(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2017-520603
(P2017-520603A)
(43)公表日　平成29年7月27日(2017.7.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/519	(2006.01)	A61K	31/519		4C050
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C086
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	35/02		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	140	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 183 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-502145 (P2017-502145)
(86)(22)出願日　平成27年7月13日(2015.7.13)
(85)翻訳文提出日　平成29年3月9日(2017.3.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/040125
(87)国際公開番号　WO2016/010886
(87)国際公開日　平成28年1月21日(2016.1.21)
(31)優先権主張番号　62/024,158
(32)優先日　平成26年7月14日(2014.7.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　504135550
シグナル　ファーマシューティカルズ，エルエルシー
アメリカ合衆国　９２１２１　カリフォルニア州，サンディエゴ，キャンパス　ポイント　ドライブ　１０３００
(74)代理人　100097456
弁理士　石川　徹
(72)発明者　ダン　ズフ
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１３０　サン　ディエゴ　カレ　マル　デ　アルモニア　４４３２

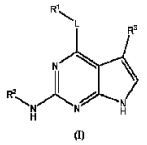
最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換ピロロピリミジン化合物を使用するがんの治療方法及びその組成物

(57)【要約】
がん、特に固形腫瘍または血液がんの治療及び予防方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式（Ｉ）：
【化１】



の化合物を投与することを含む、方法が提供される。
【選択図】図１



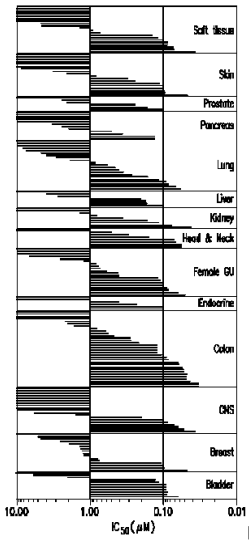
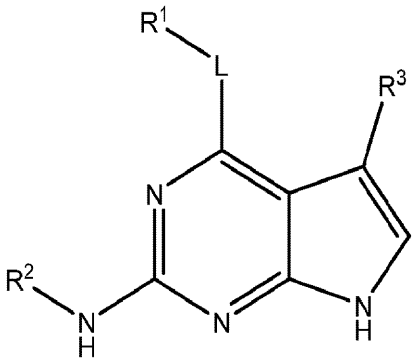


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、前記がんが、固形腫瘍または血液がんであり、前記ピロロピリミジン化合物が、次式（Ｉ）：
【化１】



(I)

（式中、
Ｒ^{1}は、置換されたか、もしくは未置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換されたか、もしくは未置換のＣ$_{3-8}$シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
Ｒ^{2}は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはＲ^{2}がピラゾリルである場合、Ｒ^{3}はピリジルではなく；かつ
前記化合物が、
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、前記方法。
【請求項２】
前記固形腫瘍が、膀胱がん、乳がん、中枢神経系がん、結腸直腸がん、胃腸がん、内分泌がん、眼がん、女性泌尿生殖器がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、皮膚がん、軟組織がん、骨がん、扁平上皮がん、膵臓がん、腎臓がん及び前立腺がんである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記固形腫瘍が、大腸がん、肺がんまたは膀胱がんである、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記血液がんが、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫である、請求項１に記載の方法。
【請求項５】

前記白血病が、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞前駆白血病、急性前骨髄球白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）から選択される、請求項４に記載の方法。

【請求項６】

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）及び大細胞型免疫芽球性リンパ腫から選択される、請求項４に記載の方法。

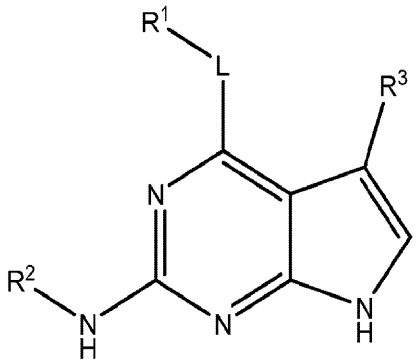
【請求項７】

前記血液がんが多発性骨髄腫である、請求項４に記載の方法。

【請求項８】

がん転移の予防方法であって、それを必要としている対象に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、前記ピロロピリミジン化合物が、次式（Ｉ）：

【化２】



(I)

（式中、

R^1は、置換されたか、もしくは未置換のC_{1-8}アルキル、置換されたか、もしくは未置換のC_{3-8}シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；

R^2は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；

R^3は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ

Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；

ただし、ＬがＮＨである場合またはR^2がピラゾリルである場合、R^3はピリジルではなく；かつ

前記化合物が、

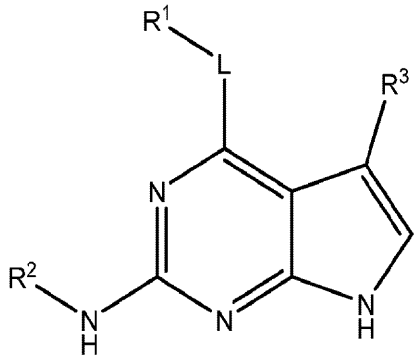
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または

Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド

ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、前記方法。

【請求項９】

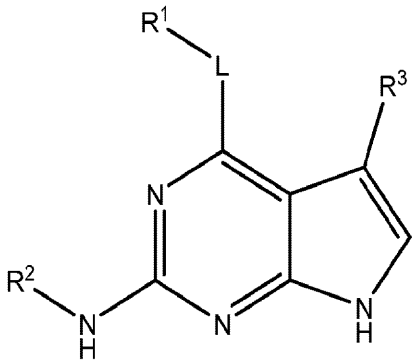
対象のがん幹細胞の根絶方法であって、それを必要としている対象に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、前記ピロロピリミジン化合物が、次式（Ｉ）：
【化３】



(I)

（式中、
Ｒ^{1}は、置換されたか、もしくは未置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換されたか、もしくは未置換のＣ$_{3-8}$シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
Ｒ^{2}は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはＲ^{2}がピラゾリルである場合、Ｒ^{3}はピリジルではなく；かつ
前記化合物が、
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、前記方法。
【請求項１０】
対象のがん幹細胞の分化誘導方法であって、それを必要としている対象に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、前記ピロロピリミジン化合物が、次式（Ｉ）：

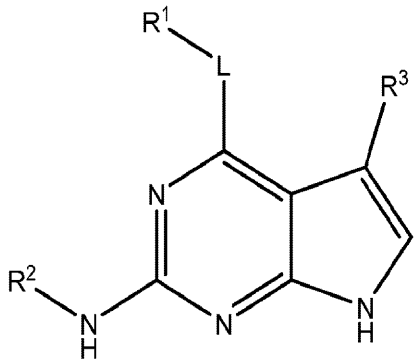
【化４】



(I)

（式中、
Ｒ^{1}は、置換されたか、もしくは未置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換されたか、もしくは未置換のＣ$_{3-8}$シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
Ｒ^{2}は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはＲ^{2}がピラゾリルである場合、Ｒ^{3}はピリジルではなく；かつ
前記化合物が、
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、前記方法。
【請求項１１】
対象のがん幹細胞死の誘導方法であって、それを必要としている対象に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、前記ピロロピリミジン化合物が、次式（Ｉ）：

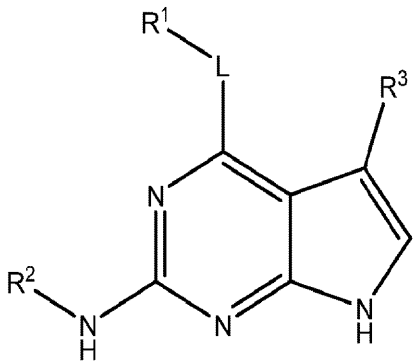
【化５】



(I)

（式中、
Ｒ[1]は、置換されたか、もしくは未置換のＣ[1－8]アルキル、置換されたか、もしくは未置換のＣ[3－8]シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
Ｒ[2]は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
Ｒ[3]は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはＲ[2]がピラゾリルである場合、Ｒ[3]はピリジルではなく；かつ
前記化合物が、
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、前記方法。
【請求項１２】
前記がんが、固形腫瘍または血液がんである、請求項８、９、１０または１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記固形腫瘍が、膀胱がん、乳がん、中枢神経系がん、結腸直腸がん、胃腸がん、内分泌がん、眼がん、女性泌尿生殖器がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、皮膚がん、軟組織がん、骨がん、扁平上皮がん、膵臓がん、腎臓がん及び前立腺がんである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記固形腫瘍が、中枢神経系がんまたは乳がんである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記血液がんが白血病である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１６】
がんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する有効量

の化合物を投与することを含む、前記方法。
【請求項１７】
ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２ならびにその変異体またはアイソフォームを含む経路に関連するがんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する有効量の化合物を投与することを含む、前記方法。
【請求項１８】
前記がんが、固形腫瘍または血液がんである、請求項１２または１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記固形腫瘍が、膀胱がん、乳がん、中枢神経系がん、結腸直腸がん、胃腸がん、内分泌がん、眼がん、女性泌尿生殖器がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、皮膚がん、軟組織がん、骨がん、扁平上皮がん、膵臓がん、腎臓がん及び前立腺がんである、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記固形腫瘍が、大腸がん、肺がんまたは膀胱がんである、請求項１８に記載の方法。
【請求項２１】
前記血液がんが、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２２】
前記白血病が、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞前駆白血病、急性前骨髄球白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）から選択される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）及び大細胞型免疫芽球性リンパ腫から選択される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記血液がんが多発性骨髄腫である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２５】
ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性を抑制する前記化合物が、次式（Ｉ）：
【化６】

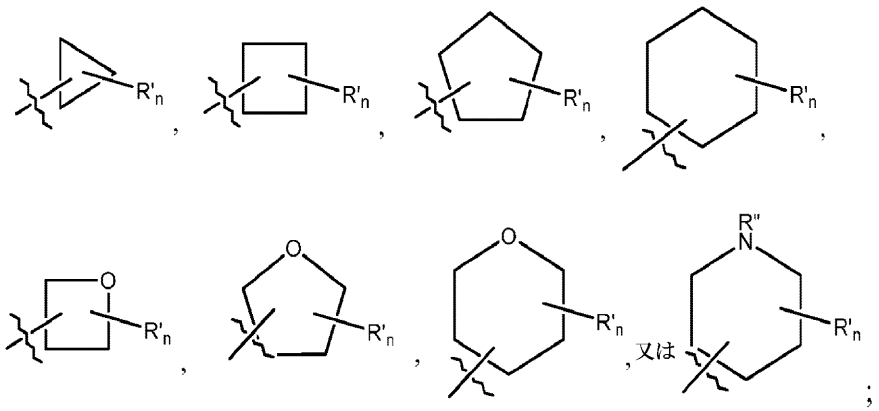


(I)

（式中、
R^1は、置換されたか、もしくは未置換のC_{1-8}アルキル、置換されたか、もしくは未置換のC_{3-8}シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
R^2は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未

置換のヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはＲ^{2}がピラゾリルである場合、Ｒ^{3}はピリジルではなく；かつ
前記化合物が、
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、請求項１２または請求項１７に記載の方法。
【請求項２６】
前記ＬがＯである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
Ｒ^{1}が、置換された、または未置換のアルキルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
Ｒ^{1}が、置換された、または未置換のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチルまたは２，２－ジメチルプロピルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
Ｒ^{1}が、置換された、または未置換のメチル、エチル、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルまたは２，２－ジメチルプロピルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記アルキルが、１個またはそれ以上の－ＯＲまたは－ＮＲ$_{2}$（式中、各Ｒは、独立して、－Ｈ、または置換された、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルである）によって置換されている、請求項２７に記載の方法。
【請求項３１】
Ｒ^{1}が、置換された、または未置換のＣ$_{3-8}$シクロアルキルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
Ｒ^{1}が、置換された、または未置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記シクロアルキルが、１個またはそれ以上の－ＣＮ、ハロゲン、－ＯＲまたは置換された、もしくは未置換のＣ$_{1-3}$アルキル（式中、各Ｒは、独立して、－Ｈ、または置換された、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルである）によって置換されている、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
Ｒ^{1}が、置換された、または未置換の非芳香族ヘテロシクリルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３５】
Ｒ[1]が、置換された、または未置換のオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはピペリジニルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
Ｒ[1]が、置換された、または未置換のＣ$_{1-8}$アルキル、
【化７】



（式中、
各Ｒ’が、独立して、－ＣＮ、ハロゲン、－ＯＲまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり；
Ｒ”が、－ＨまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり；
各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルであり；かつ
ｎが、０～２である）である、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
Ｒ[2]が、置換されたフェニルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
Ｒ[2]が、１個またはそれ以上の、置換された、もしくは未置換のＣ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ[5]、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[5]$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）（置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝Ｏ）（置換された、もしくは未置換のアルキルヘテロシクリル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ[5]、－ＳＯ$_2$ＮＲ[5]$_2$、または置換された、もしくは未置換のヘテロアリールによって置換されたフェニルであり、各Ｒ[5]が、独立して、－Ｈ、置換された、もしくは未置換のアルキル、置換された、もしくは未置換のシクロアルキル、置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換された、もしくは未置換のアルキルヘテロシクリルである、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
Ｒ[2]が、１個またはそれ以上の－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）ＮＲ$_2$、－ＣＦ$_3$、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（置換された、もしくは未置換のシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＲ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＲ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＲ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（置換された、もしくは未置換のシクロアルキル）（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$（置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$（置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝ＮＲ）ＮＲ$_2$、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_2$ＮＲ$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ、または置換された、もしくは未置換のヘテロシクリルによって置換されたフェニルであり、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アル

キルである、請求項３７に記載の方法。
【請求項４０】
各Ｒが、独立して、－Ｈまたは－ＣＨ$_3$である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
Ｒ^{2}が、１個またはそれ以上の－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロブチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ヒドロキシ－シクロブチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロペンチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ヒドロキシ－シクロペンチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（シクロプロピル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（メチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－アセチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピロリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピペリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－ジオキサニル、－Ｃ（＝Ｏ）アジリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（メチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ジメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピロリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシル－ピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシル，メトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ジメトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピペラジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（メチルピペラジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝Ｏ）（フルオロピペリジニル）、－（Ｃ＝Ｏ）（メトキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、または置換された、もしくは未置換のピラゾリルによって置換されたフェニルである、請求項３７に記載の方法。
【請求項４２】
Ｒ^{2}が、１個またはそれ以上の－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（３－ヒドロキシ－シクロブチル）、－Ｃ（＝Ｏ

）ＮＨ－シクロペンチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（２－ヒドロキシシクロペンチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（シクロプロピル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（３－メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－メチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－アセチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピペリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－（３－メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－ジオキサニル、－Ｃ（＝Ｏ）アジリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（２－メチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（２，２－ジメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（２－（ヒドロキシメチル）アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピロリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（３－ヒドロキシ－４－メトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３，４－ジメトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピペラジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（４－メチルピペラジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（４－ヒドロキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝Ｏ）（４，４－ジフルオロピペリジニル）、－（Ｃ＝Ｏ）（４－メトキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、または置換された、もしくは未置換のピラゾリルによって置換されたフェニルである、請求項３７に記載の方法。

【請求項４３】

Ｒ^{2}が、置換された、もしくは未置換のピラゾリル、置換された、もしくは未置換のピリジル、置換された、もしくは未置換のインダゾリルまたは置換された、もしくは未置換のイソインドリノンである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４４】

Ｒ^{2}が、１個またはそれ以上のハロゲン、置換された、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、－ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、または置換された、もしくは未置換のヘテロシクリルによって置換されており、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルである、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

Ｒ^{3}が、置換された、または未置換のヘテロシクリルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４６】

前記ヘテロシクリルが、置換された、もしくは未置換のピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、ベンズトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズイミダゾリル、またはキノリルである、請求項４５に記載の方法。

【請求項４７】

前記ヘテロシクリルが、置換された、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキル、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、または置換された、もしくは未置換のトリアゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によ

って置換され、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（$Ｃ_{1-4}$）アルキルである、請求項４５に記載の方法。

【請求項４８】

前記ヘテロシクリルが、$－ＣＨ_3$、$－ＣＨ（ＣＨ_3）_2$、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、$－ＯＣＨ_3$、$－ＯＣＨ_2ＣＨ_3$、－ＣＮ、$－ＮＨ_2$、$－ＮＨＣＨ_3$、$－Ｎ（ＣＨ_3）_2$、$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ_3）$、$－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ_3$、または置換された、もしくは未置換のトリアゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換される、請求項４５に記載の方法。

【請求項４９】

$Ｒ^3$が、置換された、または未置換のアリールである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５０】

$Ｒ^3$が、置換された、もしくは未置換のフェニルである、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５１】

前記フェニルが、置換された、もしくは未置換の$Ｃ_{1-4}$アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ、$－ＮＲ_2$、$－ＮＲＳＯ_2Ｒ’$、$－ＮＲ（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ_2$、$－ＮＲ（Ｃ＝Ｏ）Ｒ’$、－ＣＯＯＲ、$－（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ_2$、$－Ｃ（＝Ｎ）ＮＲ_2$、$－ＳＯ_2Ｒ’$、または置換された、もしくは未置換のヘテロアリールから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換され、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（$Ｃ_{1-4}$）アルキルであり、かつＲ’が、$Ｃ_{1-3}$アルキルである、請求項５０に記載の方法。

【請求項５２】

前記フェニルが、$－ＣＨ_3$、$－ＣＨ_2ＯＨ$、$－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ_3$、$－Ｃ（ＣＨ_3）_2ＯＨ$、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、$－ＯＣＨ_3$、$－ＮＨ_2$、$－Ｎ（ＣＨ_3）_2$、$－ＮＨＳＯ_2ＣＨ_3$、$－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ_2$、$－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）ＣＨ_3$、$－ＣＯＯＣＨ_3$、$－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＣＨ_3$、$－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ_2$、$－ＳＯ_2ＣＨ_3$、置換された、もしくは未置換のトリアゾリル、置換された、もしくは未置換のピラゾリル、または置換された、もしくは未置換のイミダゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換されている、請求項５０に記載の方法。

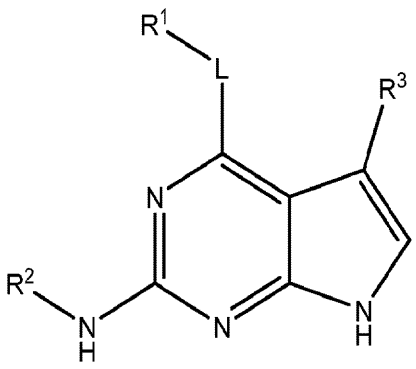
【請求項５３】

前記化合物が、表Ａから選択されるか、またはそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体または同位体置換体である、請求項１、８、９、１０、１１または２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５４】

