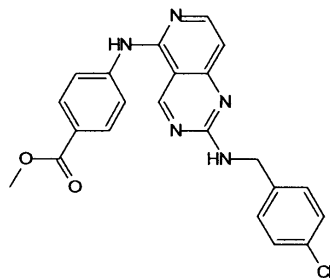
30

化合物 49



N2-(4-クロロベンジル)
-N5-(4-フルオロ-2-メ
チルフェニル)-ピリド[4,3
-d]ピリミジン-2,5-ジア
ミン

化合物 50



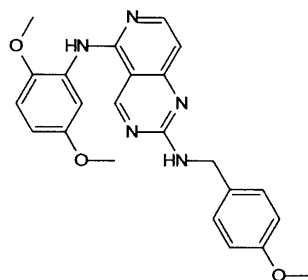
4-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-5-イルアミノ]-安
息香酸メチルエステル

40

【 0 0 4 8】

【表 1 - 1 1】

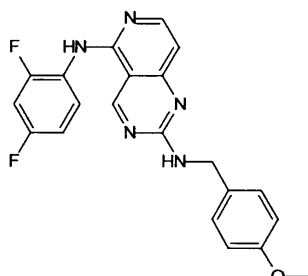
化合物 51



N5-(2,5-ジメキシーフェ
ニル)-N2-(4-メキシ
ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

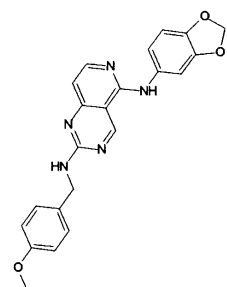
10

化合物 52



N5-(2,4-ジフルオローフ
ェニル)-N2-(4-メキシ
ベンジル)-ピリド[4,3-
d]ピリミジン-2,5-ジアミン

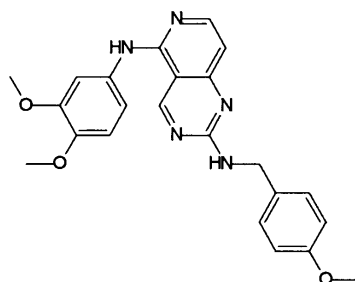
化合物 53



N5-ベンゾ[1,3]ジオキソ
ール-5-イル-N2-(4-メ
キシベンジル)-ピリド[4,3
-d]ピリミジン-2,5-ジア
ミン

20

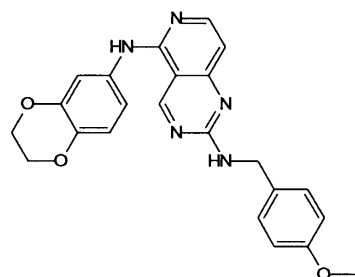
化合物 54



N5-(3,4-ジメキシーフェ
ニル)-N2-(4-メキシ
ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

30

化合物 55



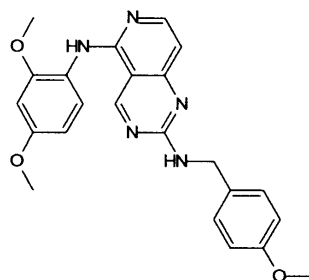
N5-(2,3-ジヒドロベンゾ
[1,4]ジオキシノ-6-イル)
-N2-(4-メキシベンジ
ル)-ピリド[4,3-d]ピリミ
ジン-2,5-ジアミン

40

【0049】

【表 1 - 1 2】

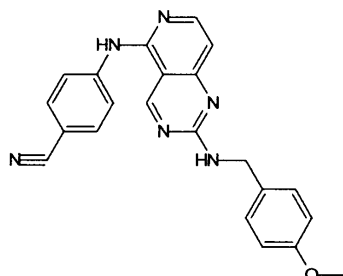
化合物 56



N5-(2,4-ジメキシーフェ
ニル)-N2-(4-メキシー
ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピ
リミジン-2,5-ジアミン

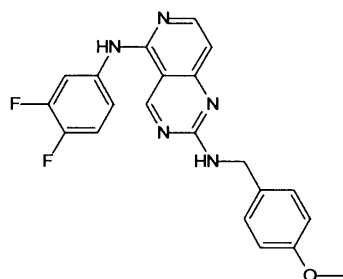
10

化合物 57



4-[2-(4-メキシーベン
ジリアミノ)-ピリド[4,3-d]
ピリミジン-5-イルアミノ]-
ベンゾニトリル

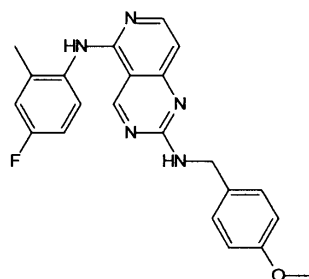
化合物 58



N5-(3,4-ジフルオロフ
ェニル)-N2-(4-メキシ
ーベンジル)-ピリド[4,3-
d]ピリミジン-2,5-ジアミン

20

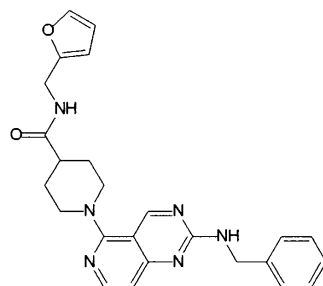
化合物 59



N5-(4-フルオロ-2-メチ
ルフェニル)-N2-(4-メ
トキシベンジル)-ピリド[4,
3-d]ピリミジン-2,5-ジア
ミン

30

化合物 60



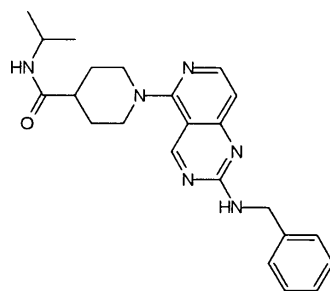
1-(2-ベンジリアミノ-ピリ
ド[4,3-d]ピリミジン-5-イ
ル)-ピペリジン-4-カルボ
ン酸(フラン-2-イルメチル)
-アミド

40

【0050】

【表 1 - 1 3】

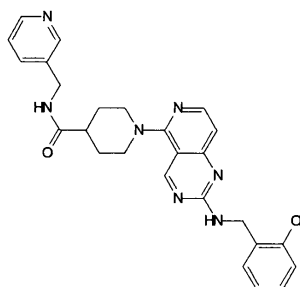
化合物 61



1-(2-(2-ベンジルアミノ)ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-5-イ
ル)-ピペリジン-4-カルボ
ン酸イソプロピルアミド

10

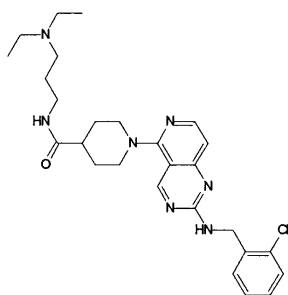
化合物 62



1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-4-カルボ]酸ピリジン
-3-イルメチル)-アミド

20

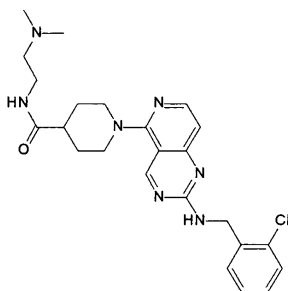
化合物 63



1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-4-カルボ]酸3-ジエ
チルアミノプロピル)-アミド

30

化合物 64



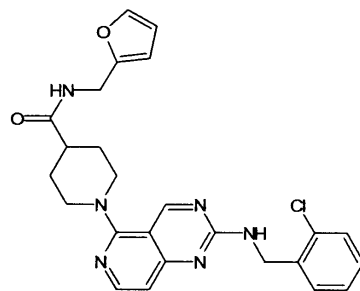
1-[2-(2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル)-ピペリジ
ン-4-カルボ]酸(2-ジメチ
ルアミノエチル)-アミド

【 0 0 5 1】

40

【表 1 - 1 4】

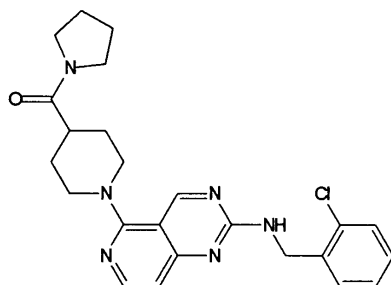
化合物 65



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸フラン-2
-イルメチル)-アミド

10

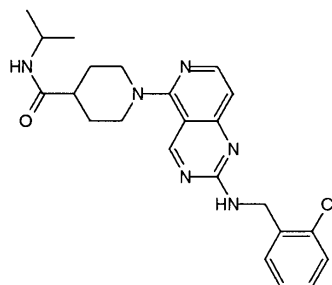
化合物 66



{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル}-ピロリジン-1
-イルメタン

20

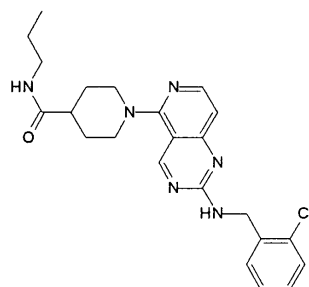
化合物 67



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸イノプロピ
ルアミド

30

化合物 68



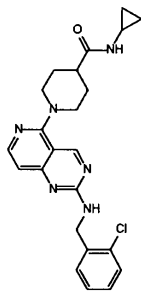
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸プロピルア
ミド

【 0 0 5 2】

40

【表 1 - 1 5】

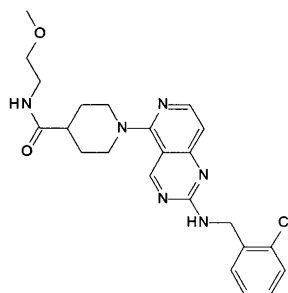
化合物 69



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸シクロプロ
ピルアミド

10

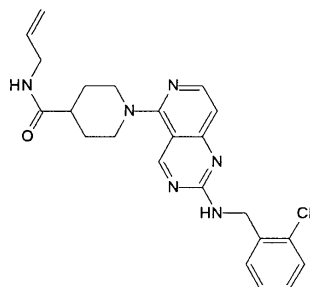
化合物 70



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸2-メキ
シーエチル-アミド

20

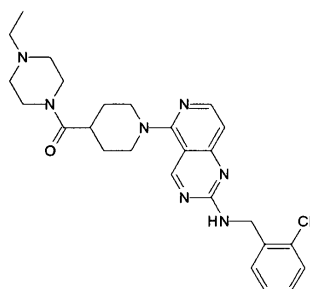
化合物 71



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸アリルアミ
ド

30

化合物 72



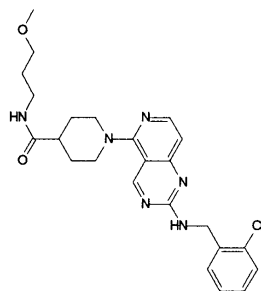
{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル}-(4-エチル
-ピペラジシン-1-イル)-メ
タン

【 0 0 5 3】

40

【表 1 - 1 6】

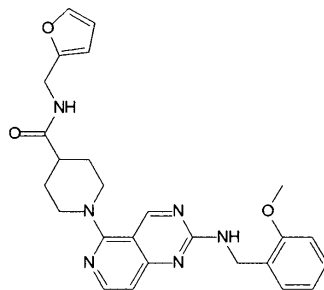
化合物 73



1-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)-ピリ
リミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-カルボン酸3-メキ
シープロピル)-アミド

10

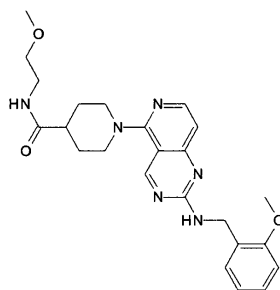
化合物 74



1-[2-(2-メキシベン
ジリアミノ)-ピリ
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-カルボン酸フラン
-2-イルメチル)-アミド

20

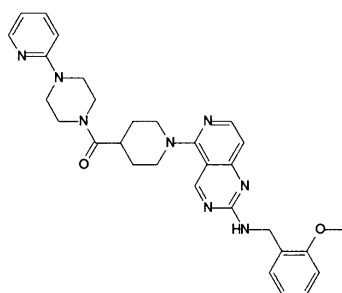
化合物 75



1-[2-(2-メキシベン
ジリアミノ)-ピリ
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-カルボン酸2-メ
キシエチル)-アミド

30

化合物 76



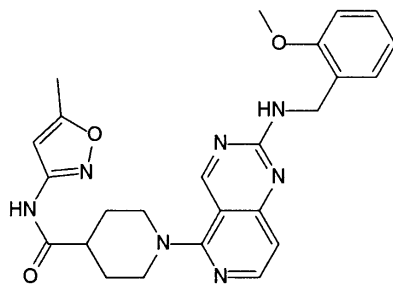
{1-[2-(2-メキシベン
ジリアミノ)-ピリ
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-イル)-(4-ピリ
ジン-2-イル)-ピペラジン-1
-イル)-メタン

【 0 0 5 4】

40

【表 1 - 1 7】

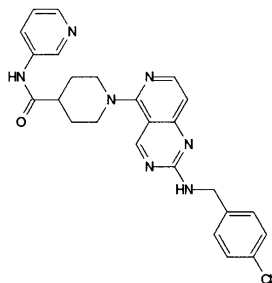
化合物 77



1-[2-(2-メキシベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-4-カルボキ酸5-メチ
ルーイノキサゾール-3-
イル)-アミド

10

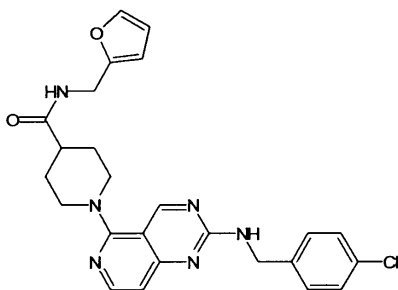
化合物 78



1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキ酸ピリジン
3-イルアミド

20

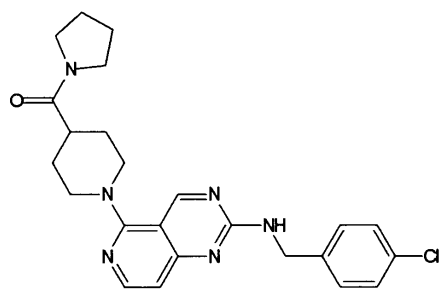
化合物 79



1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキ酸フラン-2
-イルメチル)-アミド

30

化合物 80



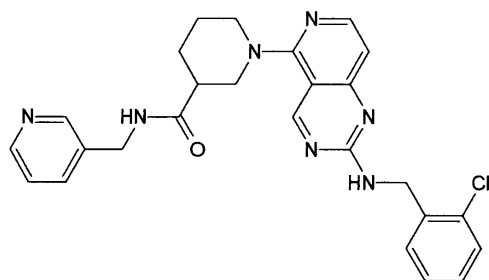
{1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル]-ピロリジン-1
-イルメタン

【 0 0 5 5】

40

【表 1 - 1 8】

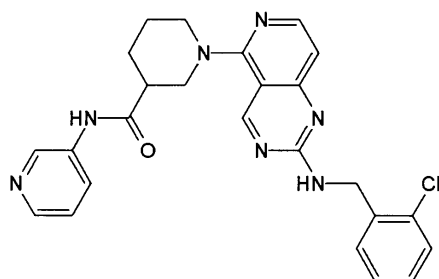
化合物 81



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸ベンジ
ル-3-イルメチル)-アミド

10

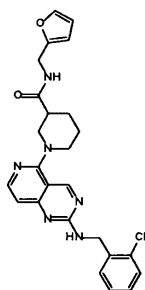
化合物 82



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸ベンジ
ル-3-イルアミド

20

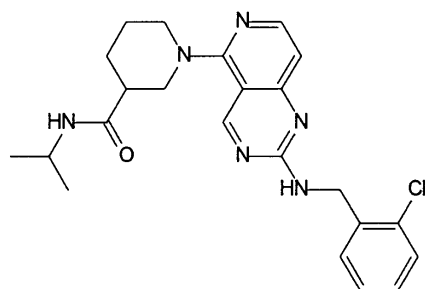
化合物 83



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸フラン-2
-イルメチル)-アミド

30

化合物 84



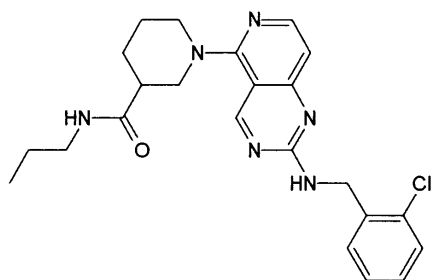
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸イソプロ
ピルアミド

【 0 0 5 6 】

40

【表 1 - 1 9】

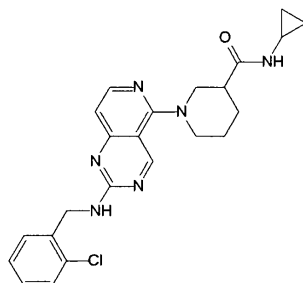
化合物 85



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸プロピル
アミド

10

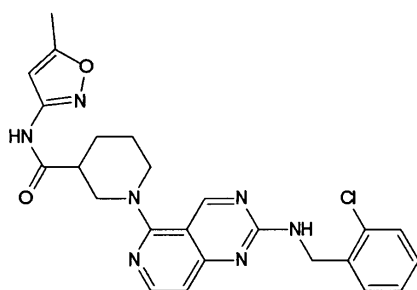
化合物 86



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸シクロプロ
ピルアミド

20

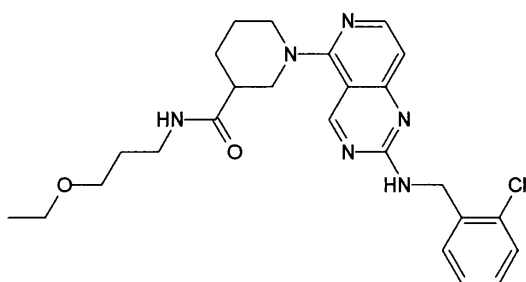
化合物 87



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸5-メチ
ル-イノキサノール-3-
イル)-アミド

30

化合物 88



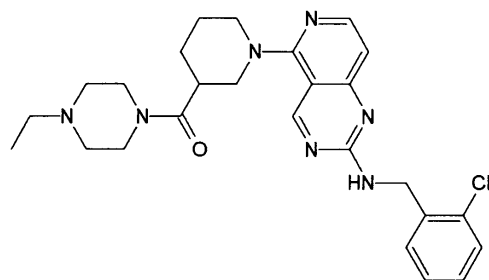
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸(3-エトキ
シプロピル)-アミド

【 0 0 5 7 】

40

【表 1 - 2 0】

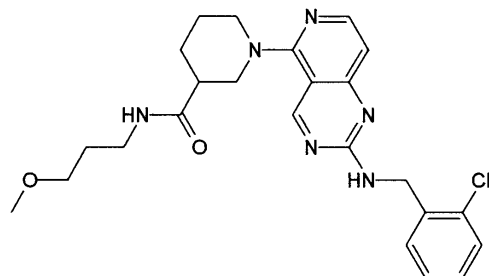
化合物 89



{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-イル}-(4-エチル
-ピペラジン-1-イル)-メ
タン

10

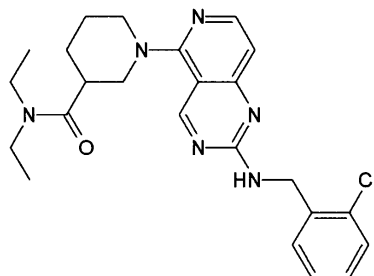
化合物 90



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボ~~ン~~酸3-メキ
シープロピル)-アミド

20

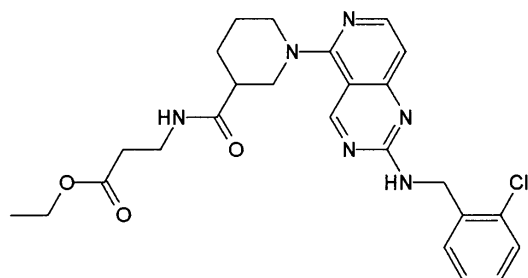
化合物 91



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボ~~ン~~酸ジエチルア
ミド

30

化合物 92



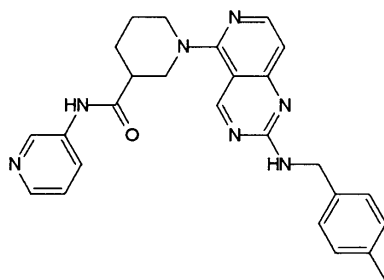
3-({1-[2-(2-クロロ
ベンジルアミノ)-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-5-イル]-
ピペリジン-3-カルボニル
-アミノ)-プロピ~~ン~~酸エチ
ルエステル

【 0 0 5 8】

40

【表 1 - 2 1】

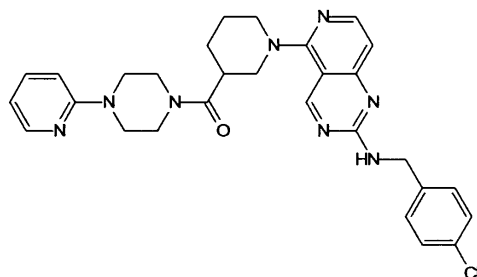
化合物 93



1-[2-(4-メチルベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-カルボン酸ピリジン
3-イルアミド

