

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-525292

(P2009-525292A)

(43) 公表日 平成21年7月9日 (2009.7.9)

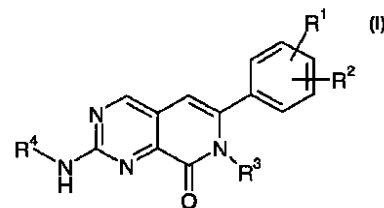
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 7 Z	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-552729 (P2008-552729)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成19年1月29日 (2007.1.29)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成20年9月18日 (2008.9.18)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/000725		E AKTIENGESSELLSCHAF
(87) 国際公開番号	W02007/088014		T
(87) 国際公開日	平成19年8月9日 (2007.8.9)		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(31) 優先権主張番号	06001915.5		グレンツァーヘルストラッセ124
(32) 優先日	平成18年1月31日 (2006.1.31)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 7H-ピリド [3, 4-D] ピリミジン-8-オン、それらの製造及びプロテインキナーゼ阻害剤としての使用

(57) 【要約】

本発明の目的は、式 I の化合物及びそれらの医薬として許容される塩、鏡像異性体、ジアステレオマー及びラセミ体、上文で言及した化合物、それらを含む薬物及びそれらの製造並びに疾病、例えば癌の制御又は予防における、あるいは相当の薬物の製造における上文で言及した化合物の使用、である。

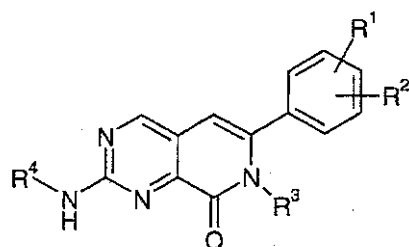


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



式 I

10

(式中、

R^1 はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル又はハロゲン化アルコキシであり；

R^2 は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル又はハロゲン化アルコキシであり；

20

R^3 は、アルキルであって、シアノ、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-NR-C(O)-$ アルキル、 $-S(O)_2NRR'$ 、 $-NR-S(O)_2-$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ若しくはシアノで 1 又は複数回置換されたフェニル、で 1 又は複数回置換されたアルキルであり；

R^4 は、a) $-OR$ 又は $-NRR'$ で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル；

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 $-C(O)NRR'$ 、 $-NR-C(O)-$ アルキル、 $-S(O)-$ アルキル、 $-S(O)_2NR-$ アルキル又は $-NR-S(O)_2-$ アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が $-OR$ 又は $-NRR'$ で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル；

30

又は

c) ヘテロシクリル

であり、

R 及び R' は水素又はアルキルである)

及び医薬として許容されるその全ての塩。

【請求項 2】

R^1 がハロゲン又はアルキルであり；

R^2 が水素であり；

R^3 が $-OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、アルコキシで 1 又は複数回置換されたフェニル、で 1 又は複数回任意に置換されたアルキルであり；

40

R^4 が、a) $-OR$ 又は $-NRR'$ で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル；

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 $-S(O)-$ アルキル又は $-S(O)_2NR-$ アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が $-OR$ 又は $-NRR'$ で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル；又は

c) ヘテロシクリル

である、

請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 3】

R⁴ が a) - OR 又は - NR R' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル；又は
b) ヘテロシクリル
である、
請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R⁴ が、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、- S (O) - アルキル又は - S (O)₂ NR - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が - OR 又は - NR R' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル、である、
請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
7 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
3 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - 8 - オキソ - 8 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド；
7 - メチル - 2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニルアミノ) - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
7 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
2 - {2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - フェニルアミノ] - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル} - アセトアミド；
N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - (7 - メチル - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 7, 8 - ジヒドロ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ベンゼンスルホンアミド；
2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
2 - [2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - アセトアミド；
2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
7 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - [7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 7, 8 - ジヒドロ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド；
2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン；
7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ)

20

30

40

50

- 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - [7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 3 - [2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニルアミノ) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
 3 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - フェニルアミノ] - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピオンアミド ;
 3 - [2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 4 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニルアミノ) - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 4 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - オキソ - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド ;
 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

10

20

30

40

50

ルアミノ] - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

2 - [8 - オキソ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - アセトアミド ;

7 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

10

7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

3 - [8 - オキソ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;

2 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - オキソ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - アセトアミド ;

20

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ; 及び

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

30

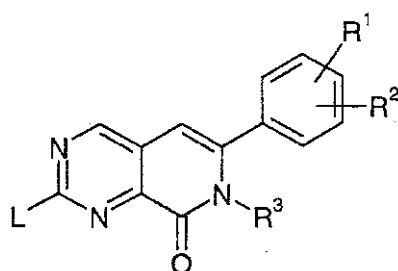
から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法であって、

(a) 式 V I I I の化合物

【化 2】



式VIII

40

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は式 I について請求項 1 で記載した意味を有しており、 L はアルキルスルホニル又はアルキルスルフィニルから成る群から選択される脱離基である) と

50

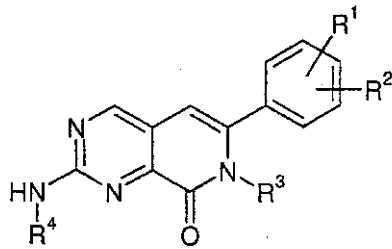
式 V I I I a

$R^4 - NH_2$

(式中、 R^4 は式 I について請求項 1 で記載した意味を有している)

の化合物とを反応させ、式 I の各化合物

【化 3】



式 I

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は式 I について上述した意味を有している) を生成させる工程、

(b) 式 I の前記化合物を反応混合物から単離する工程、及び

(c) 所望により、医薬として許容される塩に変換する工程、
を含んで成る、方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の 1 又は複数の化合物と、医薬として許容される佐剤とを一緒に含む、医薬組成物。

【請求項 8】

癌の治療のための請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

癌の治療のための相当の医薬の製造のための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、7H-ピリド[3,4-D]ピリミジン-8-オン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物及びそれらの製造並びに医薬活性剤としてのこれらの化合物の使用、に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、ATP からタンパク質上のアミノ酸残基、例えば、チロシン、セリン、トレオニン、又はヒスチジンへのリン酸基の伝達を触媒する酵素である。これらのプロテインキナーゼの制御は、増殖及び遊走を含む多様な細胞のイベントの制御に必要不可欠である。

【0003】

チロシンキナーゼの不適切な活性化は、炎症、免疫、CNS 障害、又は腫瘍障害、又は骨疾患を含む多様な疾患状態に関係することが知られている。例えば、Susva, M., et al., Trends Pharmacol. Sci. 21 (2000) 489-495; Biscardi, J.S., et al., Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119を参照のこと。

【0004】

チロシンキナーゼは、プロテインキナーゼ類に属する。多様なシグナル伝達経路に關与する少なくとも 8 つのメンバー (Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, H

10

20

30

40

50

c k 及び B l k) から成る S r c ファミリーは、細胞質プロテインチロシンキナーゼの主要なファミリーを代表する (Schwartzberg, P.L., *Oncogene* 17 (1998) 1463-1468)。チロシンキナーゼファミリーのプロトタイプメンバーは S r c であり、これは多くの細胞種における増殖及び遊走応答に關与する (Sawyer, T., et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 10 (2001) 1327 - 1344)。S r c 活性は、種々の癌、例えば、乳、結腸 (> 90%)、膵臓 (> 90%) 及び肝臓 (> 90%) の腫瘍において上昇することが示されている。極めて増加した S r c 活性はまた、転移 (> 90%) 及び悪い予後に関係する。アンチセンス S r c メッセージは、ヌードマウス中の結腸腫瘍細胞の成長を阻害し (Staley, C.A., *Cell Growth Differ.* 8 (1997) 269-274)、S r c 阻害剤が腫瘍成長を遅くできることを示唆する。更に、細胞増殖におけるその役割に追加して、S r c はまた、低酸素応答を含むストレス応答経路において作用する。アンチセンス S r c メッセージを発現する結腸腫瘍細胞を有するヌードマウス実験は、血管新生を低下し (Ellis, L.M., et al., *J. Biol. Chem.* 273 (1998) 1052-1057)、これは S r c 阻害剤が抗血管新生並びに抗増殖性であることを示唆する。

10

【 0 0 0 5 】

S r c は、E - カドヘリン関連細胞間相互作用を破壊する (Avizienyte, E., et al., *Nature Cell Bio.* 4 (2002) 632-638)。低分子量の S r c 阻害剤は、この破壊を防止し、これにより癌細胞転移を低下させる (Nam, J.S., et al., *Clin Cancer Res.* 8 (2002) 2430-2436)。

20

【 0 0 0 6 】

S r c 阻害剤は、血管透過性の V E G F - 媒介増加からもたらされる、例えば、後の脳卒中として見られる二次傷害を予防することができる (Eliceiri, B.P., et al., *Mol. Cell.* 4 (1999) 915-924; Paul, R., et al., *Nat. Med.* 7 (2001) 222-227)。

【 0 0 0 7 】

S r c の遮断は、同じキネティクスを有する F l k、V E - カドヘリン、及び - カテニンを含む複合体の解離を防止し、V E G F - 媒介 V P / 浮腫を防ぎ、そして V E G F - 媒介透過性における S r c の必要性を説明し、そして急性心筋梗塞を伴う患者のための治療的見解としての S r c 阻害についての基礎を供する (Weis, S., et al., *J. Clin. Invest.* 113 (2004) 885-894)。

30

【 0 0 0 8 】

S r c はまた、骨粗鬆症における役割を果たす。S r c が欠損するように遺伝子改変したマウスは、骨の再吸収不全である大理石骨病を示すことが明らかとなった (Soriano, P., et al., *Cell* 64 (1991) 693-702; Boyce, B.F., et al., *J. Clin. Invest.* 90 (1992) 1622-1627)。欠損症は破骨細胞の欠乏を特徴としていた。破骨細胞は通常高レベルの S r c を発現し、S r c キナーゼ活性の阻害は骨粗鬆症の治療において有用となりうる (Mitschke, M., et al., *Bone* 24 (1999) 437-449)。

【 0 0 0 9 】

プロテインキナーゼについての低分子量阻害剤は当業界で広く知られている。s r c 及び他のキナーゼの阻害のためのそのような阻害剤は、すなわち、8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン誘導体 (例えば、WO 96/34867, WO 96/15128, US 5,733,914, WO 02/018379, WO 02/018380, WO 2005/034869, Klutchko, S.R., et al., *J. Med. Chem.* 41 (1998) 3276-3292又はBlankley, C.J., *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1752-1763を参照のこと) 又は 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリミド [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン誘導体 (例えば、WO 99/61444, WO 00/024744, WO 01/029041, WO 01/029042, WO 2004/011465, WO 2004/041821, WO 2004/041823, WO 2004/075852, WO 2004/089955又はWO 2005/011597を参照のこと) に基づいている。幾つかのピリド - ピリミジノン誘導体は、クロスカップリング反応の研究によって知られている (Sakamoto, T., et al., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 30 (1982) 2410-2416)。

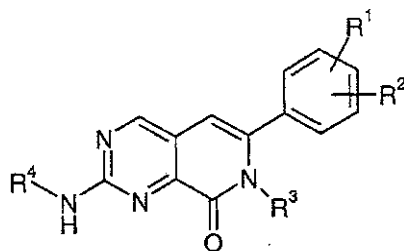
40

【 0 0 1 0 】

本発明の概要

50

本発明は、一般式 I の 7H - ピリド [3 , 4 - D] ピリミジン - 8 - オン誘導体
【化 1】



式 I

10

(式中、

R¹ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル又はハロゲン化アルコキシであり；

R² は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル又はハロゲン化アルコキシであり；

R³ は、アルキルであって、シアノ、-OR、-NRR'、-C(O)NRR'、-NR-C(O)-アルキル、-S(O)₂NRR'、-NR-S(O)₂-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ若しくはシアノで 1 又は複数回置換されたフェニル、で 1 又は複数回置換されたアルキルであり；

20

R⁴ は、a) -OR 又は -NRR' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル；

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、-C(O)NRR'、-NR-C(O)-アルキル、-S(O)-アルキル、-S(O)₂NR-アルキル又は -NR-S(O)₂-アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が -OR 又は -NRR' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル；又は