がんの治療または予防方法における使用のためのピロロピリミジン化合物であって、前記がんが、固形腫瘍または血液がんであり、前記ピロロピリミジン化合物が、次式（Ｉ）：

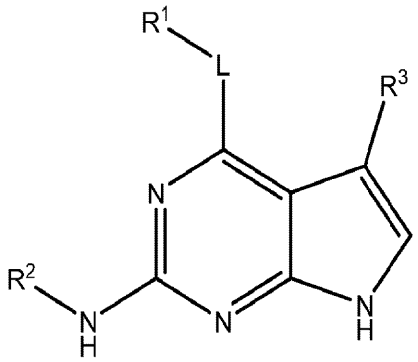
【化８】



(I)

（式中、
R^1は、置換されたか、もしくは未置換のC_{1-8}アルキル、置換されたか、もしくは未置換のC_{3-8}シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
R^2は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
R^3は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはR^2がピラゾリルである場合、R^3はピリジルではなく；かつ
前記化合物が、
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、前記ピロロピリミジン化合物。
【請求項５５】
前記固形腫瘍が、膀胱がん、乳がん、中枢神経系がん、結腸直腸がん、胃腸がん、内分泌がん、眼がん、女性泌尿生殖器がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、皮膚がん、軟組織がん、骨がん、扁平上皮がん、膵臓がん、腎臓がん及び前立腺がんであるか、あるいは
前記固形腫瘍が、大腸がん、肺がんまたは膀胱がんであるか、あるいは
前記血液がんが、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫であり、好ましくは、
前記白血病が、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞前駆白血病、急性前骨髄球白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）から選択されるか、あるいは
前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）及び大細胞型免疫芽球性リンパ腫から選択されるか、あるいは
前記血液がんが多発性骨髄腫である、請求項５４に記載の使用のためのピロロピリミジン化合物。
【請求項５６】
がん転移の予防方法、
対象のがん幹細胞の根絶方法、
対象のがん幹細胞の分化誘導方法、または
対象のがん幹細胞死の誘導方法
において使用するためのピロロピリミジン化合物であって、
前記ピロロピリミジン化合物が、次式（Ｉ）：

【化９】



(I)

（式中、
Ｒ[1]は、置換されたか、もしくは未置換のＣ[1－8]アルキル、置換されたか、もしくは未置換のＣ[3－8]シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
Ｒ[2]は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
Ｒ[3]は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはＲ[2]がピラゾリルである場合、Ｒ[3]はピリジルではなく；かつ
前記化合物が、
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、前記ピロロピリミジン化合物。
【請求項５７】
前記がんが、固形腫瘍または血液がんであり、任意に
前記固形腫瘍が、膀胱がん、乳がん、中枢神経系がん、結腸直腸がん、胃腸がん、内分泌がん、眼がん、女性泌尿生殖器がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、皮膚がん、軟組織がん、骨がん、扁平上皮がん、膵臓がん、腎臓がん及び前立腺がんであり、好ましくは、前記固形腫瘍が、中枢神経系がんまたは乳がんであるか、あるいは
前記血液がんが、白血病である、請求項５６に記載の使用のためのピロロピリミジン化合物。
【請求項５８】
がんの治療または予防方法における使用のための化合物であって、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する化合物である、前記化合物。
【請求項５９】
ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２ならびにその変異体またはアイソフォームを含む経路に関連するがんの治療または予防方法における使用のための化合物であって、ＴＴＫ、ＣＬ

Ｋ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する化合物である、前記化合物。

【請求項６０】

前記固形腫瘍が、膀胱がん、乳がん、中枢神経系がん、結腸直腸がん、胃腸がん、内分泌がん、眼がん、女性泌尿生殖器がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、皮膚がん、軟組織がん、骨がん、扁平上皮がん、膵臓がん、腎臓がん及び前立腺がんであるか、あるいは

前記固形腫瘍が、大腸がん、肺がんまたは膀胱がんであるか、あるいは

前記血液がんが、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫であり、好ましくは、

前記白血病が、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞前駆白血病、急性前骨髄球白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）から選択されるか、あるいは

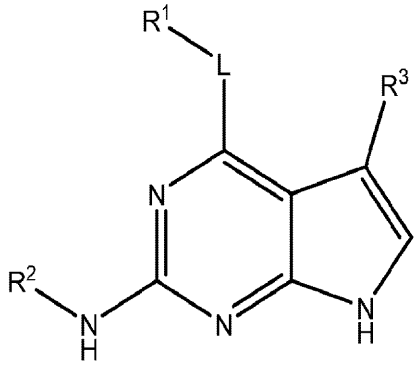
前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）及び大細胞型免疫芽球性リンパ腫から選択されるか、あるいは

前記血液がんが多発性骨髄腫である、請求項５７または５９に記載の使用のための化合物。

【請求項６１】

ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性を抑制する前記化合物が、次式（Ｉ）：

【化１０】



(I)

（式中、

R^1は、置換されたか、もしくは未置換のC_{1-8}アルキル、置換されたか、もしくは未置換のC_{3-8}シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；

R^2は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；

R^3は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ

Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；

ただし、ＬがＮＨである場合またはR^2がピラゾリルである場合、R^3はピリジルではなく；かつ

前記化合物が、

Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または

Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イ

ル）－２－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体である、請求項５７または請求項５９に記載の使用のための化合物。

【請求項６２】

前記ＬがＯである、請求項５４、５６または６１のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項６３】

R^1が、置換された、もしくは未置換のアルキルであり、好ましくは、前記アルキルが、１個またはそれ以上の－ＯＲまたは－NR_2によって置換され、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであり；

R^1が、置換された、もしくは未置換のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチルまたは２，２－ジメチルプロピルであるか；あるいは

R^1が、置換された、もしくは未置換のメチル、エチル、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルまたは２，２－ジメチルプロピルであるか；あるいは

R^1が、置換された、もしくは未置換のC_{3-8}シクロアルキルであり、好ましくは、前記シクロアルキルが、１個またはそれ以上の－ＣＮ、ハロゲン、－ＯＲまたは置換された、もしくは未置換のC_{1-3}アルキルによって置換され、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであるか；あるいは

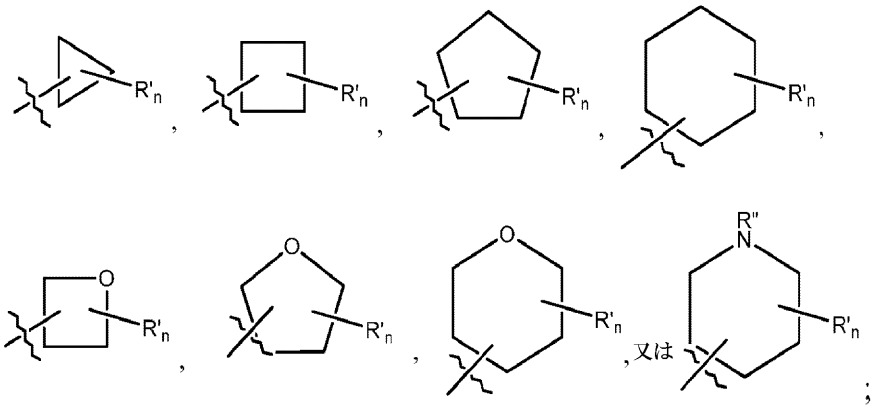
R^1が、置換された、もしくは未置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであるか；あるいは

R^1が、置換された、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであるか；あるいは

R^1が、置換された、もしくは未置換のオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、またはピペリジニルであるか；あるいは

R^1が、置換された、もしくは未置換のC_{1-8}アルキル、

【化１１】



（式中、

各Ｒ’が、独立して、－ＣＮ、ハロゲン、－ＯＲまたはC_{1-3}アルキルであり；

Ｒ”が、－ＨまたはC_{1-3}アルキルであり；

各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであり；かつ

ｎが、０～２である）である、請求項５４、５６または６１のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項６４】

R^2が、置換されたフェニルである、請求項５４、５６または６１のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項６５】
R^2が、１個またはそれ以上の、置換された、もしくは未置換のC_{1-6}アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－OR^5、－Ｃ（＝Ｏ）NR^5_2、－Ｃ（＝Ｏ）（置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝Ｏ）（置換された、もしくは未置換のアルキルヘテロシクリル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^5、－$SO_2NR^5_2$、または置換された、もしくは未置換のヘテロアリールによって置換されたフェニルであり、各R^5が、独立して、－Ｈ、置換された、もしくは未置換のアルキル、置換された、もしくは未置換のシクロアルキル、置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換された、もしくは未置換のアルキルヘテロシクリルであるか；あるいは
R^2が、１個またはそれ以上の－（C_{1-3}アルキル）、－（C_{1-3}アルキル）NR_2、－CF_3、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－OCH_3、－OCF_3、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（置換された、もしくは未置換のシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（CH_2）$_{0-2}CR_2$（CH_2）$_{0-2}OR$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（CH_2）$_{0-2}CR_2$（CH_2）$_{0-2}NR_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（CH_2）$_{0-2}CR_2$（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（＝Ｏ）NR_2、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（置換された、もしくは未置換のシクロアルキル）（CH_2）$_{0-2}OR$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（CH_2）$_{0-3}$（置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_{0-3}$（置換された、もしくは未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝ＮＲ）NR_2、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、－SO_2NR_2、－SO_2R、または置換された、もしくは未置換のヘテロシクリルによって置換されたフェニルであり、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであるか、好ましくは、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは－CH_3であるか；あるいは
R^2が、１個またはそれ以上の－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－CH_2NH_2、－CF_3、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－OCH_3、－OCF_3、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロブチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ヒドロキシ－シクロブチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロペンチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ヒドロキシ－シクロペンチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（CH_3）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ（CH_3）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（CH_3）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（CH_3）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（シクロプロピル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（メチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－アセチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピロリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピペリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）ＣＨ$_2$－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－ジ

オキサニル、－Ｃ（＝Ｏ）アジリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（メチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ジメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピロリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシル－ピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシル，メトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ジメトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピペラジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（メチルピペラジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝Ｏ）（フルオロピペリジニル）、－（Ｃ＝Ｏ）（メトキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－$NHC(=O)CH_3$、－SO_2NHCH_3、－SO_2CH_3、または置換された、もしくは未置換のピラゾリルによって置換されたフェニルであるか；あるいは

Ｒ^{2}が、１個またはそれ以上の－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－CH_2NH_2、－CF_3、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－OCH_3、－OCF_3、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$NC(CH_3)_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH_2F$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CF_2CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2CN$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2CH_2CN$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（３－ヒドロキシ－シクロブチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロペンチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（２－ヒドロキシシクロペンチル）、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH_2OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH_2OCH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2CH_2OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH_2CH_2OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH(CH_3)OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH(CH_3)CH_2OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHC(CH_3)_2CH_2OH$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH_2NH(CH_3)$、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2C(=O)NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2CH_2C(=O)NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（シクロプロピル）CH_2CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（３－メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－メチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－アセチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピペリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)$－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）$N(CH_3)CH_2$－（３－メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2$－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2$－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_2$－ジオキサニル、－Ｃ（＝Ｏ）アジリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（２－メチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（２，２－ジメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（２－（ヒドロキシメチル）アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピロリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（３－ヒドロキシ－４－メトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３，４－ジメトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピペラジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（４－メチルピペラジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（４－ヒドロキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝Ｏ）（４，４－ジフルオロピペリジニル）、－（Ｃ＝Ｏ）（４－メトキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－$NHC(=O)CH_3$、－SO_2NHCH_3、－SO_2CH_3、または置換された、もしくは未置換のピラゾリルによって置換されたフェニルである、請求項６４に記載の使用のための化合物。

【請求項６６】

Ｒ^{2}が、置換された、もしくは未置換のピラゾリル、置換された、もしくは未置換のピリジル、置換された、もしくは未置換のインダゾリルまたは置換された、もしくは未置換のイソインドリノンであり、好ましくは、

Ｒ^{2}が、１個またはそれ以上のハロゲン、置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキル、－ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、または置換された、もしくは未置換のヘテロシクリルによって置換されており、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未

置換の（C_{1-4}）アルキルである、請求項５４、５６または６１のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【請求項６７】
R^3が、置換された、または未置換のヘテロシクリルであり、好ましくは、
前記ヘテロシクリルが、置換された、もしくは未置換のピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、ベンズトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズイミダゾリル、またはキノリルであるか；あるいは
前記ヘテロシクリルが、置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキル、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－NR_2、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、または置換された、もしくは未置換のトリアゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換され、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであるか；あるいは
前記ヘテロシクリルが、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－ＣＮ、－NH_2、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_3、または置換された、もしくは未置換のトリアゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換されるか、あるいは
R^3が、置換された、または未置換のアリールであるか；あるいは
R^3が、置換された、もしくは未置換のフェニルであり、好ましくは、
前記フェニルが、置換された、もしくは未置換のC_{1-4}アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ、－NR_2、－ＮＲSO_2Ｒ’、－ＮＲ（Ｃ＝Ｏ）NR_2、－ＮＲ（Ｃ＝Ｏ）Ｒ’、－ＣＯＯＲ、－（Ｃ＝Ｏ）NR_2、－Ｃ（＝Ｎ）NR_2、－SO_2Ｒ’、または置換された、もしくは未置換のヘテロアリールから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換され、各Ｒが、独立して、－Ｈまたは置換された、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであり、かつＲ’が、C_{1-3}アルキルであるか；あるいは
前記フェニルが、－CH_3、－CH_2OH、－$CH(OH)CH_3$、－$C(CH_3)_2OH$、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－OCH_3、－NH_2、－$N(CH_3)_2$、－$NHSO_2CH_3$、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）NH_2、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）CH_3、－$COOCH_3$、－（Ｃ＝Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－SO_2CH_3、置換された、もしくは未置換のトリアゾリル、置換された、もしくは未置換のピラゾリル、または置換された、もしくは未置換のイミダゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換されている、請求項５４、５６または６１のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【請求項６８】
前記化合物が、表Ａから選択されるか、またはそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体または同位体置換体である、請求項５４、５６または６１のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０１４年７月１４日出願の米国仮特許出願第６２／０２４，１５８号の利益を主張し、その全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。
【０００２】
分野
本明細書では、がん、特に、本明細書に記載されるような固形腫瘍及び血液がんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法が提供される。また上記方法で使用することができるピロロピリミジン化合物も提供される。

【背景技術】
【０００３】
がんは、主に、所与の正常組織から生じる異常細胞数の増加、これらの異常細胞による隣接組織の浸潤、あるいは所属リンパ節へ、及び遠位部位へのリンパ液または血液運搬による悪性細胞の拡散（転移）によって特徴づけられる。臨床データ及び分子生物学的研究により、がんは、ある特定の条件下で新生物へと進行し得る微少な前新生物変化から開始する多段階過程であることが示される。新生物病変は、特に新生物細胞が宿主免疫監視機構から逃れる条件下で、クローン的に発展し得、そして浸潤、成長、転移及び異質性の能力増加を生じる（Ｒｏｉｔｔ，Ｉ．，Ｂｒｏｓｔｏｆｆ，Ｊ ａｎｄ Ｋａｌｅ，Ｄ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１７．１－１７．１２（３ｒｄ ｅｄ．，Ｍｏｓｂｙ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ．，１９９３））。
【０００４】
がんは、世界的に主な死因であり、２０１２年には８２０万人の死因となっている。年間がん患者数は、２０１２年の１４００万から、次の２０年以内に２２００万まで増大すると予想される（Ｃａｎｃｅｒ Ｆａｃｔ ｓｈｅｅｔ Ｎ°２９７，Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ，Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２０１４，ｒｅｔｒｉｅｖｅｄ １０ Ｊｕｎｅ ２０１４及びＧｌｏｂｏｃａｎ ２０１２，ＩＡＲＣ参照）。
【０００５】
がん治療で現在使用されている薬剤は非常に有毒であり、しばしば非特異的である。現在の抗がん治療戦略は、典型的に急速増殖性細胞に焦点を合わせており、これによって、原発性及び転移性腫瘍を縮小することができるが、そのような効果は通常一時的であり、そしてほとんどの転移性がんの腫瘍再発がしばしば生じる。不良の１つの可能な理由は、がん幹細胞の存在である。腫瘍中のほとんどの細胞とは異なり、がん幹細胞は、明瞭な化学療法に対して耐性があり、そして治療後、それらは主として静止性のそれらの幹細胞様挙動及びそれらの薬剤輸送体の豊富な発現を通して、腫瘍の全ての細胞型を再生することができる。
【０００６】
がんには多くの変種があり、これは医学文献に詳細に記載されている。年齢の増加、新しいがんの発生、及び感受性群（例えば、ＡＩＤＳに感染しているか、または直射日光に過度に暴露された人々）の増加とともに、がんの発生率は上昇し続ける。しかしながら、がんの治療の選択は限定されている。したがって、がん患者を治療するために使用することができる新規方法及び組成物が、非常に高く要求されている。
【発明の概要】
【０００７】
本明細書では、本明細書で提供される方法で使用することができるピロロピリミジン化合物が提供される。
【０００８】
本明細書では、がん、特に固形腫瘍または血液がんの治療方法が提供される。本明細書で提供されるピロロピリミジン化合物は、がん、特に固形腫瘍または血液がんの治療または予防方法において使用することができる。この方法は、それを必要としている対象に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む。また、本明細書では、がん転移の予防方法であって、それを必要としている対象に、本明細書で提供される有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法も提供される。本明細書で提供されるピロロピリミジン化合物は、がん転移の予防方法において使用することができる。さらに、本明細書では、対象のがん幹細胞の根絶方法であって、それを必要としている対象に、本明細書で提供される有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法も提供される。本明細書で提供されるピロロピリミジン化合物は、対象のがん幹細胞の根絶方法において使用することができる。また、対象のがん幹細胞の分化誘導方法であって、それを必要としている対象に、本明細書で提供される有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法も提供される。本明細書で提供されるピロロピリミジン化合物は、

対象のがん幹細胞の分化誘導方法において使用することができる。一態様において、対象のがん幹細胞死の誘導方法であって、それを必要としている対象に、本明細書で提供される有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法が提供される。本明細書で提供されるピロロピリミジン化合物は、対象のがん幹細胞死の誘導方法において使用することができる。さらに別の態様において、本明細書では、がん、特に固形腫瘍または血液がんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する有効量の化合物を投与することを含む、方法が提供される。ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する化合物は、がん、特に固形腫瘍または血液がんの治療または予防方法において使用することができる。また、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２ならびにその変異体またはアイソフォームを含む経路に関連するがんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する有効量の化合物を投与することを含む、方法が提供される。ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する化合物は、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２ならびにその変異体またはアイソフォームを含む経路に関連するがんの治療または予防方法において使用することができる。