10

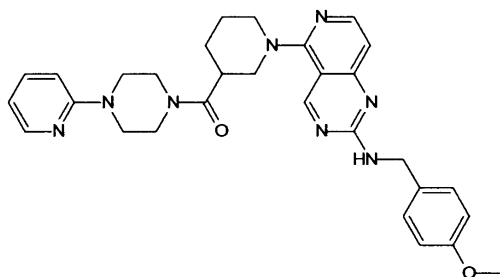
化合物 94



{1-[2-(4-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-イル}-(4-ピリジン
-2-イル)-ピペラジン-1-
イル)-メタノール

20

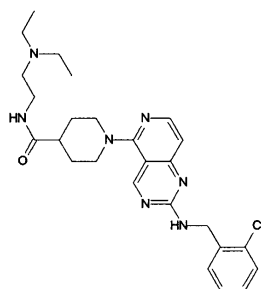
化合物 95



{1-[2-(4-メキシベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]
ピリミジン-5-イル]-ピペリ
ジン-3-イル}-(4-ピリジ
ン-2-イル)-ピペラジン-1
-イル)-メタノール

30

化合物 96



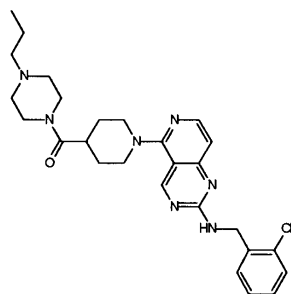
1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸(2-ジエ
チルアミノ-エチル)-アミド

【 0 0 5 9】

40

【表 1 - 2 2】

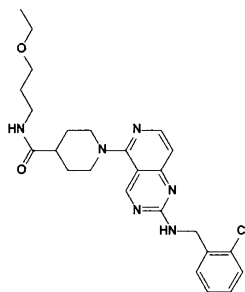
化合物 97



{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル)-(4-プロピル
-ピペラジン-1-イル)-メ
タン

10

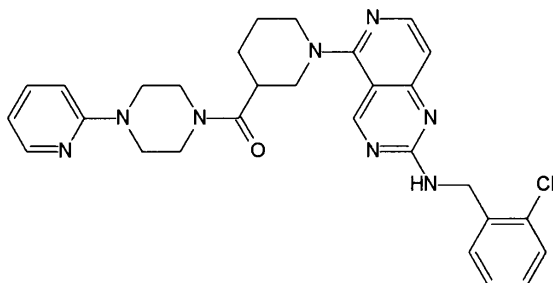
化合物 98



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシル(3-エトキ
シ-プロピル)-アミド

20

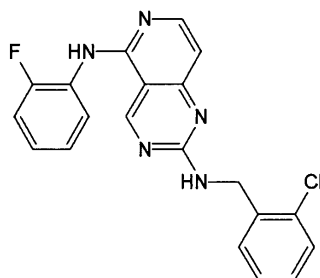
化合物 99



{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-3-イル)-(4-ピリジン
-2-イル)-ピペラジン-1-
イル)-メタン

30

化合物 100



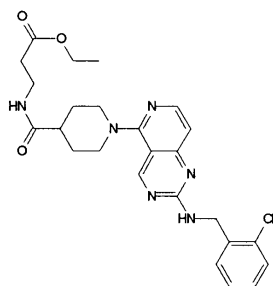
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-フルオロフェニ
ル)-ピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-2, 5-ジアミン

【 0 0 6 0 】

40

【表 1 - 2 3】

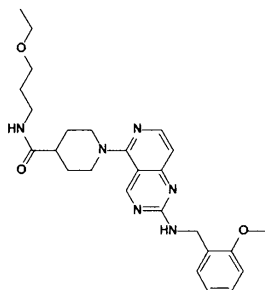
化合物 101



3-([1-[2-(2-クロロベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル]アミノ)プロピオン酸エチルエステル

10

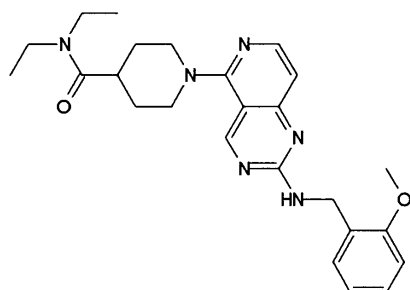
化合物 102



1-[2-(2-メキシベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル酸3-エトキシプロピル]アミド

20

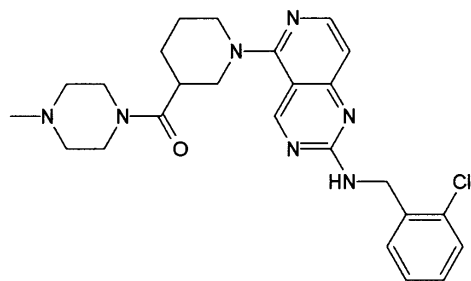
化合物 103



1-[2-(2-メキシベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリジン-5-イル]ピペリジン-4-カルボニル酸エチルアミド

30

化合物 104



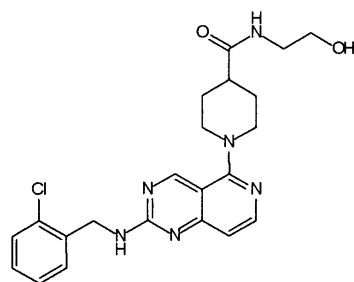
[1-[2-(2-クロロベンジルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリジン-5-イル]ピペリジン-3-イル]-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタン

【0 0 6 1】

40

【表 1 - 2 4】

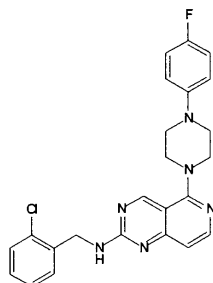
化合物 105



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸(2-ヒドロ
キシエチル)-アミド

10

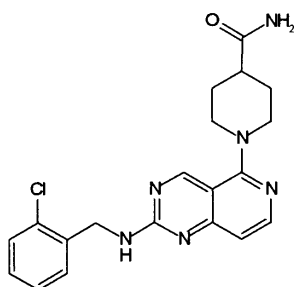
化合物 106



(2-クロロベンジル)-[5
-[4-(4-フルオロフェニ
ル)-ピペラジン-1-イル]
-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-
2-イル]-アミン

20

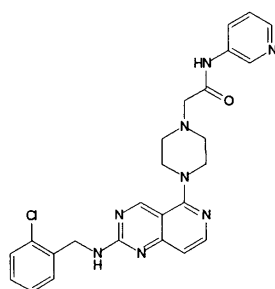
化合物 107



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸アミド

30

化合物 108



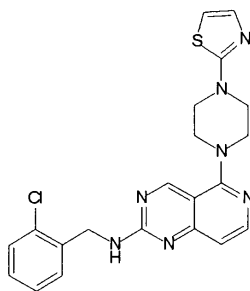
2-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-N-ピリ
ジン-3-イル-アセトアミド

【 0 0 6 2 】

40

【表 1 - 2 5】

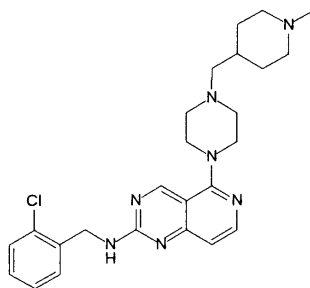
化合物 109



(2-クロロベンジル)-[5
- (4-チアゾール-2-イル
-ピペラジーン-1-イル)-ピ
リド[4, 3-d]ピリミジン-2-
イル]-アミン

10

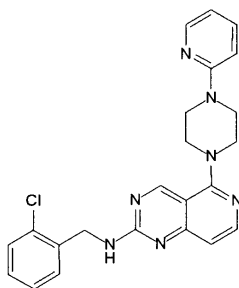
化合物 110



(2-クロロベンジル)-[5
- [4-(1-メチルピペリジ
ン-4-イルメチル)-ピペラ
ジーン-1-イル]-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2-イル]-
アミン

20

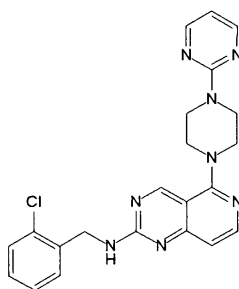
化合物 111



(2-クロロベンジル)-[5
- (4-ピリジン-2-イル-
ピペラジーン-1-イル)-ピリド
[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル]-アミン

30

化合物 112



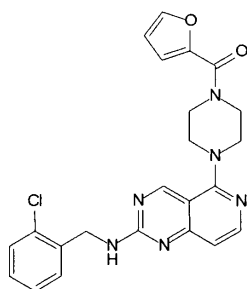
(2-クロロベンジル)-[5
- (4-ピリミジン-2-イル-
ピペラジーン-1-イル)-ピリド
[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル]-アミン

【 0 0 6 3】

40

【表 1 - 2 6】

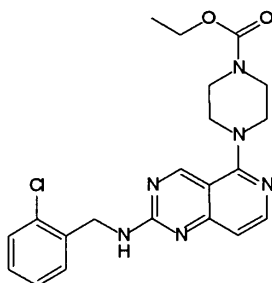
化合物 113



{4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-イル}-ブタン-2-
イルメタン

10

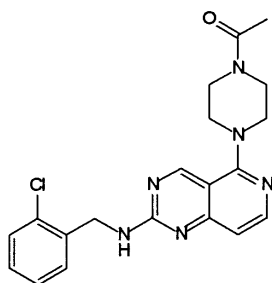
化合物 114



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボン酸エチルエ
ステル

20

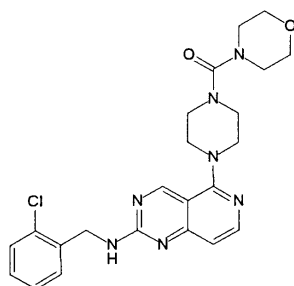
化合物 115



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-エタン
オン

30

化合物 116



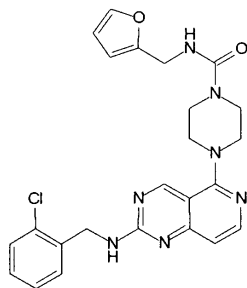
{4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-イル}-モルホリン-
4-イルメタン

【 0 0 6 4】

40

【表 1 - 2 7】

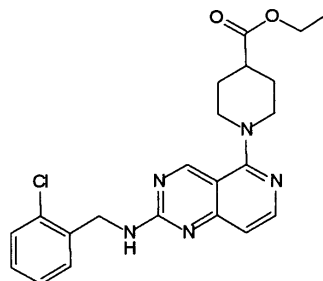
化合物 117



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボン酸(フラン-2
-イルメチル)-アミド

10

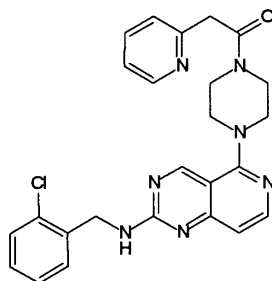
化合物 118



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボン酸エチルエス
テル

20

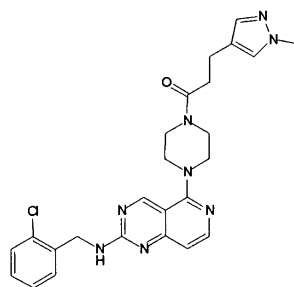
化合物 119



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-2-ピリジ
ン-2-イル-エタン

30

化合物 120



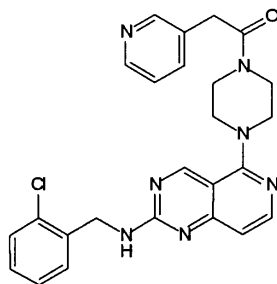
1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-3-(1-
メチル-1H-ピラノール-4
-イル)-プロパン-1-オン

【 0 0 6 5】

40

【表 1 - 2 8】

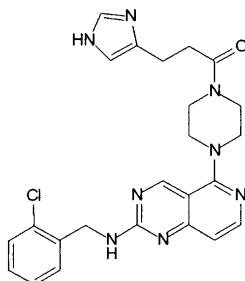
化合物 121



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-2-ピリジ
ン-3-イル-エタン
ン

10

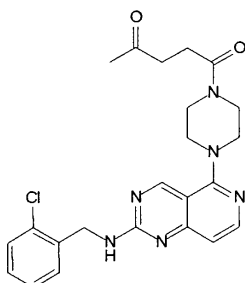
化合物 122



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-3-(1H
-イミダゾール-4-イル)-
プロパン-1-オン

20

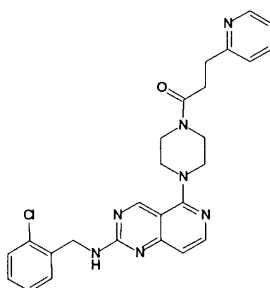
化合物 123



1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-ペンタ
ン-1, 4-ジオン

30

化合物 124



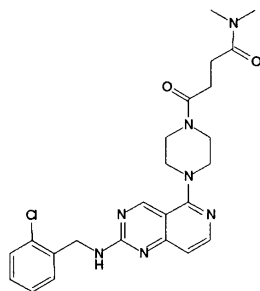
1-[4-[2-(2-クロロベ
ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-3-ピリジ
ン-2-イル-プロパン-1-
オン

【 0 0 6 6】

40

【表 1 - 2 9】

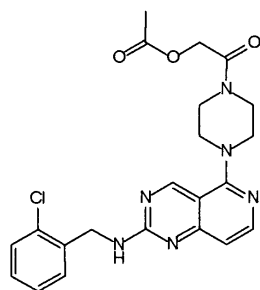
化合物 125



4-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-N, N-ジメチル-4-オキソ-ブチルアミド

10

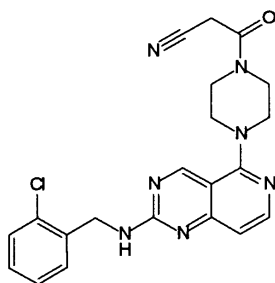
化合物 126



2-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルエステル

20

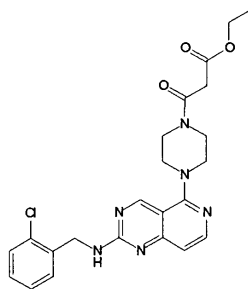
化合物 128



3-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル

30

化合物 129



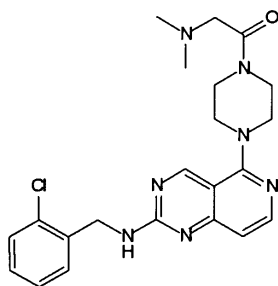
3-[4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル

【 0 0 6 7】

40

【表 1 - 3 0】

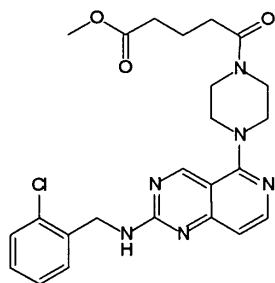
化合物 130



1-[4-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-2-ジメチ
ルアミノエタン

10

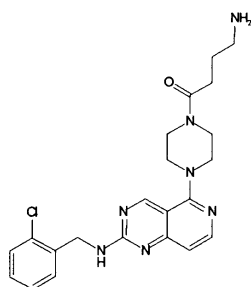
化合物 131



5-[4-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-5-オキ
ソーペンタン酸メチルエステル

20

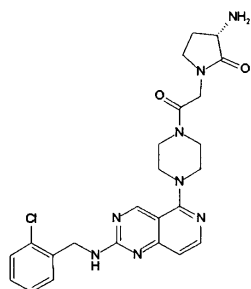
化合物 132



4-アミノ-1-[4-[2-(2-
クロロベンジルアミノ)-
ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5
-イル]-ピペラジン-1-イ
ル]-ブタン-1-オン

30

化合物 133



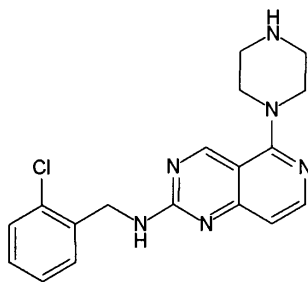
(S)-3-アミノ-1-(2-[4
-[2-(2-クロロベンジル
アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-イル]-2-オキソエ
チル)-ピロリジン-2-オン

【 0 0 6 8】

40

【表 1 - 3 1】

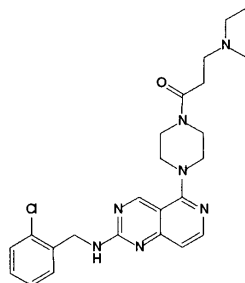
化合物 134



(2-クロロベンジル)-
 -ピペラジン-1-イル-ピリ
 ド[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
 ル)-アミン

10

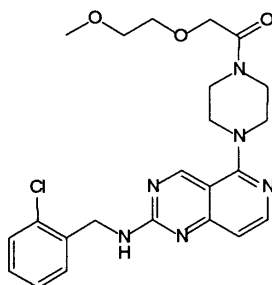
化合物 135



1-[4-[2-(2-クロロベ
 ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
 d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
 ラジン-1-イル]-3-ジエ
 チルアミノ-プロパン-1-オ
 ン

20

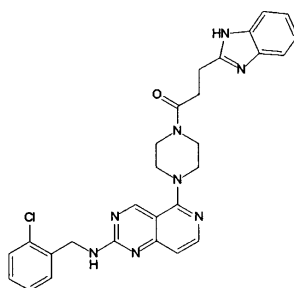
化合物 136



1-[4-[2-(2-クロロベ
 ンジルアミノ)-ピリド[4, 3-
 d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
 ラジン-1-イル]-2-(2-
 メキシエトキシ)-エタン

30

化合物 137



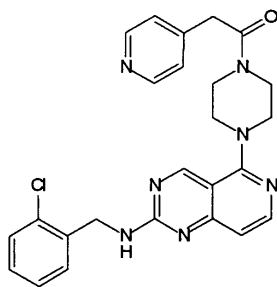
3-(1H-ベンゾイミダゾール
 -2-イル)-1-[4-[2-
 (2-クロロベンジルアミノ)
 -ピリド[4, 3-d]ピリミジン-
 5-イル]-ピペラジン-1-
 イル]-プロパン-1-オン

【0069】

40

【表 1 - 3 2】

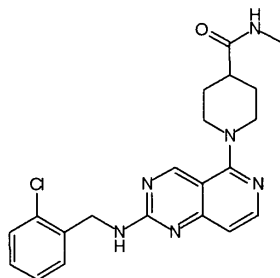
化合物 138



1-[4-[2-(2-クロロベン
ジルアミノ)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-5-イル]-ピペ
ラジン-1-イル]-2-ピリジ
ン-4-イルエタノール

10

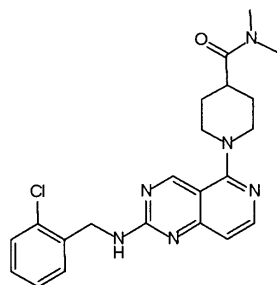
化合物 139



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボネートメチルア
ミド

20

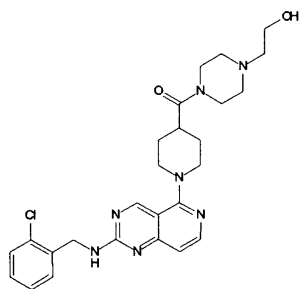
化合物 140



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボネートジメチルア
ミド

30

化合物 141



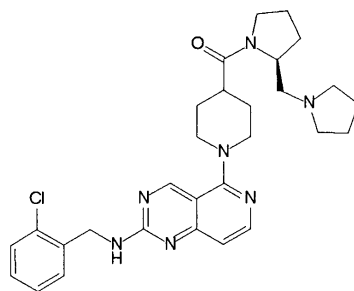
{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル]-[4-(2-ヒド
ロキシエチル)-ピペラジン
-1-イル]}メタン

【 0 0 7 0 】

40

【表 1 - 3 3】

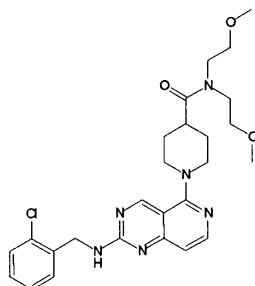
化合物 142



{1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-イル}-(S)-2-ピ
ロリジン-1-イルメチル-ピ
ロリジン-1-イル}-メタン

10

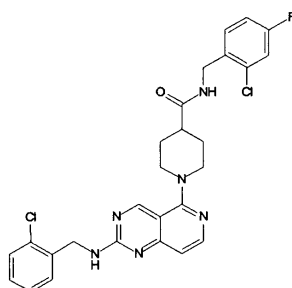
化合物 143



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシ(2-
メトキシエチル)-アミド

20

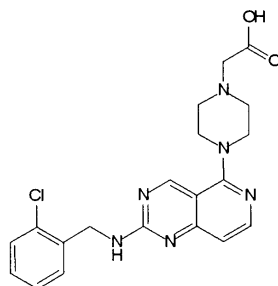
化合物 144



1-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペリジ
ン-4-カルボキシ(2-クロ
ロ-4-フルオロベンジルアミ
ド