30

c) ヘテロシクリル

であり、

R 及び R' は水素又はアルキルである)

及びその全ての医薬として許容される塩、に関する。

【 0 0 1 1 】

本発明の化合物は、プロテインキナーゼ阻害剤、特に s r c ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤としての (特に s r c 及び l c k 阻害剤としての) 活性、そして更に A b l、P D G F R の阻害剤、R a f チロシンキナーゼ阻害剤としての活性を示し、それ故に、前記チロシンキナーゼが媒介する疾患の治療に有用であると考えられる。

【 0 0 1 2 】

40

チロシンキナーゼファミリーは、ペプチド及びタンパク質のチロシン残基をリン酸化することで細胞のシグナル伝達及び細胞の増殖を制御するという重要な役割を果たしている。チロシンキナーゼの不適切な活性化は、炎症、免疫学、C N S 障害、又は腫瘍学的な障害、あるいは骨疾患のような種々の病状に關与していることが知られている。例えば、S usva, M., et al., Trends Pharmacol. Sci. 21 (2000) 489-495 ; Biscardi, J.S., et al., Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119を参照のこと。

【 0 0 1 3 】

S r c、A b l、P R G F R 及び R a f キナーゼの阻害は、腫瘍細胞系における抗増殖効果を発揮する。このことは、S r c、A b l、P D G F R 及び R a f キナーゼの阻害が、すなわち、過剰増殖性の疾患、例えば癌、特に結腸直腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、膵

50

臓癌、胃癌、膀胱癌、卵巣癌、黒色腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎臓癌又は腎癌、白血病又はリンパ腫の治療に有用であることを示唆している。

【0014】

Srcファミリーキナーゼは更に、種々の他の病状に關与していることが知られている。本発明の化合物は、Srcファミリーキナーゼ阻害剤として、特にSrcキナーゼ阻害剤として、例えば、移植片拒絶、炎症性腸症候群、関節リウマチ、乾癬、再狭窄、アレルギー性喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳卒中、骨粗鬆症及び良性腫瘍(benign)の予防及び治療に使用してもよい。

【0015】

Ab1ファミリーキナーゼは更に、種々の他の病状に關与していることが知られている。本発明の化合物は、Ab1ファミリーキナーゼ阻害剤として、特にAb1キナーゼ阻害剤として、例えば神経変性疾患、関節リウマチ及び糖尿病、例えばI型又はII型糖尿病の予防及び治療に使用してもよい。

10

【0016】

PDGFRファミリーキナーゼは更に、種々の他の病状に關与していることが知られている。本発明の化合物は、PDGFRファミリーキナーゼ阻害剤として、特にPDGFRキナーゼ阻害剤として、例えばI型又はII型糖尿病等の糖尿病、再狭窄(例えば、バルーン障害誘導型の再狭窄)、アテローム性動脈硬化症又は肺線維症の予防及び治療に使用してもよい。

20

【0017】

本発明の目的は、式Iの化合物及びそれらの医薬として許容される塩、鏡像異性体型、ジアステレオマー及びラセミ体、上文で言及した化合物、それらを含む薬物及びそれらの製造並びに疾病、特に癌、例えば結腸直腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、膵臓癌、胃癌、膀胱癌、卵巣癌、黒色腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎臓癌又は腎癌、白血病又はリンパ腫のの制御又は予防における、あるいは相当の医薬組成物の製造における上文で言及した化合物の使用、である。

【0018】

本発明の詳細な説明

1. 定義:

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素又は塩素、特に塩素を意味する。

30

【0019】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、1~4個、好ましくは1~3個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を意味する。かかるアルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ブチル、及びt-ブチル、特にメチルが含まれる。

【0020】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」は、アルキル-O-基を意味し、当該アルキルは上文で定義されたとおりである。かかるアルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソプロポキシ、好ましくはメトキシが含まれる。

40

【0021】

本明細書で使用する用語「ハロゲン化アルキル」は、上文で定義したアルキル基であって、1又は複数回、好ましくは1~6回、特に1~3回、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素で置換されているアルキル基を意味する。例として、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル(perfluorethyl)等、特にトリフルオロエチルがある。

【0022】

本明細書で使用する用語「ハロゲン化アルコキシ」は、上文で定義したアルコキシ基であって、1又は複数回ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素で置換されているアルコキシ基を意味する。例として、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2

50

、2-2-トリフルオロエトキシ、ペルフルオロエトキシ等、特に、トリフルオロメトキシがある。

【0023】

用語「ヘテロアリール」は、5～10、好ましくは5又は6個の環原子を有する単環又は二環式の芳香環であって、N、O又はSから独立して選択される最大3個、好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含み、且つ、残りの原子が炭素原子である芳香環を意味する。そのようなヘテロアリール基は、1～3回、好ましくは1又は2回、アルキル、好ましくはメチルで任意に置換することができる。かかるヘテロアリール基の例には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、メチルチエニル、チアゾリル、メチルチアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル等、好ましくはピラゾリル、メチルピラゾリル又はジメチルピラゾリル、特にジメチルピラゾリルがある。

10

【0024】

用語「ヘテロシクリル」は、5又は6個の環原子を有する飽和単環式炭化水素環であって、N、O又はSから独立して選択される最大3個、好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素原子である、環を意味する。かかる飽和複素環式基は、1～3回、好ましくは1又は2回、アルキル、好ましくはメチルで置換することができる。かかる飽和複素環式基の例として、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニル等、好ましくはテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル又はN-メチル-ピペラジニルがある。

20

【0025】

本明細書で使用する場合、化合物の用語「治療上有効量」は、疾患の症候を予防し、緩和し又は緩解し、あるいは処置される被験者の生存を延長させるのに有効な量を意味する。治療上有効量の決定は当業者の技術範囲内である。

【0026】

本発明の化合物の治療上有効量又は投与量は、広い制限の範囲内で変化することがあり、これは、当業界で知られている様式で決定されうる。かかる投与量は、各個別の症例における個々の要件、例えば投与される具体的な化合物、投与経路、処置される症状、並びに処置される患者、に調節される。通常、約70Kgの体重の成人への経口又は非経口投薬の場合に、約10mg～約10,000mg、好ましくは約200mg～約1,000mgの1日投与量が適切なはずであるが、指示があれば、上限を超えてもよい。前記1日投与量は、単回投与又は分割投与で投与されるか、又は非経口投与において、連続点滴として与えることができる。

30

【0027】

2. 詳細な説明

R¹ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル又はハロゲン化アルコキシであり、好ましくはハロゲン、アルキル又はアルコキシ、より好ましくはハロゲン又はアルキルである。

40

【0028】

R² は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル又はハロゲン化アルコキシであり、好ましくは水素である。

【0029】

R³ は、アルキルであって、シアノ、-OR、-NRR'、-C(O)NRR'、-NR-C(O)-アルキル、-S(O)₂NRR'、-NR-S(O)₂-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ若しくはシアノで1又は複数回、好ましくは1又は2回置換されたフェニル、で1又は複数回置換されたアルキルである。R³ の定義中のアルキルが置換されている場合、これは、好ましくは、-OR又は-NRR'、ヘテロアリール（好ましくはジメチルピ

50

ラゾリル)、ヘテロシクリル(好ましくはテトラヒドロフラニル)又は、1又は複数回アルコキシで置換されたフェニルである。

【0030】

R⁴は、a) -OR又は -NRR'で1又は複数回、好ましくは1又は2回任意に置換されているアルキル; b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル(好ましくは、モルホリニル又はN-メチル-ピペラジニル)、-C(O)NRR'、-NR-C(O)-アルキル、-S(O)-アルキル、-S(O)₂NR-アルキル又は -NR-S(O)₂-アルキル、好ましくはアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、-S(O)-アルキル又は -S(O)₂NR-アルキルで1又は複数回、好ましくは1又は2回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が -OR又は -NRR'で1又は複数回、好ましくは1又は2回任意に置換されている、フェニル; 又はc) ヘテロシクリル、好ましくはテトラヒドロフラニル、である。

10

【0031】

R及びR'は水素又はアルキルである。

【0032】

本発明の態様として、

R¹がハロゲン又はアルキルであり;

R²が水素であり;

R³が -OR、-C(O)NRR'、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、アルコキシで1又は複数回置換されたフェニル、で1又は複数回任意に置換されたアルキルであり;

20

R⁴が、a) -OR又は -NRR'で1又は複数回任意に置換されているアルキル;

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、-S(O)-アルキル又は -S(O)₂NR-アルキルで1又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が -OR又は -NRR'で1又は複数回任意に置換されている、フェニル; 又は

c) ヘテロシクリル

である、

式Iの化合物がある。

【0033】

30

本発明の別の態様として、R¹がハロゲンである式Iの化合物がある。

【0034】

本発明の別の態様として、R¹がアルキルである式Iの化合物がある。

【0035】

本発明の別の態様として、R⁴がa) -OR又は -NRR'で1又は複数回任意に置換されているアルキル; 又は

b) ヘテロシクリル

である、式Iの化合物がある。

【0036】

本発明の別の態様として、R⁴が -OR又は -NRR'で1又は複数回任意に置換されているアルキルである、式Iの化合物がある。

40

【0037】

本発明の別の態様として、

R¹がハロゲン又はアルキルであり;

R²が水素であり;

R³が -OR、-C(O)NRR'、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、アルコキシで1又は複数回置換されたフェニル、で1又は複数回任意に置換されたアルキルであり;

R⁴が、-OR又は -NRR'で1又は複数回任意に置換されているアルキルである、式Iの化合物がある。

50

【 0 0 3 8 】

前記化合物は、例えば

2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ; 及び
 3 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチルアミノ) - 8 - オキソ - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド
 から成る群から選択してもよい。

10

【 0 0 3 9 】

本発明の別の態様として、 R^4 が、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、- S (O) - アルキル又は - S (O)₂ NR - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が - OR 又は - NR R' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル、である式 I の化合物がある。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の態様として、

R^1 がハロゲン又はアルキルであり ;

R^2 が水素であり ;

R^3 が - OR、- C (O) NR R'、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、アルコキシで 1 又は複数回置換されたフェニル、で 1 又は複数回任意に置換されたアルキルであり ;

R^4 が、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、- S (O) - アルキル又は - S (O)₂ NR - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が - OR 又は - NR R' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニルである、

式 I の化合物がある。

【 0 0 4 1 】

前記化合物は、例えば

7 - メチル - 2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニルアミノ) - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

7 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

2 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - フェニルアミノ] - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル } - アセトアミド ;

N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - (7 - メチル - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ベンゼンスルホンアミド ;

2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

2 - [2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - アセトアミド ;

2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - メチル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジ

30

40

50

- ン - 8 - オン ;
- 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - [7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - [7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド ;
- 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 3 - [2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニルアミノ) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
- 3 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - フェニルアミノ] - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル } - プロピオンアミド ;
- 3 - [2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 8 - オキソ - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;
- 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 4 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド ;
- 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;
- 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニルアミノ) - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

4 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - オキソ - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ; 及び

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (3 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

から成る群から選択してもよい。

【0042】

本発明の別の態様として、 R^4 がヘテロシクリルである式 I の化合物がある。

【0043】

本発明の別の態様として、

R^1 がハロゲン又はアルキルであり ;

R^2 が水素であり ;

R^3 が - OR、- C(O)NRR'、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換されていないフェニル又は、アルコキシで 1 又は複数回置換されたフェニル、で 1 又は複数回任意に置換されたアルキルであり ;

R^4 がヘテロシクリルである、

式 I の化合物がある。

【0044】

前記化合物は、例えば、

2 - [8 - オキソ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - アセトアミド ;

7 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

7 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

3 - [8 - オキソ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - プロピオンアミド ;

2 - [6 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - オキソ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] - アセトアミド ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ;

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 - (テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- ピラン - 4 - イルアミノ) - 7H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン ; 及び
6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 2 -
(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン -
8 - オン、

から成る群から選択してもよい。

【 0 0 4 5 】

本発明の別の態様として、

R¹ がハロゲン又はアルキルであり ;