【０００９】

ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する化合物は、本明細書で提供されるピロロピリミジン化合物である。

【００１０】

本明細書で開示される方法において有用な化合物は、本明細書で、例えば、表Ａで記載されるようなピロロピリミジン化合物、あるいはその薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体または同位体置換体である。

【００１１】

本実施形態は、詳細な説明、及び非限定的な実施形態を例示するように意図される実施例を参照することによって、より完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

【図１】ピロロピリミジン化合物は、様々な固形腫瘍、すなわち、膀胱、乳房、ＣＮＳ、結腸、内分泌系、女性尿生殖器、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、膵臓、前立腺、皮膚及び軟組織のがんにおいて抗増殖活性を示した（図１において化合物３８によって例示された）。

【００１３】

【図２】ピロロピリミジン化合物は、様々な血液がん、すなわち、様々なリンパ腫（ＳＴ４８６、ＣＲＯ－ＡＰ２、Ｆａｊｉ、ＭＨＨ－ＰＲＥＢ－１、ＢＣ－１、ＤＯＨＨ－２、ＤＢ、ＳＲ、ＲａｍｏｓＲＡ１、Ｄａｕｄｉ、ＨＴ、ＥＢ－３、ＳＫＯ－００７）及び白血病ＭＯＬＴ－１６、ＢＶ－１７３、Ｊ－ＲＴ３－Ｔ３－５、Ｊｕｒｋａｔ、ＮＡＬＭ－６、ＭＸ１、ＡＲＨ－７７、ＣＭＬ－Ｔ１、ＣＣＲＦ－ＣＥＭ、ＭＶ－４－１１、ＥＭ－２、ＭＯＬＴ－３、ＣＥＭ－Ｃ１、ＨＥＬ－９２－１－７、ＭＥＧ－０１、Ｋ－５６２、ＴＨＰ－１）／骨髄腫（ＲＰＭＩ－８２２６、Ｕ２６６Ｂ１）において抗増殖活性を示した（図２において化合物３８によって例示された）。

【００１４】

【図３】ピロロピリミジン化合物は、１～２μＭの範囲のIC_{50}でいくつかの間葉ＧＢＭ　ＣＳＣ（８３１１、３２６１２、８１６１１）に対して効力を表した。このデータは、化合物３８によって例示されるピロロピリミジン化合物が、５０～１９０ｎＭの範囲のIC_{50}で前神経サブタイプＧＢＭ患者（５２８１０及び１９１２）由来の２つのＧＢＭ　ＣＳＣスフィアモデルに対して特に効力があることを示した。

【００１５】

【図４】：ピロロピリミジン化合物（例えば、化合物３８）によるＧＢＭ－ＣＳＣ分化の誘導が図４に示される（左のパネル：ＤＭＳＯ、右のパネル：化合物３８）。略語：ＤＭ

ＳＯ＝ジメチルスルホキシド；Ｏｃｔ４＝オクタマー結合転写因子４；Ｔｕｊ１＝チューブリンβ３；ＤＡＰＩ＝４’，６－ジアミジノ－２－フェニルインドール。８３１１　ＧＢＭ　ＣＳＣ及びＨＵＡＥＣ細胞は、化合物投与前に１日間共培養された。３日間の化合物または疑似／ＤＭＳＯ治療後、細胞を固定し、そして間接免疫蛍光法によってＯｃｔ４及びＴｕｊ１の発現に関して監視した。（化合物３８によって例示された）ピロロピリミジン化合物は、ＨＵＡＥＣ共培養モデルにおいてＧＢＭ　ＣＳＣの分化を誘導した。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

定義

「アルキル」基は、１～１０個の炭素原子、典型的に１～８個の炭素、またはいくつかの実施形態においては、１～６個、１～４個または２～６個もしくは２～４個の炭素原子を有する、飽和、部分的飽和もしくは不飽和直鎖または分枝鎖非環式炭化水素である。代表的なアルキル基としては、－メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチル及び－ｎ－ヘキシルが含まれるが、飽和分枝アルキルとしては、－イソプロピル、－ｓｅｃ－ブチル、－イソブチル、－ｔｅｒｔ－ブチル、－イソペンチル、ネオペンチル、－ｔｅｒｔ－ペンチル、－２－メチルペンチル、－３－メチルペンチル、－４－メチルペンチル、－２，３－ジメチルブチルなどが含まれる。不飽和アルキル基としては、限定されないが、とりわけ、ビニル、アリル、－ＣＨ＝ＣＨ（CH_3）、－ＣＨ＝Ｃ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）＝CH_2、－Ｃ（CH_3）＝ＣＨ（CH_3）、－Ｃ（CH_2CH_3）＝CH_2、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（CH_3）、－Ｃ≡Ｃ（CH_2CH_3）、－CH_2Ｃ≡ＣＨ、－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_3）及び－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_2CH_3）が含まれる。アルキルは、置換されていることも、または未置換であることも可能である。本明細書に記載されるアルキル基が、「置換されている」と記載される場合、それらは、本明細書に開示される代表的な化合物及び実施形態で見出されるもの、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホネート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；Ｎ－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；Ｂ（ＯＨ）$_2$またはＯ（アルキル）アミノカルボニルのような、いずれかの置換基（単数または複数）で置換されていてもよい。

【００１７】

「シクロアルキル」基は、任意に１～３個のアルキル基で置換可能である単環式環または複数の縮合もしくは架橋環を有する、炭素原子数３～１０の飽和または部分的飽和環式アルキル基である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３～８個の環員を有するのに対して、他の実施形態においては、環炭素原子数は、３～５、３～６または３～７の範囲である。そのようなシクロアルキル基としては、例えば、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、１－メチルシクロプロピル、２－メチルシクロペンチル、２－メチルシクロオクチルなどの単環式構造、あるいは１－ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、アダマンチルなどの複数の、または架橋環式構造が含まれる。不飽和シクロアルキル基の例としては、とりわけ、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが含まれる。シクロアルキル基は、置換されていることも、または未置換であることも可能である。そのような置換シクロアルキル基としては、例として、シクロヘキサノールなどが含まれる。

【００１８】

「アリール」基は、単一環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチ

ルもしくはアンスリル）を有する炭素原子数６～１４の芳香族炭素環式基である。いくつかの実施形態において、アリール基は、基の環部分において６～１４個の炭素を含有し、そして他では、６～１２個、またはさらには６～１０個の炭素原子を含有する。特定のアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフテニルなどが含まれる。アリール基は、置換されていることも、または未置換であることも可能である。「アリール基」という句は、縮合芳香族－脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含有する基も含む。

【００１９】

「ヘテロアリール」基は、芳香族複素環系において環原子として１～４個のヘテロ原子を有し、残りの原子が炭素原子であるアリール環系である。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、基の環部分において３～６個の環原子を含有し、そして他では、６～９個またはさらには６～１０個の原子を含有する。適切なヘテロ原子としては、酸素、硫黄及び窒素が含まれる。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール環系は、単環式または二環式である。非限定的な例としては、限定されないが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル）、チアゾリル、ピロリル（ｐｙｒｏｌｙｌ）、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニルまたはイソインドリン－１－オニル）、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル及びキナゾリニル基が含まれる。

【００２０】

「ヘテロシクリル」は、１～４個の環炭素原子が、Ｏ、Ｓ及びＮからなる群からのヘテロ原子によって独立して置換されている、芳香族（ヘテロアリールとも記載される）または非芳香族シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、３～１０個の環員を含むが、一方、ほかのそのような基は、３～５個、３～６個または３～８個の環員を有する。ヘテロシクリルは、いずれかの環原子において（すなわち、ヘテロ環式環のいずれかの炭素原子またはヘテロ原子において）、他の基に結合することも可能である。ヘテロシクロアルキル基は、置換されていることも、または未置換であることも可能である。ヘテロシクリル基は、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル及びイミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オンまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）基などの不飽和、部分的飽和及び飽和環系を含む。ヘテロシクリルという句には、例えば、１－及び２－アミノテトラリン、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシニル及びベンゾ［１，３］ジオキソリルなどの縮合芳香族環及び非芳香族環を含むものを含む縮合環種が含まれる。この句には、限定されないが、キヌクリジルなどのヘテロ原子を含有する架橋多環式環系も含まれる。ヘテロシクリルの代表的な例としては、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オニルまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、

ベンズイソオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル）、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニルまたはイソインドリン－１－オニル）、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリルまたは１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オニル）、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル（すなわち、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、ピラゾロピリジル（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン及びテトラヒドロキノリニル基が含まれる。代表的な非芳香族ヘテロシクリル基は、縮合芳香族基を含む縮合環種を含まない。非芳香族ヘテロシクリル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オニルまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジチアニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジルまたはテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オンが含まれる。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換であっても、または１回より多く置換されていてもよく、例えば、限定されないが、２－、３－、４－、５－または６置換されたピリジルまたはモルホリニル基であってよく、あるいは以下に列挙されるものなどの様々な置換基によって二置換されていてもよい。

【００２１】

「シクロアルキルアルキル」基は、次式：－アルキル－シクロアルキル（式中、アルキル及びシクロアルキルは上記で定義される通りである）のラジカルである。置換シクロアルキルアルキル基は、基のアルキル、シクロアルキルまたはアルキル及びシクロアルキルの両方の部分において置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、限定されないが、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、エチルシクロプロピル、エチルシクロブチル、エチルシクロペンチル、エチルシクロヘキシル、プロピルシクロペンチル、プロピルシクロヘキシルなどが含まれる。

【００２２】

「アラルキル」基は、次式：－アルキル－アリール（式中、アルキル及びアリールは上記で定義される）のラジカルである。置換アラルキル基は、基のアルキル、アリールまたはアルキル及びアリールの両方の部分において置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、限定されないが、ベンジル及びフェネチル基ならびに４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が含まれる。

【００２３】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、次式：－アルキル－ヘテロシクリル（式中、アルキル及びヘテロシクリルは上記で定義される）のラジカルである。置換ヘテロシクリルアルキル基は、基のアルキル、ヘテロシクリルまたはアルキル及びヘテロシクリルの両方の部分において置換されていてもよい。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、限定されないが、４－エチル－モルホリニル、４－プロピルモルホリニル、フラン－２－イルメチル、フラン－３－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、テトラヒドロフラン－２－イルエチル及びインドール－２－イルプロピルが含まれる。

【００２４】

「ハロゲン」は、クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロである。

【００２５】

「ヒドロキシアルキル」基は、１個またはそれ以上のヒドロキシ基によって置換された上記の通りのアルキル基である。

【００２６】

「アルコキシ」基は、－Ｏ－（アルキル）（式中、アルキルは上記で定義される）である。

【００２７】

「アルコキシアルキル」基は、－（アルキル）－Ｏ－（アルキル）（式中、アルキルは上記で定義される）である。

【００２８】

「アミン」基は、次式：$-NH_2$のラジカルである。

【００２９】

「ヒドロキシルアミン」基は、次式：－Ｎ（Ｒ$^{\#}$）ＯＨまたは－ＮＨＯＨ（式中、Ｒ$^{\#}$は、本明細書で定義される置換または未置換アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基である）のラジカルである。

【００３０】

「アルコキシアミン」基は、次式：－Ｎ（Ｒ$^{\#}$）Ｏ－アルキルまたは－ＮＨＯ－アルキル（式中、Ｒ$^{\#}$は、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００３１】

「アラルコキシアミン」基は、次式：－Ｎ（Ｒ$^{\#}$）Ｏ－アリールまたは－ＮＨＯ－アリール（式中、Ｒ$^{\#}$は、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００３２】

「アルキルアミン」基は、次式：－ＮＨ－アルキルまたは$-N(\text{アルキル})_2$（式中、各アルキルは、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００３３】

「アミノカルボニル」基は、次式：$-C(=O)N(R^{\#})_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）または$-C(=O)NH_2$（式中、各Ｒ$^{\#}$は、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００３４】

「アシルアミノ」基は、次式：－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｒ$^{\#}$）または－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｒ$^{\#}$）（式中、各アルキル及びＲ$^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００３５】

「Ｏ（アルキル）アミノカルボニル」基は、次式：－Ｏ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－Ｏ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）または－Ｏ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ

H_2（式中、各$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００３６】

「Ｎ－オキシド」基は、次式：$-N^{+}-O^{-}$のラジカルである。

【００３７】

「カルボキシ」基は、次式：－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨのラジカルである。

【００３８】

「ケトン」基は、次式：－Ｃ（＝Ｏ）（$R^{\#}$）（式中、$R^{\#}$は、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００３９】

「アルデヒド」基は、次式：－ＣＨ（＝Ｏ）のラジカルである。

【００４０】

「エステル」基は、次式：－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$R^{\#}$）または－ＯＣ（＝Ｏ）（$R^{\#}$）（式中、$R^{\#}$は、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４１】

「尿素」基は、次式：－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$R^{\#}$）、－Ｎ（アルキル）Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（$R^{\#}$）または－ＮＨＣ（＝Ｏ）$NH_2$$^{\#}$（式中、各アルキル及び$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４２】

「イミン」基は、次式：－Ｎ＝Ｃ（$R^{\#}$）$_2$または－Ｃ（$R^{\#}$）＝Ｎ（$R^{\#}$）（式中、各$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４３】

「イミド」基は、次式：－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（＝Ｏ）（$R^{\#}$）または－Ｎ（（Ｃ＝Ｏ）（$R^{\#}$））$_2$（式中、各$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４４】

「ウレタン」基は、次式：－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（$R^{\#}$）、－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$R^{\#}$）または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（$R^{\#}$）（式中、各$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４５】

「アミジン」基は、次式：－Ｃ（＝Ｎ（$R^{\#}$））Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｎ（$R^{\#}$））ＮＨ（$R^{\#}$）、－Ｃ（＝Ｎ（$R^{\#}$））NH_2、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（$R^{\#}$）、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－Ｎ＝Ｃ（$R^{\#}$）Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｎ＝Ｃ（$R^{\#}$）ＮＨ（$R^{\#}$）、－Ｎ＝Ｃ（$R^{\#}$）NH_2、－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（$R^{\#}$）＝Ｎ（$R^{\#}$）、－ＮＨＣ（$R^{\#}$）＝Ｎ（$R^{\#}$）、－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（$R^{\#}$）＝ＮＨまたは－ＮＨＣ（$R^{\#}$）＝ＮＨ（式中、各$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４６】

「グアニジン」基は、次式：－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（＝Ｎ（$R^{\#}$））Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｎ（$R^{\#}$））Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（＝Ｎ（$R^{\#}$））ＮＨ（$R^{\#}$）、－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（＝Ｎ（$R^{\#}$））NH_2、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）Ｎ（$R^{\#}$）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｎ（$R^{\#}$））ＮＨ（$R^{\#}$）、－ＮＨＣ（＝Ｎ（$R^{\#}$））NH_2、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ（$R^{\#}$）、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2、－Ｎ＝Ｃ（Ｎ（$R^{\#}$）$_2$）$_2$、－Ｎ＝Ｃ（ＮＨ（$R^{\#}$））$_2$または－Ｎ＝Ｃ（NH_2）$_2$（式中、各$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４７】

「エナミン」基は、次式：－Ｎ（$R^{\#}$）Ｃ（$R^{\#}$）＝Ｃ（$R^{\#}$）$_2$、－ＮＨＣ（$R^{\#}$）＝Ｃ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｃ（Ｎ（$R^{\#}$）$_2$）＝Ｃ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｃ（ＮＨ（$R^{\#}$））＝Ｃ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｃ（NH_2）＝Ｃ（$R^{\#}$）$_2$、－Ｃ（$R^{\#}$）＝Ｃ（$R^{\#}$）（Ｎ（$R^{\#}$）$_2$）、－Ｃ（$R^{\#}$）＝Ｃ（$R^{\#}$）（ＮＨ（$R^{\#}$））または－Ｃ（$R^{\#}$）＝Ｃ（$R^{\#}$）（NH_2）（式中、各$R^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００４８】
「オキシム」基は、次式：－Ｃ（＝ＮＯ（Ｒ＃））（Ｒ＃）、－Ｃ（＝ＮＯＨ）（Ｒ＃）、－ＣＨ（＝ＮＯ（Ｒ＃））または－ＣＨ（＝ＮＯＨ）（式中、各Ｒ＃は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００４９】
「ヒドラジド」基は、次式：－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮ（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮＨ（Ｒ＃）$_2$または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＮＨ$_2$（式中、各Ｒ＃は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００５０】
「ヒドラジン」基は、次式：－Ｎ（Ｒ＃）Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－ＮＨＮ（Ｒ＃）$_2$、－Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｎ（Ｒ＃）ＮＨ$_2$、－ＮＨＮＨ（Ｒ＃）$_2$または－ＮＨＮＨ$_2$（式中、各Ｒ＃は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００５１】
「ヒドラゾン」基は、次式：－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ＃）$_2$）（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｎ－ＮＨ（Ｒ＃））（Ｒ＃）$_2$、－Ｃ（＝Ｎ－ＮＨ$_2$）（Ｒ＃）$_2$、－Ｎ（Ｒ＃）（Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$）または－ＮＨ（Ｎ＝Ｃ（Ｒ＃）$_2$）（式中、各Ｒ＃は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００５２】
「アジド」基は、次式：－Ｎ$_3$のラジカルである。
【００５３】
「イソシアネート」基は、次式：－Ｎ＝Ｃ＝Ｏのラジカルである。
【００５４】
「イソチオシアネート」基は、次式：－Ｎ＝Ｃ＝Ｓのラジカルである。
【００５５】
「シアネート」基は、次式：－ＯＣＮのラジカルである。
【００５６】
「チオシアネート」基は、次式：－ＳＣＮのラジカルである。
【００５７】
「チオエーテル」基は、次式：－Ｓ（Ｒ＃）（式中、Ｒ＃は、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００５８】
「チオカルボニル」基は、次式：－Ｃ（＝Ｓ）（Ｒ＃）（式中、Ｒ＃は、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００５９】
「スルフィニル」基は、次式：－Ｓ（＝Ｏ）（Ｒ＃）（式中、Ｒ＃は、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００６０】
「スルホン」基は、次式：－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（Ｒ＃）（式中、Ｒ＃は、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００６１】
「スルホニルアミノ」基は、次式：－ＮＨＳＯ$_2$（Ｒ＃）または－Ｎ（アルキル）ＳＯ$_2$（Ｒ＃）（式中、各アルキル及びＲ＃は、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００６２】
「スルホンアミド」基は、次式：－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ＃）$_2$または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（Ｒ＃）または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$（式中、各Ｒ＃は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。
【００６３】
「ホスホネート」基は、次式：－Ｐ（＝Ｏ）（Ｏ（Ｒ＃））$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）