30

化合物 145



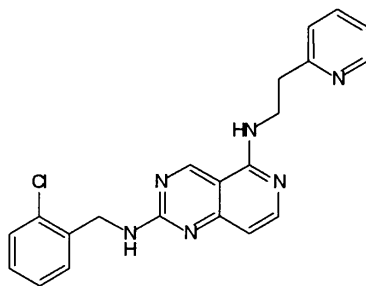
{4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-イル}-酢酸

【 0 0 7 1 】

40

【表 1 - 3 4】

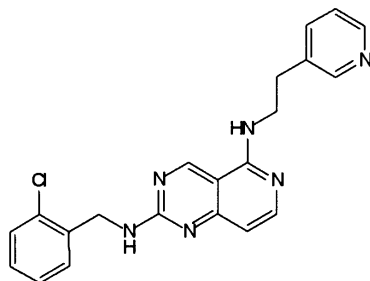
化合物 146



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピリジン-2-イ
ルエチル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

10

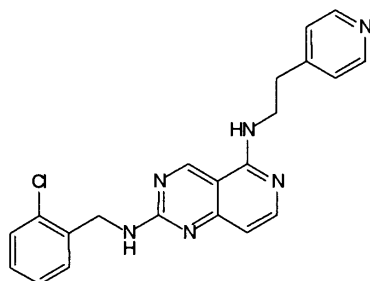
化合物 147



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピリジン-3-イ
ルエチル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

20

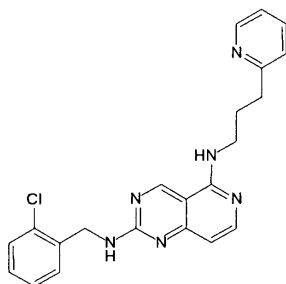
化合物 148



N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(2-ピリジン-4-イ
ルエチル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

30

化合物 149



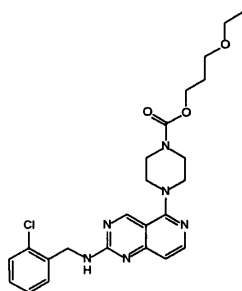
N2-(2-クロロベンジル)
-N5-(3-ピリジン-2-イ
ルプロピル)-ピリド[4, 3-
d]ピリミジン-2, 5-ジアミン

【 0 0 7 2 】

40

【表 1 - 3 5】

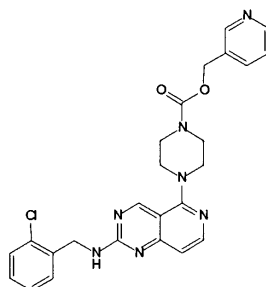
化合物 150



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボン酸3-エトキ
シプロピルエステル

10

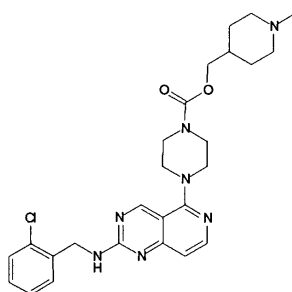
化合物 151



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボン酸3-ピリジ
ン-3-イルメチルエステル

20

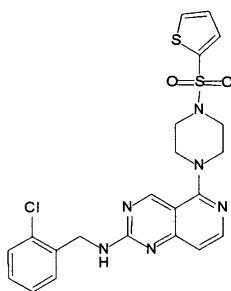
化合物 152



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボン酸1-メチル
-ピペラジン-4-イルメチル
エステル

30

化合物 153



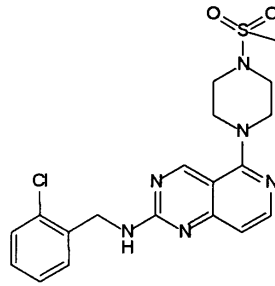
(2-クロロベンジル)-[5
-[4-(チオフェン-2-スル
ホニル)-ピペラジン-1-イ
ル]-ピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-2-イル]-アミン

【0073】

40

【表 1 - 3 6】

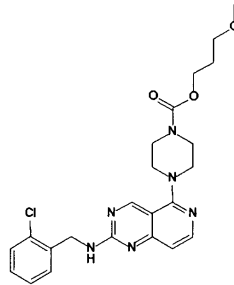
化合物 154



(2-クロロベンジル)-[5-
-(4-メタンスルホニルピ
ペラジーン-1-イル)-ピリ
ド[4, 3-d]ピリミジン-2-イ
ル]-アミン

10

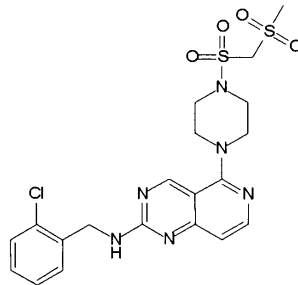
化合物 155



4-[2-(2-クロロベンジ
ルアミノ)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-5-イル]-ピペラジ
ン-1-カルボキシ-3-メキ
シプロピルエステル

20

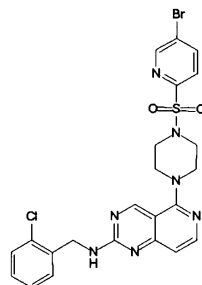
化合物 156



(2-クロロベンジル)-[5-
-(4-メタンスルホニルメ
タンスルホニルピペラジ
ン-1-イル)-ピリド[4, 3-d]ピ
リミジン-2-イル]-アミン

30

化合物 157



[5-[4-(5-ブロモピリ
ジン-2-スルホニル)-ピペ
ラジン-1-イル]-ピリド[4, 3
-d]ピリミジン-2-イル]-
(2-クロロベンジル)-アミ
ン

40

【0074】

からなる群から選択される式 (I) および上記の実施形態によるピリドピリミジン誘導体、ならびに全ての割合のこれらの混合物を含めた、その生理学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、溶媒和物および立体異性体を提供する。

【0075】

疑義を避けるために、上記の例示した化合物の化学名および化学構造が誤って対応しない場合、化学構造が、化合物を明確に(unambiguously)定義すると見なされる。

【0076】

本明細書において開示されている式 (I) の好ましいサブセット/実施形態、および化合物 1 ~ 157 を含めた、全ての上記の一般的または明示的に開示されているピリドピリミジン誘導体は、以下 (本) 発明の化合物と称する。

50

【0077】

化合物、特に本発明による化合物を定義するための命名法は、本明細書において使用する場合一般に、化合物、特に有機化合物のためのIUPAC組織の規則に基づいている。

【0078】

上記の本発明の化合物の説明のために示した用語は常に、明細書または特許請求の範囲において他に示さない限り、下記の意味を有する。

【0079】

「非置換の」という用語は、相当するラジカル(radical)、基(group)または部分が置換基を有さないことを意味する。

【0080】

「置換されている」という用語は、相当するラジカル、基または部分が1個または複数の置換基を有することを意味する。ラジカルが複数の置換基を有し、様々な置換基の選択が特定されている場合、置換基は、互いに独立に選択され、同一である必要はない。

【0081】

「アルキル」または「A」という用語、および接頭辞「alk」を有する他の基は本発明の目的のために、分岐鎖または直鎖でよく、かつ1～8個の炭素原子を好ましくは有する非環式飽和または不飽和の炭化水素基（すなわち、 $C_1 \sim C_8$ -アルカニル、 $C_2 \sim C_8$ -アルケニルおよび $C_2 \sim C_8$ -アルキニル）を意味する。アルケニルは、少なくとも1個のC-C二重結合を有し、アルキニルは、少なくとも1個のC-C三重結合を有する。アルキニルはまた、少なくとも1個のC-C二重結合をさらに有し得る。適切なアルキル基の例は、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、tert-ペンチル、2-または3-メチルペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-テトラデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル、n-イコサニル、n-ドコサニル、エチレニル（ビニル）、プロペニル（ $-CH_2CH=CH_2$ ； $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$ ）、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、オクタジエニル、オクタデセニル、オクタデカ-9-エニル、イコセニル、イコサ-11-エニル、(Z)-イコサ-11-エニル、ドコスニル(docosnyl)、ドコサ-13-エニル、(Z)-ドコサ-13-エニル、エチニル、プロピニル（ $-CH_2-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ ）、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルである。特に好ましいのは、 $C_1 \sim 4$ -アルキルである。 $C_1 \sim 4$ -アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルである。

【0082】

「($C_9 \sim C_{30}$)アルキル」という用語は本発明の目的のために、分岐鎖または直鎖でよく、かつ9～30個の炭素原子を有する非環式飽和または不飽和の炭化水素基（すなわち、 $C_9 \sim C_{30}$ -アルカニル、 $C_9 \sim C_{30}$ -アルケニルおよび $C_9 \sim C_{30}$ -アルキニル）を意味する。 $C_9 \sim C_{30}$ -アルケニルは、少なくとも1個のC-C二重結合を有し、 $C_9 \sim C_{30}$ -アルキニルは、少なくとも1個のC-C三重結合を有する。 $C_9 \sim C_{30}$ -アルキニルはまた、少なくとも1個のC-C二重結合をさらに有し得る。適切な($C_9 \sim C_{30}$)アルキルラジカルの例は、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、エイコサニル、cis-13-ドコセニル(エルシル)、trans-13-ドコセニル(ブラジシル(brassidyl))、cis-15-テトラコセニル(ネルボニル)およびtrans-15-テトラコセニルである。

【0083】

「シクロアルキル」という用語は本発明の目的のために、3～20個、好ましくは3～12個、最も好ましくは3～8個の炭素原子を含有する1～3個の環を有する、飽和および部分不飽和の非芳香族環状炭化水素基／ラジカルを意味する。シクロアルキルラジカルはまた、二環系または多環系の一部でよく、例えば、シクロアルキルラジカルは、任意の

10

20

30

40

50

可能性のある所望の環員（複数可）によって、本明細書に定義されているようなアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルラジカルに縮合している。一般式の化合物の結合は、シクロアルキルラジカル of 任意の可能性のある環員によってもたすことができる。適切なシクロアルキルラジカル of 例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロヘキセニル、シクロペンテニルおよびシクロオクタジエニルである。特に好ましいのは、 $C_3 \sim C_9$ -シクロアルキルおよび $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキルである。 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキルラジカルは、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルである。

【0084】

「ヘテロシクリル」という用語は本発明の目的のために、炭素原子、ならびに同一または異なる1個、2個、3個、4個、または5個のヘテロ原子、特に、窒素、酸素および/または硫黄を含む、3~20個、好ましくは5個または6個~14個の環原子の単環または多環系を意味する。環系は、飽和、一不飽和または多価不飽和でよいが、芳香族でなくてもよい。少なくとも2個の環からなる環系の場合、環は、縮合またはスピロまたは別の態様で結合していてもよい。このような「ヘテロシクリル」ラジカルは、任意の環員を介して結合し得る。「ヘテロシクリル」という用語にはまた、複素環が、ヘテロシクリル(heterocycl)ラジカル of 任意の所望の可能性のある環員を介して本明細書に定義されているような「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシクリル」基に縮合しているものなどの、複素環が、二環式または多環式の飽和、部分不飽和および/または芳香族系の部分である系が含まれる。一般式の化合物の結合は、ヘテロシクリルラジカル of 任意の可能性のある環員によってもたすことができる。適切な「ヘテロシクリル」ラジカル of 例は、ピロリジニル、チアピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロフリル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、イミダゾリジニル、2-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタニルである。

【0085】

「アリール」という用語は本発明の目的のために、3~14個、好ましくは5~14個、さらに好ましくは6~10個の炭素原子を有する単環式または多環式の芳香族炭化水素系を意味する。「アリール」という用語にはまた、芳香族環が、アリールラジカル of 任意の所望の可能性のある環員を介して本明細書に定義されているような「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシクリル」基に縮合しているものなどの、芳香族環が、二環式または多環式の飽和、部分不飽和および/または芳香族系の部分である系が含まれる。一般式の化合物の結合は、アリールラジカル of 任意の可能性のある環員によってもたすことができる。適切な「アリール」ラジカル of 例は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、1-ナフチル、2-ナフチルおよびアントラセニルであり、しかし同様にインダニル、インデニルまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフチルである。最も好ましいアリールはフェニルである。

【0086】

「ヘテロアリール」という用語は本発明の目的のために、少なくとも1個、適切な場合にはまた2個、3個、4個または5個のヘテロ原子、好ましくは窒素、酸素および/または硫黄（ヘテロ原子は同一または異なる）を含む、3~15員、好ましくは5~14員、さらに好ましくは5員、6員または7員の単環式または多環式芳香族炭化水素ラジカルを意味する。窒素原子の数は、好ましくは0個、1個、2個または3個であり、酸素および硫黄原子の数は、独立に、0個または1個である。「ヘテロアリール」という用語にはまた、芳香族環が、ヘテロアリールラジカル of 任意の所望の可能性のある環員を介して本明細書に定義されているような「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシクリル」基に縮合しているものなどの、芳香族環が、二環式または多環式の飽和、部分不飽和および/または芳香族系の部分である系が含まれる。一般式の化合物

の結合は、ヘテロアリーラジカルの任意の可能性のある環員によってもたすことができる。適切な「ヘテロアリール」の例は、アクリジニル、ベンズジオキシニル(benzdioxynyl)、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンズジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、フラニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンジルフラニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、チオフェニル、トリアジニル、トリアゾリルである。

【0087】

本発明の目的のために、「アルキル-シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「アルキル-ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリルアルキル」、「アルキル-アリール」、「アリールアルキル」、「アルキル-ヘテロアリール」および「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル(heterocycl)、アリールおよびヘテロアリールがそれぞれ上記定義の通りであり、かつシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリーラジカルが、アルキルラジカル、好ましくは $C_1 \sim C_8$ -アルキルラジカル、さらに好ましくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルラジカルを介して一般式の化合物に結合していることを意味する。

【0088】

「アルキルオキシ」または「アルコキシ」という用語は本発明の目的のために、酸素原子に結合している上記の定義によるアルキルラジカルを意味する。一般式の化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、メトキシ、エトキシおよび n -プロピルオキシ、プロポキシ、イソプロポキシである。好ましいのは、示した数の炭素原子を有する「 $C_1 \sim C_4$ -アルキルオキシ」である。

【0089】

「シクロアルキルオキシ」または「シクロアルコキシ」という用語は本発明の目的のために、酸素原子に結合している上記の定義によるシクロアルキルラジカルを意味する。一般式の化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシである。好ましくは、示した数の炭素原子を有する「 $C_3 \sim C_9$ -シクロアルキルオキシ」である。

【0090】

「ヘテロシクリルオキシ」という用語は本発明の目的のために、酸素原子に結合している上記の定義によるヘテロシクリルラジカルを意味する。一般式の化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、ピロリジニルオキシ、チアピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシである。

【0091】

「アリールオキシ」という用語は本発明の目的のために、酸素原子に結合している上記の定義によるアリールラジカルを意味する。一般式の化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、フェニルオキシ、2-ナフチルオキシ、1-ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ、インダニルオキシである。好ましくはフェニルオキシである。

【0092】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は本発明の目的のために、酸素原子に結合している上記の定義によるヘテロアリールラジカルを意味する。一般式の化合物への結合は、酸素原子を介してである。例は、ピロリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシ、イミダゾリルオキシ、チアゾリルオキシである。

【0093】

「カルボニル」または「カルボニル部分」という用語は本発明の目的のために、 $-C(O)-$ 基を意味する。

【0094】

「アルキルカルボニル」という用語は本発明の目的のために、「アルキル $-C(O)-$ 」基を意味し、アルキルは、本明細書に定義されている通りである。

【0095】

「アルコシカルボニル」または「アルキルオシカルボニル」という用語は本発明の目的のために、「アルキル $-O-C(O)-$ 」基を意味し、アルキルは、本明細書に定義されている通りである。

10

【0096】

「アルコシアルキル」という用語は本発明の目的のために、「アルキル $-O-$ アルキル $-$ 」基を意味し、アルキルは、本明細書に定義されている通りである。

【0097】

「ハロアルキル」という用語は本発明の目的のために、本明細書に定義されているような少なくとも1個のハロゲンと共に、少なくとも1個の炭素原子の置換基を含む、本明細書に定義されているようなアルキル基を意味する。

【0098】

「ハロゲン」、「ハロゲン原子」、「ハロゲン置換基」または「Hal」という用語は本発明の目的のために、1種または適切な場合には複数のフッ素(F、フルオロ)、臭素(Br、プロモ)、塩素(Cl、クロロ)、またはヨウ素(I、ヨード)原子を意味する。「ジハロゲン」、「トリハロゲン」および「ペルハロゲン」という命名は、それぞれ、2個、3個および4個の置換基を意味し、各置換基は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から独立に選択することができる。「ハロゲン」は好ましくは、フッ素、塩素または臭素原子を意味する。ハロゲンがアルキル(ハロアルキル)またはアルコシ基(例えば、 CF_3 および CF_3O)上で置換されているとき、フッ素が最も好ましい。

20

【0099】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、OH基を意味する。

【0100】

「組成物」という用語は、医薬組成物において見られるように、本発明の目的のために、活性成分(複数可)と、担体を構成する不活性な成分(複数可)とを含む生成物、ならびに成分の任意の2つ以上の組合せ、複合体化もしくは凝集から、または成分の1つもしくは複数の解離から、または成分の1つもしくは複数の他のタイプの反応もしくは相互作用から、直接的もしくは間接的に得られる任意の生成物を包含することを意図する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

30

【0101】

化合物「の投与」および「を投与すること」という用語は、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを個別のニーズに提供することを意味すると理解すべきである。

40

【0102】

本明細書において使用する場合、「有効量」という用語は、例えば、研究者または臨床医によって求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を誘発する薬物または医薬品の任意の量を意味する。さらに、「治療有効量」という用語は、このような量を投与されなかった相当する対象と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防、もしくは寛解の改善、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。この用語にはまたその範囲内で、正常な生理学的機能を増強するのに有効な量が含まれる。

【0103】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物で、または純粋もしくは実質的に純粋な

50

形態で意図される。本発明の化合物は、炭素原子のいずれかにおいて不斉中心を有することができる。結果的に、本発明の化合物は、それらのラセミ化合物の形態で、純粋なエナンチオマーおよび／もしくはジアステレオマーの形態で、またはこれらのエナンチオマーおよび／もしくはジアステレオマーの混合物の形態で存在することができる。混合物は、任意の所望の混合比の立体異性体を有し得る。

【0104】

したがって、例えば、1つまたは複数のキラリティー中心を有し、かつラセミ化合物またはジアステレオマー混合物として生じる本発明の化合物は、それ自体既知の方法によって本発明の化合物の純粋な光学異性体、すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマーに分画することができる。本発明の化合物の分離は、キラルもしくは非キラル相上のカラム分離によって、または任意選択で光学活性な溶媒からの再結晶によって、または光学活性な酸もしくは塩基を使用して、または光学活性な試薬（例えば光学活性アルコールなど）による誘導体化、それに続くラジカルの除去によって行うことができる。

10

【0105】

本発明の化合物は、「純粋な」EもしくはZ異性体として本発明の化合物の二重結合異性体の形態で、またはこれらの二重結合異性体の混合物の形態で存在し得る。

【0106】

可能であれば、本発明の化合物は、ケトエノール互変異性体などの互変異性体の形態でよい。

【0107】

本発明の化合物が、任意の所望のプロドラッグの形態（例えば、エステル、カーボネート、カルバメート、尿素、アミドまたはホスフェートなど）であることは同様に可能であり、この場合、実際に生物活性のある形態は、代謝のみによって放出される。インビボで変換されて、生物活性剤（すなわち、本発明の化合物）を提供することができる任意の化合物は、本発明の範囲と精神の範囲内のプロドラッグである。

20

【0108】

様々な形態のプロドラッグは当技術分野で周知であり、

(i) Wermuth CGら、第31章：671～696、The Practice of Medicinal Chemistry、Academic Press 1996；

30

(ii) Bundgaard H、Design of Prodrugs、Elsevier 1985；および

(iii) Bundgaard H、第5章：131～191、A Textbook of Drug Design and Development、Harwood Academic Publishers 1991

に例えば記載されている。

【0109】

前記参考文献は、参照により本明細書中に組み込まれている。

【0110】

化学物質は、適切な場合には同様に体内で所望の生物学的作用を誘発し得る代謝物（ある状況ではさらにより顕著な形態）に変換されることはさらに既知である。

40

【0111】

本発明の化合物のいずれかから代謝によってインビボで変換された任意の生物活性化合物は、本発明の範囲と精神の範囲内の代謝物である。

【0112】

本発明の化合物は、例えば、第二級または第三級アミンなどの十分に塩基性の基を有する場合、無機酸および有機酸によって塩に変換することができる。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、スルホ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、ラセミ酸、リンゴ酸、エンボン