R² が水素であり ;

R³ がアルキルであり ;

10

R⁴ が、 a) - OR 又は - NRR' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル ;

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 - S (O) - アルキル又は - S (O)₂ N
R - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及
びアルコキシ基が - OR 又は - NRR' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル
; 又は

c) ヘテロシクリル

である、

式 I の化合物がある。

【 0 0 4 6 】

本発明の別の態様として、 R³ が - OH で一回置換されているアルキルである、式 I の
化合物がある。

20

【 0 0 4 7 】

本発明の別の態様として、

R¹ がハロゲン又はアルキルであり ;

R² が水素であり ;

R³ が - OH で一回置換されているアルキルであり ;

R⁴ が、 a) - OR 又は - NRR' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル ;

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 - S (O) - アルキル又は - S (O)₂ N
R - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及
びアルコキシ基が - OR 又は - NRR' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル
; 又は

30

c) ヘテロシクリル

である、

式 I の化合物がある。

【 0 0 4 8 】

本発明の別の態様として、

R³ が - C (O) NRR' で一回置換されているアルキルであり ; 且つ

R 及び R' が水素である、

式 I の化合物がある。

【 0 0 4 9 】

40

本発明の別の態様として、

R¹ がハロゲン又はアルキルであり ;

R² が水素であり ;

R³ が - C (O) NRR' で一回置換されているアルキルであり ;

R⁴ が、 a) - OR 又は - NRR' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル ;

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 - S (O) - アルキル又は - S (O)₂ N
R - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及
びアルコキシ基が - OR 又は - NRR' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル
; 又は

c) ヘテロシクリル

50

であり、

R 及び R ' が水素である、

式 I の化合物がある。

【 0 0 5 0 】

本発明の別の態様として、R ³ がヘテロアリールで一回置換されているアルキルである、式 I の化合物がある。

【 0 0 5 1 】

本発明の別の態様として、

R ¹ がハロゲン又はアルキルであり；

R ² が水素であり；

10

R ³ がヘテロアリールで一回置換されているアルキルであり；

R ⁴ が、a) - OR 又は - NRR ' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル；

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、- S (O) - アルキル又は - S (O) ₂ NR - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が - OR 又は - NRR ' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル；又は

c) ヘテロシクリル

である、

式 I の化合物がある。

20

【 0 0 5 2 】

本発明の別の態様として、R ³ がヘテロシクリルで一回置換されているアルキルである、式 I の化合物がある。

【 0 0 5 3 】

本発明の別の態様として、

R ¹ がハロゲン又はアルキルであり；

R ² が水素であり；

R ³ がヘテロシクリルで一回置換されているアルキルであり；

R ⁴ が、a) - OR 又は - NRR ' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル；

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、- S (O) - アルキル又は - S (O) ₂ NR - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が - OR 又は - NRR ' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル；又は

30

c) ヘテロシクリル

である、

式 I の化合物がある。

【 0 0 5 4 】

本発明の別の態様として、R ³ がアルコキシで 1 又は複数回置換されたフェニルで一回置換されているアルキルである、

式 I の化合物がある。

【 0 0 5 5 】

40

本発明の別の態様として、

R ¹ がハロゲン又はアルキルであり；

R ² が水素であり；

R ³ がアルコキシで 1 又は複数回置換されたフェニルで一回置換されているアルキルであり；

R ⁴ が、a) - OR 又は - NRR ' で 1 又は複数回任意に置換されているアルキル；

b) アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、- S (O) - アルキル又は - S (O) ₂ NR - アルキルで 1 又は複数回任意に置換されているフェニルであって、全てのアルキル及びアルコキシ基が - OR 又は - NRR ' で 1 又は複数回任意に置換されている、フェニル；又は

50

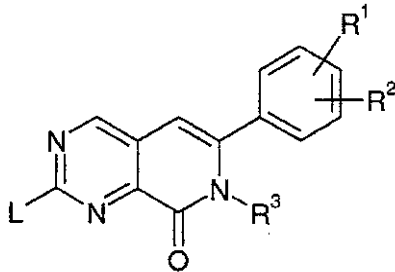
c) ヘテロシクリル
である、
式 I の化合物がある。

【0056】

本発明の別の態様として、式 I の化合物の製造方法であって

(a) 式 V I I I の化合物

【化2】



式VIII

10

20

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は式 I について上述した意味を有しており、 L はアルキルスルホニル又はアルキルスルフィニルから成る群から選択される脱離基であり、好ましくは L はアルキルスルホニル、より好ましくはメチルスルホニルである)と

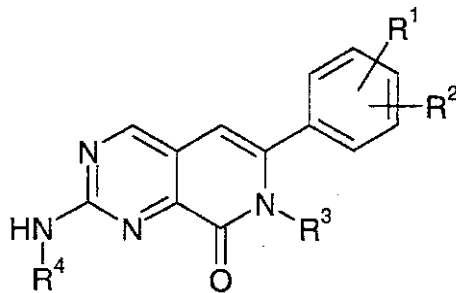
式 V I I I a

$R^4 - NH_2$

(式中、 R^4 は式 I について上述した意味を有している)

の化合物とを反応させ、式 I の各化合物

【化3】



式I

30

40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は式 I について上述した意味を有している)を生成させる工程、

(b) 式 I の前記化合物を反応混合物から単離する工程、及び

(c) 所望により、医薬として許容される塩に変換する工程、
を含んで成る、方法がある。

【0057】

一般式 I の化合物、又は医薬として許容されるその塩は、化学的に関連する化合物の調製に適用可能であることが当業者知られている任意の方法によって調製することができる。かかる方法は、式 I の化合物、又は医薬として許容される塩を調製するのに使用する場

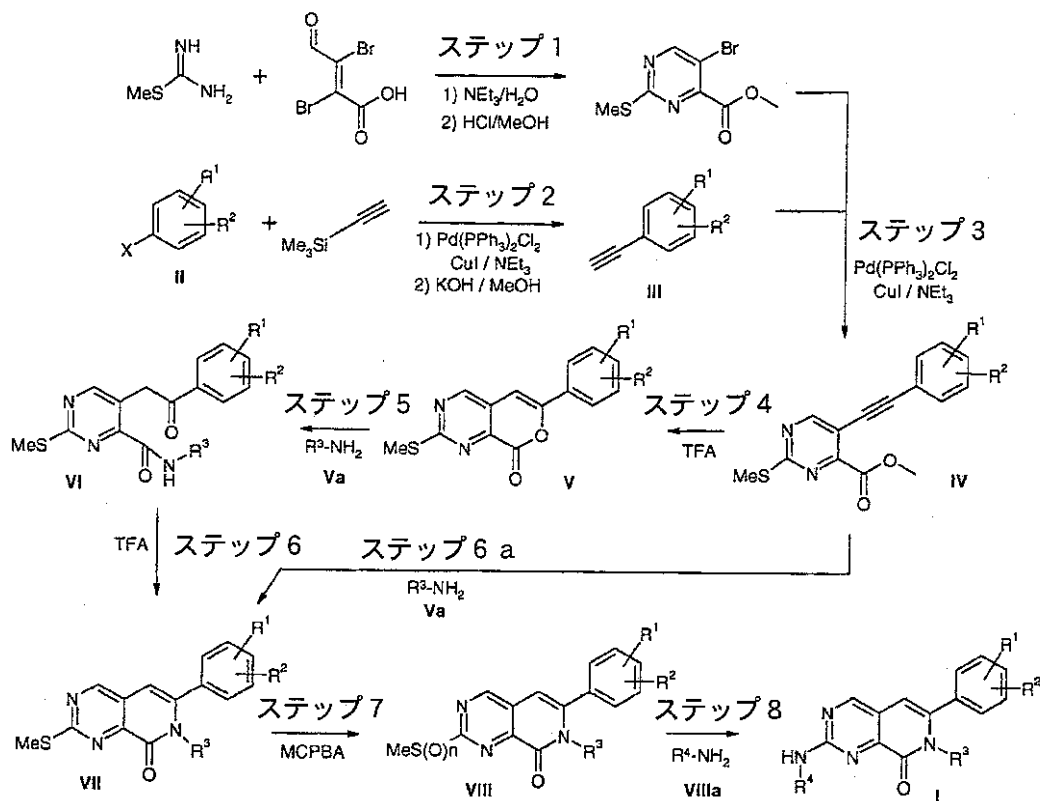
50

合、本発明の更なる特徴として提供され、そして以下のスキーム 1 からスキーム 4 の代表例によって例示される。ここで、特に断らない限り、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書の前文に記載の意味を有する。必要な出発材料は市販のものか、あるいは、有機化学の標準的手順により得ることができるものである。このような出発材料の調製は、以下の実施例で説明する。あるいは、必要な出発材料は、例示する手順に類似の、有機化学者の通常の技術範囲内にある手順により得られる。

【0058】

スキーム 1

【化 4】



10

20

30

【0059】

スキーム 1 において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は式 I について上文に記載の意味を有しており、 X は臭素又はヨウ素であり、そして n は 1 又は 2 である。

【0060】

ステップ 1

5 - プロモ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステルは既知の化合物である。遊離カルボン酸は、ムコプロム酸及び *S* - メチルイソチオウレアから、塩基性条件下で調製することができる。これを更に、標準的な手順により、例えば無水塩酸の存在下でメタノールと縮合させることによりメチルエステルに変換することができる。

40

【0061】

ステップ 2

式 III の置換フェニルアセチレンは当業界で周知であり、式 I の相当のプロモアレノ又はヨードアレノ及び保護エチンから、いわゆる園頭反応により調製することができる。このカップリング反応は、 CuI 又は $CuCl$ のような銅触媒、及び $PdCl_2(PPh_3)_2$ 又は $PdCl_2(PhCN)_2 / PtBu_3$ 、及びジイソプロピルアミン、ジエ

50

チルアミン又はトリエチルアミンのような、溶媒としても働くような塩基を用い、あるいは、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）又はアセトニトリルのような不活性溶媒中で実施される。この反応は、室温以上、最大160 で進行する。エチン基の適当な保護基はトリメチルシリル基であり、これはその後、テトラブチルアンモニウムフルオリドのようなフッ化物含有試薬で処理し、あるいはメタノールのようなアルコール系の溶媒中の水酸化カリウムのような強塩基によって開裂することができる。この脱保護反応は、好ましくは、-30 ~ 50 の中低温で実施される。

【0062】

ステップ3

5-プロモ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルに対する式IIIのフェニルアセチレンのカップリングは、ステップ2に記載の所謂園頭反応の条件下で実施することができる。

【0063】

あるいは、エチニル-アレンは、最初に、当業界で知られている手順によってより反応性のアルキニル-Zn又は-Sn誘導体に変換してもよい：このエチニルアレンは、ブチルリチウムのような強塩基で脱保護されてアルキニル-Li中間体を形成し、これはZnCl₂又はBu₃SnClと反応して所望の亜鉛又は錫中間体を生成する。これらは、その後、標準的なクロスカップリング条件のもと、ジメチルアセトアミド、THF、又はトルエン中での例えばPd(PPh₃)₄又はPdCl₂(PPh₃)₄又はPd₂(dba)₃/PtBu₃のようなパラジウムホスフィン錯体による触媒作用によって5-プロモ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルにカップリングしてもよい。

【0064】

ステップ4

式IVのエチニルピリミジン誘導体から式Vのピラノン誘導体への環化は、酸性条件下で、任意に水の存在下で実施することができる。これは、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N-メチルピロリジノン又はスルホランのような溶媒中で実施してもよい。この反応に適した酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はポリリン酸がある。この反応は、HgOのような水銀塩によって任意に触媒することができる。あるいは、ZnBr₂のようなルイス酸がテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で利用される。

【0065】

ステップ5

式Vのピラノン誘導体は、式VaのアミンR₃NH₂と反応して、式VIの開環したピリジンカルボキサミドを生成する。これは、反応パートナーを過剰なアミン中ニートで、あるいはジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、エタノール、キシレン、又はN-メチルピロリジノン（NMP）のような不活性溶媒中で、40 ~ 170 の範囲の温度に加熱することで達成することができる。任意に、酸を添加して反応を促進させてもよい。