$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｏ（Ｒ$^{\#}$））（Ｒ$^{\#}$）または－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ$^{\#}$）（式中、各Ｒ$^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００６４】

「ホスフィン」基は、次式：－Ｐ（Ｒ$^{\#}$）$_2$（式中、各Ｒ$^{\#}$は、独立して、上記で定義される通りである）のラジカルである。

【００６５】

アルキル基以外の本明細書に記載される基が、「置換されている」と記載される場合、それらは、いずれかの適切な置換基（単数または複数）によって置換されていてよい。置換基の実例は、本明細書に開示される代表的な化合物及び実施形態で見出されるもの、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミン；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホネート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；Ｎ－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；酸素（＝Ｏ）；Ｂ（ＯＨ）$_2$、Ｏ（アルキル）アミノカルボニル；単環式または縮合もしくは非縮合多環式であり得るシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、あるいは単環式または縮合もしくは非縮合多環式であり得るヘテロシクリル（例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチアジニル）；単環式または縮合もしくは非縮合多環式アリールまたはヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニルまたはベンゾフラニル）アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロシクリルオキシ；ならびにヘテロシクリルアルコキシである。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「ピロロピリミジン化合物」という用語は、式（Ｉ）の化合物、ならびに本明細書で提供されるさらなる実施形態を意味する。一実施形態において、「ピロロピリミジン化合物」は、表１で示す化合物である。「ピロロピリミジン化合物」という用語には、本明細書で提供される化合物の薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体が含まれる。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容できる塩（複数可）」は、無機酸及び塩基ならびに有機酸及び塩基を含む製薬的に容認できる非毒性の酸または塩基から調製された塩を意味する。式（Ｉ）の化合物の適切な薬学的に許容できる塩基付加塩としては、限定されないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から製造された金属塩、またはリシン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチル－グルカミン）及びプロカインから製造された有機塩が含まれる。適切な非毒性酸としては、限定されないが、無機及び有機酸、例えば、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸及びｐ－トルエンスルホン酸が含まれる。特定の非毒性酸としては、塩酸、臭化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及びメタンスルホン酸が含まれる。そのような特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が含まれる。他のものも当該技術において周知で

あり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ ｅｄｓ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（１９９０）またはＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９ｔｈ ｅｄｓ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（１９９５）を参照のこと。

【００６８】

本明細書で使用される通り、及び他に特記されない限り、「立体異性体」または「立体異性体的に純粋」という用語は、その化合物の他の立体異性体が実質的に含まれないピロロピリミジン化合物の一立体異性体を意味する。例えば、１個のキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の反対の鏡像体を実質的に含まない。２個のキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のジアステレオ異性体を実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の一立体異性体の約８０重量％超及びその化合物の他の立体異性体の約２０重量％未満、その化合物の一立体異性体の約９０重量％超及びその化合物の他の立体異性体の約１０重量％未満、その化合物の一立体異性体の約９５重量％超及びその化合物の他の立体異性体の約５重量％未満、またはその化合物の一立体異性体の約９７重量％超及びその化合物の他の立体異性体の約３重量％未満を含む。ピロロピリミジン化合物は、キラル中心を有することができ、そしてラセミ化合物、個別の鏡像異性体またはジアステレオ異性体及びそれらの混合物として生じることができる。全てのそのような異性体の形態は、それらの混合物を含めて、本明細書に開示された実施形態の範囲内に含まれる。

【００６９】

そのようなピロロピリミジン化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用、ならびにそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示された実施形態に含まれる。例えば、特定のピロロピリミジン化合物の等量または非等量の鏡像異性体を含む混合物は、本明細書に開示される方法及び組成物に使用されてもよい。これらの異性体は、非対称的に合成されるか、あるいはキラルカラムまたはキラル分割剤などの標準的な技術を使用して分割され得る。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ，１９７２）を参照のこと。

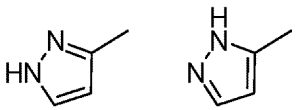
【００７０】

ピロロピリミジン化合物が、Ｅ及びＺ異性体またはそれらの混合物、ならびにシス及びトランス異性体またはそれらの混合物を含むことができることも注目されるべきである。ある特定の実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、ＥまたはＺ異性体として分離される。他の実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、Ｅ及びＺ異性体の混合物である。

【００７１】

「互変異性体」は、互いに平衡である化合物の異性体の形態を意味する。異性体の形態の濃度は、化合物が見出される環境次第であり、かつ例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水溶液であるかどうか次第で異なり得る。例えば、水溶液中、ピラゾールは、互いの互変異性体と呼ばれる次の異性体の形態を示し得る：

【化１】



。

【００７２】

当業者によって容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造が互変異性を示し得、そして式（Ｉ）の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内にある。

【００７３】

ピロロピリミジン化合物が、原子の１個またはそれ以上において、不自然な割合の原子同位体を含有することができることも注目されるべきである。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）または炭素１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体で放射標識されていてもよく、あるいはジュウテリウム（^{2}Ｈ）、炭素１３（^{13}Ｃ）または窒素１５（^{15}Ｎ）で同位体濃縮されていてもよい。本明細書で使用される場合、「同位体置換体」は、同位体濃縮された化合物である。「同位体濃縮」という用語は、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子を意味する。「同位体濃縮」は、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも１種の原子を含有する化合物も意味する。「同位体組成」という用語は、所定の原子のそれぞれの同位体存在量を意味する。放射標識及び同位体濃縮化合物は、治療剤、例えば、乳がん治療薬、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬及び診断剤、例えば、生体内イメージング剤として有用である。本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物の全ての同位体的変形物は、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書で提供される実施形態の範囲内に含まれるように意図される。いくつかの実施形態において、ピロロピリミジン化合物の同位体置換体が提供され、例えば、同位体置換体は、ジュウテリウム、炭素１３または窒素１５濃縮ピロロピリミジン化合物である。

【００７４】

記載された構造とその構造の名称との間に相違がある場合、記載された構造により多くの重要性が与えられることは注目されるべきである。

【００７５】

「治療」は、本明細書で使用される場合、障害、疾患もしくは健康状態、または障害、疾患もしくは健康状態と関連する症状の１つまたはそれ以上の全体的または部分的な軽減、あるいはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を遅延させること、または停止すること、あるいは障害、疾患もしくは健康状態自体の原因（複数可）を軽減するか、または根絶させることを意味する。一実施形態において、障害は、がん、特に、固形腫瘍または血液がんである。いくつかの実施形態において、「治療」は、がん、特に固形腫瘍もしくは血液がん、またはがん、特に固形腫瘍もしくは血液がんと関連する症状の全体的または部分的な軽減、あるいはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を遅延させること、または停止することを意味する。

【００７６】

「予防」は、本明細書で使用される場合、全体的または部分的に、がん、特に固形腫瘍または血液がんの発症、再発または拡散を遅延させて、かつ／または回避する方法；対象が、がん、特に固形腫瘍または血液がんに罹患することを抑制する方法；あるいは、がん、特に固形腫瘍または血液がんに罹患することの対象のリスクを低減する方法を意味する。

【００７７】

ピロロピリミジン化合物に関連する「有効量」という用語は、本明細書に開示されるように、がん、特に固形腫瘍または血液がん、あるいはその症状を治療または予防することができる量を意味する。ピロロピリミジン化合物の有効量は、例えば、医薬組成物において、望ましい効果を及ぼすレベルにあり得；例えば、非経口投与のための単位服用量で、

対象の体重１ｋｇあたり約０．００５ｍｇから対象の体重１ｋｇあたり１００ｍｇまでであり得る。当業者に明白であろう通り、本明細書に開示されるピロロピリミジン化合物の有効量は、治療される兆候の重度によって異なり得ることが予想される。

【００７８】

「患者」及び「対象」という用語には、本明細書で使用される場合、限定されないが、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモットなどの動物が含まれ、一実施形態においては、ほ乳類、別の実施形態においてはヒトが含まれる。一実施形態において、対象は、がん、特に固形腫瘍または血液がん、あるいはその症状を有するか、またはそれらを有するリスクがあるヒトである。一実施形態において、患者は、組織学的に、または細胞学的に確認された固形腫瘍または血液がんを有するヒトであり、これには、標準的抗がん治療に進んだ（またはそれに耐えることができなかった）対象、または標準的抗がん治療が存在しないヒトである対象が含まれる。

【００７９】

本明細書で使用される場合、そして特記されない限り、「がん」という用語は、典型的に、制御されない細胞成長によって特徴づけられる哺乳動物における生理学的状態を意味するか、またはそれを説明する。がんの例としては、固形腫瘍及び血液がんが含まれる。いくつかの実施形態において、がんは原発性がんであり、他では、がんは転移する。

【００８０】

本明細書で使用される場合、「固形腫瘍」には、限定されないが、膀胱がん（限定されないが、表在性膀胱がんを含む）、乳がん（限定されないが、ルミナルＢ型、ＥＲ＋、ＰＲ＋及びＨｅｒ２＋乳がんを含む）、中枢神経系がん（限定されないが、多形性膠芽腫（ＧＢＭ）、膠腫、髄芽細胞腫及び星状細胞腫を含む）、結腸直腸がん、胃腸がん（限定されないが、胃がん、食道がん及び直腸がんを含む）、内分泌がん（限定されないが、甲状腺がん及び副腎がんを含む）、眼がん（限定されないが、網膜芽細胞腫を含む）、女性泌尿生殖器がん（限定されないが、胎盤、子宮、外陰、卵巣、子宮頸部のがんを含む）、頭頸部がん（限定されないが、いん頭、食道及び舌のがんを含む）、肝臓がん、肺がん（限定されないが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、粘膜表皮性、気管支原性、扁平上皮がん（ＳＱＣＣ）及び未分化／ＮＳＣＬＣを含む）、皮膚がん（限定されないが、黒色腫及びＳＱＣＣを含む）、軟組織がん（限定されないが、肉腫、ユーイング肉腫及び横紋筋肉腫を含む）、骨がん（限定されないが、肉腫、ユーイング肉腫及び骨肉腫を含む）、扁平上皮がん（限定されないが、肺、食道、子宮頸部及び頭頸部がんを含む）、膵臓がん、腎臓がん（限定されないが、腎臓ウィルム腫瘍及び腎細胞がん腫を含む）ならびに前立腺がんが含まれる。一実施形態において、固形腫瘍は、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）ではない。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、乳がん、結腸がん、肺がんまたは膀胱がんである。１つのそのような実施形態において、固形腫瘍は、表在性膀胱がんである。別において、固形腫瘍は、肺扁平上皮がんである。さらに別の実施形態において、固形腫瘍はルミナルＢ型乳がんである。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「血液がん」とは、限定されないが、白血病（限定されないが、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞前駆白血病、急性前骨髄球白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む）、リンパ腫（限定されないが、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、大細胞型免疫芽球性リンパ腫を含む）ならびに多発性骨髄腫を含む。

【００８２】

がんに関して、抑制は、とりわけ、疾患進行の抑制、腫瘍成長の抑制、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子（カルチノイド症候群に寄与するものなどの腫瘍

分泌ホルモンを含む）の抑制、原発性または続発性腫瘍の発生の遅延、原発性または続発性腫瘍の進行の遅延、原発性または続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の遅延または重度の減少、腫瘍成長の停止及び腫瘍退縮、増殖抑制期間（Ｔｉｍｅ　Ｔｏ　Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ）（ＴＴＰ）の増加、無増悪生存期間（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ　Ｆｒｅｅ　Ｓｕｒｖｉｖａｌ）（ＰＦＳ）の増加、全生存期間（ＯＳ）の増加によって評価され得る。本明細書で使用される場合、ＯＳは、無作為抽出からいずれかの原因による死亡までの時間を意味し、そして治療意図群において測定される。本明細書で使用される場合、ＴＴＰは、無作為抽出から客観的な腫瘍進行までの時間を意味し、ＴＴＰは死亡を含まない。本明細書で使用される場合、ＰＦＳは、無作為抽出から客観的な腫瘍進行または死亡までの時間を意味する。一実施形態において、ＰＦＳ率は、カプラン－マイアー法を使って算出される。極端には、完全な抑制は、本明細書では、予防または化学防御を意味する。これに関して、「予防」という用語は、臨床的に明白ながんの兆候を完全に防ぐか、またはがんの前臨床的に明白なステージの兆候を防ぐことを含む。また、悪性細胞への転換の予防、あるいは前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止または反転も、この定義によって含まれることが意図される。これには、がん発生リスクにあるものへの予防的治療が含まれる。

【００８３】

ある特定の実施形態において、リンパ腫の治療は、以下に示される反応及びエンドポイント定義を使用して、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）に対するＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｗｏｒｋｓｈｏｐ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ（ＩＷＣ）によって評価され得る（Ｃｈｅｓｏｎ　ＢＤ，Ｐｆｉｓｔｎｅｒ　Ｂ，Ｊｕｗｅｉｄ，ＭＥ，ｅｔ．ａｌ．Ｒｅｖｉｓｅｄ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　Ｍａｌｉｇｎａｎｔ　Ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ：２００７：（２５）５７９－５８６を参照のこと）。

【表１】

反応	定義	節腫瘤	脾臓、肝臓	骨髄
CR	疾患の全ての兆候の消失	(a) FDG集積が高いか、または治療前にPET陽性；PET陰性の場合、いずれのサイズの腫瘤が許容される (b) 不定にFDG集積が高い、またはPET陰性；CTで正常サイズへの退縮が認められる	触知不可能、小結節消失	反復生検で潤滑物消失；形態により不確定の場合、免疫組織化学的検査は陰性であるべきである
PR	測定可能な疾患の退縮、新たな部位なし	6個までの最大優勢腫瘤のSPDの50%以上の低下；他の結節のサイズの増加なし(a) 治療の前にFDG集積が高い、またはPET陽性；以前に罹患した部位における1以上のPET陽性(b) 不定にFDG集積が高い、またはPET陰性；CTで退縮	小結節のSPDの50%以上の低下(最大横径の単一小結節について)；肝臓または脾蔵のサイズの増加なし	治療前に陽性であるかは重要ではない；細胞型を特定すべきである

反応	定義	節腫瘤	脾臓、肝臓	骨髄
SD	CR/PR または PD に至らず	(a) 治療の前に FDG 集積が高い、または PET 陽性；以前の疾患の部位における PET が陽性及び CT または PET で新たな部位なし(b) 不定に FDG 集積が高い、または PET 陰性；CT で以前の病変のサイズが不変		
PD または再発	いずれかの新たな病変または最下点から以前に罹患した部位の 50%以上の増加	いずれかの軸での新たな 1.5ｃｍ以上の病変（複数可）の出現、 2 以上の結節の SPD の 50%以上の増加、 または短軸における１ｃｍ以上の以前に同定された結節の最大直径の 50%以上の増加、 FDG 集積の高いリンパ腫または治療前に PET 陽性である場合、病変 PET 陽性	以前の病変の SPD の最下点からの 50%以上の増加	新しいまたは再発性の病変

【００８４】

略語：ＣＲ、完全寛解；ＦＤＧ、［^{18}Ｆ］フルオロデオキシグルコース；ＰＥＴ、陽電子放出断層撮影法；ＣＴ、コンピュータ断層撮影法；ＰＲ、部分寛解；ＳＰＤ、径の積の合計；ＳＤ、安定；ＰＤ、進行。

【表２】

エンドポイント	患者	定義	測定開始時
主要			
全生存期間	全て	いずれかの原因の結果としての死亡	試験への参加
無増悪生存期間	全て	いずれかの原因の結果としての疾患進行または死亡	試験への参加
副次的			
無再発生存期間	全て	いずれかの原因の結果としての治療不成功または死亡	試験への参加
増殖抑制期間	全て	リンパ腫の結果としての進行または死亡までの期間	試験への参加
無病生存期間	CR状態	リンパ腫または治療の急性毒性の結果としての再発または死亡までの期間	反応の文書化
奏効期間	CRまたはPR状態	再発または進行までの期間	反応の文書化
無リンパ腫生存期間	全て	リンパ腫の結果としての死亡までの期間	試験への参加
次の治療までの期間	全て	新たな治療開始までの期間	一次治療の終了

略語：ＣＲ、完全寛解；ＰＲ、部分寛解。

【００８５】

一実施形態において、リンパ腫のエンドポイントは、臨床的利点の証明である。臨床的利点は、生活の質の改善、あるいは患者症状、輸血必要量、頻繁な感染または他のパラメーターの低減を反映し得る。リンパ腫関連症状の再発または進行までの時間も、このエンドポイントにおいて使用することができる。

【００８６】

ある特定の実施形態において、ＣＬＬの治療は、その中に、及び特に以下の表に示される反応及びエンドポイント定義を使用して、ＣＬＬに対するＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓによって評価され得る（Ｈａｌｌｅｋ Ｍ, Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ, Ｃａｔｏｖｓｋｙ Ｄ, ｅｔ ａｌ. Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ：ａ ｒｅｐｏｒｔ ｆｒｏｍ ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ ｏｎ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ Ｌｅｕｋｅｍｉａ ｕｐｄａｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ－Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ １９９６ ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ. Ｂｌｏｏｄ, ２００８；（１１１）１２：５４４６－５４５６を参照のこと）。

【表３】

パラメーター	CR	PR	PD
群 A			
リンパ節疾患†	なし ＞ 1.5 cm	減少 ≧ 50%	増加 ≧ 50%
肝腫	なし	減少 ≧ 50%	増加 ≧ 50%
脾腫	なし	減少 ≧ 50%	増加 ≧ 50%
血中リンパ球	＜ 4000/μL	ベースラインから減少 ≧ 50%	ベースラインを越えて増加 ≧ 50%
骨髄‡	正常細胞、＜ 30% リンパ球、B リンパ小節なし。骨髄細胞減少が CRi (5.1.6)を定義する。	骨髄浸潤または B リンパ小節の 50%減少	
群 B			
血小板数	＞ 100000/μL	＞ 100000/μL またはベースラインを越えて ≧ 50%の増加	CLL の次のベースラインからの ≧ 50%の減少
ヘモグロビン	＞ 11.0 g/dL	＞ 11 g/dL またはベースラインを越えて ≧ 50% の増加	CLL の次のベースラインからの ＞ 2 g/dL の減少
好中球‡	＞ 1500/μL	＞ 1500/μL またはベースラインを越えて ＞ 50% の改善	

【００８７】

群Ａ基準は腫瘍負荷を定義し、群Ｂ基準は、造血系（または骨髄）の作用を定義する。ＣＲ（完全寛解）：基準の全てが満たされなければならず、そして患者は疾患関連の全身症状がなくならなければならない；ＰＲ（部分寛解）：群Ａの基準の少なくとも２つ及び群Ｂの基準の１つが満たされなければならない；ＳＤは、進行（ＰＤ）の欠如及び少なくともＰＲの達成の不成功であり；ＰＤ：群Ａまたは群Ｂの上記基準の少なくとも１つが達成されなければならない。多発性リンパ節の積の合計（臨床試験でＣＴスキャンによって、または一般診療で身体検査によって評価される）。これらのパラメーターは、いくつかの反応カテゴリーに無関係である。