50

酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、タウロコール酸、グルタル酸、ステアリン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸と共に形成される。形成される塩はとりわけ、塩酸塩、クロリド(chlorided)、臭化水素酸塩、ブロミド、ヨージド、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシレート、炭酸塩、重炭酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、スルホ酢酸塩、トリフレート、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、エンボン酸塩、マンデル酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、グルタル酸塩、ステアリン酸塩、アスパラギン酸塩およびグルタミン酸塩である。本発明の化合物から形成される塩の化学量論は、さらに1の整数倍または非整数倍でよい。

【0113】

本発明の化合物は、例えば、カルボキシ、スルホン酸、リン酸またはフェノール基などの十分に酸性の基を含有する場合、無機塩基および有機塩基によって、本発明の化合物の生理学的に容認される塩に変換することができる。適切な無機塩基の例は、アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムであり、有機塩基の例は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トープチルアミン、トーオクチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミンおよびリシンである。本発明の化合物から形成される塩の化学量論は、さらに1の整数倍または非整数倍でよい。

10

【0114】

本発明の化合物は、例えば、溶媒からまたは水溶液からの結晶化によって得ることができる、本発明の化合物の溶媒和物、特に水和物の形態であることが同様に可能である。1つ、2つ、3つまたは任意の数の溶媒和物または水分子が本発明の化合物と合わさり、溶媒和物および水和物が生じることもさらに可能である。

20

【0115】

「溶媒和物」という用語は、水和物、アルコラート、または結晶化の他の溶媒和物を意味する。

【0116】

化学物質が、多形形態または修飾と称される異なる秩序状態(order states)で存在する固体を形成することは既知である。多形物質の様々な修飾は、それらの物理的性質において非常に異なり得る。本発明の化合物は、様々な多形形態で存在することができ、特定の修飾は、さらに準安定であり得る。化合物の全てのこれらの多形形態は、本発明に属すると見なされる。

30

【0117】

本発明の化合物は驚いたことに、オータキシンの強力および／または選択的な阻害によって特徴付けられる。

【0118】

本発明の化合物の驚くほどに強力および／または選択的な酵素阻害によって、本発明の化合物は、従来技術の他のより強力または選択的でない阻害剤と比較してより低い用量で有利には投与することができ、一方同等のまたはさらにより優れた所望の生物学的作用をまた達成する。さらに、このような用量の低減は有利には、医薬品の有害作用がより少ないまたはそれどころか有害作用がないことをもたらし得る。さらに、本発明の化合物の高い阻害選択性は、適用される用量に関わらず、それ自体で望ましくない副作用の減少に結び付け得る。

40

【0119】

オータキシン阻害剤である本発明の化合物は一般に、約30 μ M未満、好ましくは約5 μ M未満の阻害定数 IC_{50} を有する。

【0120】

本発明の目的は驚いたことに、オータキシン阻害剤としての本発明の化合物の使用を提供することによって、別の態様において解決されている。

【0121】

「阻害性、阻害および／または遅延」という用語は本発明の目的のために、下記を意味

50

することを意図する。「部分的または完全な阻害性、阻害および／または遅延」。この場合、測定および決定の通常の方法によってこのような阻害性、阻害、および／または遅延を測定および決定することは、平均的な当業者の専門知識の範囲内である。したがって、部分的な阻害性、阻害および／または遅延は例えば、完全な阻害性、阻害および／または遅延に対して測定および決定することができる。

【0122】

好ましい実施形態において、オータキシン阻害剤としての本発明の化合物の使用を提供し、下記のピリドピリミジン誘導体は、

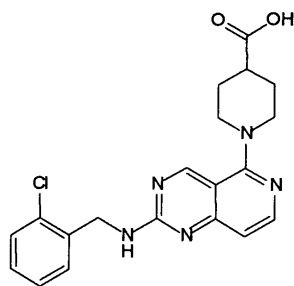
i) R1、R2が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1個または複数の同一または異なる置換基Zで任意選択で置換されている「ヘテロシクリル」を形成する場合、
「ヘテロシクリル」は、「4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸（4-カルボキシ-ピペリジン-1-イル）、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸（3-カルボキシ-ピペリジン-1-イル）、4-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル（4-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル）、3-ピペリジン-1-イル-カルボン酸エチルエステル（3-エチルカルボキシレート-ピペリジン-1-イル）」をさらに含むことを特徴とする、式（I）および本明細書において開示されている好ましい実施形態によるピリドピリミジン誘導体、

ii)

【0123】

【化2】

化合物 127



1-[2-(2-クロロベンジルアミ
ノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン
-5-イル]-ピペリジン-4-
カルボン酸

【0124】

をさらに含むことを特徴とする。

【0125】

医薬、医学的使用および治療方法の目的のために、上記のピリドピリミジン誘導体（i）および（ii）は、「(本)発明の化合物」という用語に含まれることを意図する。

【0126】

本発明の目的は驚いたことに、

a) 有機溶媒、好ましくはエタノール中でエチル 2-アセチル-3-エトキシ-2-プロペノエート（1）、{ [アミノ（イミノ）メチル] -スファニル(sufanyl)} メタン（2）、および塩基、好ましくは有機または無機塩基、最も好ましくはトリエチルアミンを反応させ、4-メチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（3）を得るステップと、

b) 有機溶媒、好ましくはDMF中で、ステップa)において得た4-メチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（3）をN,N-ジメチル-R3-ホルムアミド-ジメチルアセタール（4）（R3は、本明細書に定義されている通りである）と反応させ、4-（（E）-2-ジメチルアミノ-R3-ビニル）-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（5）（R3は、本明細書に定義されている通りである）を得るステップと、

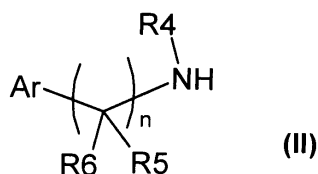
c) アンモニウムまたはその塩、好ましくは酢酸アンモニウムの存在下で、有機溶媒、好ましくはDMF中で、ステップb)において生じた4-（（E）-2-ジメチルアミノ-R3-ビニル）-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

(5) (R³は、本明細書に定義されている通りである)を、7-R³-2-メチルスルファニル-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン(6)(R³は、本明細書に定義されている通りである)に環化(cyclizising)させるステップと、

d) ステップc)において得た7-R³-2-メチルスルファニル-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン(6)(R³は、本明細書に定義されている通りである)を、式(I I)の化合物(7)

【0127】

【化3】



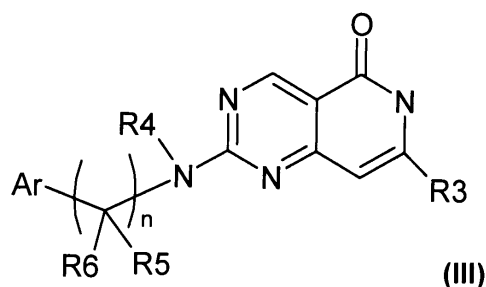
10

【0128】

(式中、Ar、R⁴、R⁵、R⁶、nは、本明細書に定義されている通りである)と反応させ、式(I I I)の化合物(8)

【0129】

【化4】



20

【0130】

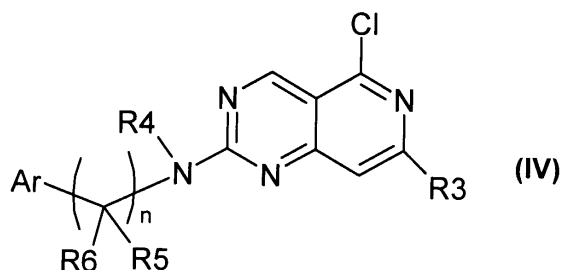
(式中、Ar、R³、R⁴、R⁵、R⁶、nは、本明細書に定義されている通りである)を得るステップと、

e) ステップd)において得た式(I I I)の化合物(8)を、塩素化剤、好ましくはPOCl₃またはSO₂Cl₂と反応させ、式(I V)の化合物(9)

30

【0131】

【化5】



40

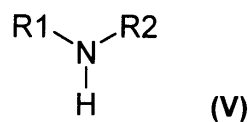
【0132】

(式中、Ar、R³、R⁴、R⁵、R⁶、nは、本明細書に定義されている通りである)を生じさせるステップと、

f) ステップe)において得た式(I V)の化合物(9)を、式(V)の化合物(10)

【0133】

【化 6】



【0134】

(式中、R1、R2は、本明細書に定義されている通りである)と反応させ、本明細書に定義されているような式(I)の化合物(11)を得るステップとを含む、本発明の化合物の調製方法を提供することによって、別の態様において解決されている。

10

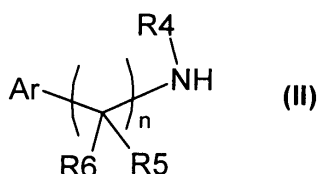
【0135】

本発明の目的は驚いたことに、

d) 7-R3-2-メチルスルファニル-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン(6)(R3は、本明細書に定義されている通りである)を、式(II)の化合物(7)

【0136】

【化 7】



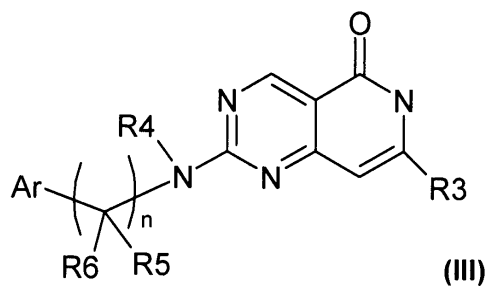
20

【0137】

(式中、Ar、R4、R5、R6、nは、本明細書に定義されている通りである)と反応させて、式(III)の化合物(8)

【0138】

【化 8】



30

【0139】

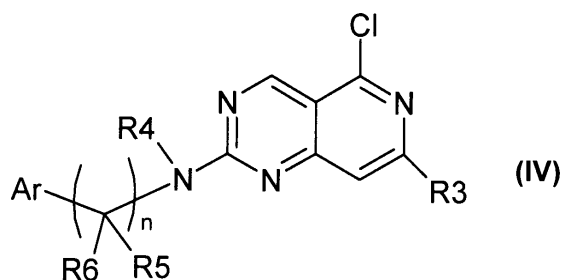
(式中、Ar、R3、R4、R5、R6、nは、本明細書に定義されている通りである)を得るステップと、

e) ステップd)において得た式(III)の化合物(8)を、塩素化剤、好ましくはPOCl₃またはSO₂Cl₂と反応させて、式(IV)の化合物(9)

40

【0140】

【化 9】



【0141】

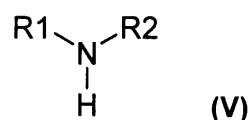
10

(式中、Ar、R3、R4、R5、R6、nは、本明細書に定義されている通りである)を得るステップと、

f) ステップe)において得た式(IV)の化合物(9)と、式(V)の化合物(10)

【0142】

【化10】



20

【0143】

(式中、R1、R2は、本明細書に定義されている通りである)を反応させて、本明細書に定義されているような式(I)の化合物(11)を得るステップとを含む、本発明の化合物の調製方法を提供することによって、別の態様において解決されている。

【0144】

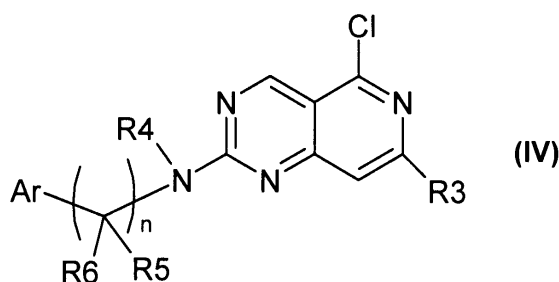
本発明の目的は驚いたことに、

f) 式(IV)の化合物(9)

【0145】

【化11】

30



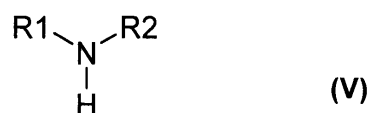
【0146】

(式中、Ar、R3、R4、R5、R6、nは、本明細書に定義されている通りである)を、式(V)の化合物(10)

40

【0147】

【化12】



【0148】

(式中、R1、R2は、本明細書に定義されている通りである)と反応させ、本明細書に定義されているような式(I)の化合物(11)を得るステップを含む、本発明の化合物

50

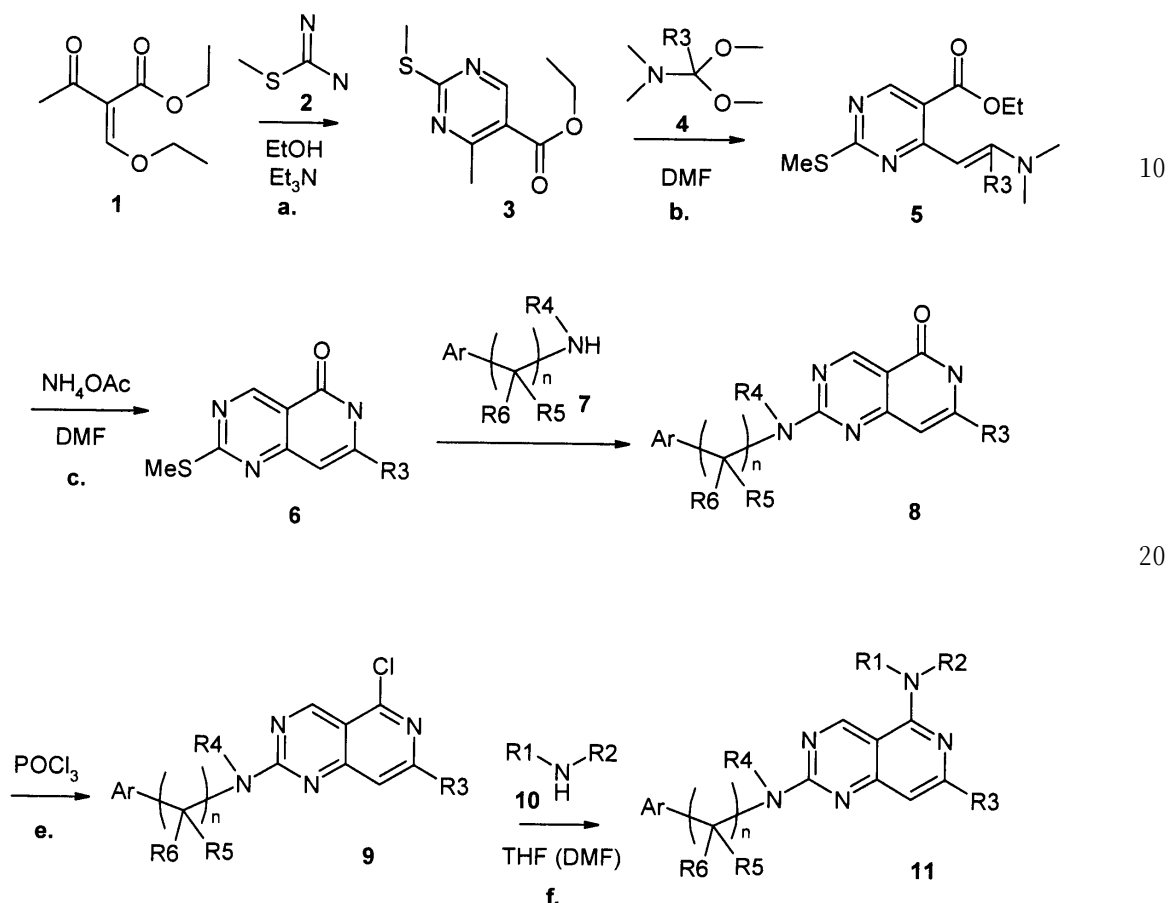
の調製方法を提供することによって、別の態様において解決されている。

【0149】

下記の概要は、上記の開示した方法の相当する一般合成スキームである。

【0150】

【化13】



【0151】

全ての粗生成物を、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ヘキサン、シクロヘキサンまたはペトルールエーテルをそれぞれ含有する溶媒混合物を使用して、標準的クロマトグラフィーにかけた。

【0152】

製造工程のさらなる詳細な記載については、例および下記の好ましい条件の概要をまたどうか参照されたい。

【0153】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩はまた、酸または塩基との記載した反応によって得られる本発明の化合物を単離および／または処理することによって得ることができる。

【0154】

本発明の化合物およびまた本発明の化合物の調製のための出発物質は、例に記載されているような方法によって、または文献（例えば、Houben-Weyl, Method en der Organischen Chemie, [有機化学の手法], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New Yorkなどの標準的研究において）に記載されているようなそれ自体既知の方法によって、正確には、既知でありかつ前記反応に適した反応条件下で調製される。それ自体既知の変形をまた本明細書で使うことができるが、本明細書ではより詳細には記載しない。

【0155】

特許請求した方法のための出発物質は必要に応じて、出発物質を反応混合物から単離することによってではなく、代わりに出発物質を本発明の化合物にさらに直ちに変換することによってインサイチュ(in situ)で形成し得る。他方、反応を段階的に行うことが可能である。

【0156】

好ましくは、化合物の反応は、それぞれの反応条件下で、好ましくは不活性である適切な溶媒の存在下で行なわれる。適切な溶媒の例は、炭化水素（ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなど）；塩素化炭化水素（トリクロロエチレン(trichloroethylene)、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロメタンなど）；アルコール（メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*n*-ブタノールまたはtert-ブタノールなど）；エーテル（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサンなど）；グリコールエーテル（エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)など）；ケトン（アセトンまたはブタノンなど）；アミド（アセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド(DMF)または*N*-メチルピロリジノン(NMP)など）；ニトリル（アセトニトリルなど）；スルホキシド（ジメチルスルホキシド(DMSO)など）；ニトロ化合物（ニトロメタンまたはニトロベンゼンなど）；エステル（酢酸エチルなど）、あるいは前記溶媒の混合物、または水との混合物である。極性溶媒が一般に好ましい。適切な極性溶媒のための例は、塩素化炭化水素、アルコール、グリコールエーテル、ニトリル、アミドおよびスルホキシドまたはこれらの混合物である。より好ましいのは、アミド、特にジメチルホルムアミド(DMF)である。

【0157】

上記のように、反応温度は、反応段階および使用される条件によって約-100℃～300℃の間である。

【0158】

反応時間は一般に、それぞれの化合物の反応性およびそれぞれの反応条件によって数分から数日の範囲である。適切な反応時間は、当技術分野において既知の方法、例えば反応のモニタリングによって容易に決定することができる。上記で示した反応温度に基づいて、適切な反応時間は一般に、10分～48時間の範囲にある。

【0159】

本発明の化合物の塩基は、例えば、エタノールなどの好ましくは不活性溶媒中での当量の塩基および酸の反応、それに続く蒸発によって、酸を使用して関連する酸付加塩に変換することができる。この反応のための適切な酸は、特に生理学的に許容される塩を生じさせるものである。したがって、無機酸、例えば、硫酸、亜硫酸、ジチオン酸、硝酸、ハロゲン化水素酸（塩酸または臭化水素酸など）、リン酸（例えばオルトリン酸など）、スルファミン酸、さらに有機酸、特に、脂肪族、脂環式、芳香脂肪族(araliphatic)、芳香族または複素環式の一塩基または多塩基性のカルボン酸、スルホン酸または硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンまたはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリメトキシ安息香酸、アダマンタンカルボン酸、*p*-トルエンスルホン酸、グリコール酸、エンボン酸、クロロフェノキシ酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、グリオキシル酸、パルミチン酸、パラクロロフェノキシイソ酪酸、シクロヘキサンカルボン酸、グルコース-1-リン酸、ナフタレンモノおよびジスルホン酸またはラウリル硫酸を使用することが可能である。

【0160】

生理学的に許容されない酸を有する塩、例えば、ピクリン酸塩を使用して、本発明の化合物を単離および／または精製することができる。

【0161】

他方、本発明の化合物は、塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）を使用して、相当する金属塩、特に、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩に、または相当するアンモニウム塩に変換することができる。適切な塩は、さらに置換アンモニウム塩、例えば、ジメチル、ジエチルおよびジイソプロピルアンモニウム塩、モノエタノール、ジエタノールおよびジイソプロパノールアンモニウム塩、シクロヘキシルおよびジシクロヘキシルアンモニウム塩、ジベンジルエチレンジアンモニウム塩、さらに例えば、アルギニンまたはリシンを有する塩である。

【0162】

必要に応じて、本発明の化合物の遊離塩基は、さらなる酸性基が分子中に存在しない限り、強塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど）による処理によって、それらの塩から遊離することができる。本発明の化合物が遊離酸性基を有する場合、塩の形成は、塩基による処理によって同様に達成することができる。適切な塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、または第一級、第二級もしくは第三級アミンの形態の有機塩基である。