【0066】

ステップ6

式VIのピリジンカルボキサミドは、酸の存在下で加熱することで式VIIのピリミドピリドンへと再び環化される。原理的には、ステップ4に記載のものと同一条件が適用される。

【0067】

ステップ6a

あるいは、場合によって、式IVのピリミジンカルボキシレートから式VIIのピリミドピリドンへの直接変換は、式Vaの適切なアミンR₃NH₂をニートで、あるいはジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、キシレン、エタノール又はN-メチルピロ

10

20

30

40

50

リジノン (NMP) のような不活性溶媒中で加熱することで行うことも可能である。任意に、トリフルオロ酢酸又は塩酸のような酸、あるいはパラジウムホスフィン策短のような遷移金属触媒を添加して反応を促進させてもよい。

【0068】

ステップ7

ピリミドピリドンVIIのメチルチオ基は、メチルスルフィニル又はメチルスルホニル基への酸化によって脱離基に変換される。この目的に適した酸化剤は、ジクロロメタン又はTHFのような溶媒、あるいはオキシソシオン若しくは過ヨウ素酸ナトリウム/メタノール又はTHF/水の混合物中のメタ-クロロ過安息香酸又は3-フェニル-2-(トルエン-4-スルホニル)-オキサジリジンである。この酸化反応は、-20 ~ 60 の範囲内の温度で実施され、そして生じた式VII (n = 1又は2) のメチルスルフィニル-又はメチルスルホニル-ピリミドピリドンは任意に、ステップ8での単離を行うことなく直接使用してもよい。

【0069】

ステップ8

式VIIの化合物のメチルスルフィニル又はメチルスルホニル基は、式VIIaのアミンR⁴NH₂によって置換されて、反応物をニートで加熱することで式Iの最終産物を生成するか、あるいは、N-メチルピロリジジオノン(methylpyrrolidionone)、ジメチルアセトアミド、スルホラン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)又はアセトニトリルのような不活性溶媒で希釈される。トリフルオロ酢酸又は無水塩酸のような酸を添加して反応を促進させてもよい。この反応は、60 ~ 180 の範囲の高温で実施される。あるいは、アミンR⁴NH₂をリチウムヘキサメチルジシラジド又はリチウムジイソプロピルアミドのような強塩基で脱保護し、そして式VIIの化合物と-50 ~ 室温の間の温度で、ジエチルエーテル又はTHFのような不活性溶媒中で反応させてもよい。

【0070】

本発明の化合物は、医薬として許容されるそれらの塩の形態で存在してもよい。用語「医薬として許容される塩」は、式Iの化合物の生物学的有効性及び特性を維持し、且つ、好適な非毒性有機塩基又は無機塩基、あるいは有機酸又は無機酸から形成される常用の酸付加塩を表す。塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、水酸化第4級アンモニウム(例えば、水酸化テトラメチルアンモニウム)、特にナトリウム由来のものが含まれる。酸付加塩の例として、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸から得られるもの、並びに有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、マレイン酸、乳酸、フマル酸等から得られるものがある。医薬化合物(すなわち、薬物)を塩へと化学的に修飾することは、化合物の改善された物理的及び化学的な安定性、吸湿性、流動性、及び溶解性を得るための、薬剤師に周知の技術である。例えば、Stahl、P. H.及びWermuth、G.(編集者)、Handbook of Pharmaceutical Salts、Verlag Helvetica Chimica Acta(VHCA)、Zurich(2002年)、又はBastin、R.J.ら、Organic Proc. Res. Dev. 4(2000年)、427-435ページを参照のこと。

【0071】

式Iの化合物は、1又は複数のキラル中心を含んでいてもよく、その上、ラセミ体又は光学的に活性な形態で存在することもできる。ラセミ体を、既知の方法により鏡像異性体に分離することができる。例えば、結晶化によって分離できるジアステレオマー塩は、例えば、D-又はL-カンファースルホン酸といった光学的に活性な酸との反応によってラセミ体混合物から形成される。あるいは、鏡像異性体の分離は、市販のキラルHPLC-相によるクロマトグラフィーを使用することによって達成できる。

【0072】

本発明の化合物又は医薬として許容されるその塩及び医薬として不活性な担体を含む医薬もまた本発明の目的であり、また、本発明の1又は複数の化合物及び/又は医薬として

許容されるその塩、及び、所望により、1又は複数のほかの治療上有益な物質を、1又は複数の治療上不活性な担体と一緒に、生薬の投与形態にすることを含んで成る、それらの製造方法についても同様である。

【0073】

本発明の態様として、1又は複数の式Iの化合物を、医薬として許容される賦形剤と一緒に含む医薬組成物がある。

【0074】

本発明の別の態様として、腫瘍増殖の阻害のための、1又は複数の式Iの化合物を含む医薬組成物がある。

【0075】

本発明の別の態様として、癌の治療のための、1又は複数の式Iの化合物を含む医薬組成物がある。

【0076】

本発明の別の態様として、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、膵臓癌、胃癌、膀胱癌、卵巣癌、黒色腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎臓癌又は腎癌、白血病又はリンパ腫の治療のための、医薬として許容される佐剤と共に有効成分として1又は複数の式Iの化合物を含む薬物がある。

【0077】

本発明の別の態様として、腫瘍増殖の阻害のための相当の薬物の製造のための、式Iの化合物の使用がある。

【0078】

本発明の別の態様として、癌の治療のための相当の薬物の製造のための、式Iの化合物の使用がある。

【0079】

本発明の別の態様として、抗増殖剤としての式Iの化合物の使用がある。

【0080】

本発明の別の態様として、癌の治療のための1又は複数の式Iの化合物の使用がある。

【0081】

薬理活性

式Iの化合物及び医薬として許容されるそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有する。前記化合物がSrcファミリーのチロシンキナーゼ阻害剤としての活性を呈し、また、抗増殖作用を示すこともわかった。その結果、本発明の化合物は、増殖性疾患、例えば癌の治療、及び/又は予防に有用である。本発明の化合物の活性は、例えば、以下の生物学的アッセイによって実証する：

【0082】

Src阻害剤アッセイのパラメーター：

反応混合物：

ATP：5 μ M

ペプチド (Ro + Ja133-Ro)：10 μ M

Ja133-Ro 196nM

Ro 9.8 μ M

PT66 230ng/ml

【0083】

アッセイ緩衝液： 4mMのMgCl₂

2mMのTCEP

50mMのHEPES

0.1% Tween20 (pH7.3)

酵素： 2.5U/ml

阻害剤： 最大25 μ M

最少0.42nM

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

材料：

Eu - 標識ホスホチロシン抗体： - Lck Cisbio Mab PT66-K用、
- Src EG & G Wallac PT66Eu-W1024用（すべて市販品）。

【 0 0 8 5 】

ペプチド：Ro：NH₂ - A - E - E - E - I - Y - G - E - F - E - A - K - K - K - K - CONH₂、及びJa133-Ro：Ja133-G-アミノカプリル酸 A - E - E - E - I - Y - G - E - F - E - A - K - K - K - K - CONH₂、ここでJa133はLightCycler-Red 640 - N-ヒドロキシスクシンイミドエステルである；ここで、両ペプチドは、Zinsser SMP350ペプチド合成機上で、最適化された固相ペプチド合成プロトコル（Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412）により合成された。手短に言及すれば、ペプチドが160mg（22.8μモル）のRink-Linker変性ポリスチレン固相上で、側鎖機能に依存して、一時的ピペリジン不安定Fmoc - 及び永久的酸不安定tert-Bu-, BOC-及びOter t-Bu-基により、それぞれ保護された20倍過剰のアミノ酸を反復して接合することによりアセンブリーされた。基質配列A E E E I Y G E F E A K K K KのN末端には、スパーサーアミノ酸アミノカプリル酸及びグリシンを更に付加した。N末端の一時的な保護基の切断の後、まだ結合され、そして保護されているペプチドが、1.5倍量のLightCycler - Red640 - N - ヒドロキシスクシンイミドエステル（Roche Diagnostics GmbHにより市販されている）及びトリエチルアミンにより標識された。3時間後、樹脂が、青色の樹脂の溶出物が無色になるまで、ジメチルホルムアミド及びイソプロパノールにより洗浄された。十分に保護され、そして標識されたペプチドが、固相から除去され、そして80%トリフルオロ酢酸、10%エタンジチオール、5%チオアニソール及び5%水の混合物による処理により、永久保護基から開放された。最終的に、基質は、分離用逆相HPLC精製により単離された。精製は、12.2mgのRP-HPLC単一ピークの純粋な青色材料（凍結乾燥物）を生成した。同一性は、MALDI質量分光計 [2720.0] により証明された。

【 0 0 8 6 】

酵素：Upstate Lck (p56^{lck}, 活性)、Upstate Src (p60^{c-src}, 一部精製された)は、UBIにより購入された。

【 0 0 8 7 】

時間分解蛍光アッセイ：リーダー：Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040複数ラベルカウンター；液体ハンドリングシステム：Backman Coulter, Biamek 2000。ATP, Tween20, HEPESは、Roche Molecular Biochemicalsから購入し、MgCl₂及びMnCl₂はMerck Euralabから購入し、TCEPはPierceから購入し、384ウェル低体積蛍光プレートはFalconから購入した。

【 0 0 8 8 】

アッセイの説明：

最初に、酵素が、対応する量の本発明の阻害剤と共に水性溶液において15 で15分間、ブレインキュベートされる。次に、リン酸化反応が、ATP、ペプチド及びPT66を含む反応混合物を添加し、そして続いて振盪することにより開始される。この反応の進行はすぐに、適切なウェルプレートリーダーにおいて、時間分解蛍光分光計を用いてモニターされる。

【 0 0 8 9 】

IC₅₀ - 値は、非線形曲線カーブフィット（XLfitソフトウェア（ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK））を使用して反応速度から求めることができる。

【 0 0 9 0 】

【表 1】

表 1

実施例番号	IC ₅₀ src [μM]
1	0.0029
12	0.687
3, 5, 6, 7, 8, 10, 20, 21, 23, 30, 31, 33, 37	0.001-0.500
4	0.500-1.500

10

【0091】

A b l キナーゼ阻害剤の IC₅₀ の決定

A b l アッセイは、マウス A b l (27 位末端)、蛍光標識ペプチド基質 (配列 E A I Y A A P F A K K K) に相当する融合タンパク質を用いて行い、そして Molecular Device の IMAP 蛍光偏光技術によって定量した。化合物は、384 ウェルプレート内で連続希釈した濃度で試験した。キナーゼ反応は、K A B バッファー (10 mM H E P E S、pH 7、50 mM N a C l、5 mM M g C l₂、1 mM D T T、0.1 mM N a V O₄、0.02 % B S A) 中で、22.8 μM A T P の存在下で実施し、37 で 60 分間インキュベートした。反応は I M A P ビーズミックス (1:4000 希釈済み) によって停止した。室温で 3 時間インキュベーションした後、反応産物を L J L A c q u e s t 上で解析した (励起 485nm 及び発光 530nm) 上で解析した。

20

【0092】

F P の測定値 (m P) を使用して反応速度を算出した。本アッセイは、Tomtec Quadra ワークステーションにより半自動化されたものである。結果を表 2 に示す。

【0093】

【表 2】

30

表 2

実施例番号	IC ₅₀ A b l キナーゼ阻害 [μM]
5	0.077
8	0.214
1, 3, 6, 7, 10, 20, 21, 22, 23, 30, 31, 33, 37	0.001-0.500
4, 12	0.500-15.00

40

【0094】

P D G F R キナーゼ阻害剤の IC₅₀ の決定

アッセイの原理

P D G F R アッセイは、ヒト組換え P D G F R ベータ、蛍光標識ペプチド基質 (ペプチド配列が A L T S N Q E Y L D L S M P L) 及び試験化合物 (連続希釈) により、384 ウェルプレートを用いて実施した。キナーゼ反応は、M O P S バッファー (2 mM M O P S、pH 7、1.5 mM 酢酸ナトリウム、6.25 mM M g C l₂、0.5 mM E D T A、1 mM D T T、0.1 mM N a V O₄、0.02 % B S A) 中で、48 μM A T P の存在下で実施し、室温で 60 分間インキュベートした。反応は I M A P B e a d B i n d