【００８８】

ある特定の実施形態において、多発性骨髄腫の治療は、以下に示される反応及びエンドポイント定義を使用して、多発性骨髄腫に対するＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｆｏｒｍ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｍｙｅｌｏ

ma（IURC）によって評価され得る（Durie BGM, Harousseau J－L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006；（10）10：1－7を参照のこと）。

【表４】

反応サブカテゴリー	反応基準[a]
sCR	以下に定義されたCRであるとともに、 FLC比が正常で、 免疫組織化学検査または 免疫蛍光検査[c]により 骨髄[b]中にクローン性細胞が検出されないこと
CR	血清及び尿における免疫固定法検査が陰性で、 いずれの軟組織においても形質細胞腫が消失し、 骨髄[b]中の形質細胞が5%未満である
VGPR	血清及び尿Mタンパク質が免疫固定法検査により検出できるが、電気泳動では検出されない場合、または血清Mタンパク質が90%以上減少し、かつ尿Mタンパク質レベルが100mg/24時間未満である場合
PR	血清Mタンパク質が50%以上減少し、かつ24時間尿Mタンパク質が90%以上減少、または200mg/24時間未満に減少した場合。 血清及び尿Mタンパク質が測定維不可能[d]である場合には、Mタンパク質評価基準の代わりに、関連FLCレベルと非関連FLCレベルとの間の差に50%以上の減少が必要である。 血清及び尿Mタンパク質が測定不可能で、血清遊離軽差アッセイも測定不可能である場合、ベースライン骨髄形質細胞の百分率が30%以上ならば、Mタンパク質の代わりに形質細胞の50%以上の減少が必要である。 上記の基準に加えて、ベースラインにおいて存在する場合、軟組織の形質細胞腫の大きさが50%以上減少することも必要である。

反応サブカテゴリー	反応基準[a]
SD（治療効果の指標として用いることは推奨されない；疾患の安定性は、進行期間の推定を規定することにより記述することが最善である）	CR、VGPR、PRまたは進行の基準を満たさない

【００８９】
略語：ＣＲ、完全奏効；ＦＬＣ、遊離軽鎖；ＰＲ、部分奏効；ＳＤ、安定；ｓＣＲ、厳格な完全奏効；ＶＧＰＲ、最良部分奏効；[a]全ての反応カテゴリーは、いずれの新規治療の開始前に常に連続２回の評価が行われるよう要求される；また全てのカテゴリーは、エックス線検査が行なわれる場合、進行性または新規骨病変の周知の証明を必要としない。エックス線検査は、これらの反応必要条件を満たすために必要とされない；[b]繰り返しの骨髄生検による確認は必要とされない；[c]クローン細胞の存在／不在はκ／λ比に基づく。免疫組織化学及び／または免疫蛍光による異常κ／λ比は、分析のための最小限１００の形質細胞を必要とする。異常クローンの存在を反映する異常比率は、＞４：１または＜１：２κ／λである。[d]測定可能な疾患は次の測定の少なくとも１つによって定義された：骨髄形質細胞≧３０％；血清Ｍタンパク質≧１ｇ／ｄｌ（≧１０ｇｍ／ｌ）［１０ｇ／ｌ］；尿Ｍタンパク質≧２００ｍｇ／２４時間；血清ＦＬＣアッセイ：関係するＦＬＣレベル≧１０ｍｇ／ｄｌ（≧１００ｍｇ／ｌ）；ただし、血清ＦＬＣ比は異常である。
【００９０】
ある特定の実施形態において、がんの治療は、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ １．１）によって評価され得る（Ｔｈｅｒｅａｓｓｅ Ｐ．，ｅｔ ａｌ．Ｎｅｗ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｔｏ Ｅｖａｌｕａｔｅ ｔｈｅ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ．Ｊ．ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅ

ｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ；２０００；（９２）２０５－２１６及びＥｉｓｅｎｈａｕｅｒ Ｅ．Ａ．，Ｔｈｅｒａｓｓｅ Ｐ．，Ｂｏｇａｅｒｔｓ Ｊ．，ｅｔ ａｌ．Ｎｅｗ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ ｓｏｌｉｄ ｔｕｍｏｕｒｓ：Ｒｅｖｉｓｅｄ ＲＥＣＩＳＴ ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ（ｖｅｒｓｉｏｎ １．１）．Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ；２００９；（４５）２２８－２４７を参照のこと）。新規病変の発生の有無にかかわらず、標的及び非標的病変における腫瘍反応の全ての可能な組合せに対する全反応は、次の通りである：

【表５】

標的病変	非標的病変	新たな病変	全体反応
CR	CR	なし	CR
CR	不完全奏効/SD	なし	PR
PR	非 PD	なし	PR
SD	非 PD	なし	SD
PD	いずれか	ありまたはなし	PD
いずれか	PD	ありまたはなし	PD
いずれか	いずれか	あり	PD

ＣＲ＝完全奏効；ＰＲ＝部分奏効；ＳＤ＝安定；及びＰＤ＝進行。

【００９１】

標的病変の評価に関して、完全奏効（ＣＲ）は、全ての標的病変の消失であり、部分奏効（ＰＲ）は、ベースライン合計最長径を参照にして標的病変の最長径の合計の少なくとも３０％の減少であり、進行（ＰＤ）は、治療開始または１つもしくはそれ以上の新規病変の発生から記録した最小合計最長径を参照にして標的病変の最長径の合計の少なくとも２０％の増加であり、かつ安定（ＳＤ）は、治療開始からの最小合計最長径を参照にして部分奏効とみなされる十分な縮小または進行とみなされる十分な増加のいずれもないことである。

【００９２】

非標的病変の評価に関して、完全奏効（ＣＲ）は、全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化であり；不完全奏効／安定（ＳＤ）は、１つまたはそれ以上の非標的病変の残存及び／または正常上限より高い腫瘍マーカーレベルの持続であり、そして進行（ＰＤ）は、１つまたはそれ以上の新規病変の発生及び／または既存の非標的病変の明らかな進行である。

【００９３】

以下に記載される手順、規約及び定義は、高度膠腫に関する反応基準に関するＲｅｓｐｏｎｓｅ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｆｏｒ Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（ＲＡＮＯ）Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐからの勧告の実施に関するガイドラインを提供する（Ｗｅｎ Ｐ．，Ｍａｃｄｏｎａｌｄ，ＤＲ．，Ｒｅａｒｄｏｎ，ＤＡ．，ｅｔ ａｌ．Ｕｐｄａｔｅｄ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ ｈｉｇｈｇｒａｄｅ ｇｌｉｏｍａｓ：Ｒｅｓｐｏｎｓｅ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｉｎ ｎｅｕｒｏ－ｏｎｃｏｌｏｇｙ ｗｏｒｋｉｎｇ ｇｒｏｕｐ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２０１０；２８：１９６３－１９７２）。タイムポイント奏効基準（Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｔｉｍｅ Ｐｏｉｎｔ Ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ）（ＴＰＲ）に対するＲＡＮＯ基準への主要な修正は、糖質コルチコイド量の変更決定のための操作上の規約の追加、及び客観的放射線学的評価に焦点をあてるための対象の臨床的悪化要素の除去を含むことができる。ベースラインＭＲＩスキャンは、化合物治療を再開する前の手術後休憩期間の終了時に実行される評価として定義される。ベースラインＭＲＩは、完全奏効（ＣＲ）及び部分奏効（ＰＲ）の評価のための参照として使用される。それに対して、ベースラインにおい

て、またはその後の評価において得られた最小ＳＰＤ（垂直径の積の合計）は、ナディア評価に定められ、そして進行の決定のための参照として利用される。いずれのプロトコル定義ＭＲＩスキャンの前の５日間、対象は、糖質コルチコイドを受け取らないか、または糖質コルチコイドの安定服用量を投与される。安定服用量は、ＭＲＩスキャンの前の連続５日間、同じ１日量として定義される。処方された糖質コルチコイド服用量が、ベースラインスキャンの前の５日間で変更される場合、糖質コルチコイドの使用が上記の基準を満たす新しいベースラインスキャンが必要とされる。以下の定義が使用される。

【００９４】

測定可能な病変：測定可能な病変は、二次元的に測定することができるコントラスト増強病変である。測定は、（最長径、ＬＤとしても知られる）最大増強腫瘍径から行われる。最大垂直径も同じ画像において測定される。二次元測定の十字照準線は交差するべきであり、そしてこれらの径の積が算出される。

【００９５】

最小径：断面が１ｍｍスキップで５ｍｍであるＴ１強調画像。測定可能な病変の最小ＬＤは、５ｍｍ×５ｍｍとして設定される。標的病変を含み、かつ／または標的病変としての指定のために、より大きい径が必要とされ得る。ベースライン後、測定のための最小必要条件より小さくなるか、または二次元測定をもはや受けることができなくなる標的病変は、５ｍｍ未満のそれぞれの径に対して５ｍｍのデフォルト値で記録される。消失した病変は、０ｍｍ×０ｍｍとして記録される。

【００９６】

多中心性病変：（連続とは対照的に）多中心性であるとみなされる病変は、２つ（またはそれ以上）の病変の間に正常介在脳組織が存在する病変である。増強の離散性病巣である多中心性病変については、アプローチは、組み入れ基準を満たす各増強病変を個別に測定することである。２つ（またはそれ以上）の病変の間に正常脳組織が存在しない場合、それらは、同じ病変とみなされる。

【００９７】

測定不能病変：上で定義した測定可能な病変の基準を満たさない全ての病変は、全ての非増強及び他の真に測定不能病変と同様に、測定不能病変とみなされる。測定不能病変は、規定の最小径に満たない（すなわち、５ｍｍ×５ｍｍ未満）増強の病巣、非増強病変（例えば、Ｔ１強調ポストコントラスト、Ｔ２強調または水抑制反転回復（ｆｌｕｉｄ－ａｔｔｅｎｕａｔｅｄ　ｉｎｖｅｒｓｉｏｎ　ｒｅｃｏｖｅｒｙ）（ＦＬＡＩＲ）画像に見られるような）、出血性もしくは主として嚢胞性もしくは壊死性病変、及び軟膜腫瘍を含む。出血性病変は、しばしば増強腫瘍と誤解される可能性がある本質的なＴ１強調超強度を有し、このような理由のために、プレコントラストＴ１強調画像を検討して、ベースラインまたは中間期亜急性出血を除外することができる。

【００９８】

ベースラインにおいて、病変を以下のように分類するものとする：標的病変：５個までの測定可能病変を、それぞれが対象の病変の代表的な少なくとも１０ｍｍ×５ｍｍを測定する標的病変として選択することができる；非標的病変：全ての測定不能病変（圧迫所見及びＴ２／ＦＬＡＩＲ所見を含む）及び標的病変として選択されないいずれの測定可能病変を含む、全ての他の病変。ベースラインにおいて、測定可能病変の定義において述べたように標的病変を測定すべきであり、全ての標的病変のＳＰＤを決定すべきである。全ての他の病変の存在を文書化するべきである。全ての治療後評価時に、標的及び非標的病変としての病変のベースライン分類を維持管理し、病変を時間の経過とともに一貫した方法で文書化し、記述する（例えば、原資料及びｅＣＲＦに同じ順序で記録する）。全ての測定可能及び測定不能病変は、変化を解釈する際の困難を減らすために試験期間中にベースラインと同じ技術を用いて評価しなければならない（例えば、対象は、同じＭＲＩスキャナで、または少なくとも同じ磁石強度を用いて撮像すべきである）。各評価時に、標的病変を測定し、ＳＰＤを算定する。非標的病変を定性的に評価し、新たな病変があれば別々に文書化する。各評価時に、タイムポイント反応を標的病変、非標的病変及び新たな病変

について測定する。病変のサブセットのみを評価する場合でさえも、腫瘍の進行を立証することができる。しかし、進行が観察されない限り、全ての病変を評価する場合にのみ客観的状態（安定、ＰＲまたはＣＲ）を判定することができる。

【００９９】

ＣＲ及びＰＲの全タイムポイント反応の確認評価は、次回予定されている評価時に行うことができるが、スキャンが２８日未満の間隔を有する場合、確認を行うことができない。確認要件を組み込んだ最善の反応は、タイムポイントの系列から得られる。

【０１００】

ＴＴＫ（Ｍｐｓ１、ｈＭｐｓ１またはＰＹＴとしても知られている）は、リン酸化チロシン、セリン及びトレオニンに対する能力を有する二重特異性プロテインキナーゼである。細胞増殖と関連して、このタンパク質は、有糸分裂の間の中心体における染色体整列に必須であり、そして中心体複製のために必要とされる。それは、有糸分裂の間の染色体の正確な分離のために重要な有糸分裂チェックポイントタンパク質であることが見出された。このタンパク質が分解に失敗し、そして超過の分裂中心を生じ、異常有糸分裂紡錘体が生じた場合、腫瘍発生が起こり得る。選択的スプライシングによって、多数の転写変異体が生じる［ＲｅｆＳｅｑ，Ｎｏｖ　２００９］。ＴＴＫは、紡錘体チェックポイント作用に必須であり、かつその阻害によって、有糸分裂を通しての細胞進行が促進される。ＴＴＫは、がん幹細胞生存のためにも重要な役割を果たす。

【０１０１】

ＣＬＫ１は、二重特異性プロテインキナーゼのＣＤＣ２様（またはＬＡＭＭＥＲ）ファミリーの一要素である。細胞核において、コードされたタンパク質は、プレｍＲＮＡプロセッシングに関与するセリン／アルギニン豊富（ＳＲ）タンパク質をリン酸化し、核質中にそれらを放出する。プレｍＲＮＡプロセッシング間のスプライス部位の選択は、セリン／アルギニン豊富（ＳＲ）タンパク質を含む、スプライシング因子の濃縮及び局在化によって調節され得る。したがって、コードされたタンパク質は、スプライス部位選択の決定において間接的な役割を果たし得る。この遺伝子に関して、種々のアイソフォームをコードする多数の転写変異体が見出された。［ＲｅｆＳｅｑ，Ｊｕｎ　２００９によって提供される］。

【０１０２】

ＣＬＫ２は、二重特異性プロテインキナーゼのＣＬＫファミリーの一要素である。ＣＬＫファミリー要素は、ＳＲタンパク質がＲＮＡスプライシングを制御することを可能にする調節機構の一部であるスプライセオソーム複合体のセリン／アルギニン豊富（ＳＲ）タンパク質と相互作用し、それをリン酸化することが示された。このプロテインキナーゼは、いくつかの細胞プロセスの調整に関係し、そして細胞サイクル進行、アポトーシス及びテロメア長さ調整の間のつなぎとして役割を果たし得る［ＲｅｆＳｅｑ，Ｊｕｌ　２００８］。ＣＬＫ２の阻害によって、タンパク質アイソフォームの発現が変化し、その多くが発がん性表現型に寄与する。

【０１０３】

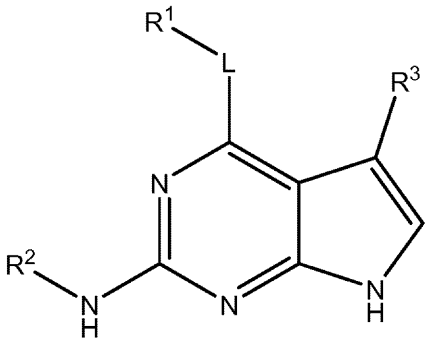
ＣＡＭＫＫ２は、セリン／トレオニン特異性プロテインキナーゼファミリー及びCa^{++}／カルモジュリン依存性プロテインキナーゼサブファミリーに属する。このタンパク質は、下流キナーゼＣａＭＫ１及びＣａＭＫ４をリン酸化することによって、カルシウム／カルモジュリン依存性（ＣａＭ）キナーゼカスケードにおいて役割を果たす［ＲｅｆＳｅｑ，Ｊｕｌ　２０１２］。ＣＡＭＫＫ２は、腫瘍エネルギーホメオスタシスにおいて役割を果たすと報告されている。

【０１０４】

ピロロピリミジン化合物

本明細書では、次式（Ｉ）：

【化２】



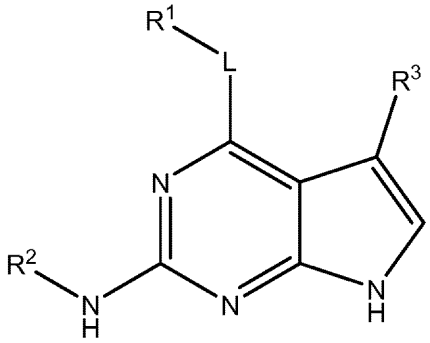
(I)

（式中、
Ｒ[1]は、置換されたか、もしくは未置換のＣ[1－8]アルキル、置換されたか、もしくは未置換のＣ[3－8]シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
Ｒ[2]は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
Ｒ[3]は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合、Ｒ[3]はピリジルではない）を有する化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体が提供される。

【０１０５】

本明細書では、次式（Ｉ）：

【化３】



(I)