【0163】

本明細書に記載されている全ての反応段階に引き続いて、任意選択で1つまたは複数の後処理手順および／または単離手順を行うことができる。適切なこのような手順は、例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, [有機化学の手法]、Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)などの標準的研究から当技術分野において既知である。このような手順の例には、これらに限定されないが、溶媒の蒸発、蒸留、結晶化、分画結晶化、抽出手順、洗浄手順、消化手順、濾過手順、クロマトグラフィー、HPLCによるクロマトグラフィー、ならびに乾燥手順、特に、真空中および／または高温での乾燥手順が含まれる。

【0164】

本発明の目的は驚いたことに、少なくとも1種の本発明の化合物を含む医薬を提供することによって、別の態様において解決された。

【0165】

本発明の目的は驚いたことに、リゾホスファチジン酸レベルの増加および／またはオートキシンの活性化によって引き起こされ、媒介され、かつ／または増幅される生理学および／または病態生理学の状態の治療および／または予防において使用するための少なくとも1種の本発明の化合物を含む医薬を提供することによって、別の態様において解決された。上記の状態を治療および／または予防するための医薬を調製するための対応する使用が含まれることを意図する。

【0166】

本発明の目的は驚いたことに、「癌、腫瘍、悪性腫瘍、良性腫瘍、固形腫瘍、肉腫、癌腫、高増殖性障害、カルチノイド、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、脳腫瘍、脳および／または神経系および／または髄膜に由来する腫瘍、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、腎臓癌、腎細胞癌、前立腺癌、前立腺の癌腫、結合組織腫瘍、軟部肉腫、脾臓腫瘍、肝臓腫瘍、頭部腫瘍、頸部腫瘍、喉頭癌、食道癌、甲状腺癌、骨肉腫、網膜芽細胞腫、胸腺腫、睾丸癌、肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、気管支癌、乳癌、乳房の癌腫、腸癌、結腸直腸腫瘍、結腸癌、直腸癌、婦人科腫瘍、卵巢腫瘍／卵巢の腫瘍、子宮癌、子宮頸癌、子宮頸部の癌腫、子宮体癌、子宮体部の癌腫、子宮内膜癌、膀胱癌、尿生殖路癌、膀胱癌、皮膚癌、上皮腫瘍、扁平上皮癌、基底細胞腫、棘細胞癌、黒色腫、眼球内黒色腫、白血病、単球白血病、慢性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、急性白血病、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、リンパ腫、血管形成、動脈硬化症、眼疾患(ophthalmic diseases)、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、炎症性疾患、関節炎、神経変性、再狭窄、創傷治癒、ならびに／あるいは移植片拒絶」からなる群から選択される生理学および／または病態生理学の状態の治療および／または予防において使用するための少なくとも1種の本発明の化合物を含む医薬を提供することによって別の態様において解決され

た。上記の状態の治療および／または予防のための医薬の調製のための相当する使用が含まれることを意図する。

【0167】

本発明の化合物または他の物質が有用性を有する疾患または状態の治療、予防、抑制または寛解において、本発明の化合物は、1種または複数の他の活性物質（成分、薬物）と組み合わせて使用し得る。典型的には、薬物の組合せは、いずれかの薬物単独より安全もしくは有効であり、または組合せは、個々の薬物の相加特性に基づいて予想されるより安全もしくは有効である。このような他の薬物（複数可）は、本発明の化合物と同時または順次に通常使用される経路および量で投与し得る。本発明の化合物を1種または複数の他の薬物と同時に使用するとき、このような他の薬物（複数可）および本発明の化合物を含有する組合せ生成物が好ましい。しかし、併用療法にはまた、本発明の化合物および1種または複数の他の薬物が異なる重なるスケジュールで投与される治療が含まれる。他の活性成分と組み合わせて使用されるとき、本発明の化合物または他の活性成分または両方は、それぞれが単独で使用されるよりも低い用量で効果的に使用し得ることが意図されている。したがって、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて1種または複数の他の活性成分を含有するものが含まれる。

10

【0168】

本発明の化合物と組み合わせて投与してもよく、別々にまたは同じ医薬組成物中で投与してもよい他の活性物質（成分、薬物）の例には、これらに限定されないが、表1に一覧表示する化合物クラスおよび特定の化合物が含まれる。

20

【0169】

【表 2 - 1】

表1		
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン カルボキシフタラト白金 (Carboxyphthalatoplatinum) テトラプラチン オルミプラチン (Ormiplatin) イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473(AnorMED) ロバプラチン (AeternaZentaris) サトラプラチン(Johnson Matthey) BBR-3464(Hoffmann-La Roche) SM-11355(住友製薬) AP-5280(Access)
代謝拮抗剤	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオルラシル (5-Fluoruracil) フロクスウリジン 2-クロルデスオキシアデノ シン (2-Chlordesoxyadenosine) 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオルデスオキシシチ ジン (2-Fluordesoxycytidine) メトトレキセート イダトレキセート (Idatrexate)	トムデックス トリメトレキサート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン(SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン(MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン(大鵬薬 品)

10

20

30

40

【表 2 - 2】

トポイソメラーゼ 阻害剤	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキ サントロン イリノテカン(CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカ ンプトテシン トポテカン デキスラゾキサネト (Dexrazoxanet)(TopoTarget) ピキサントロン (Novuspharrna) レベッカマイシン類似体 (Exelixis) BBR-3576(Novuspharrna)	ルビテカン(SuperGen) エキサテカンメシレート (Exatecanmesylate)(第一製 薬) Quinamed(ChemGenex) ギマテカン(Sigma-Tau) ジフロモテカン (Beaufour-Ipsen) TAS-103(大鵬薬品) エルサミトルシン (Spectrum) J-107088(Merck & Co) BNP-1350(BioNumerik) CKD-602(Chong Kun Dang) KW-2170(協和発酵)
抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン(アクチ ノマイシンD) ドキソルビシン(アドリア マイシン) デオキシルビシン バルルビシン ダウノルビシン(ダウノマ イシン) エピルビシン テラルビシン イダルビシン ルビダゾン プリカミシンブ (Plicamycinp) ポルフィロマイシン シアノモルホリノドキソ ルビシン ミトキサントロン (Novantron)	アモナフィド アゾナフィド アントラピラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン 硫酸ブレオマイシン (Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB マイトマイシンC MEN-10755(Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals)

【表 2 - 3】

有糸分裂阻害剤	パクリタキセル	SB408075(GlaxoSmithKline)
	ドセタキセル	E7010(Abbott)
	コルヒチン	PG-TXL(Cell Therapeutics)
	ビンブラスチン	IDN5109(Bayer)
	ビンクリスチン	A105972(Abbott)
	ビノレルビン	A204197(Abbott)
	ビンデシン	LU223651(BASF)
	ドラスタチン10(NCI)	D24851(ASTA Medica)
	リゾキシシ(藤沢薬品工業)	ER-86526(エーザイ)
	ミボブリン	コンプレタスタチン
	(Warner-Lambert)	A4(BMS)
	セマドチン(BASF)	イソホモハリコンドリン
	RPR109881A(Aventis)	(Isohomohalichondrin)-B(PharmaMar)
	TXD258(Aventis)	ZD6126(AstraZeneca)
	エポチロンB(Novartis)	PEG-パクリタキセル
	T900607(Tularik)	(Enzon)
	T138067(Tularik)	AZ10992(旭化成)
	クリプトフィシン52(Eli Lilly)	IDN-5109(Indena)
	ビンフルニン(Fabre)	AVLB(Prescient NeuroPharma)
	アウリスタチンPE(帝国臓器製薬)	アザエポチロン
	BMS247550(BMS)	B(Azaepothilon B)(BMS)
	BMS184476(BMS)	BNP-7787(BioNumerik)
	BMS188797(BMS)	CA-4-プロドラッグ
	タキソプレキシシ	(OXiGENE)
	(Taxoprexine)(Protarga)	ドラスタチン-10(NrH)
		CA-4(OXiGENE)
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド	エキセメスタン
	レトロゾール	アタメスタン
	アナストラゾール	(BioMedicines)
	フォルメスタン	YM-511(山之内製薬)
チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペメトレキセド(Eli Lilly)	ノラトレキセド(Eximias)
	ZD-9331(BTG)	CoFactor(商標)(BioKeys)

10

20

30

40

【表 2 - 4】

DNAアンタゴニスト	トラベクテジン (PharmaMar) グルフォスファミド (Baxter International) アルブミン+32P(Isotope Solutions) チメクタシン (Thymectacine)(NewBiotics) エドトレオチド(Novartis)	マホスファミド(Baxter International) アパジクオン(Spectrum Pharmaceuticals) O6-ベンジルグアニン (Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン (Arglabine)(NuOncology Labs) ロナファーニブ (Schering-Plough) BAY-43-9006(Bayer)	ティピファニブ(Johnson & Johnson) ペリリルアルコール(DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1(CBA Pharma) タリキダル(Xenova) MS-209(Schering AG)	ゾスキダル三塩酸塩(Eli Lilly) ビリコダル-ジシトレート (Biricodar-Dicitrate)(Verte x)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン(Pfizer) SAHA(Aton Pharma) MS-275(Schering AG)	ピバロイルオキシメチル ブチレート(Titan) デプシペプチド(藤沢薬品 工業)
メタロプロテイナーゼ阻害剤/ リボヌクレオシド レダクターゼ (Ribonucleosidered uktase)阻害剤	ネオバスタット(Aeterna Laboratories) マリマスタット(British Biotech) ガリウムマルトラート (Galliummaltolate)(Titan) トリアピン(Vion)	CMT-3(CollaGenex) BMS-275291(Celltech) テザシタピン(Aventis) ジドックス (Didox)(Molecules for Health)
TNF- α アゴニスト/ アンタゴニスト	ビルリジン (Virulizine)(Lorus Therapeutics) CDC-394(Celgene)	レブイミド (Revimide)(Celgene)
エンドセリン-A受容体アンタゴニスト	アトラセンタン(Abbot) ZD-4054(AstraZeneca)	YM-598(山之内製薬)

【表 2 - 5】

レチノイン酸受容体アゴニスト	フェンレチニド(Johnson & Johnson) LGD-1550(Ligand)	アリトレチノイン (Ligand)
免疫調節剤	インターフェロン Oncophage(Antigenics) GMK(Progenics) 腺癌(Ademnocarcinoma)ワクチン(Biomira) CTP-37(AVI BioPharma) JRX-2(Immuno-Rx) PEP-005(Peplin Biotech) Synchrovaxワクチン(CTL Immuno) 黒色腫ワクチン(CTL Immuno) p21-RASワクチン(GemVax)	デキソソーム(Dexosome)治療(Anosys) Pentrix(Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン (Noreline)(Biostar) BLP-25(Biomira) MGV(Progenics) 13-アレチン(Dovetail) CLL-Thera(Vasogen)
ホルモン剤および抗ホルモン剤	エストロゲン 抱合エストロゲン エチニルエストラジオール クロロトリアニセン イデネストロール (Idenestrole) カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン(Toremofine) デキサメサゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド ロイプロリド ゴセレリン ロイポレリン(Leuporelin) セトロレリクス ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール(EntreMed) アルゾキシフェン(Eli Lilly)

10

20

30

40

【表 2 - 6】

光線力学剤 (Photodynamic agents)	タラポルフィン(Light Sciences) Theralux(Theratechnologies) モテキサフィンガドリニ ウム(Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホル ビド(Yeda) ルテチウム-テキサフィリ ン(Pharmacyclics) ヒペリシン
チロシンキナーゼ 阻害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド (Sugen/Pharmacia) ZD1839(AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジュニブ (Canertjnib)(Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416(Pharmacia) SU6668(Pharmacia) ZD4190(AstraZeneca) ZD6474(AstraZeneca) バタラニブ(Novartis) PKI166(Novartis) GW2016(GlaxoSmithKline) EKB-509(Wyeth) EKB-569(Wyeth)	カハリドF(Kahalid F)(PharmaMar) CEP-701(Cephalon) CEP-751(Cephalon) MLN518(Millennium) PKC412(Novartis) Phenoxodiol O トラスツズマブ (Genentech) C225(ImClone) rhu-Mab(Genentech) MDX-H210(Medarex) 2C4(Genentech) MDX-447(Medarex) ABX-EGF(Abgenix) IMC-1C11(ImClone)
異なる薬剤	SR-27897(CCK-A阻害剤、 Sanofi-Synthelabo) トクラデシン(サイクリッ ク-AMPアゴニスト、 Ribapharm) アルボシジブ(CDK阻害剤、 Aventis) CV-247(COX-2阻害剤、Ivy Medical) P54(COX-2阻害剤、 Phytopharm) CapCell(商標)(CYP450賦活 剤、Bavarian Nordic) GCS-IOO(gal3アンタゴニ スト、GlycoGenesys)	BCX-1777(PNP阻害剤、 BioCryst) ランピルナーゼ(リボスク レアーゼ賦活剤 (stimulans)、Alfacell) ガラルビシン(RNA合成阻 害剤、Dong-A) チラパザミン(還元剤、SRI International) N-アセチルシステイン(還 元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン (NF- κ B阻害剤、Encore) 3CPA(NF- κ B阻害剤、 Active Biotech)

10

20

30

40

【表 2 - 7】

G17DT免疫原(ガストリン 阻害剤、Aphton)	セオカルシトール(ビタミン-D受容体アゴニスト、 Leo)
エファプロキシラル(酸素 供給剤(Oxygenator)、Allos Therapeutics)	131-I-TM-601(DNAアンタ ゴニスト、TransMolecular)
PI-88(ヘパラーゼ阻害 剤、Progen)	エフロルニチン(ODC阻害 剤、ILEX Oncology)
テスミリフェン (Tesmifen)(ヒスタミンア ンタゴニスト、YM BioSciences)	ミノドロロン酸(破骨細胞阻 害剤、山之内製薬)
ヒスタミン(ヒスタミン-H2 受容体アゴニスト、Maxim)	インジスラム(p53賦活剤、 エーザイ)
チアゾフリン(IMPDH阻害 剤、Ribapharm)	Aplidin(PPT阻害剤、 PharmaMar)
シレンギチド(インテグリン アンタゴニスト、Merck KGaA)	リツキシマブ(CD20抗体、 Genentech)
SR-31747(IL-1アンタゴニ スト、Sanofi-Synthelabo)	ゲムツズマブ(CD33抗体、 Wyeth Ayerst)
CCI-779(mTORキナーゼ阻 害剤、Wyeth)	PG2(血液生成 (Hematopoiesis)増強剤、 Pharmagenesis)
エキシスリンド(PDE-V阻 害剤、Cell Pathways)	Immunol(商標)(トリクロ サン口腔洗浄、Endo)
CP-461(PDE-V阻害剤、Cell Pathways)	トリアセチルウリジン(ウ リジンプロドラッグ、 Wellstat)
AG-2037(GART阻害剤、 Pfizer)	SN-4071(肉腫剤(sarcoma agent)、Signature BioScience)
WX-UK1(プラスミノージェ ン活性化剤阻害剤、Willex)	TransMID-107(商標)(免疫 毒素、KS Biomedix)
PBI-1402(PMN賦活剤、 ProMetic LifeSciences)	PCK-3145(アポトーシス 増強剤、Procyon)
ボルテゾミブ(プロテア ソーム阻害剤、Millennium)	ドラニダゾール(アポトー シス増強剤、ポーラ化成工 業)
SRL-172(T細胞賦活剤、SR Pharma)	CHS-828(細胞毒性剤、Leo)

10

20

30

【表 2－8】

TLK-286(グルタチオン-S-トランスフェラーゼ阻害剤、Telik)	trans-レチノイン酸(分化剤(Differentiator)、NIH)
PT-100(増殖因子アゴニスト、Point Therapeutics)	MX6(アポトーシス増強剤、MAXIA)
ミドスタウリン(PKC阻害剤、Novartis)	Apomin(アポトーシス増強剤、ILEX Oncology)
ブリオスタチン-1(PKC賦活剤、GPC Biotech)	ウロシジン(Urocidine)(アポトーシス増強剤、Bioniche)
CDA-II(アポトーシス増強剤、Everlife)	Ro-31-7453(アポトーシス増強剤、La Roche)
SDX-101(アポトーシス増強剤、Salmedix)	ブロスタリシン(アポトーシス増強剤、Pharmacia)
Ceflatonin(アポトーシス増強剤、ChemGenex)	

10

【0177】

20

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、下記などの1種または複数の既知の抗腫瘍剤と組み合わせて投与される：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA-レダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、リバーストランスクリプターゼ阻害剤、血管形成阻害剤。

【0178】

本発明の化合物は、放射線療法と組み合わせて投与するのに特に適合している。放射線療法と組み合わせたVEGF阻害の相乗効果は、当業者には既知である（WO00/61186）。

【0179】

30

「エストロゲン受容体モジュレーター」という用語は本発明の過程では、作用機序とは独立に、エストロゲン受容体へのエストロゲンの結合を妨害または阻害する化合物を意味する。エストロゲン受容体モジュレーターの非限定的例は、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル)フェニル-2,2-ジメチル-プロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよびSH646である。

【0180】

40

「アンドロゲン受容体モジュレーター」という用語は本発明の過程では、作用機序とは独立に、アンドロゲン受容体へのアンドロゲンの結合を妨害または阻害する化合物を意味する。アンドロゲン受容体モジュレーターの非限定的例は、フィナステリドおよび他の5 α -レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾールおよび酢酸アピラテロンである。

【0181】

「レチノイド受容体モジュレーター」という用語は本発明の過程では、作用機序とは独立に、レチノイド受容体へのレチノイドの結合を妨害または阻害する化合物を意味する。レチノイド受容体モジュレーターの非限定的例は、ベキサロテン、トレチノイン、13-cis-レチノイン酸、9-cis-レチノイン酸、 α -ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、trans-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチンアミドお

50

よびN-4-カルボキシフェニルレチンアミドである。

【0182】

「細胞毒」という用語は本発明の過程では、細胞機能(複数可)に対する直接作用によって細胞死を主として誘発し、または細胞収縮(cell myosis)を妨害もしくは阻害する化合物を意味する(アルキル化剤、腫瘍壊死因子、挿入剤、微小管阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤など)。細胞毒の非限定的例は、チラパジミン(tirapazimin)、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジブロモズルシット(dibromodulcit)、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、イムプロスルファンートシレート、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、cis-アミンジクロロ(amindichloro)(2-メチルピリジン)プラチン、ベンジルグアニン、グルフォスファミド、GPX100、(trans,trans,trans)-ビス-mu-(ヘキサン-1,6-ジアミン)-mu-[ジアミン-プラチン(II)]ビス-[ジアミン(クロロ)プラチン(II)]-テトラクロリド、ジアリジジニルスペルミン、三酸化アルセニウム(arsenium trioxide)、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド、バルルビシン、アムルビシン、アンチネオプラストン、3'-デスアミノ-3'-モルホリノ-13-デスオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルビシン、エリナフィド、MEN10755および4-デスメトキシ-3-デスアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルビシン(WO00/50032)である。

【0183】

微小管阻害剤の非限定的例は、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデスヒドロ-4'-デスオキシ-8'-ノルビンカロイコブラスチン(norvincaleukoblastine)、ドセタキソール、リゾキシシン(rhizoxine)、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、アウリスタチン(auristatine)、セマドチン(cemadotine)、RPR109881、BMS184476、ビンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロビンブラスチン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258およびBMS188797である。

【0184】

トポイソメラーゼ阻害剤の非限定的例は、トポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、6-エトキシプロピオニル-3',4'-O-エキソ-ベンジリデン-シャールトルーシン、9-メトキシ-N,N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3,4,5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ-[de]-ピラノ-[3',4':b,7]インドリジノ[1,2b]キイノリン(quinoline)-10,13(9H,15H)-ジオン、ルルトテカン、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、エトポシド-ホスフェート、テニポシド、ソブゾキサン、2'-ジメチルアミノ-2'-デスオキシ-エトポシド、GL331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-6H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル]-5,5a,6,8,8a,9-ヘキソヒドロフロ(3',4':6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-ジオキソール-6-オン、2,3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]フェナントリジニウム、6,9-ビス[(2-アミノエチル)

10

20

30

40

50

アミノ]ーベンゾ[g]イソキノリンー5,10ージオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)ー7,10ージヒドロキシー2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)ー6H-ピラゾロ[4,5,1-d e]ーアクリジンー6-オン、N-[1-[2(ジエチルアミノ)エチルアミノ]ー7-メトキシー9-オキソー9H-チオキサントエン(t h e n)ー4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)ーエチル)アクリジンー4-カルボキサミド、6-[[2-(ジメチルアミノ)ーエチル]アミノ]ー3-ヒドロキシー7H-インデノ[2,1-c]キノリンー7-オンおよびジメスナである。