50

ingシステム(Molecular Devices)によって停止した。室温で2時間インキュベーションした後、反応産物をLJL Acquest上で解析した(励起485nm及び発光530nm)上で解析した。

【0095】

F Pの測定値(m P)を使用して反応速度を算出した。本アッセイは、Tomtec Quadraワークステーションにより半自動化されたものである。結果を表3に示す。

【0096】

【表3】

表3

実施例番号	IC50 PDGFRキナーゼ阻害 [μM]
3	0.094
10	0.417
1, 3, 6, 7	0.001-0.500
20, 30	0.500-15.00

10

【0097】

抗増殖活性

抗増殖剤としての本発明の化合物の活性は以下の生物学的アッセイによって実証することができる：

【0098】

HCT 116細胞におけるCellTiter-Glo(登録商標)アッセイ

CellTiter-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay(Promega)は、代謝的に活性な細胞の存在を示す、存在するATPの定量に基づく培養内の生菌細胞数を測定する均一な方法である。

【0099】

HCT 116細胞(ヒト結腸癌腫、ATCC-No. CC1-247)は、GlutaMAX(登録商標)I(Invitrogen、カタログ番号61870-010)、2.5%のウシ胎仔血清(FCS、Sigma カタログ番号F4135(FBS))；100ユニット/mlのペニシリン/100μg/mlのストレプトマイシン(=Invitrogen製のPen/Strep、カタログ番号15140)を含むRPMI 1640培地中で培養された。アッセイのために、その細胞は、同じ培地中に1ウェルにつき1000細胞ずつ384ウェル・プレートに播種された。次の日に、試験化合物が、30μM~0.0015μMの範囲にわたる様々な濃度(10種類の濃度、1:3希釈)で加えられた。5日後に、CellTiter-Glo(登録商標)アッセイを、製造業者の指示に従って行った(CellTiter-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay、Promega製)。要するに、細胞-プレートは、約30分間、室温と均衡状態に置かれ、その後、CellTiter-Glo(登録商標)試薬が加えられた。内容物は、細胞分解を促すために15分間、慎重に混合された。45分後、発光シグナルが、Victor 2(走査型マルチウェル分光光度計、Wallac)により計測された。

20

30

40

【0100】

詳細：

1日目：

培地：GlutaMAX(登録商標)I(Invitrogen、カタログ番号61870)、5%のFCS(Sigma、カタログ番号F4135)、Pen/Strep(Invitrogen、カタログ番号15140)を含むRPMI 1640。

HCT 116(ATCC-No. CC1-247)：384ウェル・プレートの1ウェルにつき60μl中、1000細胞(Greiner 781098、マイクロクリアプレートホワイト)。

播種した後に、プレートを、37℃、5%のCO₂で24時間インキュベートする。

【0101】

50

2日目：誘導（10種類の濃度の化合物による処理）：

最高濃度である30 μ Mの終濃度を達成するために、3.5 μ lの10mM化合物原液が、163 μ lの培地に直接加えられた。次に、以下に説明する希釈手順から成るステップe)が次に行われた。

【0102】

2番目に高い濃度～最低濃度を達成するために、1：3の希釈段階による連続希釈が、本明細書中の以下に説明するように手順（a～e）にしたがって次に行われた：

【0103】

a) 2番目に高い濃度について、化合物の10mMの原液10 μ lを、20 μ lのジメチルスルホキシド（DMSO）に加える。

b) このDMSO希釈列で8回、1：3に希釈する（常に10 μ l対20 μ lのDMSO）（濃度で3333.3 μ M～0.51 μ Mの濃度の9つのウェルをもたらす）。

c) 各濃度を1：47.6に希釈する（3.5 μ lの化合物希釈物対163 μ lの培地）。

e) 全ての濃度のもの10 μ lを、細胞プレート内の60 μ lの培地に加えて、全てのウェル内のDMSO：0.3%の終濃度をもたらす、且つ、30 μ M～0.0015 μ Mの範囲にわたる10種類の化合物の終濃度をもたらす。

各化合物は三連で試験される。

37℃、5%のCO₂で120時間（5日間）インキュベートする。

【0104】分析：

1ウェルにつき30 μ lのCellTiter-Glo（登録商標）試薬（Promegaから購入したCellTiter-Glo（登録商標）パuffer及び（凍結乾燥された）CellTiter-Glo（登録商標）基質から調製した）を加える。

室温で15分間振盪する。

振盪することなく室温で45分間インキュベートする。

【0105】計測：

Victor 2走査マルチウェル分光光度計（Wallac）、発光モード（0.5秒/読出し、477nm）。

非線形カーブフィットを使用してIC₅₀を決定する（XLfitソフトウェア（ID Business Solution Ltd.、Guilford、Surrey、UK））。

【0106】

本発明の化合物及び医薬として許容されるそれらの塩は、例えば、医薬組成物の形態で、医薬品として使用されることができる。医薬組成物は、例えば、錠剤、コート錠、糖衣錠、硬ゼラチン・カプセル剤及び軟ゼラチン・カプセル剤、液剤、乳剤、又は懸濁液剤の形態で経口的に投与されることができる。しかしながら、投与は、例えば、坐剤の形態で経直腸的に、又は、例えば、注入液の形態で非経口的に行うこともできる。

【0107】

上述の医薬組成物は、医薬として不活性な、無機又は有機担体と一緒に本発明の化合物を加工することによって得ることができる。ラクトース、コーンスターチ若しくはその誘導体、滑石、ステアリン酸若しくはその塩などが、例えば、錠剤、コート錠、糖衣錠、及び硬ゼラチン・カプセル剤のための前述の担体として使用されてもよい。軟ゼラチン・カプセル剤のための好適な担体は、例えば、植物油、ワックス、油脂、半固体及び液体のポリオールなどである。しかしながら、活性物質の性質によっては、担体を必要とせず、通常、軟ゼラチン・カプセル剤の場合には必要がない。液剤及びシロップ剤の製造のための好適な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤のための好適な担体は、例えば、天然又は硬化オイル、ワックス、油脂、半液体又は液体ポリオールなどである。

【0108】

医薬組成物は、加えて、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色

10

20

30

40

50

料、香料、浸透圧を変えるための塩、バッファー、マスキング剤、又は抗酸化剤を含むことができる。それらは、更に、他の治療的に有益な物質を含むこともできる。

【0109】

医薬組成物は、例えば、以下のものを含む：

a) 錠剤処方（湿式造粒）：

【表4】

品目	成分	mg/錠剤			
1.	式(I)の化合物	5	25	100	500
2.	無水ラクトースDTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微結晶性セルロース	30	30	30	150
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
	合計	167	167	167	831

10

【0110】

製造手順：

1. 品目1、2、3、及び4を混合し、そして精製水を用いて造粒する。
2. 前記顆粒剤を50 で乾かす。
3. 前記顆粒剤を好適な製粉装置に通す。
4. 品目5を加え、そして3分間混合する；好適な圧縮機械により圧力をかける。

20

【0111】

b) カプセル製剤：

【表5】

品目	成分	mg/カプセル			
1.	式(I)の化合物	5	25	100	500
2.	含水ラクトース	159	123	148	---
3.	コーンスターチ	25	34	40	70
4.	タルク	10	15	10	25
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
	合計	200	200	300	600

30

【0112】

製造手順：

1. 30分間好適なミキサーで品目1、2、及び3を混ぜる。
2. 品目4及び5を加え、そして3分間混合する。
3. 好適なカプセル内に充填する。

40

【0113】

本発明の理解を補助するために、以下の実施例及び参考文献を提供するが、本発明の真の範囲は、添付の請求項に記載される。本発明の本質から逸脱することなく記載される手順について改良を加えることができるものと解される。

【実施例】

【0114】

実験手順：

実験法

50

^1H NMRスペクトルは、Bruker 250 Avance分光計を用いて記録した。ケミカルシフトは、内部標準としてのトリメチルシランに対するのスケールで、百万分率(ppm)で報告した。同定及び純度は、以下の条件でHP1100システム上で実施した分析用LC-MSにより決定した。Phenomenex Gemini C18カラム (5 μm , 30mmx2.0mm)、移動相 5 ~ 95 % アセトニトリル / 水 (0.05 % アンモニア含有)、合計 45 分、保持 1.5 分、流速 1 ml / 分、210 ~ 220 nmでのダイオードアレイ検出。質量分析計は、切り替え可能な正イオンと負イオンのエレクトロスプレーモードで実行されるMicromass Platform LCを使用した。分析用GCは、以下の条件でAgilent 6890N GCシステム上で実施した。Z5-5カラム (15 m, 0.32 mm x 0.25 mm)、50 で 2.5 分間保持、10 分間 50 ~ 275、1 ml / 分、インジェクター温度 300、300 での炎イオン検出。

10

【0115】

マイクロ波による反応は、シリコン製の隔壁を備えたアルミニウム製のクリンブキャップを有する厚肉のガラス製スミスプロセスバイアル中で実施した。マイクロ波による加熱は、Personal Chemistry Creator EXPシステム内で指定の温度になるよう指定の時間行った。全ての反応は窒素雰囲気のもと実施した。

【0116】

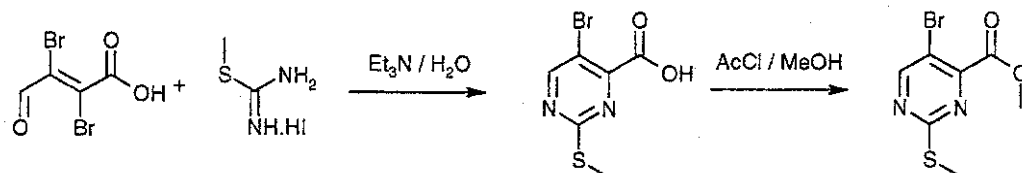
重要な中間体の合成

実施例 A

5 - ブロモ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル

20

【化5】



30

トリエチルアミン (161.5 ml、1.16 モル) を、5 - メチルイソチオウレアのヨウ化水素酸塩 (85.0 g、0.39 モル) とムコブrom酸 (100.0 g、0.39 モル) / 水 (500 ml) を攪拌した懸濁液に対し 25 分間滴下した。この時間の間、発熱を観察した (20 ~ 50)。混合物を 18 時間周囲温度で攪拌し、続いて 10 % 塩酸を用いて 0 ~ 5 で pH 2 に酸性化した。生じた沈殿を濾過により回収し、そして真空中で乾燥させることにより、褐色の固体としての 5 - ブロモ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (71.4 g) が生成し、これを更に精製することなく使用した。

【0117】

塩化アセチル (6.26 ml、0.088 モル) を 0 ~ 5 でメタノール (100 ml) に滴下した。この混合物を 0 ~ 5 で 5 分間攪拌した。5 - ブロモ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 4 - カルボン酸 (20 g、0.08 モル) を 0 ~ 5 で小分けに添加し、続いてこの混合物を還流させながら 1 時間加熱し、この間にスラリーが溶解し、これを周囲温度に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) に注ぎ入れた。生成物をジクロロメタン (3 x 100 ml) に抽出し、この抽出物を水 (100 ml) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、そして真空中で蒸発させた。残渣の固体をヘキサンから結晶化させることで、5 - ブロモ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (12.27 g) がオフホワイトの結晶性固体として生成した。融点 67 ~ 70 : 250MHz ^1H -NMR (CDCl₃) (ppm): 2.6 (s, 3H) (-SCH₃), 4.05 (s, 3H) (-OCH₃), 8.7 (s, 1H) (ArH); m/z (M+H)⁺ 249; HPLC純度96%; HPLC保持時間1.58分。

40

50

【0118】

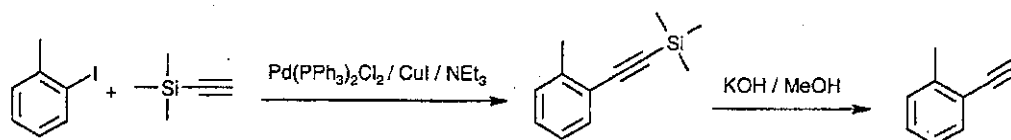
式ⅠⅠの置換フェニルアセチレンは、文献公知のものか、又は以下の実施例B1及びB2に従い調製したものである。