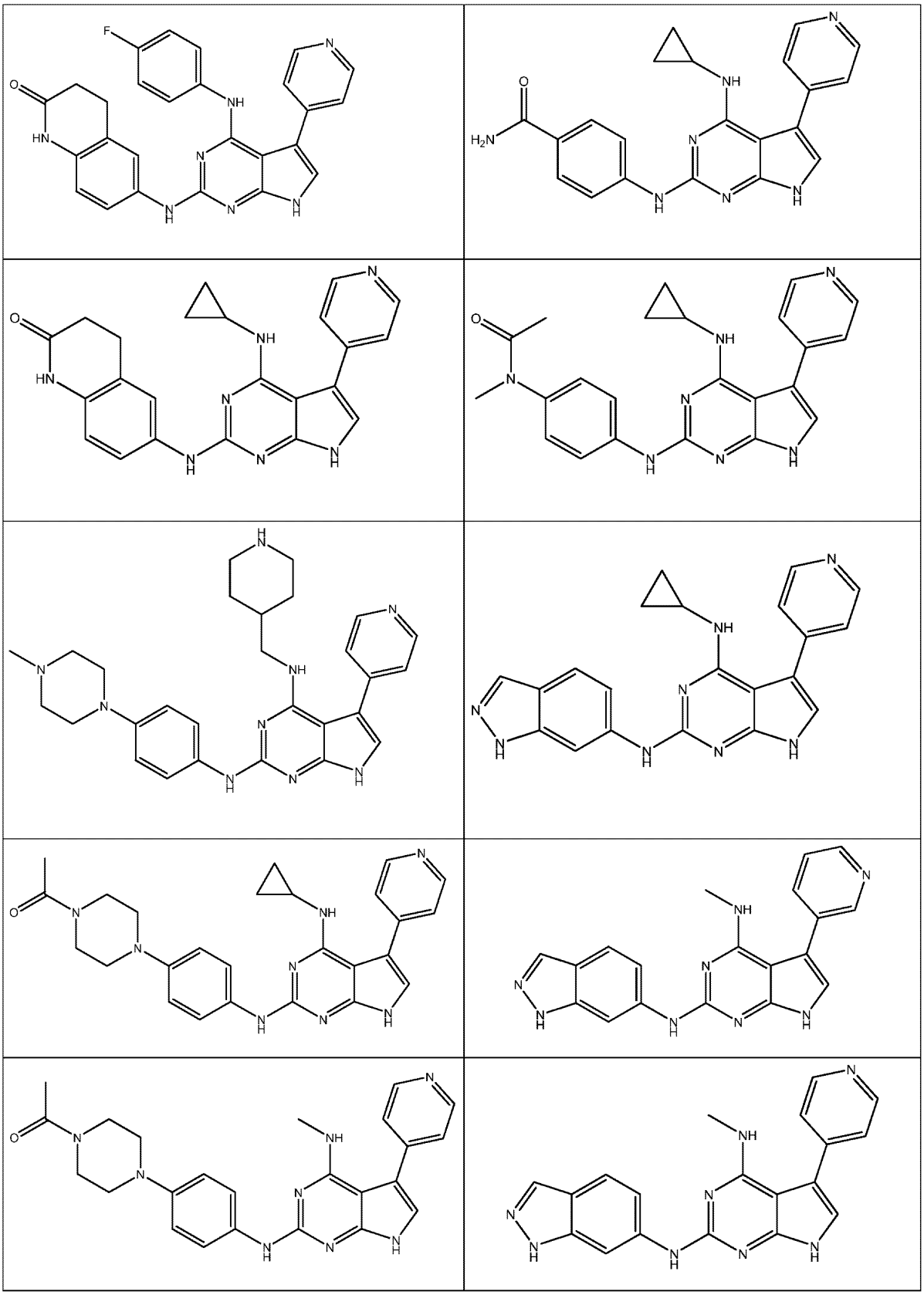
（式中、
Ｒ[1]は、置換されたか、もしくは未置換のＣ[1－8]アルキル、置換されたか、もしくは未置換のＣ[3－8]シクロアルキル、または置換されたか、もしくは未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり；
Ｒ[2]は、置換されたか、もしくは未置換のアリール、または置換されたか、もしくは未置換のヘテロアリールであり；
Ｒ[3]は、置換されたか、もしくは未置換のヘテロシクリル、または置換されたか、もしくは未置換のアリールであり、かつ
Ｌは、ＮＨまたはＯであるが；
ただし、ＬがＮＨである場合またはＲ[2]がピラゾリルである場合、Ｒ[3]はピリジルではなく；かつ
化合物が、

Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド；または
Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド
ではない）を有する化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体及び同位体置換体が提供される。

【０１０６】

本明細書に記載される化合物は、

【化４】

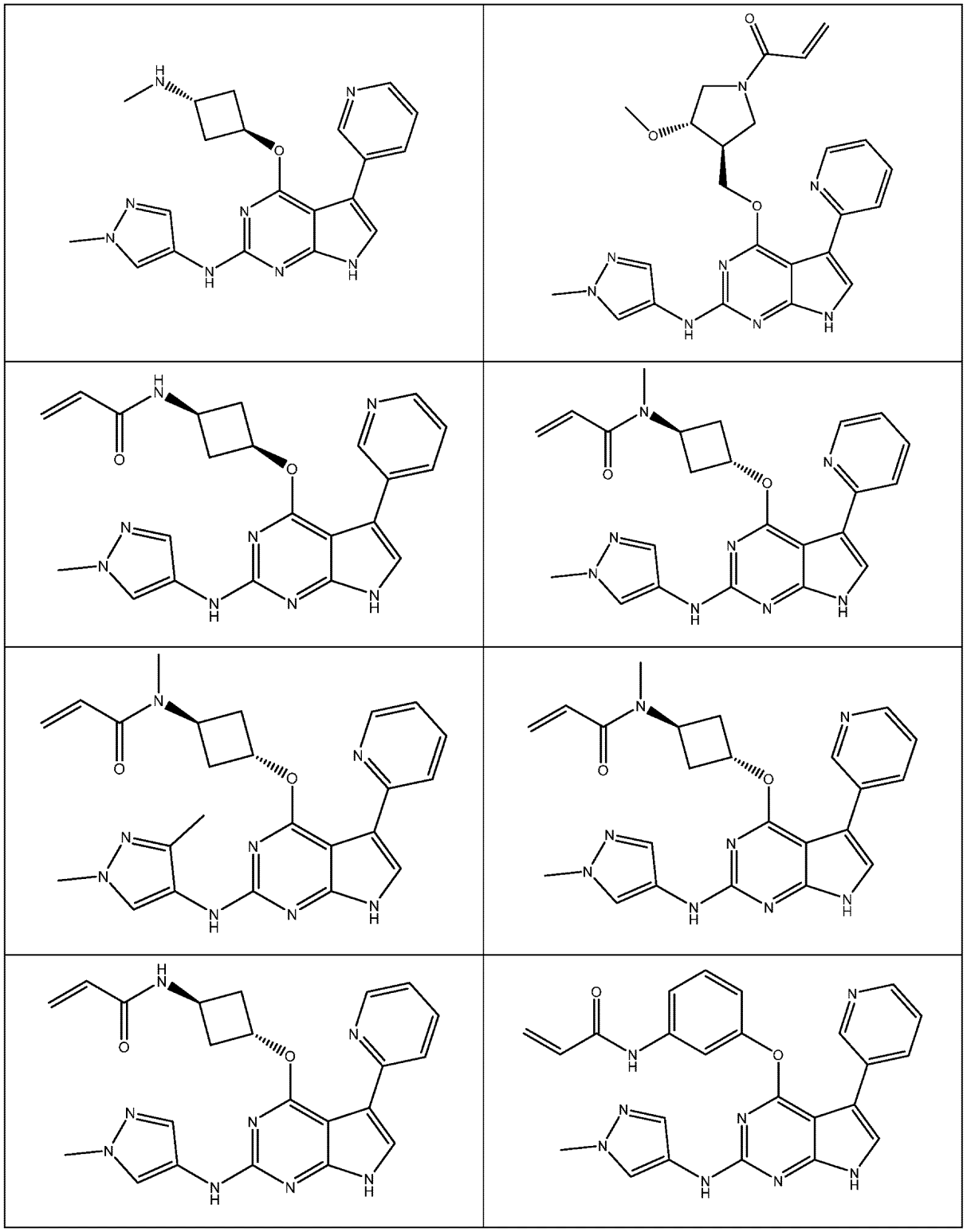


から選択される化合物ではない。

【０１０７】

本明細書に記載される通り、化合物は、

【化５】

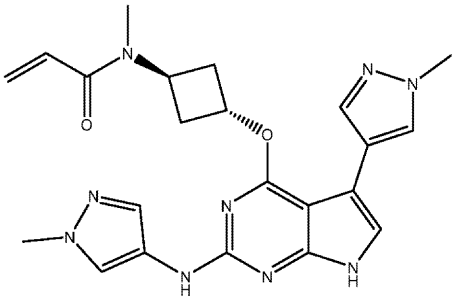


ではない。

【０１０８】

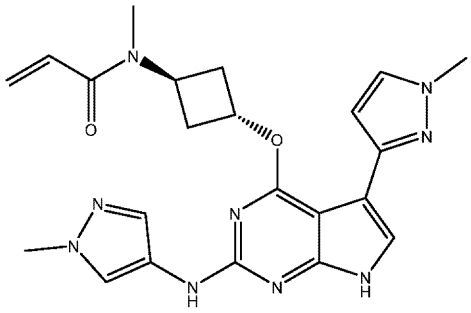
一実施形態において、化合物は、Ｎ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド（Ｎ－メチル－Ｎ－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）シクロブチル

）アクリルアミドとも記載される）
【化６】

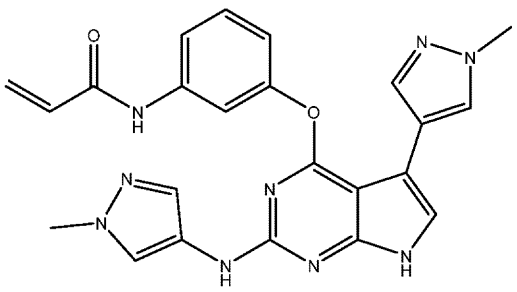


；

またはＮ－メチル－Ｎ－［トランス－３－［［５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（１－メチル－１Ｈピラゾール－４－イル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］シクロブチル］－２－プロペンアミド（Ｎ－メチル－Ｎ－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）シクロブチル）アクリルアミドとも記載される）
【化７】



ではない。
【０１０９】
さらに別の実施形態において、化合物は、
【化８】



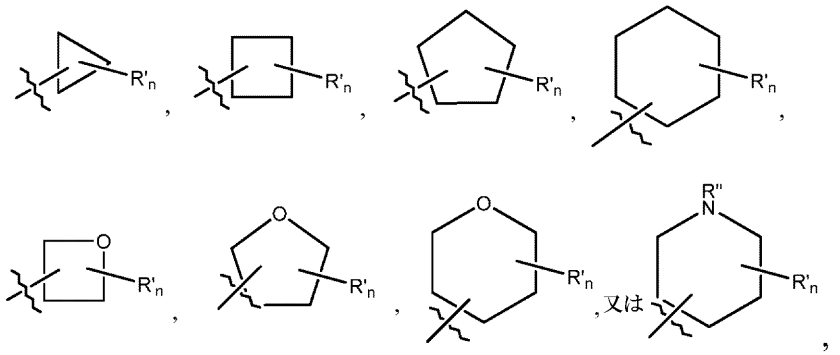
ではない。
【０１１０】
一実施形態において、本明細書では、ＬがＯである式の化合物（Ｉ）が提供される。
【０１１１】
式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換のアルキルであり、例えば、R^1は、置換されたか、または未置換のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチルまたは２，２－ジメチルプロピルである。いくつかの実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換のメチル、エチル、イ

ソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルまたは２，２－ジメチルプロピルである。式（Ｉ）のいくつかの実施形態において、R^1はアルキルであり、アルキルは、１個またはそれ以上の－ＯＲまたは－NR_2（式中、各Ｒは、独立して、－Ｈ、または置換されたか、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルである）によって置換されている。例えば、R^1は、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2OCH_3$または－$CH_2CH_2NHCH_3$である。式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換のC_{3-8}シクロアルキルであり、例えば、R^1は、置換されたか、または未置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。いくつかのそのような実施形態において、シクロアルキルは、１個またはそれ以上の－ＣＮ、ハロゲン、－ＯＲ、または置換されたか、もしくは未置換のC_{1-3}アルキル（式中、各Ｒは、独立して、－Ｈ、または置換されたか、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルである）によって置換されている。例えば、いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、１個またはそれ以上の－ＣＮ、－Ｆ、－ＯＨまたは－CH_3によって置換されている。式（Ｉ）の化合物のいくつかの他の実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換の非芳香族ヘテロシクリルであり、例えば、R^1は、置換されたか、もしくは未置換のオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはピペリジニルである。

【０１１２】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの他の実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換のC_{1-8}アルキル、

【化９】



（式中、

各Ｒ’は、独立して、－ＣＮ、ハロゲン、－ＯＲまたはC_{1-3}アルキルであり；

Ｒ’’は、－ＨまたはC_{1-3}アルキルであり；

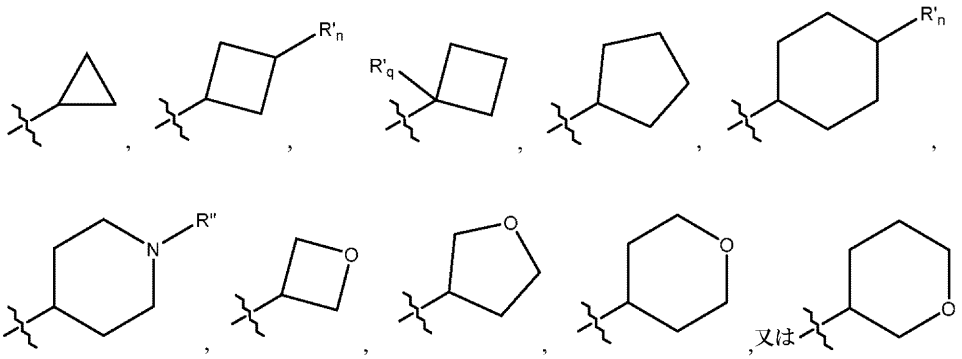
各Ｒは、独立して、－Ｈ、または置換されたか、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであり；かつ

ｎは０～２である）である。

【０１１３】

いくつかのそのような実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換のメチル、エチル、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルまたは２，２－ジメチルプロピル、

【化１０】



であり、
かつＲ’は、－ＣＮ、－Ｆ、－ＯＨまたは－ＣＨ$_3$であり；
Ｒ’’は、－ＣＨ$_3$であり；
ｎは、０、１または２であり；かつ
ｑは、０または１である。

【０１１４】

また、本明細書において、Ｒ^{2}が置換フェニルである式（Ｉ）の化合物も提供される。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{2}は、１個またはそれ以上の、置換されたか、または未置換のＣ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^5、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^5_2$、－Ｃ（＝Ｏ）（置換されたか、または未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝Ｏ）（置換されたか、または未置換のアルキルヘテロシクリル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^5、－ＳＯ$_2$ＮＲ$^5_2$、あるいは置換されたか、または未置換のヘテロアリールによって置換されたフェニルであり、各Ｒ^{5}は、独立して、－Ｈ、置換されたか、または未置換のアルキル、置換されたか、または未置換のシクロアルキル、置換されたか、または未置換のヘテロシクリル、あるいは置換されたか、または未置換のアルキルヘテロシクリルである。例えば、Ｒ^{2}は、１個またはそれ以上の－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）ＮＲ$_2$、－ＣＦ$_3$、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（置換されたか、または未置換のシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＲ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＲ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＲ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（置換されたか、または未置換のシクロアルキル）（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$（置換されたか、または未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$（置換されたか、または未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝ＮＲ）ＮＲ$_2$、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_2$ＮＲ$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ、あるいは置換されたか、または未置換のヘテロシクリルによって置換されたフェニルであり、各Ｒは、独立して、－Ｈ、あるいは置換されたか、または未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルである。いくつかのそのような実施形態において、各Ｒは、独立して、－Ｈまたは－ＣＨ$_3$である。

【０１１５】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、１個またはそれ以上の－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロブチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ヒドロキシ－シクロブチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロペンチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ヒドロキシル－シクロペンチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）

ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（シクロプロピル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（メチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－アセチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピロリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピペリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－（メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－ジオキサニル、－Ｃ（＝Ｏ）アジリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（メチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ジメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピロリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシル－ピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシル、メトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ジメトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピペラジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（メチルピペラジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ヒドロキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝Ｏ）（フルオロピペリジニル）、－（Ｃ＝Ｏ）（メトキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、あるいは置換されたか、または未置換のピラゾリルによって置換されたフェニルである。いくつかの他の実施形態において、Ｒ^{2}は、１個またはそれ以上の－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＦ$_3$、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（３－ヒドロキシ－シクロブチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－シクロペンチル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（２－ヒドロキシシクロペンチル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（シクロプロピル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（３－メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－メチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（１－アセチルアゼチジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ピペリジル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－オキセタニル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）

CH_2－（３－メチル－オキセタニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－テトラヒドロフラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－テトラヒドロピラニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－ジオキサニル、－Ｃ（＝Ｏ）アジリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（２－メチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（２，２－ジメチル－アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（２－（ヒドロキシメチル）アジリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）アゼチジニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピロリジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（３－ヒドロキシ－４－メトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３，４－ジメトキシピロリジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）モルホリニル、－Ｃ（＝Ｏ）ピペラジニル、－Ｃ（＝Ｏ）（４－メチルピペラジニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（４－ヒドロキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝Ｏ）（４，４－ジフルオロピペリジニル）、－（Ｃ＝Ｏ）（４－メトキシ－ピペリジル）、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_3、－SO_2NHCH_3、－SO_2CH_3、あるいは置換されたか、または未置換のピラゾリルによって置換されたフェニルである。

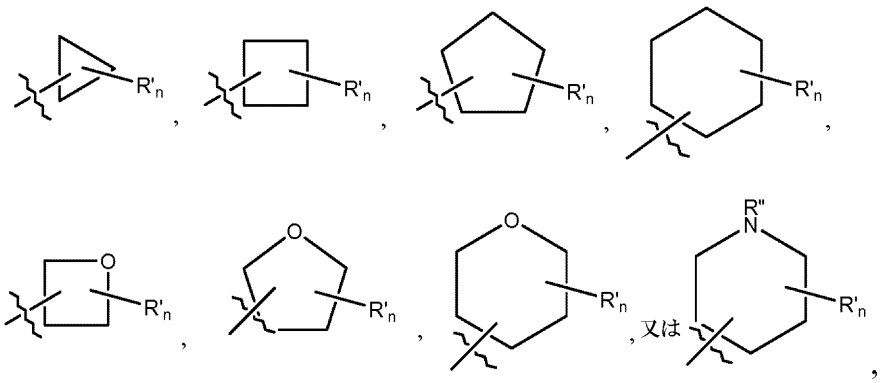
【０１１６】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、R^2は、置換されたか、または未置換のピラゾリル、置換されたか、または未置換のピリジル、置換されたか、または未置換のインダゾリル、あるいは置換されたか、または未置換のイソインドリノンである。いくつかのそのような実施形態において、R^2は、１個またはそれ以上のハロゲン、置換されたか、または未置換の（C_{1-4}）アルキル、－ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、あるいは置換されたか、または未置換のヘテロシクリルによって置換され、各Ｒは、独立して、－Ｈ、あるいは置換されたか、または未置換の（C_{1-4}）アルキルである。例えば、R^2は、１個またはそれ以上の－Ｃｌ、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$またはテトラヒドロピラニルによって置換されたピラゾリルである。あるいは、R^2は、１個またはそれ以上の$-OCH_3$、Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_3$またはテトラヒドロピラニルによって置換されたピリジルである。なお他の実施形態において、R^2は、１個またはそれ以上の$-CH_3$によって置換されたインダゾリルまたはイソインドリノンである。

【０１１７】

R^2のいくつかのそのような実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換のC_{1-8}アルキル、