【0185】

抗増殖剤の非限定的例は、アンチセンスRNAおよびアンチセンスDNAオリゴヌクレオチド(G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231およびINX3001など)、ならびに代謝拮抗剤、例えばエノシタビン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクホスフェート、フォステアビンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド(paltitrexide)、エミテフル、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2'-デスオキシー2'-メチリデンシチジン、2'-フルオロメチレンー2'-デスオキシシチジン、N-[5-(2,3-ジヒドロベンゾフリル)スルホニル]ーN'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、N6-[4-デスオキシー4-[N2-[2(E),4(E)ーテトラデカジエノイル]グリシルアミノ]ーL-グリセローB-L-マンノーヘプトピラノシル]アデニン、アプリージン、エクチナサイジン、トロキサシタビン、4-[2-アミノー4-オキソー4,6,7,8-テトラヒドロー3H-ピリミジノ[5,4-b][1,4]チアジンー6-イル(S)ーエチル]ー2,5-チエノイルーL-グルタミニン酸、アミノプテリン、5-フルオロウラシル、アラノシン、11-アセチルー8-(カルバモイルオキシメチル)ー4-ホルミルー6-メトキシー14-オキサー1,11-ジアザーテトラシクロ(7.4.1.0.0)ーテトラデカー2,4,6-トリエンー9-イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2'-シアンー2'-デスオキシーN4-パルミトイルー1-B-D-アラビノフラノシルシトシンおよび3-アミノピリジンー2-カルボキサリデヒドーチオセミカルバゾンである。

【0186】

「抗増殖剤」はまた、「血管形成阻害剤」として一覧表示されなかった増殖因子に対するモノクローナル抗体(トラスツズマブなど)、および腫瘍抑制遺伝子(p53など)を含む。

【0187】

本発明の別の態様において、上記の態様および実施形態による薬剤を提供し、このような薬剤中に、少なくとも1種のさらなる薬理学的活性物質(薬物、成分)を含む。

【0188】

好ましい実施形態において、少なくとも1種の薬理学的活性物質は、本明細書に記載されているような物質である。

【0189】

本発明の別の態様において、上記の態様および実施形態による薬剤を提供し、薬剤は、少なくとも1種のさらなる薬理学的活性物質による治療の前および／または間および／または後に適用される。

【0190】

好ましい実施形態において、少なくとも1種の薬理学的活性物質は、本明細書に記載されているような物質である。

【0191】

本発明の別の態様において、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0192】

好ましい実施形態において、医薬組成物は、生理学的に許容される添加剤、助剤、アジ

10

20

30

40

50

ュバント、賦形剤、担体および／または本発明の化合物以外のさらなる医薬活性物質からなる群から選択される少なくとも1種のさらなる化合物を含有する。

【0193】

本発明の別の態様において、少なくとも1種の本発明の化合物、少なくとも1種の本明細書に記載されているような本発明の化合物以外の薬理学的活性物質、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を開示する。

【0194】

本発明のさらなる実施形態は、本発明による1種または複数の化合物、ならびに固体、液体または半流動体の添加剤、助剤、アジュバント、賦形剤、担体、および本発明による化合物以外の医薬活性剤からなる群から選択される1種または複数の化合物が、適切な剤形に変換されることを特徴とする、前記医薬組成物を製造するための方法である。

10

【0195】

本発明の別の態様において、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物および／または本明細書に記載されているような少なくとも1種の医薬組成物と、本発明の化合物以外の治療有効量の少なくとも1種のさらなる薬理学的活性物質とを含むキットを提供する。

【0196】

本発明の医薬組成物は、それらの意図した目的を達成する任意の手段によって投与し得る。例えば、投与は、経口、非経口、局所、経腸、静脈内、筋内、吸入用、経鼻、関節内、脊髄内、経気管、経眼的、皮下、腹腔内、経皮的または口腔経路によってでよい。代わりにはまたは同時に、投与は経口経路によってでよい。投与される投与量は、レシピエントの年齢、健康および体重、もしあれば併用療法の種類、治療の頻度、ならびに所望の効果の性質によって決まる。非経口投与が好ましい。経口投与が特に好ましい。

20

【0197】

適切な剤形には、これらに限定されないが、例えば、下記のような当技術分野において既知の方法によって生成することができるカプセル剤、錠剤、小丸剤、糖剤、半固形剤、散剤、顆粒剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、吸入剤、注射剤、ハップ剤、ゲル剤、テープ剤、点眼薬、溶液剤、シロップ剤、エアゾール、懸濁剤、乳剤が含まれる。

錠剤：活性成分（複数可）および助剤の混合、前記混合物の錠剤への圧縮（直接圧縮法）、圧縮前に、任意選択で混合物の一部の顆粒化。

30

カプセル剤：活性成分（複数可）および助剤を混合して、流動性粉末を得る。任意選択で粉末の顆粒化、粉末／粒質物の開放カプセル中への充填、カプセルのキャッピング。

半固形剤（軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤）：活性成分（複数可）を水性または脂肪性担体に溶解／分散；続いて水相／脂肪相を相補的脂肪相／水相と混合、均質化（クリーム剤のみ）。

坐剤（直腸用および腔用）：熱によって液化する担体材料に活性成分（複数可）を溶解／分散（直腸用：担体材料は通常ワックス；腔用：担体は通常ゲル化剤の加熱した溶液）、前記混合物の坐剤型へのキャストリング、徐冷、型からの坐剤の取出。

エアゾール：活性剤（複数可）を噴射剤に分散／溶解、前記混合物をアトマイザー中に詰める。

40

【0198】

一般に、医薬組成物および／または医薬製剤の生成のための非化学的経路は、本発明の1種または複数の化合物を、このような治療を必要としている患者への投与に適した剤形に変化させる当技術分野において既知の適切な機械的手段についての処理ステップを含む。通常、1種または複数の本発明の化合物の、このような剤形への変化は、担体、添加剤、助剤および本発明の化合物以外の医薬活性成分からなる群から選択される1種または複数の化合物を添加することを含む。適切な処理ステップには、これらに限定されないが、それぞれの活性および非活性成分を合わせる、微粉碎、混合、顆粒化、溶解、分散、均質化、キャストリングおよび／または圧縮することが含まれる。前記処理ステップを行

50

うための機械的手段は、例えば、Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry、第5版から当技術分野において既知である。この点において、活性成分は好ましくは、少なくとも1種の本発明の化合物、および貴重な医薬特性を示す、本発明の化合物以外の1種または複数のさらなる化合物、好ましくは本明細書において開示されている本発明の化合物以外の医薬活性剤である。

【0199】

経口使用に特に適しているのは、錠剤、丸剤、被覆錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、ジュース剤またはドロップ剤であり、直腸使用に適しているのは、坐剤であり、非経口使用に適しているのは、溶液剤、好ましくは油をベースとする溶液剤もしくは水溶液剤、さらに懸濁剤、乳剤またはインプラントであり、局所使用に適しているのは、軟膏剤、クリーム剤または散剤である。本発明の化合物はまた、凍結乾燥してもよく、生成した凍結乾燥物は、例えば、注射用製剤の製剤のために使用される。示される製剤は、無菌化されてもよく、かつ／または助剤（滑沢剤、保存剤、安定剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変更するための塩、緩衝物質、色素、フレーバーおよび／または複数のさらなる活性成分、例えば、1種または複数のビタミンなど）を含む。

10

【0200】

適切な添加剤は、経腸（例えば経口）、非経口または局所投与に適し、かつ本発明の化合物と反応しない有機または無機物質である（例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、炭水化物（ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、もしくはデンプン（トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン）、セルロース調製品など）、および／またはリン酸カルシウム、例えば、リン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび／またはワセリン）。

20

【0201】

必要に応じて、上記のデンプンおよびまたカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）などの崩壊剤を加えてもよい。助剤には、これらに限定されないが、流量調整剤および滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩（ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムなど）、および／またはポリエチレングリコールが含まれる。糖衣錠コアは、必要に応じて胃液に対して耐性がある適切なコーティングと共に提供される。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶剤または溶剤混合物を任意選択で含有し得る濃縮した糖類溶液を使用し得る。胃液に対して耐性があるコーティングを生成するために、または持続性作用の利点を可能にする剤形を提供するために、錠剤、糖衣錠もしくは丸剤は、内側の投与成分および外側の投与成分を含むことができ、後者は前者の上の外皮を形成する。2種の成分は、腸溶層によって分離することができ、腸溶層は胃内での崩壊に抵抗する役目を果たし、かつ内側の成分が未変化で十二指腸を通過し、または放出が遅延することを可能にする。種々の材料を、このような腸溶層またはコーティングのために使用することができ、このような材料には、いくつかのポリマー酸およびポリマー酸の混合物が含まれ、例えばセラック、アセチルアルコール、適切なセルロース調製品の溶液（フタル酸アセチルセルロース、酢酸セルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）などの材料を使用する。例えば、同定のため、または活性化合物の用量の組合せを特徴付けるために、染料または顔料を、錠剤または糖衣錠のコーティングに加えてもよい。

30

40

【0202】

適切な担体物質は、経腸（例えば経口）または非経口投与または局所適用に適した有機または無機物質であり、新規な化合物と反応しない（例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物（ラクトースまたはデンプンなど

50

）、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび石油ゼリー）。特に、錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁剤、ドロップ剤または坐剤は、経腸投与のために使用され、溶液剤、好ましくは油性溶液剤もしくは水溶液剤、さらに懸濁剤、乳剤またはインプラントは、非経口投与のために使用され、軟膏剤、クリーム剤または散剤は、局所適用のために使用される。本発明の化合物はまた凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物は、例えば、注射用製剤を生成するために使用することができる。

【0203】

示された製剤は、無菌化することができ、かつ／あるいは添加剤（滑沢剤、保存剤、安定剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧に作用するための塩、緩衝物質、着色剤、香味剤および／または芳香剤など）を含有することができる。製剤はまた、必要に応じて、1種または複数のさらなる活性化合物、例えば、1種または複数のビタミンを含有することができる。

10

【0204】

経口的に使用することができる他の医薬製剤には、ゼラチンでできている押込嵌めカプセル剤、ならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）でできている軟質密閉カプセル剤が含まれる。押込嵌めカプセル剤は、充填剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）、および／または滑沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、および任意選択で安定剤と混合し得る、顆粒剤の形態の活性化合物を含有することができる。軟質カプセル剤において、活性化合物は好ましくは、脂肪油、または流動パラフィンなどの適切な液体に溶解または懸濁される。さらに、安定剤を加えてもよい。

20

【0205】

新規な本発明の組成物が経口的投与のために組み込まれていてもよい液体形態には、水溶液剤、適切に香味を付けたシロップ剤、水性または油懸濁剤、および食用油（綿実油、ゴマ油、ヤシ油または落花生油など）を有する香味を付けた乳剤、ならびにエリキシル剤および同様の医薬ビヒクルが含まれる。水性懸濁液のための適切な分散化剤または懸濁化剤には、合成および天然のガム（トラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンなど）が含まれる。

【0206】

30

非経口投与に適した製剤には、水溶性形態の活性化合物の水溶液、例えば、水溶性塩およびアルカリ性溶液が含まれる。さらに、適切な油性注射用懸濁剤としての活性化合物の懸濁剤を投与し得る。適切な親油性溶剤またはビヒクルには、脂肪油、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドまたはポリエチレングリコール-400（化合物は、PEG-400中で可溶性である）が含まれる。

【0207】

水性注射用懸濁剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、および／またはデキストランを含めた、懸濁剤の粘性を増加させる物質を含有してもよく、任意選択で懸濁剤はまた、安定剤を含有してもよい。

40

【0208】

吸入スプレーとしての投与のために、活性成分が噴射剤ガスまたは噴射剤ガス混合物（例えば、CO₂またはクロロフルオロカーボン）に溶解または懸濁しているスプレーを使用することが可能である。活性成分は有利には微粉化形態にて本明細書で使用され、この場合、1種または複数のさらなる生理学的に許容される溶剤、例えば、エタノールが存在してもよい。吸入溶液は、従来の吸入器の補助により投与することができる。

【0209】

直腸に使用することができる可能性のある医薬製剤には、活性化合物の1種または複数と坐剤基剤との組合せからなる、例えば坐剤が含まれる。適切な坐剤基剤は、例えば、天然もしくは合成トリグリセリド、またはパラフィン炭化水素である。さらに、活性化合物

50

と基剤との組合せからなる、ゼラチンの直腸用カプセル剤を使用することもまた可能である。可能性のある基剤材料には、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン炭化水素が含まれる。

【0210】

医薬品において使用するために、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。しかし、他の塩は、本発明の化合物または薬学的に許容される本発明の化合物の塩の調製において有用であり得る。本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩には、例えば、本発明による化合物の溶液を、薬学的に許容される酸（塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸など）の溶液と混合することによって形成し得る酸付加塩が含まれる。さらに、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合、適切な薬学的に許容されるその塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩；および適切な有機塩基から形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩が含まれてもよい。

10

【0211】

医薬製剤は、ヒトおよび動物の医薬品において医薬として用いることができる。本明細書において使用する場合、「有効量」という用語は、例えば、研究者または臨床医によって求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を誘発する薬物または医薬品の量を意味する。さらに、「治療有効量」という用語は、このような量を投与されなかった相当する対象と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防、もしくは寛解の改善、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。この用語にはまたその範囲内で、正常な生理学的機能を増強するのに有効な量が含まれる。本発明の1種または複数の化合物の前記治療有効量は、当業者には既知であり、または当技術分野において既知の標準的方法によって容易に決定することができる。

20

【0212】

本発明の化合物およびさらなる活性物質は一般に、市販の製剤と同じように投与される。通常、治療的に有効な適切な用量は、用量単位毎に0.0005mg～1000mgの間、好ましくは0.005mg～500mgの間、特に0.5mg～100mgの間の範囲にある。1日用量は、好ましくは約0.001mg/kg～10mg/kg体重の間である。

30

【0213】

用量レベルは、特定の化合物の機能、症状の重症度、および副作用に対する対象の感受性に応じて変更することができることを当業者であれば容易に認識するであろう。特定の化合物のいくつかは、他よりもより強力である。所与の化合物のための好ましい投与量は、種々の手段によって当業者は容易に決定することができる。好ましい手段は、所与の化合物の生理学的効力を測定することである。

【0214】

本発明の目的のために、全ての哺乳動物種が含まれると見なされる。好ましい実施形態において、このような哺乳動物は、「霊長類、ヒト、げっ歯類、ウマ科、ウシ亜科、犬科、ネコ科、家畜、ウシ、家畜類、ペット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウマ、ポニー、ロバ、ケッティ、ラバ、ノウサギ、ウサギ、ネコ、イヌ、モルモット、ハムスター、ラット、マウス」からなる群から選択される。さらに好ましくは、このような哺乳動物はヒトである。動物モデルは実験的研究のために重要であり、ヒト疾患の治療のためのモデルを提供する。

40

【0215】

しかし、個々の患者のための特定の用量は、多数の要因、例えば、用いる特定の化合物の有効性、年齢、体重、健康の一般的状態、性別、食事の種類、投与時間および経路、排泄率、投与の種類および投与される剤形、医薬品の組合せ、ならびに治療が関連する特定の障害の重症度によって決まる。個々の患者のための特定の治療有効用量は、通例の実験

50

法によって、例えば、治療的処置を助言または参加する医師または内科医によって容易に決定することができる。

【0216】

多くの障害の場合、対象化合物で処理する特定の細胞の感受性は、インビトロ試験によって決定し得る。典型的には、細胞の培養物を、活性剤が関連する反応を示すのに十分な期間、通常約1時間から1週間、様々な濃度で対象化合物と合わせる。インビトロ試験のために、生検試料からの培養細胞を使用し得る。

【0217】

たとえさらなる詳細がなくても、当業者であれば上記の説明を最も広範な範囲で利用することができるであろうことが想定される。したがって、好ましい実施形態は、単に説明 10
的な開示として見なすべきであり、これは絶対的に決して限定するものではない。

【0218】

上記および下記で、全ての温度は℃で示す。下記の例において、「従来の後処理」とは、必要に応じて溶媒を除去し、必要に応じて水を加え、必要に応じて最終生成物の構成によってpHを2～10に調節し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を飽和NaHCO₃溶液、必要に応じて水および飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、分取HPLCによって、および／または結晶化によって精製することを意味する。精製した化合物を、必要に応じて、凍結乾燥する。

質量分析法(MS)：ESI(エレクトロスプレーイオン化)(M+H)⁺ 20

略語および頭字語の一覧：

AcOH：酢酸、anh：無水、atm：気圧、BOC：tert-ブトキシカルボニル、CDI：1,1'-カルボニルジイミダゾール、conc：濃縮された、d：日、dec：分解、DMAC：NN-ジメチルアセトアミド、DMPU：1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(IH)-ピリミジノン、DMF：NN-ジメチルホルムアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、DPPA：ジフェニルホスホリルアジド、EDCI：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、EtOAc：酢酸エチル、EtOH：エタノール(100%)、Et₂O：ジエチルエーテル、Et₃N：トリエチルアミン、h：時間、MeOH：メタノール、pet.ether：石油エーテル(沸点範囲30～60℃)、temp.：温度、THF：テトラヒドロフラン、TFA：トリ 30
フルオロAcOH、Tf：トリフルオロメタンスルホンル。

【0219】

全ての引用文献の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。本発明を下記の例によってさらに詳細に説明するが、それらには限定されない。

【実施例】

【0220】

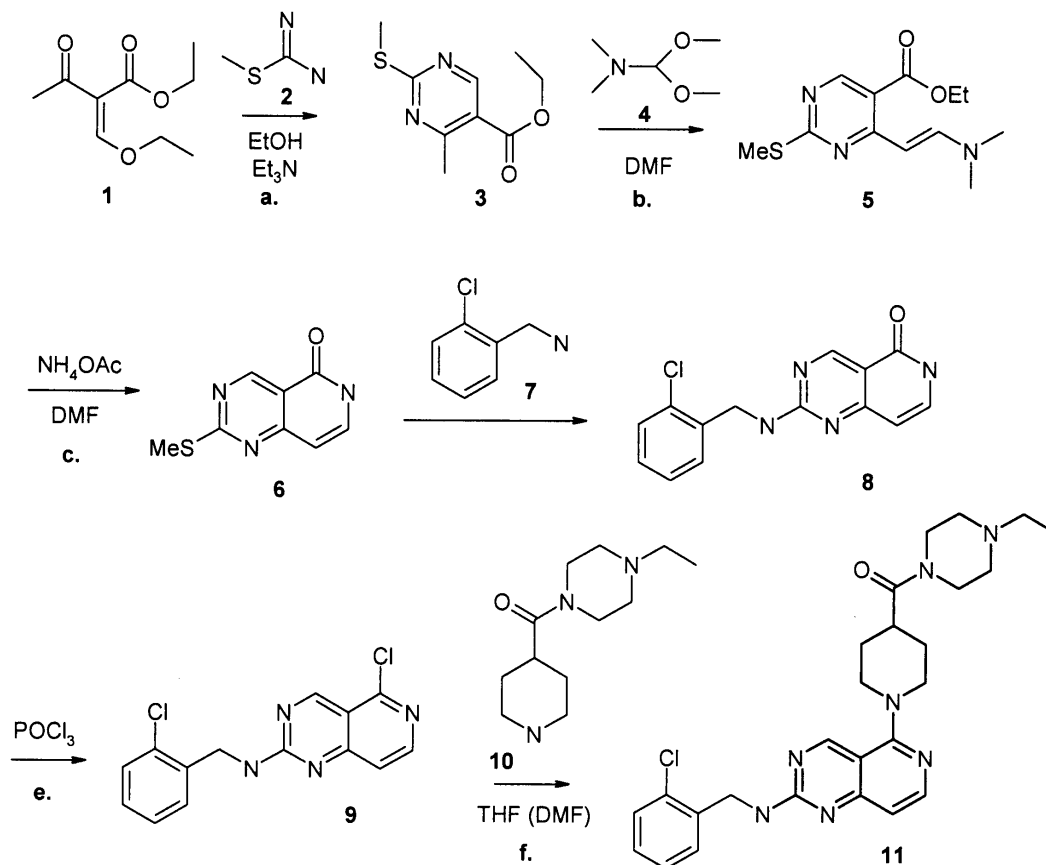
I. 選択した本発明の化合物の合成

例1

{1-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}- (4-エチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン 1 40
1 (化合物72) の合成

【0221】

【化 1 4】



【0 2 2 2】

a. 4-メチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル3の調製

EtOH (100 mL) 中の等モル量のエチル 2-アセチル-3-エトキシ-2-プロペノエート 1 (20.0 g、107 mmol)、(アミノ(イミノ)メチル)-スルファニル)メタン 2 (9.68 g、107 mmol) およびトリエチルアミン (10.8 g、107 mmol) を、48 時間還流させながら攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、水で希釈した。二相性混合物を分液漏斗に移し、DCM で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をエタノール/水からの結晶化によって精製し、無色の固体 (18.4 g、86.7 mmol、81%) を得た。

【0 2 2 3】

b. 4-((E)-2-ジメチルアミノ-ビニル)-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル5の調製