【0119】

実施例B1

1-エチニル-2-メチルベンゼン

【化6】



10

2-ヨードトルエン(81.5ml、0.64モル)及びトリメチルシリルアセチレン(99ml、0.71モル)をトリエチルアミン(250ml)に溶解した。トリフェニルホスフィン(0.427g、1.6ミリモル)、ヨウ化銅(I)(0.3g、1.6ミリモル)及び二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(ⅠⅠ)(0.53g、0.71ミリモル)を添加し、そして混合物を還流しながら18時間加熱した。この混合物を周囲温度に冷却し、そして慎重に10%塩酸(480ml)に添加し、そして生成物をヘキサン(3×200ml)に抽出した。抽出物を10%塩酸(200ml)及び水(2×100ml)で洗浄し、脱水(MgSO₄)し、そして真空中で蒸発させることで黄色い油としてトリメチル-(2-メチルフェニル)エチニルシラン(114.06g)が生成し、これを更に精製することなく使用した。

20

【0120】

水酸化カリウム(100g、1.8ミリモル)を四つに分けてトリメチル-(2-メチルフェニル)エチニルシラン(114.0g、0.61モル)/メタノール(400ml)の攪拌溶液に0で添加した。この混合物を0で、反応が完了するまで(TLCによる。1:1酢酸エチル:ヘキサン)攪拌した。この混合物を10%塩酸を添加することで中和し、そして生成物をジクロロメタン(2×150ml)に抽出した。一まとめにした抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、そして真空中で蒸発させた。残渣の油を短経路蒸留(Kugelrohr)で精製することで、1-エチニル-2-メチルベンゼン(52.03g)が透明な油として生成した。B.pt. 45/12mBar. 250 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2.35 (s, 3H) (ArCH₃), 3.2 (s, 1H) (CH), 7.0-7.2 (m, 3H) (3 x ArH), 7.4 (m, 1H) (ArH); GC 純度98%, GC保持時間7.94分。

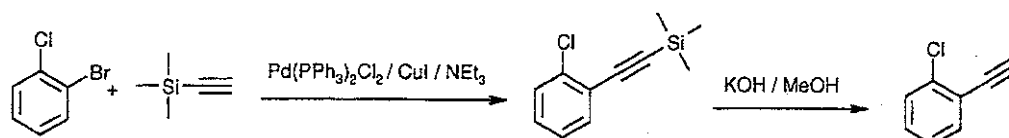
30

【0121】

実施例B2

1-クロロ-2-エチニルベンゼン

【化7】



40

2-ブロモクロロベンゼン(54.1ml、0.46モル)及びトリメチルシリルアセチレン(72ml、0.51モル)をトリエチルアミン(250ml)に溶解した。トリ

50

フェニルホスフィン (0.4 g、1.5 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.3 g、1.6 ミリモル) 及び二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.5 g、0.67 ミリモル) を添加し、そして混合物を還流しながら 18 時間加熱した。この混合物を周囲温度に冷却し、そして慎重に 10% 塩酸 (480 ml) に添加し、そして生成物をヘキサン (3 × 200 ml) に抽出した。抽出物を 10% 塩酸 (200 ml) 及び水 (2 × 100 ml) で洗浄し、脱水 (MgSO₄) し、そして真空中で蒸発させることで橙色の油として (2-クロロフェニルエチニル) - トリメチルシラン (95.4 g) が生成し、これを更に精製することなく使用した。

【0122】

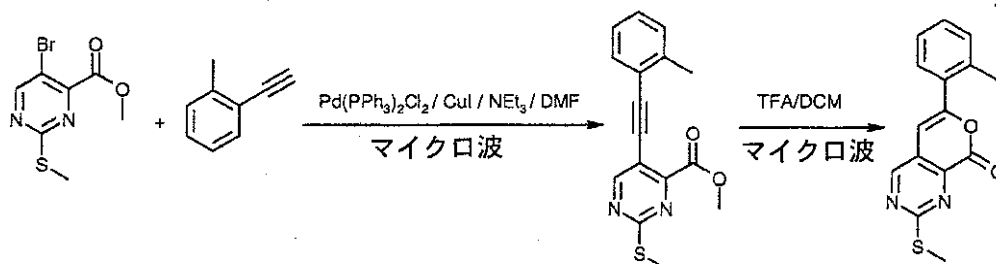
水酸化カリウム (77.5 g、1.38 ミリモル) を四つに分けて (2-クロロフェニルエチニル) - トリメチルシラン (95.0 g、0.46 モル) / メタノール (250 ml) の攪拌溶液に 0 で添加した。この混合物を 0 で、反応が完了するまで (TLC による。1:1 酢酸エチル:ヘキサン) 攪拌した。この混合物を 10% 塩酸を添加することで中和し、そして生成物をジクロロメタン (2 × 150 ml) に抽出した。一まとめにした抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして真空中で蒸発させた。残渣の油を短経路蒸留 (Kugelrohr) で精製することで、1-クロロ-2-エチニルベンゼン (41.23 g) が透明な油として生成した。B.pt. 38 /10mBar. 250 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 3.25 (s, 1H) (CH), 7.1-7.5 (m, 4H) (ArH); GC 純度 89%, GC 保持時間 2.67 分。

【0123】

実施例 C 1

2-メチルスルファニル-6-(2-メチルフェニル-ピラノ[3,4-d]ピリミジン-8-オン

【化 8】



1-エチニル-2-メチルベンゼン (0.53 g、4.6 ミリモル)、5-ブromo-2-メチルスルファニルピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル (1.0 g、3.8 ミリモル)、トリエチルアミン (2.5 ml)、トリフェニルホスフィン (0.125 g、0.48 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.025 g、0.13 ミリモル)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.10 g、0.14 ミリモル) 及びジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を厚肉のガラス製スミスプロセスバイアル中で攪拌し、そしてマイクロ波を照射して 100 で 20 分間維持した。冷却した混合物をジクロロメタン (20 ml) で希釈し、そして 5% 塩酸 (20 ml)、水 (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) 及び水 (20 ml) で洗浄し、続いて脱水 (MgSO₄) し、そして真空中で蒸発させた。残渣の油をシリカ及び溶出液としてヘキサンとジクロロメタンの 1:4 混合物を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を一まとめにし、そして溶媒を真空中で除去することで、2-メチルスルファニル-5-(2-メチルフェニル)エチニルピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル (0.9 g) が橙色の油として生成した。250 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2.45 (s, 3H) (ArCH₃), 2.55 (s, 3H) (-SCH₃), 3.95 (s, 3H) (CO₂CH₃), 7.05-7.25 (m, 3H) (3 × ArH

), 7.45 (m, 1H) (ArH), 8.7 (s, 1H) (ArH); m/z (M+H)⁺ 299, HPLC純度96%, HPLC保持時間4.15分。

【0124】

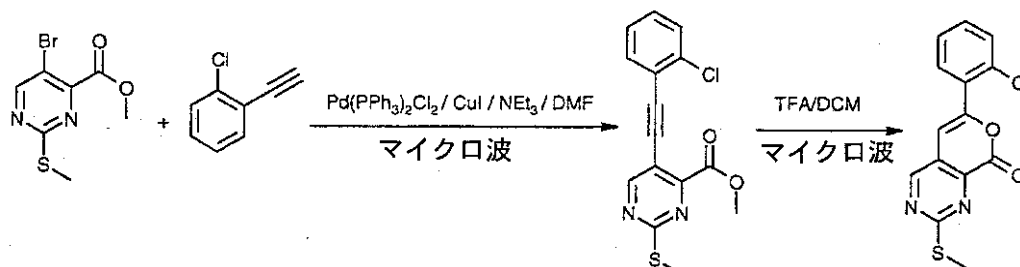
2-メチルスルファニル-5-(2-メチルフェニル)エチニルピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(5.0 g、16.8ミリモル)(上述したものと類似の方法で調製)、50%(v/v)トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(15 ml)及び水(1 ml)の混合物を厚肉のガラス製スミプロセスバイアル中で攪拌し、そして120℃で45分間照射した。この混合物を真空中で乾燥するまで蒸発させ、そして残渣の油をシリカ及び溶出液としてヘキサンとジクロロメタンの3:7混合物を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を一まとめにし、そして溶媒を真空中で除去することで、2-メチルスルファニル-6-(2-メチルフェニル-ピラノ[3,4-d]ピリミジン-8-オン(3.75 g)が橙色の油として生成した。250 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2.45 (s, 3H) (ArCH₃), 2.65 (s, 3H) (-SCH₃), 6.45 (s, 1H) (=CHAr), 7.15-7.45 (m, 4H) (4 x ArH), 8.85 (s, 1H) (ArH); m/z (M+H)⁺ 285, HPLC純度98%, HPLC保持時間3.64分。

【0125】

実施例C2

6-(2-クロロフェニル)-2-メチルスルファニルピラノ[3,4-d]ピリミジン-8-オン

【化9】



1-クロロ-2-エチニルベンゼン(0.63 g、4.6ミリモル)、5-ブromo-2-メチルスルファニルピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(1.0 g、3.8ミリモル)、トリエチルアミン(2.5 ml)、トリフェニルホスフィン(0.135 g、0.48ミリモル)、ヨウ化銅(I)(0.025 g、0.13ミリモル)、二塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)(0.10 g、0.14ミリモル)及びジメチルホルムアミド(1 ml)の混合物を厚肉のガラス製スミプロセスバイアル中で攪拌し、そしてマイクロ波を照射して100℃で20分間維持した。冷却した混合物をジクロロメタン(20 ml)で希釈し、そして5%塩酸(20 ml)、水(20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)及び水(20 ml)で洗浄し、続いて脱水(MgSO₄)し、そして真空中で蒸発させた。残渣の油をシリカ及び溶出液としてヘキサンとジクロロメタンの1:4混合物を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を一まとめにし、そして溶媒を真空中で除去することで、5-(2-クロロフェニルエチニル)-2-メチルスルファニルピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(0.9 g)が黄色の油として生成した。250 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 2.5 (s, 3H) (-SCH₃), 3.9 (s, 3H) (-CO₂CH₃), 7.1-7.5 (m, 4H) (ArH), 8.65 (s, 1H) (ArH); m/z (M+H)⁺ 319, HPLC純度91%, HPLC保持時間4.08分。

【0126】

5-(2-クロロフェニルエチニル)-2-メチルスルファニルピリミジン-4-カル

ボン酸メチルエステル (5.0 g、9.4 ミリモル (上述したものと類似の方法で調製)、50% (v/v) トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (15 ml) 及び水 (1 ml) の混合物を厚肉のガラス製スミプロセスバイアル中で攪拌し、そして 120 °C で 45 分間照射した。この混合物を真空中で乾燥するまで蒸発させ、そして残渣の油をシリカ及び溶出液としてヘキサンとジクロロメタンの 3 : 7 混合物を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を一まとめにし、そして溶媒を真空中で除去することで、6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチルスルファニルピラノ [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン (3.15 g) が浅黄色の油として生成した。250 MHz (CDCl₃) (ppm): 2.65 (s, 3H) (-SCH₃), 6.95 (s, 1H) (=CHAr), 7.25-7.4 (m, 3H) (ArH), 7.65 (m, 1H) (ArH), 8.85 (s, 1H) (ArH); m/z (M+H)⁺ 305, HPLC 純度 100%, HPLC 保持時間 3.66 分。

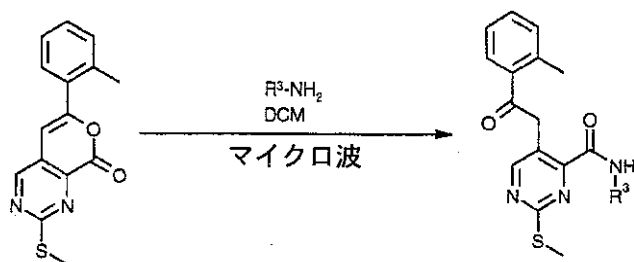
10

【0127】

実施例 D

2 - メチルスルファニル - 5 - (2 - オキソ - 2 - o - トリル - エチル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸アミド

【化10】



20

【0128】

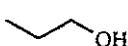
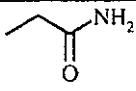
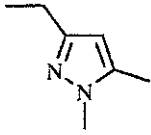
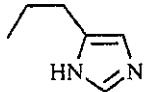

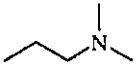
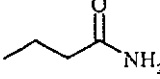
2 - メチルスルファニル - 6 - (2 - メチルフェニル) - ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - オン (0.5 g、1.8 ミリモル)、適切なアミン (3.6 ミリモル) 及びジクロロメタン (3.5 ml) の混合物を厚肉のガラス製スミプロセスバイアル中で攪拌し、そしてマイクロ波を照射して 120 °C で 15 分間維持した。この混合物をジクロロメタン (10 ml) で希釈し、水 (2 × 10 ml) で洗浄し、脱水 (MgSO₄) し、そして真空中で蒸発させることで、それぞれ暗色の所望のアミドが生成し、これを更に精製することなく使用した。

30

【0129】

合成した化合物：

【化 1 1】

実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
D1	-Me	316	3.46	100
D2		346	3.22	100
D3		359	3.13	87
D4		410	3.61	91
D5		396	3.37	95
D6	H	302	3.26	100
D7		360	3.29	100
D8		373	3.68	84
D9		373	3.14	90

10


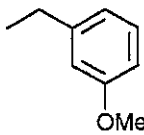
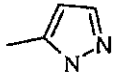
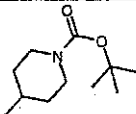
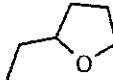
20

30

40

【 0 1 3 0 】

【化 1 2】

実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
D10		344	3.85	98
D11		422	4.02	91
D12		368	3.49	97
D13		485	4.18	94
D14		386	3.69	100

10

20

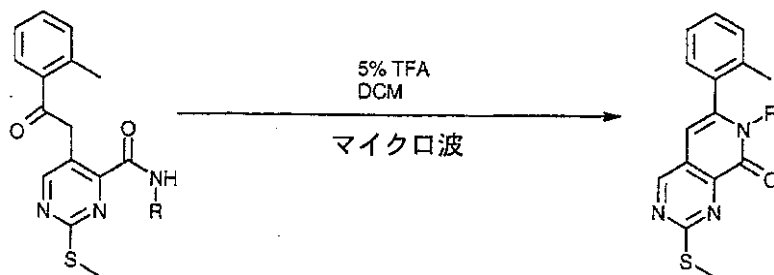
30

【 0 1 3 1】

実施例 E

7 - 置換 2 - メチルスルファニル - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン

【化 1 3】



40

【 0 1 3 2】

適切なアミド (1 . 8 ミリモル) ((D) で調製したもの)) 及び 1 0 % (v / v) ト


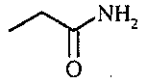
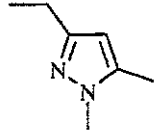

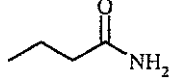

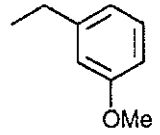
50

リフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (4 m l) の混合物を厚肉のガラス製スミプロセスバイアル中で攪拌し、そして照射して 1 2 0 ° で 2 0 分間維持した。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 0 m l) に注ぎ入れ、そして生成物をジクロロメタン (2 × 2 0 m l) 中に抽出した。一まとめにした抽出物を脱水 ($MgSO_4$) し、そして真空中で蒸発させることで所望のラクタムが生成し、これを更に精製することなく使用した。

【 0 1 3 3 】

合成した化合物：

【 化 1 4 】

実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
E1	-Me	298	3.35	100
E2		328	3.13	97
E3		341	2.1	86
E4		392	2.97	76
E5	H	284	2.4	100
E6		342	3.26	84
E7		355	3.11	79
E8		326	3.64	77
E9		404	3.79	89

10

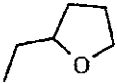
20

30

40

【 0 1 3 4 】

【化 1 5】

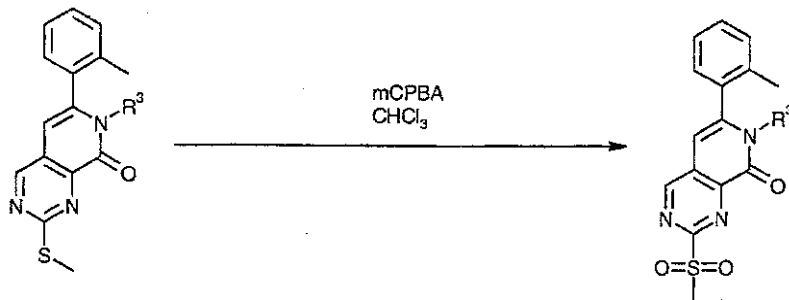
実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
E10		368	3.59	75

10

実施例 F

2 - メタンスルホニル - 7 - 置換 - 6 - o - トリル - 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン

【化 1 6】



20

【 0 1 3 5】

30



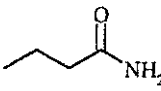
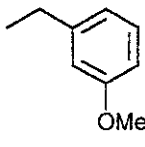
適切なラクタム (0 . 7 ミリモル) ((E) で調製したもの) をクロロホルム (4 m l) に溶解した。3 - クロロ過安息香酸 (m C P B A) (1 . 0 ミリモル) を添加し、そして混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。第二の 3 - クロロ安息香酸を添加し、そして混合物を更に 1 8 時間攪拌した。この混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 5 m l) 中に注ぎ入れ、そして生成物をジクロロメタン (2 × 1 5 m l) 中に抽出した。一まとめにした抽出物を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2 5 m l) で洗浄し、続いて脱水 (M g S O ₄) し、そして真空中で蒸発させた。残渣の油は、溶出液としてジクロロメタンを用いる、シリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を一まとめにし、そして溶媒を真空中で除去することで所望のスルホンが生成した。

【 0 1 3 6】

40

合成した化合物：

【化 17】

実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
F1	-Me	330	3.01	100
F2		360	2.80	60
F3		374	2.92	66
F4		387	2.77	86
F5		436	3.83	74

10

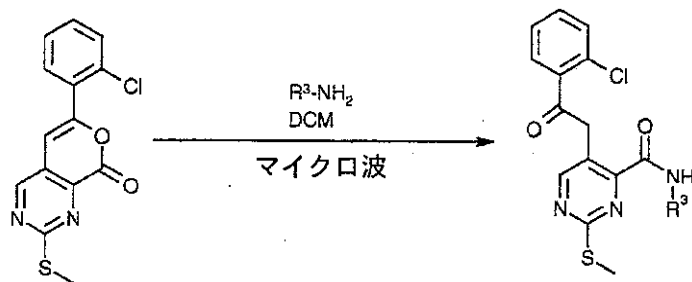
20

【 0 1 3 7 】

実施例 G

5 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸アミド

【化 18】



30

40

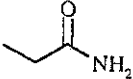

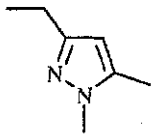
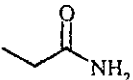

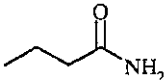

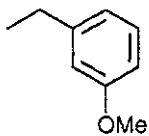
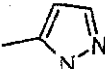
【 0 1 3 8 】

本合成は、上文の (D) に記載の方法に従い、5 - (2 - クロロ - フェニルエチニル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル及び適切なアミンを用いて実施した。

【 0 1 3 9 】

合成した化合物：

【化 19】

実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
G1	-Me	336	3.46	96
G2		379	3.58	88
G3		366	3.25	89
G4		430	3.61	94
G5	H	322	3.22	95
G6		379	3.58	88
G7		380	3.29	96
G8		393	3.19	48
G9		364	3.87	81
G10		422	4.05	84
G11		388	3.51	100

10

20

30

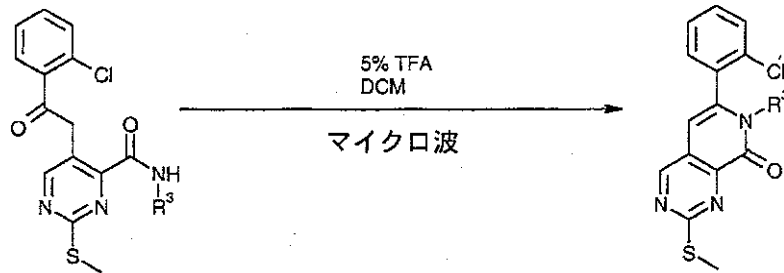
40

【0140】

実施例 H

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - 置換 - 2 - メチルスルファニル - 7H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン

【化 2 0】



10

【 0 1 4 1】

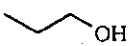
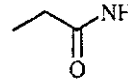
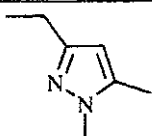

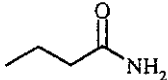
本合成は、上文の（E）に記載の方法に従い、（G）で合成した適切なアミドを用いて実施した。

【 0 1 4 2】

合成した化合物：

【化 2 1】

20

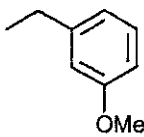
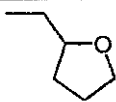
実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
H1	-Me	318	3.42	97
H2		348	3.21	91
H3		361	3.07	88
H4		411	3.49	93
H5	H	304	3.13	97
H6		362	3.25	80
H7		375	3.05	75

30

40

【 0 1 4 3】

【化 2 2】

実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
H8		424	3.89	84
H9		388	3.51	93

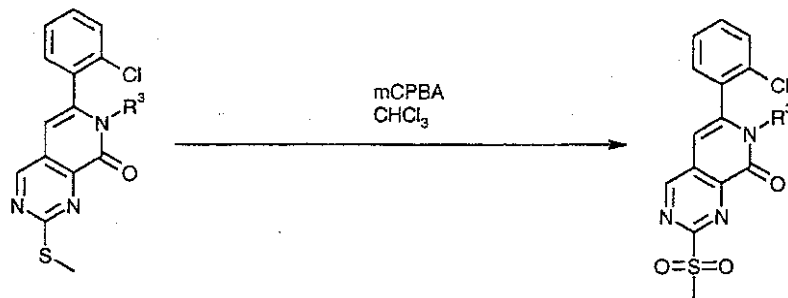
10

【 0 1 4 4 】

実施例 I

6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - メチルスルホニル - 7 - 置換 - 7 H - ピリド [3 , 20
4 - d] ピリミジン - 8 - オン

【化 2 3】



30

【 0 1 4 5 】

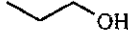
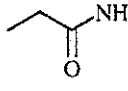
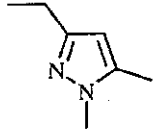

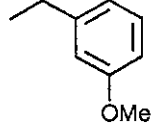
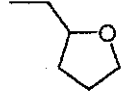
本合成は、上文の (F) に記載の方法に従い、(H) で合成した適切なラクタムを用いて実施した。

【 0 1 4 6 】

合成した化合物：

40

【化 2 4】

実施例番号	R ³	m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)	純度 (%)
I1	-Me	350	3.04	100
I2		380	2.87	100
I3		393	2.72	83
I4		444	3.22	80
I5	H	336	2.21	83
I6		394	2.93	73
I7		456	3.59	89
I8		420	3.29	80

10

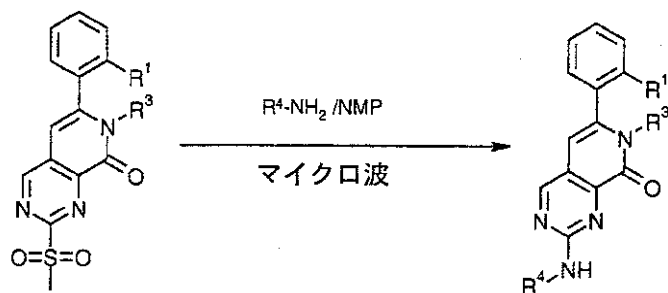
20

30

【 0 1 4 7】

最終産物の合成

【化 2 5】



40

50

【 0 1 4 8 】

実施例 F 又は I 由来の適切なスルホン (0 . 4 ミリモル) 、 指定のアミン $R^4 NH_2$ (0 . 8 ミリモル) 及び N - メチルピロリドン (0 . 1 m l) の混合物を厚肉のガラス製スミスプロセスバイアル中で攪拌した。トリフルオロ酢酸 (0 . 1 2 ミリモル) を添加し、そしてこの混合物にマイクロ波を照射して 1 2 0 で 2 時間維持した。生じた油をメタノールで希釈し、そして直接調製用 H P L C / M S 精製にかけた。生成物を含む画分をプールし、そして蒸発させ、そして任意に、酢酸エチル / ヘキサン混合物を用いたシリカ上でのクロマトグラフィーにより更に精製することで、適切な 7 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン誘導体が生成した。

【 0 1 4 9 】

合成した化合物 :

実施例 1 - 4 7 :

【 化 2 6 】

10

実施例番号	系統名	m/z (MH+)	¹ H-NMR
1	7-メチル-2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-6-オ-7 H-ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン-8-オン	428. 1	400 MHz, CDCl ₃ : 8,84 (s, 1H); 7,68 (broad s, 1H); 7,62 (broad d, 2H); 7,39 (t, 1H); 7,34-7,28 (m, 2H); 7,23 (d, 1H); 6,97 (broad d, 2H); 6,29 (s, 1H); 3,88 (m, 4H); 3,31 (s, 3H); 3,14 (m, 4H); 2,18 (s, 3H).