【化１１】



（式中、

各Ｒ’は、独立して、－ＯＲまたはC_{1-3}アルキルであり；

Ｒ’’は、－ＨまたはC_{1-3}アルキルであり；

各Ｒは、独立して、－Ｈ、または置換されたか、もしくは未置換の（C_{1-4}）アルキルであり；かつ

ｎは０～２である）である。

【０１１８】

式（Ｉ）の化合物のなお他の実施形態において、R^3は、置換されたか、または未置換のヘテロシクリル、例えば、置換されたか、または未置換のピラゾリル、オキサゾリル、

イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、ベンズトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズイミダゾリルまたはキノリルである。いくつかのそのような実施形態において、ヘテロシクリルは、置換されたか、または未置換の（C_{1-4}）アルキル、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－NR_2、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、あるいは置換されたか、または未置換のトリアゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換され、各Ｒは、独立して、－Ｈ、あるいは置換されたか、または未置換の（C_{1-4}）アルキルである。例えば、ヘテロシクリルは、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－ＣＮ、－NH_2、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_3、あるいは置換されたか、または未置換のトリアゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換されている。いくつかのそのような実施形態において、ピラゾリルは、１個またはそれ以上の－CH_3または－Ｃｌによって置換されている。他において、ピリジルは、１個またはそれ以上の－CH_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－ＣＮ、－NH_2、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_3）または－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_3によって置換されている。なお他において、ベンゾオキサゾリルは、１個またはそれ以上の－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－Ｆまたは－OCH_2CH_3によって置換されている。

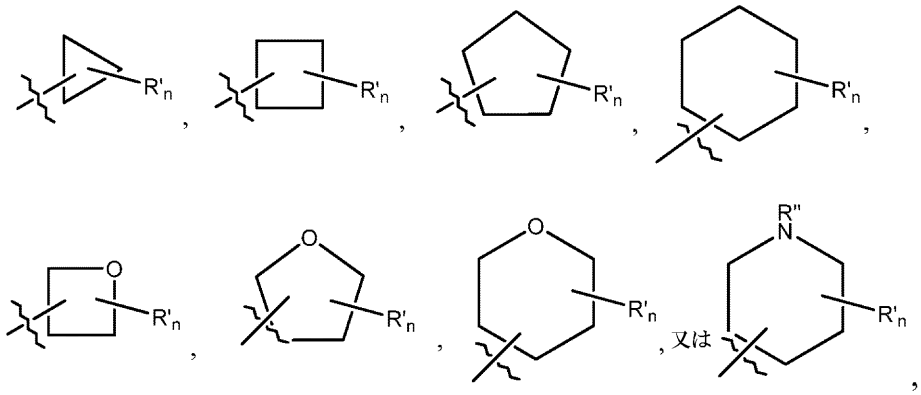
【０１１９】

式（Ｉ）の化合物の他の実施形態において、R^3は、置換されたか、または未置換のアリールであり、例えば、R^3は、置換されたか、または未置換のフェニルである。いくつかのそのような実施形態において、フェニルは、置換されたか、または未置換のC_{1-4}アルキル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ、－NR_2、－ＮＲSO_2Ｒ’、－ＮＲ（Ｃ＝Ｏ）NR_2、－ＮＲ（Ｃ＝Ｏ）Ｒ’、－ＣＯＯＲ、－（Ｃ＝Ｏ）NR_2、－Ｃ（＝ＮＨ）NR_2、－SO_2Ｒ’、あるいは置換されたか、または未置換のヘテロアリールから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換され、各Ｒは、独立して、－Ｈ、あるいは置換されたか、または未置換の（C_{1-4}）アルキルであり、かつＲ’は、C_{1-3}アルキルである。なお他の実施形態において、フェニルは、－CH_3、－CH_2OH、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－OCH_3、－NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＮＨSO_2CH_3、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）NH_2、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）CH_3、－ＣＯＯCH_3、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨCH_3、－Ｃ（＝Ｎ）NH_2、－SO_2CH_3、置換されたか、または未置換のトリアゾリル、置換されたか、または未置換のピラゾリル、あるいは置換されたか、または未置換のイミダゾリルから選択される１個またはそれ以上の置換基によって置換されている。

【０１２０】

R^3のいくつかのそのような実施形態において、R^1は、置換されたか、または未置換のC_{1-8}アルキル、

【化１２】



（式中、
各Ｒ’は、独立して、－ＯＲまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり；
Ｒ’’は、－ＨまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり；
各Ｒは、独立して、－Ｈ、または置換されたか、もしくは未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルであり；かつ
ｎは０～２である）である。
【０１２１】
いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{2}は、１個またはそれ以上の－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）ＮＲ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－Ｃｌ、－Ｆ、－ＣＮ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（置換されたか、または未置換のシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＣＲ$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＣＲ$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＮＲ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＣＲ$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（置換されたか、または未置換のシクロアルキル）（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$（置換されたか、または未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$（置換されたか、または未置換のヘテロシクリル）、－Ｃ（＝ＮＲ）ＮＲ$_{2}$、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ、あるいは置換されたか、または未置換のヘテロシクリルによって置換されたフェニルであり、各Ｒは、独立して、－Ｈ、あるいは置換されたか、または未置換の（Ｃ$_{1-4}$）アルキルである。
【０１２２】
本明細書に提供されるさらなる実施形態は、上記の特定の実施形態の１つまたはそれ以上の組合せを含む。
【０１２３】
式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、表Ａ、あるいはそれらの薬学的に許容できる塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体または同位体置換体から選択される。
【０１２４】
表Ａで明らかにされたピロロピリミジン化合物は、本明細書に記載されたアッセイで試験されて、そして特に本明細書に記載されるような固形腫瘍及び血液がんの治療のためのがん治療剤として活性を有することが見出された。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、膀胱がん（表在性膀胱がんを含む）、乳がん（ルミナルＢ型、ＥＲ＋、ＰＲ＋及びＨｅｒ２＋乳がんを含む）、中枢神経系がん（多形性膠芽腫（ＧＢＭ）、膠腫、髄芽細胞腫及び星状細胞腫を含む）、結腸直腸がん、胃腸がん（胃がん、食道がん及び直腸がんを含む）、内分泌がん（甲状腺がん及び副腎がんを含む）、眼がん（網膜芽細胞腫を含む）、女性泌尿生殖器がん（胎盤、子宮、外陰、卵巣、子宮頸部のがんを含む）、頭頸部がん（いん頭、食道及び舌のがんを含む）、肝臓がん、肺がん（非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、粘膜表皮性、気管支原性、扁平上皮がん（ＳＱＣＣ）及び未分化／ＮＳＣＬＣを含む）、皮膚がん（黒色腫及びＳＱＣＣを含む）、軟組織がん（肉腫、ユーイング肉腫及び横紋筋肉腫を含む）、骨がん（肉腫、ユーイング肉腫及び骨肉腫を含む）、扁平上皮がん（肺、食道、子宮頸部及び頭頸部がんを含む）、膵臓がん、腎臓がん（腎臓ウィルム腫瘍及び腎細胞がん腫を含む）または前立腺がんである。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、乳がん、結腸がん、肺がんまたは膀胱がんである。１つのそのような実施形態において、固形腫瘍は、表在性膀胱がんである。別において、固形腫瘍は、肺扁平上皮がんである。さらに別の実施形態において、固形腫瘍はルミナルＢ型乳がんである。
【０１２５】
いくつかの実施形態において、血液がんは、白血病（急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞前駆白血病、急性前骨髄球白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホ

ジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）ならびに大細胞型免疫芽球性リンパ腫を含む）または多発性骨髄腫である。

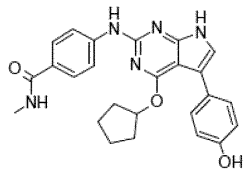
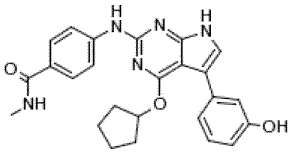
【０１２６】

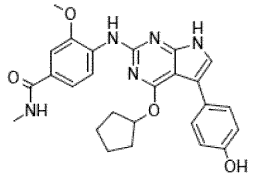
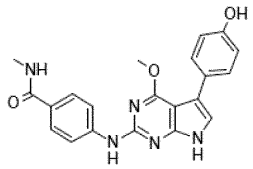
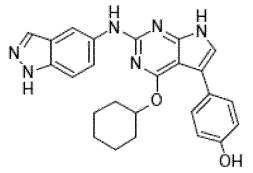
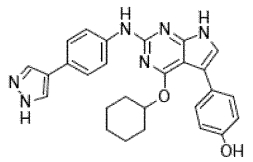
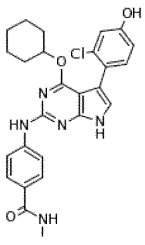
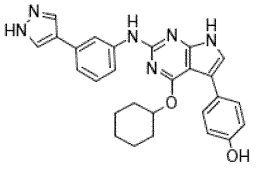
一実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、１０μｍの濃度で、がん細胞増殖、例えば、固形腫瘍または血液がん細胞増殖を、少なくとも約５０％またはそれ以上抑制する、本明細書に記載される化合物である。

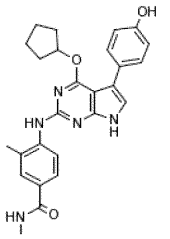
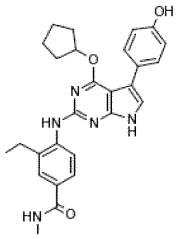
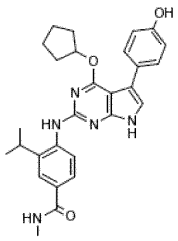
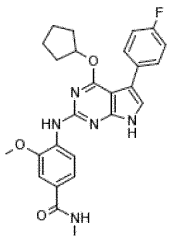
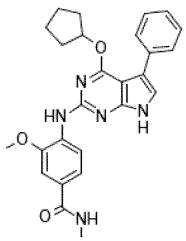
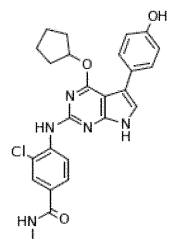
【０１２７】

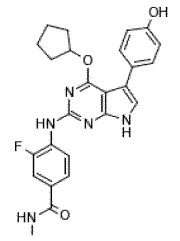
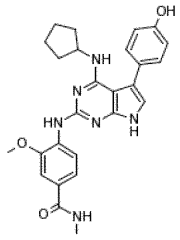
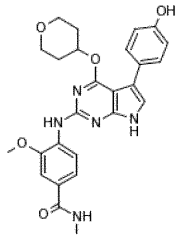
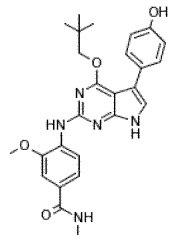
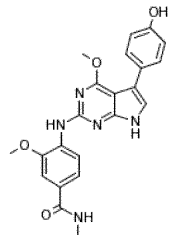
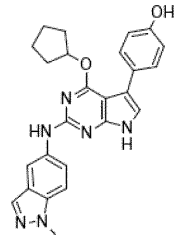
表Ａ.

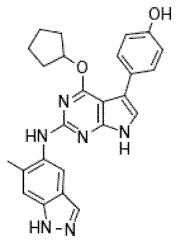
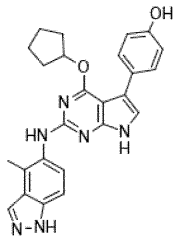
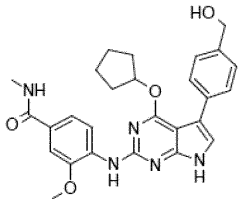
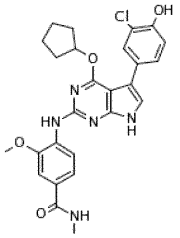
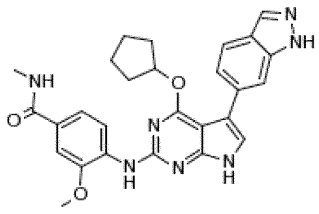
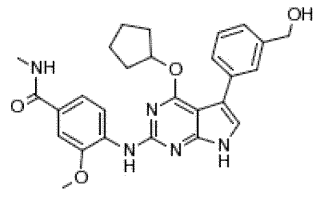
【表６】

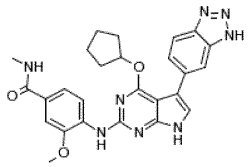
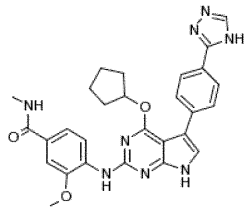
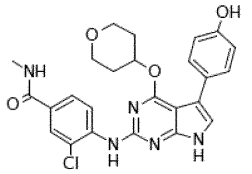
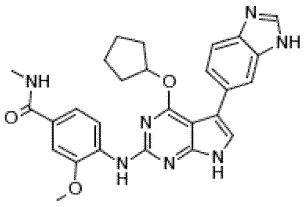
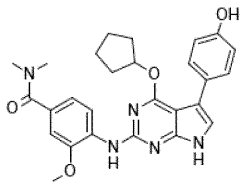
化合物番号	構造	名称
1		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
2		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド

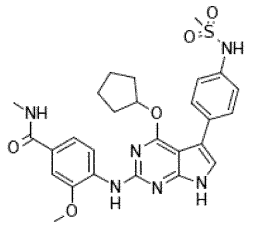
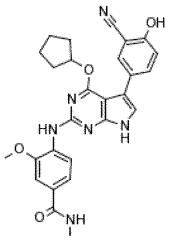
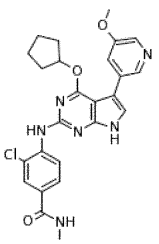
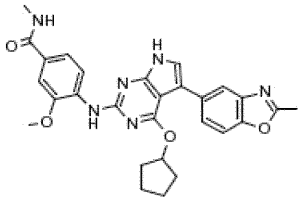
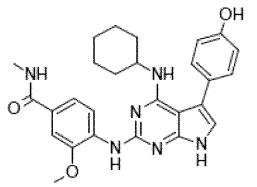
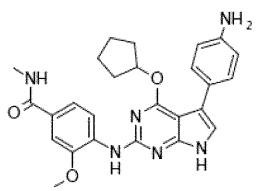
化合物番号	構造	名称
3		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
4		４－（５－（４－ヒドロキシフェニル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
5		４－（２－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－４－（シクロヘキシルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール
6		４－（２－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニルアミノ）－４－（シクロヘキシルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール
7		４－（５－（２－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（シクロヘキシルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
8		４－（２－（３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニルアミノ）－４－（シクロヘキシルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール

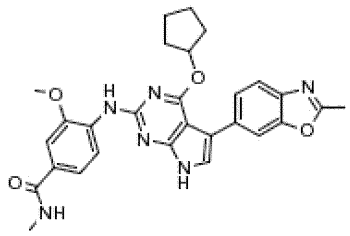
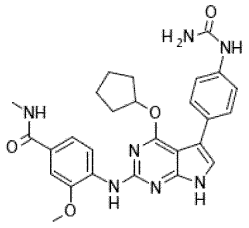
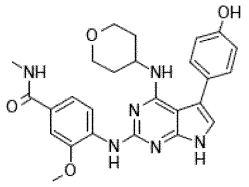
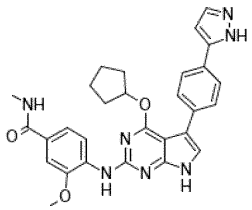
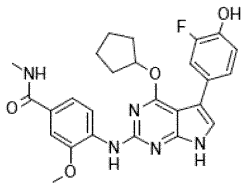
化合物番号	構造	名称
9		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド
１０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－エチル－Ｎ－メチルベンズアミド
１１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－イソプロピル－Ｎ－メチルベンズアミド
１２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－フルオロフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１４		３－クロロ－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド

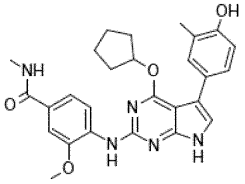
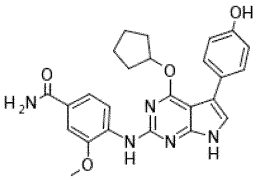
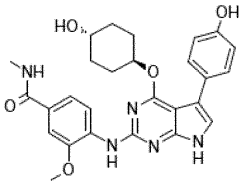
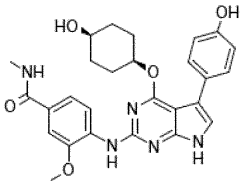
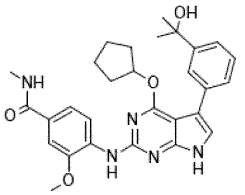
化合物番号	構造	名称
１５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド
１６		４－（４－（シクロペンチルアミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１７		４－（５－（４－ヒドロキシフェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１８		４－（５－（４－ヒドロキシフェニル）－４－（ネオペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１９		４－（５－（４－ヒドロキシフェニル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－２－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール

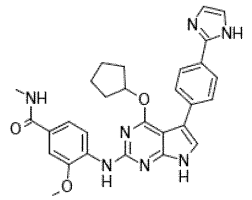
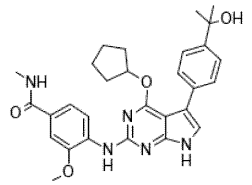
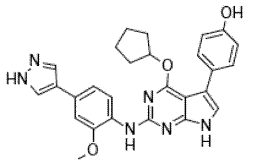
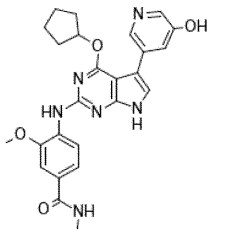
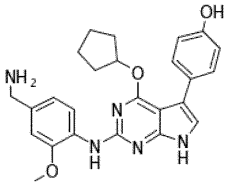
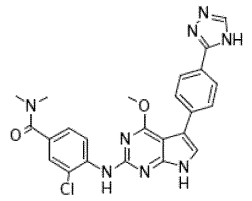
化合物番号	構造	名称
２１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－２－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール
２２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－２－（４－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール
２３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２４		４－（５－（３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２６		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

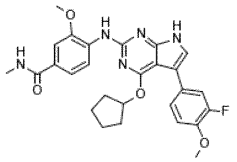
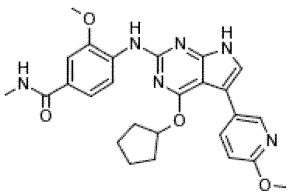
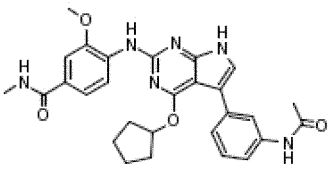
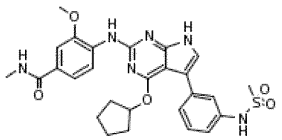
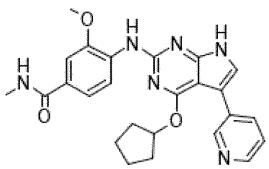
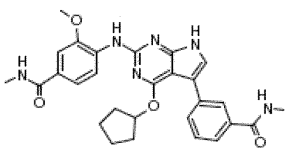
化合物番号	構造	名称
２７		４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－６－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２８		４－（５－（４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２９		３－クロロ－４－（５－（４－ヒドロキシフェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
３０		４－（５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