4-メチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル 3 (18.0 g、84.8 mmol) を、DMF (50 mL)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (Dimethylformamiddimethylacetal) (22.5 mL、170 mmol) に溶解し、3 時間還流させながら攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を TCM に溶解し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をエーテルからの結晶化によって精製し、無色の固体 (14.0 g、52.5 mmol、62%) を得た。

【0 2 2 4】

c. 2-メチルスルファニル-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン6の調製

4-((E)-2-ジメチルアミノ-ビニル)-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル 5 (13.5 g、50.5 mmol) および NH₄OAc (38.9 g、505 mmol) を DMF (250 mL) に溶解し、約 4 日間還流させ

ながら攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣をTCMに溶解し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をエタノールからの結晶化によって精製し、無色の固体（7.60 g、39.4 mmol、78%）を得た。

【0225】

d. 2-（2-クロロベンジルアミノ）-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン8の調製

2-メチルスルファニル-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン6（3.00 g、15.5 mmol）および2-クロロベンジルアミン7（9.40 mL、77.6 mmol）を、150℃で2日間攪拌した。再冷却した混合物に、メタノール/水（1：1、100 mL）を加え、室温で一晩置いた。沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。生成物をエタノールからの結晶化によって精製し、無色の固体（4.00 g、14.0 mmol、90%）を得た。

10

【0226】

e. （2-クロロベンジル）-（5-クロロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル）-アミン9の調製

2-（2-クロロベンジルアミノ）-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン8（3.00 g、10.5 mmol）をPOCl₃（30 mL）に溶解し、90℃で15時間攪拌した。反応混合物を注意深く氷水に注ぎ、2NのNaOH溶液を加えてpHを8に調節した。形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。生成物をジエチルエーテルからの結晶化によって精製し、無色の固体（3.18 g、10.4 mmol、100%）を得た。

20

【0227】

f. {1-〔2-（2-クロロベンジルアミノ）-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル〕-ピペリジン-4-イル}-（4-エチル-ピペラジン-1-イル）-メタノン11の調製

（2-クロロベンジル）-（5-クロロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル）-アミン9（100 mg、0.33 mmol）、isonipocetamid（Isonipocetamide）10（83.0 mg、0.66 mmol）およびNH₃（水中の25%溶液、45 μL、0.66 mmol）をTHF（3 mL）に溶解し、100℃にて高压フラスコ中で15時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。残渣をDCM/ジエチルエーテルから結晶化し、無色の固体（86 mg、0.22 mmol、67%）を得た。

30

【0228】

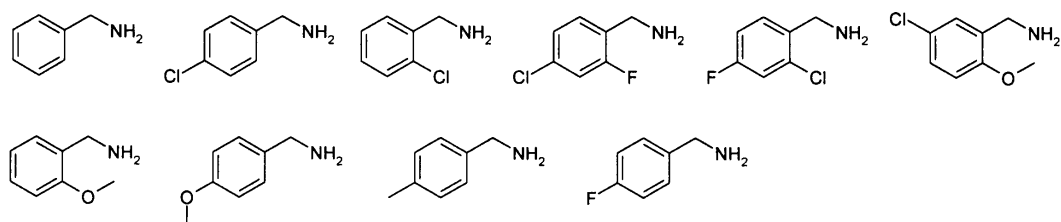
上記の指示と同様に、さらなる化合物を合成した。

【0229】

前駆体7の代わりに、下記のアミン前駆体をさらに使用した。

【0230】

【化15】



40

【0231】

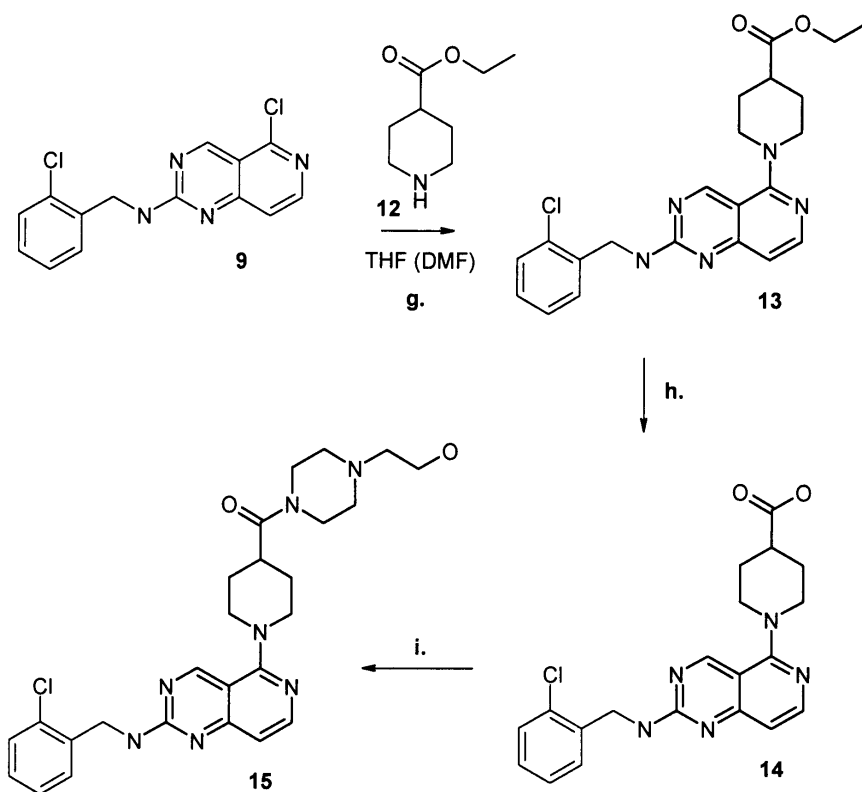
例2

{1-〔2-（2-クロロベンジルアミノ）-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル〕-ピペリジン-4-イル}-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン15（化合物141）の合成

50

【0232】

【化16】



10

20

【0233】

g. 1-〔2-〔2-クロロベンジルアミノ〕-ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5-イル〕-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル13の調製

(2-クロロベンジル)-〔5-クロロピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-2-イル〕-アミン9 (500mg、1.64mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル12 (0.51mL、3.28mmol) およびNH₃ (水中の25%溶液、0.22mL、3.28mmol) を、THF (5mL) に溶解し、100℃にて高压フラスコ中で15時間攪拌した。混合物に、水 (5mL) を加え、形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。得られた無色の固体 (583mg、1.37mmol、84%) を、さらに精製することなく使用した。

30

【0234】

h. 1-〔2-〔2-クロロベンジルアミノ〕-ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5-イル〕-ピペリジン-4-カルボン酸14の調製

1-〔2-〔2-クロロベンジルアミノ〕-ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5-イル〕-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル13 (583mg、1.37mmol) をTHF (10mL) に溶解し、2NのNaOH溶液 (5mL) を加え、混合物を50℃で3h攪拌した。混合物を蒸発乾固し、水を加え、2NのHCl溶液を加えてpHを7に調節した。水層を、酢酸エチルおよびDCMで2度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた無色の固体 (447mg、1.12mmol、82%) を、さらに精製することなく使用した。

40

【0235】

i. {1-〔2-〔2-クロロベンジルアミノ〕-ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5-イル〕-ピペリジン-4-イル}-〔4-〔2-ヒドロキシーエチル〕-ピペラジン-1-イル〕-メタノン15の調製

1-〔2-〔2-クロロベンジルアミノ〕-ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5-イル〕-ピペリジン-4-カルボン酸14 (50mg、0.13mmol)、2-ピペラジン-1-イル-エタノール (17.0mg、0.13mmol) および4-メチルモル

50

ホリン (70 μ L、0.64 mmol) を、DMF (3 mL) に溶解した。この混合物に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (17.0 mg、0.13 mmol) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド HCl (ethylcarbodiimide $\times$ HCl) (24.0 mg、0.13 mmol) を加え、混合物を室温で 48 時間攪拌した。水を混合物に加え、形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。残渣をシリカクロマトグラフィー (酢酸エチル/シクロヘキサン) によって精製し、15 として特性決定される無色の固体 (27.8 mg、0.05 mmol、43%) で得た。

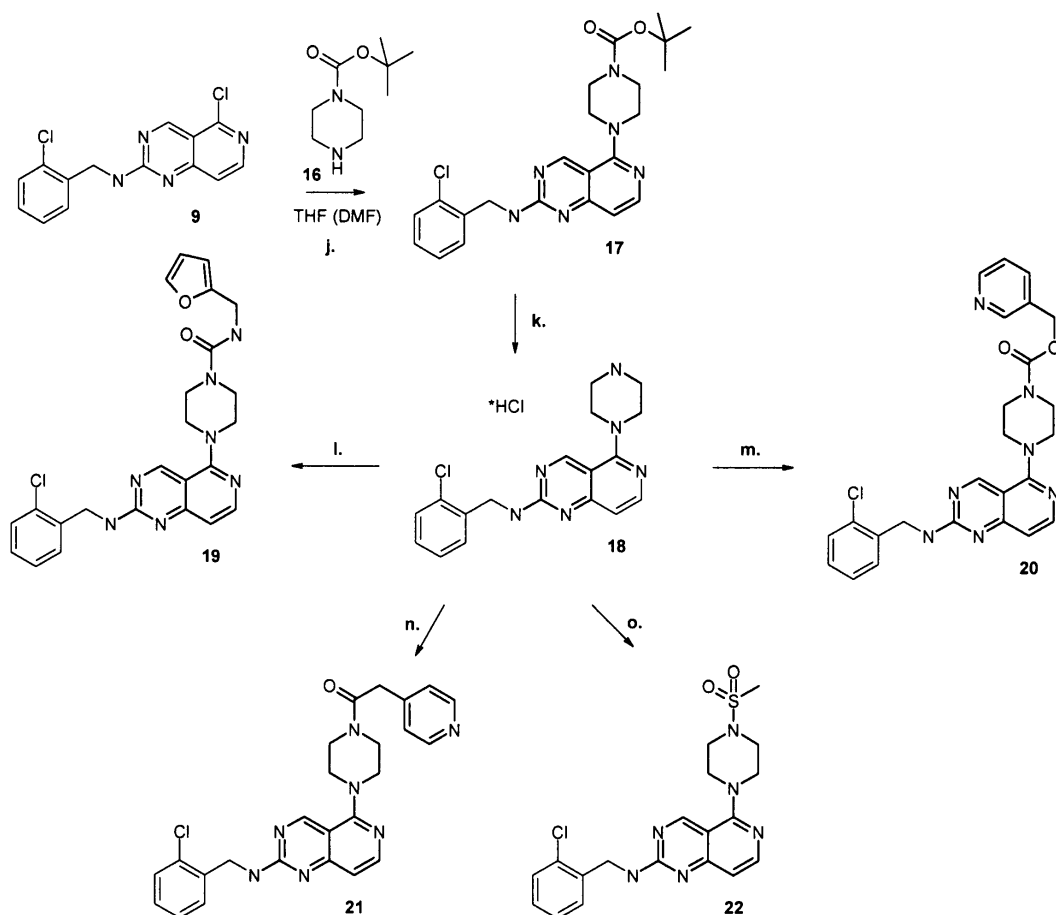
【0236】

例 3

(2-クロロベンジル) - (5-ピペラジン-1-イル-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) - アミン 18 (化合物 134) の誘導体の合成

【0237】

【化 17】



【0238】

j. 4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 17 の調製

(2-クロロベンジル) - (5-クロロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル) - アミン 9 (500 mg、1.64 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル 12 (610 mg、3.28 mmol) および NH₃ (水中の 25% 溶液、0.22 mL、3.28 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、100 °C にて高压フラスコ中で 15 時間攪拌した。混合物に、水 (5 mL) を加え、形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。得られた無色の固体 (605 mg、1.33 mmol、81%) を、さらに精製することなく使用した。

【0239】

k. (2-クロロベンジル) - (5-ピペラジン-1-イル-ピリド [4, 3-d]

〕ピリミジン-2-イル)-アミン塩酸塩18の調製

4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル17(605mg、1.33mmol)をジオキサン(10mL)中の5~6NのHCl溶液に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を結晶化し、無色(510mg、1.30mmol、98%)を得て、さらに精製することなく使用した。

【0240】

1. 4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド19の調製

(2-クロロベンジル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン塩酸塩18(50mg、0.13mmol)をDCM(3mL)に懸濁させ、フルフリルイソシアネート(14μL、0.13mmol)およびトリエチルアミン(37μL、0.26mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、メタノール/ジエチルエーテルから結晶化した。乾燥後に、無色の固体(28.1mg、0.06mmol、46%)を得た。

【0241】

m. 4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸ピリジン-3-イルメチルエステル20の調製

ピリジン-3-イル-メタノール(23.8mg、0.13mmol)をTHF(3mL)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(20.8mg、0.13mmol)を加え、混合物を室温で3h攪拌した。この混合物に、(2-クロロベンジル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン塩酸塩18(50mg、0.13mmol)を加え、室温で18時間攪拌を続けた。水を混合物に加え、形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。20として特性決定される高純度の無色の固体(45.2mg、0.09mmol、72%)を得た。

【0242】

n. 1-{4-[2-(2-クロロベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ピリジン-4-イル-エタノン21の調製

(2-クロロベンジル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン塩酸塩18(50mg、0.13mmol)、4-ピリジル酢酸塩酸塩(22.2mg、0.13mmol)および4-メチルモルホリン(70μL、0.64mmol)を、DMF(3mL)に溶解した。この混合物に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(17.3mg、0.13mmol)およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドHCl(24.5mg、0.13mmol)を加え、混合物を室温で15h攪拌した。水を混合物に加え、形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。21として特性決定される高純度の無色の固体(25.9mg、0.06mmol、43%)を得た。

【0243】

o. (2-クロロベンジル)-[5-(4-メタンシルホニル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン22の調製

(2-クロロベンジル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン塩酸塩18(50mg、0.13mmol)をTHF(3mL)に溶解し、メシルクロリド(17.6mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(39μL、0.28mmol)を加え、室温で6h攪拌を続けた。水を混合物に加え、形成された沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させた。22として特性決定される高純度の無色の固体(51.0mg、0.12mmol、92%)を得た。

【0244】

10

20

30

40

50

本発明の全ての化合物についての物理化学的パラメータを含めた、さらなる同じように合成された本発明の化合物についての概要を、表2に示す。

【0245】

【表3-1】

表2

化合物	化学名	ESI [M+1] ⁺	HPLC、 Rt[分]	HPLC/MS、 Rt[分]
1	ベンジル-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	306		2.16
2	N2-ベンジル-N5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	346		2.21
3	N2-ベンジル-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	358		2.18
4	N2-ベンジル-N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	364		2.32
5	N5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N2-ベンジル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	372		2.26
6	N2-ベンジル-N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	388		2.24
7	N2-ベンジル-N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	360		2.23
8	(2-クロロ-ベンジル)-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	341		2.10
9	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	393		2.34
10	N2,N5-ビス-(2-クロロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	411		2.52
11	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-ピリジン-3-イルメチル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	378		1.78
12	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	423		2.29

【0246】

【表 3 - 2】

13	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ]-フェニル}-エタノン	405		2.54
14	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	423		2.39
15	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3-イソプロポキシ-プロピル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	387		2.35
16	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	412		1.74
17	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	398		2.67
18	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	398		1.82
19	N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N2-(4-メチル-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	374		2.66
20	(4-フルオロ-ベンジル)-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	324		2.17
21	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	364		2.23
22	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-o-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	360		2.11
23	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	376		2.34
24	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	364		2.23

【表 3 - 3】

25	N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	382		2.28
26	N5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	390		2.22
27	N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	406		2.32
28	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	378		2.14
29	N5-ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-イルメチル-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	402		2.52
30	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-イソブチル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	326		2.18
31	(2-メトキシ-ベンジル)-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	336		2.20
32	N5-(2-エトキシ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	402		2.47
33	N5-(4-フルオロ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	376		2.15
34	N2-(2-メトキシ-ベンジル)-N5-o-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	372		2.26
35	N2-(2-メトキシ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	388		2.15
36	N2-(2-メトキシ-ベンジル)-N5-p-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	372		2.43

【 0 2 4 8 】

【表 3 - 4】

37	N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	394		2.20
38	N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	418		2.31
39	N5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	416		2.36
40	N5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	418		2.29
41	N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	390		2.24
42	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	381		2.35
43	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-6-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	377		2.40
44	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	393		2.26
45	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	399		2.68
46	N5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N2-(4-クロロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	407		2.38
47	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	423		2.33

【 0 2 4 9 】

【表 3 - 5】

48	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	399		2.58
49	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	395		2.65
50	4-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ]-安息香酸メチルエステル	421		3.68
51	N5-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	418		2.45
52	N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	394		2.43
53	N5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	402		2.23
54	N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	418		2.16
55	N5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	416		2.24
56	N5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	418		2.44
57	4-[2-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ]-ベンゾニトリル	383		2.57
58	N5-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	394		2.51

10

20

30

40

【表 3 - 6】

59	N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	390		2.45
60	1-(2-ベンジルアミノ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	444		2.44
61	1-(2-ベンジルアミノ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルアミド	406		2.24
62	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド	489		1.84
63	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノ-プロピル)-アミド	511		
64	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド	469		2.07
65	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	478		2.26
66	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-ピロリジン-1-イル-メタノン	452		2.45
67	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルアミド	440		2.35
68	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸プロピルアミド	440		2.35

【表 3 - 7】

69	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸シクロプロピルアミド	438		2.41
70	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド	456		2.21
71	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸アリルアミド	438		2.47
72	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	495		2.28
73	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-メトキシ-プロピル)-アミド	470		2.37
74	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	474		3.63
75	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド	452		3.48
76	{1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	540		3.38
77	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド	475		3.66

【 0 2 5 2 】

【表 3 - 8】

78	1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	475		2.05
79	1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	478		2.36
80	{1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-ピロリジン-1-イル-メタノン	452		2.27
81	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド	489		2.05
82	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	475		2.31
83	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	478		2.61
84	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸イソプロピルアミド	440		2.68
85	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸プロピルアミド	440		2.68
86	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸シクロプロピルアミド	438		2.54
87	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド	479		2.55

【表 3 - 9】

88	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(3-エトキシ-プロピル)-アミド	484		2.48
89	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	495		2.12
90	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(3-メトキシ-プロピル)-アミド	470		2.48
91	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド	454		2.66
92	3-({1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボニル}-アミノ)-プロピオン酸エチルエステル	498		2.48
93	1-[2-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	455		2.05
94	{1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	544		2.07
95	{1-[2-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	540		1.93
96	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ジエチルアミノ-エチル)-アミド	497		

10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

97	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-(4-プロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	509		1.42
98	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-エトキシ-プロピル)-アミド	484	3.28	1.74
99	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	544		1.53
100	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	381		2.54
101	3-({1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボニル}-アミノ)-プロピオン酸エチルエステル	498		
102	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-エトキシ-プロピル)-アミド	480		3.55
103	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸ジエチルアミド	450		3.61
104	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	481		2.07
105	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	442	2.85	1.587*

【 0 2 5 5】

【表 3 - 1 1】

106	(2-クロロ-ベンジル)-{5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル}-アミン	450	4.05	2.037*
107	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-4-カルボン酸アミド	398	2.91	1.597*
108	2-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-N-ピリジン-3-イル-アセトアミド	490	2.56	1.486*
109	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン	439	2.88	1.577*
110	(2-クロロ-ベンジル)-{5-[4-(1-メチル-ピペラジン-4-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル}-アミン	467	2.48	1.476*
111	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン	433	2.72	1.533*
112	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン	434	3.28	1.729*
113	{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-フラン-2-イル-メタノン	450	3.31	1.744*
114	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル	428	3.49	1.800*
115	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-エタノン	398	2.96	1.614*

【表 3 - 1 2】

116	{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-モルホリン-4-イル-メタノン	469	3.15	1.666*
117	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	479	3.41	1.772*
118	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル	427	3.73	1.896*
119	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ピリジン-2-イル-エタノン	475	2.72	1.542*
120	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-プロパン-1-オン	492	3.15	1.642*
121	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ピリジン-3-イル-エタノン	475	2.77	1.532*
122	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロパン-1-オン	478	2.77	1.535*
123	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-ペンタン-1,4-ジオン	454	3.15	1.658*
124	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-ピリジン-2-イル-プロパン-1-オン	489	2.80	1.531*

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

125	4-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-N,N-ジメチル-4-オキソ-ブチルアミド	483	2.88	1.61
126	酢酸2-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチルエステル	456	3.01	1.72
127	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸	399	3.15	1.59
128	3-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	423	3.04	1.74
129	3-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル	470		1.83
130	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ジメチルアミノ-エタノン	441		1.500*
131	5-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-5-オキソ-ペンタン酸メチルエステル	484	3.25	1.82
132	4-アミノ-1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-ブタン-1-オン	441	2.64	1.36
133	(S)-3-アミノ-1-(2-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-ピロリジン-2-オン	496	2.59	1.38
134	(2-クロロ-ベンジル)-(5-ピペラジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	356	2.35	1.493*