20

【 0 1 5 0 】

【化 2 7】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
2	2-(3-ヒドロキシメチル-フェニルアミノ)-7-メチル-6-オ-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン		
3	7-メチル-2-[4-(4-メチル-ピペラジーン-1-イル)-フェニルアミノ]-6-オ-トリル-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン	441.1	400 MHz, DMSO-d ₆ : 9.89 (s, 1H); 9.04 (s, 1H); 7.81 (broad d, 2H); 7.47-7.37 (m, 2H); 7.37-7.33 (m, 2H); 6.93 (d, 2H); 6.44 (s, 1H); 3.16 (s, 3H); 3.13-3.07 (m, 4H); 2.27-2.25 (m, 4H); 2.17 (s, 3H).
4	2-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-7-メチル-6-オ-トリル-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン	341.1	400 MHz, DMSO-d ₆ : 8.92 (s, 1H); 7.45-7.35 (m, 2H); 7.35-7.30 (m, 2H); 7.13 (broad s, 1H); 6.37 (s, 1H); 4.77 (broad s, 2H); 4.11-4.02 (m, 1H); 3.61-3.58 (m, 4H); 3.13 (s, 3H); 2.15 (s, 3H).
5	2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニルアミノ]-8-オキソ-6-オ-トリル-8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-7-イル}-アセトアミド	509.5	
6	N-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-(7-メチル-8-オキソ-6-オ-トリル-7, 8-ジヒドロ-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミド	466.0	400 MHz, DMSO-d ₆ : 10.61 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.18 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.48-7.38 (m, 3H); 7.37-7.35 (m, 2H); 6.53 (s, 1H); 4.66 (t, 1H); 3.37 (q, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.80 (q, 2H); 2.18 (s, 3H).

10

20

30

40

【0151】

【化 2 8】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
7	2-[4-(2-ジエチル アミノ-エトキシ)-フェ ニルアミノ]-7-メチル -6-オトリル-7H- ピリド[3, 4-d]ピリ ミジン-8-オン	458.1	
8	2-[2-(3-メタンス ルフィニル-フェニルアミ ノ)-8-オキソ-6-オ トリル-8H-ピリド[3 , 4-d]ピリミジン-7 -イル]-アセトアミド	448.2	
9	2-[8-オキソ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4 -イルアミノ)-6-オ トリル-8H-ピリド[3 , 4-d]ピリミジン-7 -イル]-アセトアミド	394.0	
10	2-(3-メタンスルフィ ニル-フェニルアミノ)- 7-メチル-6-オトリ ル-7H-ピリド[3, 4 -d]ピリミジン-8-オ ン	405.0	
11	7-(1, 5-ジメチル- 1H-ピラゾール-3-イ ルメチル)-2-(4-モル ホリン-4-イル-フェニ ルアミノ)-6-オトリ ル-7H-ピリド[3, 4 -d]ピリミジン-8-オ ン	522.2	

10

20

30

【0152】

【化 2 9】

実施例番号	系統名	m/z (MH+)	¹ H-NMR
12	7-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-6-オトリル-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン	351.1	
13	7-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-6-オトリル-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン	435.1	
14	7-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-6-オトリル-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン	445.2	
15	7-(3-ヒドロキシプロピル)-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-6-オトリル-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン	485.5	
16	N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[7-(3-ヒドロキシプロピル)-8-オキソ-6-オトリル-7, 8-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド	510.1	

10

20

30

40

【0153】

【化 3 0】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
17	2-[4-(2-ジエチル アミノ-エトキシ)-フェ ニルアミノ]-7-(3- ヒドロキシ-プロピル)- 6-オ-トリル-7H-ピ リド[3, 4-d]ピリミ ジン-8-オン	502.2	
18	7-(3-ヒドロキシ-プ ロピル)-2-(3-メタ ンスルフィニル-フェニル アミノ)-6-オ-トリル -7H-ピリド[3, 4- d]ピリミジン-8-オン	449.1	
19	7-(3-ヒドロキシ-プ ロピル)-2-(テトラヒ ドロ-ピラン-4-イルア ミノ)-6-オ-7H-ピ リド[3, 4-d]ピリミ ジン-8-オン	395.3	400 MHz, DMSO-d ₆ : 8.91 (s, 1H); 7.46-7.29 (m, 5H); 6.32 (s, 1H); 4.35- 4.29 (m, 1H); 4.14-4.01 (m, 2H); 3.94- 3.86 (m, 2H); 3.42 (broad t, 2H); 3.22- 3.12 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.93-1.82 (m, 2H); 1.68-1.44 (m, 4H).
20	7-(3-メトキシ-ベン ジル)-2-[4-(4- メチル-ピペラジン-1- イル)-フェニルアミノ]- 6-オ-トリル-7H-ピ リド[3, 4-d]ピリミ ジン-8-オン	547.5	

10

20

30

【0154】

【化 3 1】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
21	N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[7-(3-メトキシベンジル)-8-オキソ-6-オトリル-7,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド	572.4	
22	2-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ]-7-(3-メトキシベンジル)-6-オトリル-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン	564.5	
23	2-(3-メタンスルフィニルフェニルアミノ)-7-(3-メトキシベンジル)-6-オトリル-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン	511.2	
24	7-(3-メトキシベンジル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-6-オトリル-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン	457.3	

10

20

30

【0155】

【化 3 2】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
25	3-[2-(3-ヒドロキシメチル-フェニルアミノ)-8-オキソ-6-オトリル-8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-7-イル]-プロピオンアミド		
26	3-{2-[4-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-フェニルアミノ]-8-オキソ-6-オトリル-8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-7-イル}-プロピオンアミド		
27	3-[2-(3-メタンスルフィニル-フェニルアミノ)-8-オキソ-6-オトリル-8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-7-イル]-プロピオンアミド		
28	3-[8-オキソ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-6-オトリル-8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-7-イル]-プロピオンアミド		

10

20

30

【0 1 5 6】

【化 3 3】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
29	2-〔6-(2-クロロフェニル)-8-オキソ-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-8H-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-7-イル〕-アセトアミド		400 MHz, CDCl ₃ : 8.77 (s, 1H); 7.54-7.34 (m, 4H); 6.34 (s, 1H); 6.06 (broad s, 1H); 5.38 (broad s, 1H); 4.98 (d, 1H); 4.26 (broad s, 1H); 4.04-3.95 (m, 3H); 3.63-3.53 (m, 3H); 2.13-2.02 (m, 2H); 1.60 (dq, 2H).
30	6-(2-クロロフェニル)-7-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-〔4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ〕-7H-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-8-オン		
31	6-(2-クロロフェニル)-2-〔4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ〕-7-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-7H-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-8-オン		
32	6-(2-クロロフェニル)-7-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-8-オン	465.3	

10

20

30

40

【0 1 5 7】

【化 3 4】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
33	6-(2-クロロフェニル)-7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-(3-メタンスルフィニルフェニルアミノ)-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン	519.0	400 MHz, CDCl ₃ : 9,12 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,87-7,89 (m, 1H); 7,59-7,36 (m, 5H); 7,35-7,22 (m, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,14 (s, 1H); 5,47 (d, 1H); 4,78 (d, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).
34	6-(2-クロロフェニル)-7-(3-ヒドロキシプロピル)-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン		
35	6-(2-クロロフェニル)-7-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン		
36	6-(2-クロロフェニル)-7-(3-メトキシベンジル)-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン		

10

20

30

【0158】

【化 3 5】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
37	4-[6-(2-クロロフェニル)-7-(3-メトキシベンジル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシエチル)-ベンゼンスルホンアミド		
38	6-(2-クロロフェニル)-2-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ]-7-(3-メトキシベンジル)-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン		
39	6-(2-クロロフェニル)-2-(3-メタンスルフィニルフェニルアミノ)-7-(3-メトキシベンジル)-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン		
40	6-(2-クロロフェニル)-7-(3-メトキシベンジル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-オン		

10

20

30

【0159】

【化 3 6】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
41	6-(2-クロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-7-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン		
42	6-(2-クロロフェニル)-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-7-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン		
43	4-[6-(2-クロロフェニル)-8-オキソ-7-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-7, 8-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ヒドロキシーエチル)-ベンゼンスルホンアミド		

10

20

30

【0 1 6 0】

【化 3 7】

実施例番号	系統名	m/z (MH ⁺)	¹ H-NMR
44	6-(2-クロロフェニル)-2-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ]-7-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン		
45	6-(2-クロロフェニル)-2-(3-メタンスルフィニルフェニルアミノ)-7-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン		
46	6-(2-クロロフェニル)-7-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-オン		
47	3-[6-(2-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ)-8-オキソ-8H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-7-イル]-プロピオンアミド		

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/000725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/519 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/034869 A (IRM LLC; DING, QIANG; XIE, YONGPING; GRAY, NATHANAE SCHIANDER; YOU, S) 21 April 2005 (2005-04-21) cited in the application the whole document	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 30 May 2007		Date of mailing of the International search report 06/06/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/000725

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005034869 A	21-04-2005	AU 2004279427 A1	21-04-2005
		BR PI0415210 A	05-12-2006
		CA 2542105 A1	21-04-2005
		CN 1863774 A	15-11-2006
		EP 1673343 A2	28-06-2006
		JP 2007508310 T	05-04-2007
		MX PA06003996 A	05-07-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
	A 6 1 P 3/10	
	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
	A 6 1 P 11/00	

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

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 ホノルト, コンラト

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, シュトシュトラッセ 2 4

(72)発明者 ポール, ジェーン

イギリス国, ピーエル 3 2 9 ワイクュー, コーンウォール, キャメルフォード, デイビッドストウ, トリメール, アシュレイ

(72)発明者 ロッシュローブ, カール

イギリス国, イーエックス 2 3 8 ピーアール, コーンウォール, ビュード, ブライア ロード 2 9

(72)発明者 シェーファー, ボルフガンク

ドイツ連邦共和国, 6 8 1 9 9 マンハイム, タンヘウゼリンク 1 9 0

(72)発明者 シャイブリヒ, ステファン

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ハイムガルテンシュトラッセ 8 アー

(72)発明者 フォン ヒルシュハイト, トマス

ドイツ連邦共和国, 8 2 3 7 7 ペンツベルク, イム ディッテンリート 1 0 アー

(72)発明者 ホイットル, アラン

イギリス国, イーエックス 2 2 7 エイチディー デボン,ブリッジルール, ソーン ファームハ

ウス

F ターム(参考) 4C065 AA05 BB10 CC01 DD03 EE02 HH02 HH09 JJ04 KK01 LL07
PP07 PP09 PP15 PP16 QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15
ZA16 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11
ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20 ZC35