【表 3 - 1 4】

135	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-ジエチルアミノ-プロパン-1-オン	483	2.67	1.42
136	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタノン	472	2.96	1.68
137	3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-プロパン-1-オン	528	2.91	1.52
138	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ピリジン-4-イル-エタノン	475	2.64	1.44
139	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド	412	3.01	1.51
140	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド	426	3.17	1.57
141	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン	511	2.83	1.30
142	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-((S)-2-ピロリジン-1-イル)メチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン	535	2.99	1.39
143	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミド	514	3.41	1.68

10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

144	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド	540	4.00	1.93
145	{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸	414	2.59	1.63
146	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	392	2.77	1.47
147	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	392	2.75	1.32
148	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	392	2.77	1.31
149	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	406	2.83	1.40
150	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸3-エトキシ-プロピルエステル	486	3.63	2.02
151	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸ピリジン-3-イルメチルエステル	491	2.88	1.68
152	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸1-メチル-ピペリジン-4-イルメチルエステル	511		1.48
153	(2-クロロ-ベンジル)-{5-[4-(チオフェン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル}-アミン	502	3.92	2.31

10

20

30

40

【表 3 - 1 6】

154	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-メ タンスルホニル-ピペラジン- 1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミ ジン-2-イル]-アミン	434	3.31	1.88
155	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミ ノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン- 5-イル]-ピペラジン-1-カルボ ン酸3-メトキシ-プロピルエ ステル	472	3.47	1.91
156	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-メ タンスルホニルメタンスルホ ニル -ピペラジン-1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-ア ミン	512	3.44	1.95
157	{5-[4-(5-ブromo-ピリジン-2- スルホニル)-ピペラジン-1-イ ル]-ピリド[4,3-d]ピリミジン- 2-イル}-(2-クロロ-ベンジル)- アミン	574/576	4.03	2.33

10

20

【0 2 6 1】

下記において、選択した本発明の化合物についての ^1H -NMR データを示す。

【0 2 6 2】

化合物 98、 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_2$

^1H -NMR (DMSO-d6) : δ [ppm] = 1.11 (t, 3H)、1.60~1.66 (m, 2H)、1.79 (s (b), 4H)、2.34~2.40 (m, 1H)、2.98~3.05 (m, 2H)、3.08~3.14 (m, 2H)、3.35~3.43 (m, 4H)、3.92 (d, 2H)、4.67 (d, 2H)、6.67 (d, 1H)、7.27~7.32 (m, 2H) ; 7.38~7.48 (m, 2H)、7.78 (s (b), 1H)、8.09 (d, 1H)、8.29 (s (b), 1H)、9.07 (s, 1H)。

30

【0 2 6 3】

化合物 106、 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6$

^1H -NMR (DMSO-d6) : δ [ppm] = 3.32 (s (b), 4H)、3.59 (s (b), 4H)、4.69 (d, 2H)、6.82 (d, 1H)、6.98 (s (b), 2H)、7.08 (t, 2H) ; 7.30 (t, 2H)、7.40~7.50 (m, 2H)、8.13 (d, 1H)、8.33 (s (b), 1H)、9.19 (s, 1H)。

40

【0 2 6 4】

化合物 109、 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{S}$

^1H -NMR (DMSO-d6) : δ [ppm] = 3.57 (s (b), 4H)、3.64 (s (b), 4H)、4.68 (d, 2H)、6.85 (d, 1H)、6.90 (d, 1H)、7.21 (d, 1H) ; 7.25~7.33 (m, 2H)、7.38~7.40 (m, 2H)、8.14 (d, 1H)、8.37 (t, 1H)、9.22 (s, 1H)。

【0 2 6 5】

化合物 114、 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2$

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.21 (t, 3H)、3.43 (s (b), 4H)、3.60 (s (b), 4H)、4.07 (d, 2H)、4.68 (s (b), 2H)、6.82 (d, 1H)、7.25~7.33 (m, 2H); 7.36~7.49 (m, 2H)、8.12 (d, 1H)、8.35 (s (b), 1H)、9.16 (s, 1H)。

【0266】

化合物116、 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 3.16 (s (b), 4H)、3.39 (s (b), 4H)、3.44 (s (b), 4H)、3.58 (s (b), 4H)、4.67 (d, 2H)、6.80 (d, 1H)、7.26~7.31 (m, 2H); 7.37~7.48 (m, 2H)、8.09 (d, 1H)、8.32 (s (b), 1H)、9.16 (s, 1H)。

10

【0267】

化合物118、 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.21 (t, 3H)、1.82 (q, 2H)、1.95 (d, 2H)、2.58~2.66 (m, 1H)、3.11 (t, 2H)、3.84 (dt, 2H)、4.11 (q, 2H)、4.68 (d, 2H)、6.78 (d, 1H)、7.25~7.33 (m, 2H); 7.38~7.48 (m, 2H)、8.08 (d, 1H)、8.29 (s (b), 1H)、9.08 (s, 1H)。

20

【0268】

化合物127、 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.72~1.97 (m, 5H)、3.06~3.14 (m, 2H)、3.83 (dt, 2H)、4.67 (d, 2H)、6.76 (d, 1H)、7.27~7.32 (m, 2H); 7.38~7.48 (m, 2H)、8.08 (d, 1H)、8.28 (s (b), 1H)、9.08 (s, 1H)、12.2 (s (b), 1H)。

【0269】

化合物138、 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 3.42 (s (b), 4H)、3.72 (s (b), 4H)、3.84 (s (b), 2H)、4.67 (d, 2H)、6.81 (d, 1H)、7.23~7.30 (m, 4H); 7.37~7.47 (m, 2H)、8.10 (d, 1H)、8.32 (s (b), 1H)、8.48 (d, 2H)、9.16 (s, 1H)。

30

【0270】

化合物142、 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, d-TFA交換) : δ [ppm] = 1.89 (s (b), 4H)、2.95~3.30 (m, 6H)、3.49~3.68 (m, 5H)、3.76~3.81 (m, 2H)、4.11 (d, 2H)、4.22~4.30 (m, 1H)、4.43~4.53 (m, 1H)、4.78 (d, 2H)、6.86 (dd, 1H)、7.28~7.33 (m, 2H); 7.42~7.50 (m, 2H)、7.87 (d, 1H)、9.22 (s, 1H)。

40

【0271】

化合物155、 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.82 (五重線, 2H)、3.24 (s, 3H)、3.38~3.44 (m, 6H)、3.59 (s (b), 4H)、4.08 (t, 2H)、4.68 (d, 2H)、6.81 (d, 1H)、7.25~7.47 (m, 4H)、8.11 (d, 1H)、8.28~8.35 (m, 1H)、9.16 (s, 1H)。

【0272】

化合物157、 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrClN}_7\text{O}_2\text{S}$

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 3.41 (s (b), 4H)、3.48 (s (b), 4H)、4.65 (d, 2H)、6.81 (d, 1H)、7.25~7.30 (m, 2H) ; 7.35~7.40 (m, 1H)、7.42~7.47 (m, 1H)、7.91 (d, 1H)、8.08 (d, 1H)、8.28~8.35 (m, 1H)、8.40 (d, 1H)、8.88 (s, 1H)、9.12 (s, 1H)。

【0273】

下記の分析法を、上記に例示した物理化学的パラメータを決定するために使用した。

ESI : エレクトロスプレーイオン化質量分析法 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HPLC/MS法:

装置: Agilent LC/MS1100

ELSD: Sedex75

カラム: Chromolith RP18e50-4, 6mm

溶媒A: 水+0, 05%ギ酸

溶媒B: アセトニトリル+0, 04%ギ酸

流速: 2.4 mL/分

勾配: 0.0分、4%B

2.8分、100%B

3.3分、100%B

220nmでのUV検出

ELSD検出

MS質量範囲: m/z - 85~1000、正モード。

【0274】

HPLC法:

A) 多成分の有機混合物の分析のためのHPLCシステム: HPLC D-7000日立を含む

B) カラム: Chromolith Performance RP18e100-4, 6mm

C) 溶媒:

A: 0.1% TFAを有する H_2O

B: 0.08% TFAを有するACN

D) 勾配:

0.0分、20%B

5.0分、100%B

5.5分、100%B

6.0分、20%B

6.5分、20%B

E) 検出器: ダイオードアレイ L-7450A日立

F) 流速 1.5 mL。

【0275】

* LC/MS法:

A) 多成分の有機混合物の分析のためのLC-MSシステム: HPLC: 1200erシリーズ、MS: Single Quad API-ESI6100erシリーズを含む

B) カラム: Chromolith SpeedROD RP-18e50-4, 6mm

C) 溶媒:

A: 0.05%ギ酸を有する H_2O

B: 0.04%ギ酸を有するACN

D) 勾配: 時間%B

1 0 4

2 2.8 100

3 3.3 100

10

20

30

40

50

4 3. 4 4

E) UV-検出、MS-範囲、 m/z -100. . . . 1000、正モード

F) UV-検出波長220nm

G) 流速2. 4mL。

【0276】

LC/MS法

A) 多成分の有機混合物の分析のためのLCMSシステム：HPLC：島津Analytical 110Avpシリーズ、オートサンプラー：Gilson215、ELSD：Sedex75、質量分析計：PE SCIEX API150を含む；

B) カラム：Synergi 2u Hydro-RP Mercury、 20×2.0 mm； 10

C) 溶媒A-0. 05%のTFAを有する水、

溶媒B-0. 05%TFAを有するアセトニトリル；

D) 勾配（4分）時間プログラム：水：アセトニトリル：

0. 01分-5%B；

2. 60分-95%B；

3. 70分-95%B；

3. 95分-5%B；

4. 02分-コントローラー停止；

E) UV検出；

20

ELSD；

MS-質量範囲、 m/z -100. . . 1000、正モード；

F) UV検出波長、nm-215、254；

G) 流量-0. 500mL/分。

【0277】

II. オータキシニアッセイ

アッセイの記載

オートキシン活性を、Amplex Red試薬によって間接的に測定する。この過程において、Amplex Redを、生成した H_2O_2 について蛍光発生インジケーターとして測定する。オートキシンは、基質リゾホスファチジルコリン（LPC）をホスホコリンおよびリゾホスファチジン酸(lysophosphatidylc acid)（LPA）に変換する。変換後に、ホスホコリンをアルカリホスファターゼと反応させ、無機ホスフェートおよびコリンを得る。次のステップの間に、コリンをコリンオキシダーゼで酸化させ、ベタインを得て、それによって H_2O_2 が生成される。 H_2O_2 は、1：1の化学量論(stoichiometry)のペルオキシダーゼ（西洋ワサビペルオキシダーゼ）の存在下でAmplex Red試薬と反応し、高度に蛍光性のレゾルフィンを生じさせる。反応の一部ではない可能性のある他の蛍光性化合物の蛍光シグナルを全ての測定される蛍光から差し引くことが可能となるように、生成した蛍光を反応依存性動力学的モードで測定する。

30

【0278】

アッセイの実施

40

1, 5 μ lの標準液または本発明の化合物を、最大7. 7%のDMSOと共に20mMのHEPES（pH7. 2）に個々の濃度で溶解する。このように得られた溶液を、ブラック384ホールマイクロタイタープレート中で、10 μ l（16ng）の高純度の組換えオートキシンと一緒に22℃で30分間プレインキュベートする。

【0279】

その後、5 μ lのL- α -リゾホスファチジルコリン（LPC）を加えることによって反応を開始させ、それによってLPCの最終濃度は75 μ Mである。混合物を37℃で90分間インキュベートする。インキュベーション後、Amplex Red試薬、ペルオキシダーゼ（西洋ワサビペルオキシダーゼ）およびコリンオキシダーゼを加える。蛍光は、「Tecan Ultraマルチモード」蛍光リーダーで485nmの励起波長を伴う

50

612 nmの波長で直ちに測定する。オータキシンの活性は、検出された生成した H_2O_2 の量によって間接的に計算する。

【0280】

IC₅₀分析のために、各化合物について30 μMから始めて、10回の連続的1:3希釈を二連で行った。

【0281】

IC₅₀値を、正規化データについて計算した。正規化のために、対照ウェルを各アッセイプレートに加え、無阻害対照ウェルのシグナルを100%に設定し、一方500 μMのC14LPA (Avanti Polar Lipids、カタログ番号857120P) によって阻害されるシグナルを0%に設定した。曲線を当てはめ、IC₅₀値は独自の分析ソフトウェアを使用して下記のモデルによって計算した。

$Y = \text{ボトム} + (100 - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))}$

式中、Xは、濃度の対数である。Yは、反応であり、Yはボトムで開始し、S字状でトップへと行く。

【0282】

材料

マイクロタイタープレート：PS-マイクロプレート、384ホール、少容量、ブラックCorning、カタログ番号3677

タンパク質：組換えオータキシン（バキュロウイルスHi5発現）

基質：L-α-リゾホスファチジルコリン（ニワトリの卵）；Avanti Polar Lipids #830071P

標準物質：C14LPA、Avanti Polar Lipids、カタログ番号857120P

検出試薬：Amplex Red試薬；Invitrogen #A12222；（1.923 mlのDMSOペルオキシダーゼタイプVI-A（セイヨウワサビ）に溶解）、Sigma #P6782；（7, 45 mlの試験緩衝液であるコリンオキシダーゼに溶解）；Sigma #C5896；（2, 47 mlの試験緩衝液に溶解）

検出試薬ミックス：試験緩衝液中のAmplex Red試薬の1:100希釈

試験緩衝液：200 mMのTris-HCl、Merck、カタログ番号1.08219、pH 7.9；0.1% BSA、脂質非含有、Roche、カタログ番号775835

【0283】

【表 4 - 1】

表3

化合物	化学名	IC ₅₀ 値[M]
1	ベンジル-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	<3E-5
2	N2-ベンジル-N5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
3	N2-ベンジル-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
4	N2-ベンジル-N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
5	N5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N2-ベンジル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
6	N2-ベンジル-N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
7	N2-ベンジル-N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
8	(2-クロロ-ベンジル)-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	<5E-6
9	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
10	N2,N5-ビス-(2-クロロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
11	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-ピリジン-3-イルメチル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
12	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
13	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ]-フェニル}-エタノン	<3E-5
14	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
15	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3-イソプロポキシ-プロピル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
16	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5

【表 4 - 2】

17	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
18	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
19	N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N2-(4-メチル-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
20	(4-フルオロ-ベンジル)-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	<3E-5
21	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
22	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-o-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
23	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
24	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
25	N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
26	N5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
27	N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
28	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
29	N5-ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-イルメチル-N2-(4-フルオロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
30	N2-(4-フルオロ-ベンジル)-N5-イソブチル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
31	(2-メトキシ-ベンジル)-(5-ピロリジン-1-イル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)-アミン	<3E-5
32	N5-(2-エトキシ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5

10

20

30

40

【表 4 - 3】

33	N5-(4-フルオロ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
34	N2-(2-メトキシ-ベンジル)-N5-o-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
35	N2-(2-メトキシ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
36	N2-(2-メトキシ-ベンジル)-N5-p-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
37	N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
38	N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
39	N5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
40	N5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
41	N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N2-(2-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
42	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
43	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-o-トリル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
44	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
45	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
46	N5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N2-(4-クロロ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
47	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
48	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
49	N2-(4-クロロ-ベンジル)-N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5

10

20

30

40

【表 4 - 4】

50	4-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ]-安息香酸メチルエステル	<3E-5
51	N5-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
52	N5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
53	N5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
54	N5-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
55	N5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
56	N5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
57	4-[2-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イルアミノ]-ベンゾニトリル	<3E-5
58	N5-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
59	N5-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-N2-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<1E-5
60	1-(2-ベンジルアミノ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	<3E-5
61	1-(2-ベンジルアミノ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルアミド	<3E-5
62	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド	<5E-6
63	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノ-プロピル)-アミド	<1E-5
64	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド	<1E-5

10

20

30

40

【表 4 - 5】

65	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	<5E-6	10
66	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-ピロリジン-1-イル-メタノン	<5E-6	
67	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルアミド	<5E-6	
68	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸プロピルアミド	<1E-5	
69	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸シクロプロピルアミド	<1E-5	
70	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド	<5E-6	20
71	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸アリルアミド	<3E-5	
72	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<5E-6	
73	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-メトキシ-プロピル)-アミド	<5E-6	
74	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	<3E-5	30
75	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド	<3E-5	
76	{1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<3E-5	
77	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド	<3E-5	
78	1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	<5E-6	40
79	1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	<3E-5	

【表 4-6】

80	{1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-ピロリジン-1-イル-メタノン	<5E-6	10
81	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド	<5E-6	
82	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	<5E-6	
83	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	<3E-5	
84	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸イソプロピルアミド	<5E-6	
85	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸プロピルアミド	<3E-5	20
86	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸シクロプロピルアミド	<5E-6	
87	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド	<3E-5	
88	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(3-エトキシ-プロピル)-アミド	<1E-5	
89	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<5E-6	30
90	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(3-メトキシ-プロピル)-アミド	<3E-5	
91	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド	<3E-5	
92	3-({1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボニル}-アミノ)-プロピオン酸エチルエステル	<1E-5	40
93	1-[2-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	<3E-5	
94	{1-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<1E-5	

【表 4-7】

95	{1-[2-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<3E-5	10
96	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ジエチルアミノ-エチル)-アミド	<5E-6	
97	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-(4-プロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<1E-5	
98	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-エトキシ-プロピル)-アミド	<5E-6	
99	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<5E-6	
100	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<1E-5	20
101	3-({1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボニル}-アミノ)-プロピオン酸エチルエステル	<3E-5	
102	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(3-エトキシ-プロピル)-アミド	<3E-5	
103	1-[2-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸ジエチルアミド	<1E-5	
104	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン	<3E-5	
105	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	<3E-5	30
106	(2-クロロ-ベンジル)-{5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル}-アミン	<5E-6	
107	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド	<5E-6	
108	2-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-N-ピリジン-3-イル-アセトアミド	<1E-5	
109	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン	<1E-5	

【表 4－8】

112	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-ピリミジン-2-イル- ピペラジン-1-イル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2 -イル]-アミン	<3E-5
113	{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d] ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-フラ ン-2-イル-メタノン	<5E-6
114	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d] ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 エチルエステル	<5E-6
115	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3- d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-エ タノン	<3E-5
116	{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d] ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-モル ホリン-4-イル-メタノン	<5E-6
117	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d] ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド	<3E-5
119	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3- d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ピ リジン-2-イル-エタノン	<5E-6
120	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3- d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-(1 -メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-プロパン-1-オン	<3E-5
121	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3- d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ピ リジン-3-イル-エタノン	<5E-6
122	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3- d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-(1 H-イミダゾール-4-イル)-プロパン-1-オン	<5E-6
123	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3- d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-ペ ンタン-1,4-ジオン	<3E-5
125	4-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3- d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-N,N -ジメチル-4-オキソ-ブチルアミド	<3E-5
126	酢酸2-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド [4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチルエステル	<5E-6
127	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d] ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸	<5E-6

10

20

30

40

【表 4-9】

128	3-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-3-オキソ-プロピオニトリル	<3E-5
133	(S)-3-アミノ-1-(2-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-ピロリジン-2-オン	<3E-5
136	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタノン	<3E-5
138	1-{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-2-ピロリジン-4-イル-エタノン	<3E-5
139	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド	<3E-5
140	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド	<3E-5
142	{1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-イル}-((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン	<3E-5
144	1-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド	<3E-5
145	{4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸	<1E-5
146	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
147	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
148	N2-(2-クロロ-ベンジル)-N5-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン	<3E-5
151	4-[2-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸ピリジン-3-イルメチルエステル	<3E-5
156	(2-クロロ-ベンジル)-[5-(4-メタンスルホニルメタンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン	<3E-5

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
	A 6 1 P 35/02		
	A 6 1 P 37/06		

(74)代理人 100127454
弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 シーマン、 カイ
ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ゼーハイム-ユーゲンハイム アム レーダーグラベン 8

(72)発明者 シュルツ、 メラニー
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット ハイน์リヒ フーア シュトラーセ 1 7

(72)発明者 シュタール、 ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム ノイヴェーク 1 4 ツェー

(72)発明者 コーバー、 インゴ
ドイツ連邦共和国 6 4 5 2 1 グロース-ゲーラウ ラーンシュトラーセ 3 5

(72)発明者 ヴィーンケ、 ディルク
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット オルブリヒヴェーク 2 9

(72)発明者 クリエ、 ミレイユ
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 5 ダルムシュタット ヴィットマンシュトラーセ 1 9

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表平09-508127 (JP, A)
特表2000-506847 (JP, A)
特表2003-523357 (JP, A)
米国特許出願公開第2004/0204386 (US, A1)
特表2007-505858 (JP, A)
Biochemical Pharmacology, 1997年, Vol.54, p.877-887

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 7 1 /
A 6 1 K 3 1 /
CAplus/REGISTRY (STN)