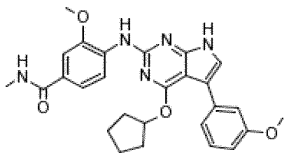
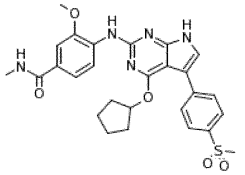
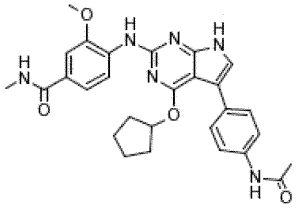
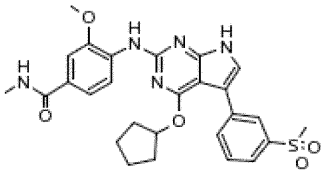
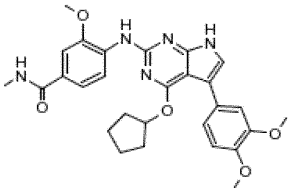
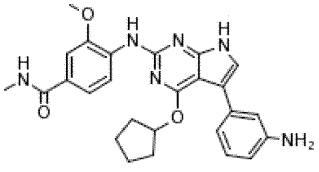
化合物番号	構造	名称
３２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホンアミド）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３３		４－（５－（３－シアノ－４－ヒドロキシフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３４		３－クロロ－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
３５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３６		４－（４－（シクロヘキシルアミノ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３７		４－（５－（４－アミノフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

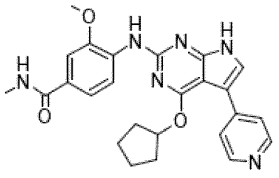
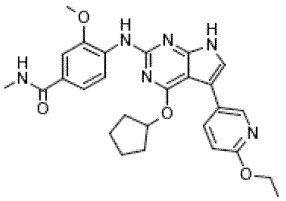
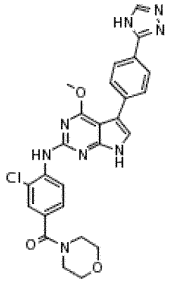
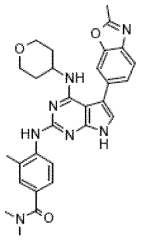
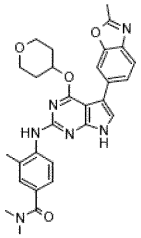
化合物番号	構造	名称
３８		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ウレイドフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
４０		４－（５－（４－ヒドロキシフェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
４１		４－（５－（４－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
４２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

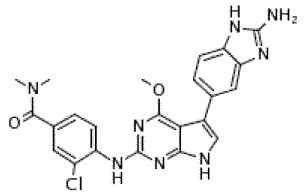
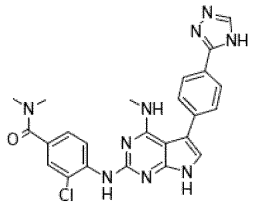
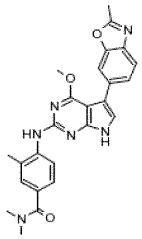
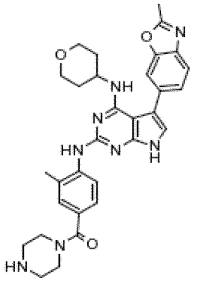
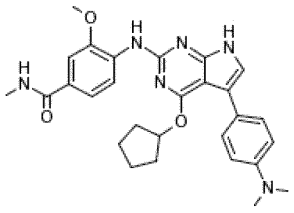
化合物番号	構造	名称
４３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
４４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズアミド
４５		４－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
４６		４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
４７		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

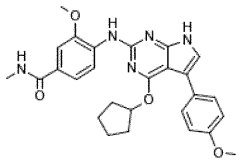
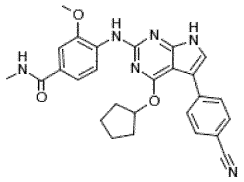
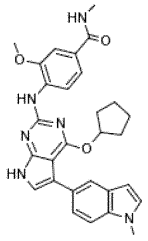
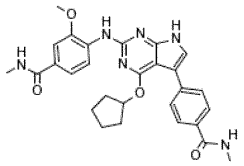
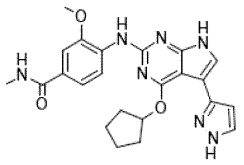
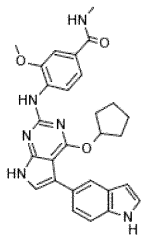
化合物番号	構造	名称
４８		４－（５－（４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
４９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
５０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－２－（２－メトキシ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール
５１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（５－ヒドロキシピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
５２		４－（２－（４－（アミノメチル）－２－メトキシフェニルアミノ）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）フェノール
５３		４－（５－（４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

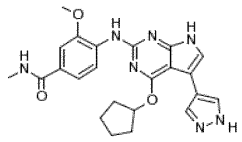
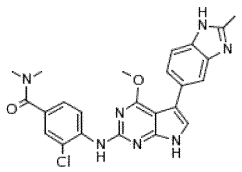
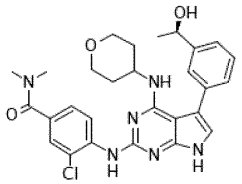
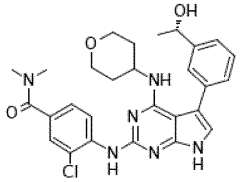
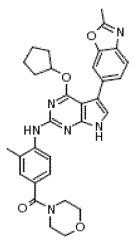
化合物番号	構造	名称
５４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
５５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
５６		４－（５－（３－アセトアミドフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
５７		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－（メチルスルホンアミド）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
５８		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
５９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

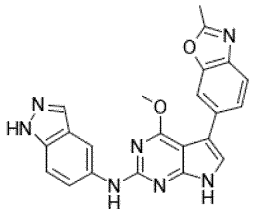
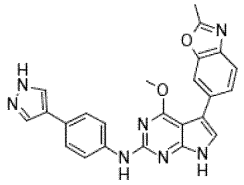
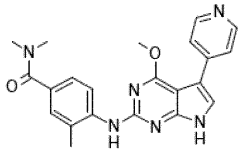
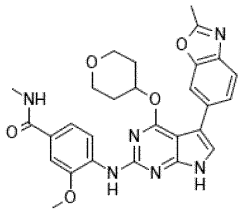
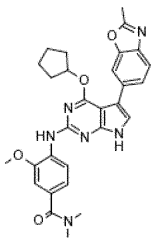
化合物番号	構造	名称
６０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－メトキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
６１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
６２		４－（５－（４－アセトアミドフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
６３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
６４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３，４－ジメトキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
６５		４－（５－（３－アミノフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

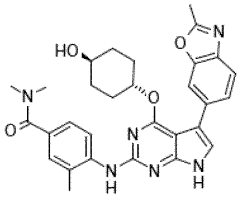
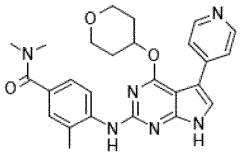
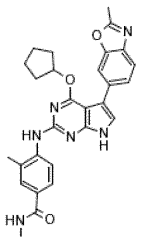
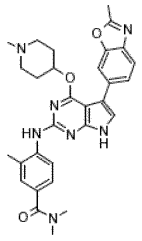
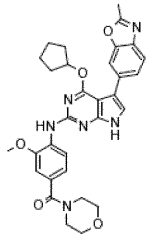
化合物番号	構造	名称
６６		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
６７		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（６－エトキシピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
６８		（４－（５－（４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－クロロフェニル）（モルホリノ）－メタノン
６９		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
７０		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

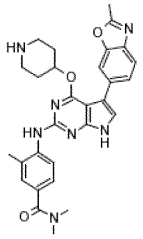
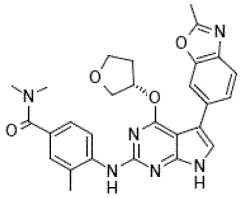
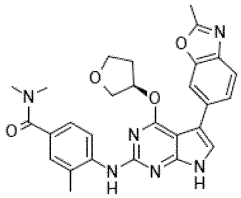
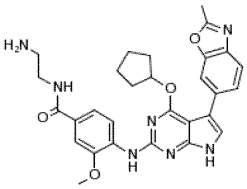
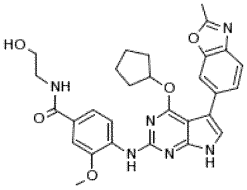
化合物番号	構造	名称
７１		４－（５－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
７２		４－（５－（４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル）－４－（メチルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
７３		４－（４－メトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
７４		（３－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）（ピペラジン－１－イル）メタノン
７５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

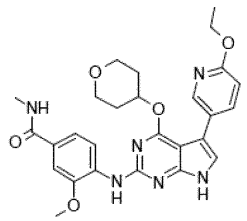
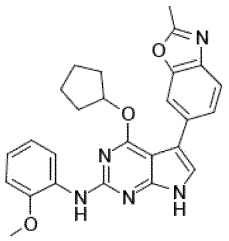
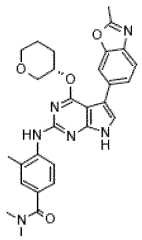
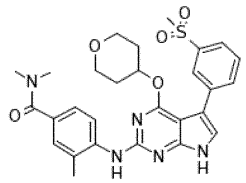
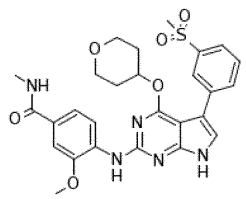
化合物番号	構造	名称
７６		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－メトキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
７７		４－（５－（４－シアノフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
７８		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
７９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
８０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
８１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（１Ｈ－インドール－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

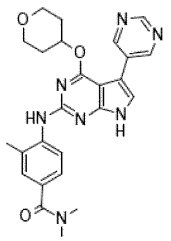
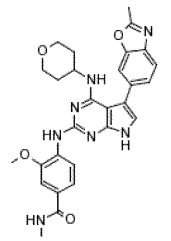
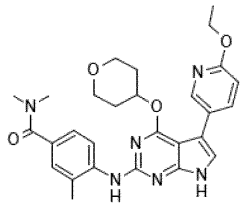
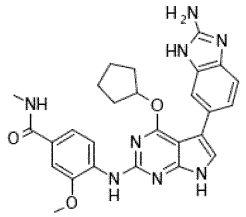
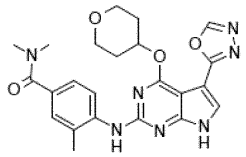
化合物番号	構造	名称
８２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
８３		３－クロロ－４－（４－メトキシ－５－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
８４		（Ｒ）－３－クロロ－４－（５－（３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
８５		（Ｓ）－３－クロロ－４－（５－（３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
８６		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メチルフェニル）（モルホリノ）メタノン

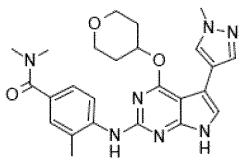
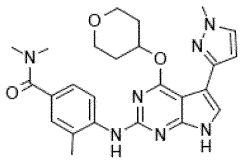
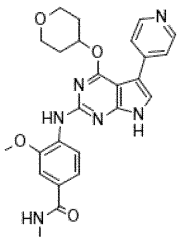
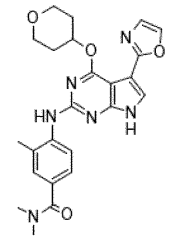
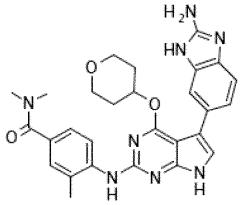
化合物番号	構造	名称
８７		Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－メトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
８８		Ｎ－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－メトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
８９		４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
９０		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
９１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

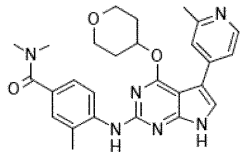
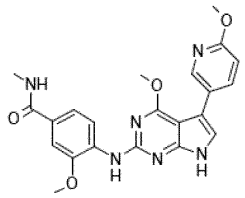
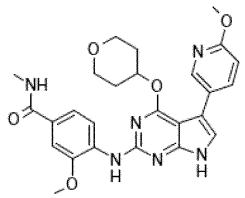
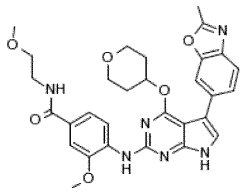
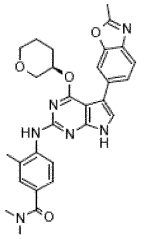
化合物番号	構造	名称
９２		４－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
９３		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（ピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
９４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド
９５		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
９６		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（モルホリノ）メタノン

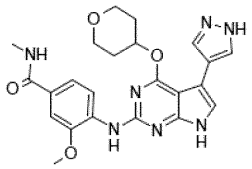
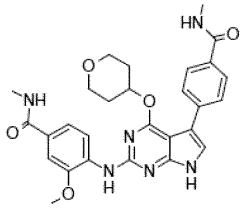
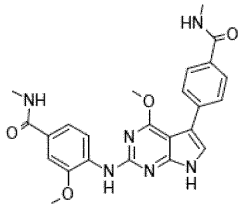
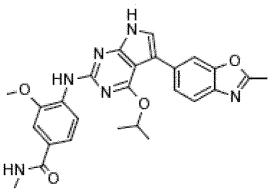
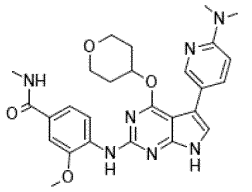
化合物番号	構造	名称
９７		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
９８		（Ｓ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
９９		（Ｒ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１００		Ｎ－（２－アミノエチル）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズアミド
１０１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド

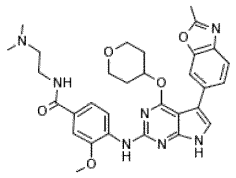
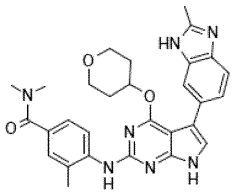
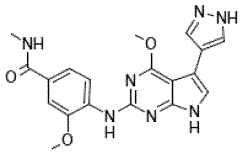
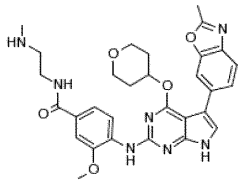
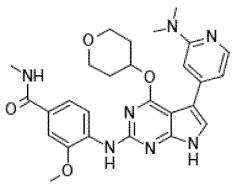
化合物番号	構造	名称
１０２		４－（５－（６－エトキシピリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１０３		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（２－メトキシフェニル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
１０４		（Ｓ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１０５		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１０６		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

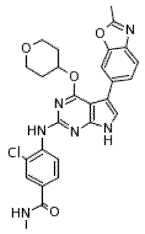
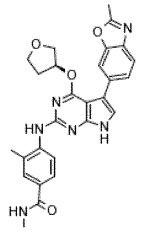
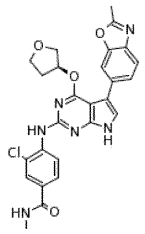
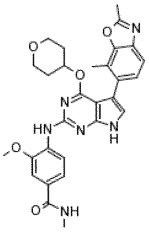
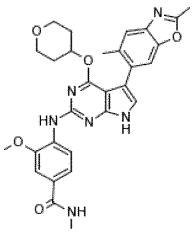
化合物番号	構造	名称
１０７		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（ピリミジン－５－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１０８		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１０９		４－（５－（６－エトキシピリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
１１０		４－（５－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１１１		４－（５－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド

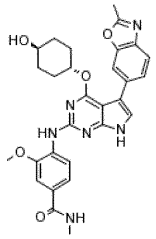
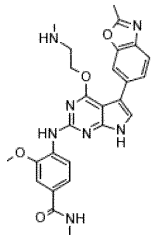
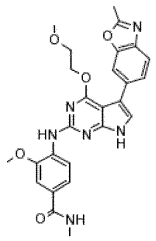
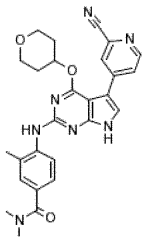
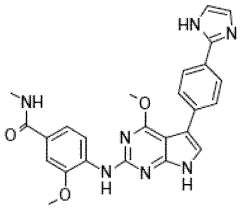
化合物番号	構造	名称
１１２		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１１３		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１１４		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（ピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１１５		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（オキサゾール－２－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１１６		４－（５－（２－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド

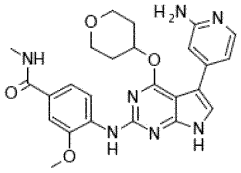
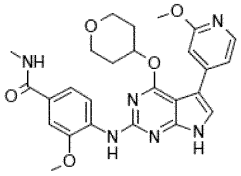
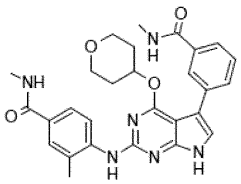
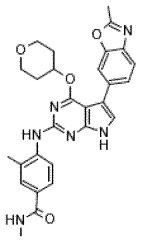
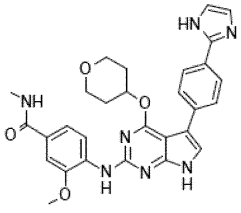
化合物番号	構造	名称
１１７		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１１８		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１１９		３－メトキシ－４－（５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１２０		３－メトキシ－Ｎ－（２－メトキシエチル）－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１２１		（Ｒ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

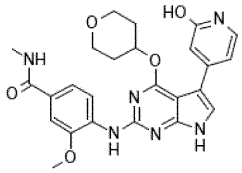
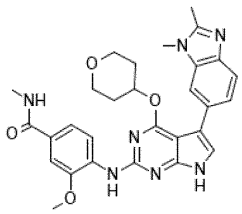
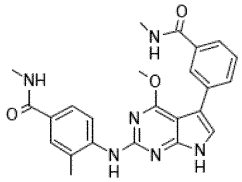
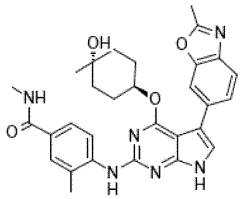
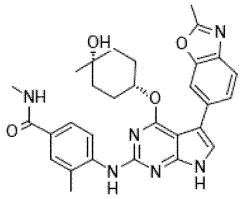
化合物番号	構造	名称
１２２		４－（５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１２３		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１２４		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１２５		４－（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１２６		４－（５－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

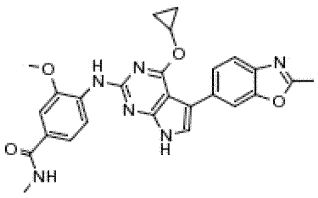
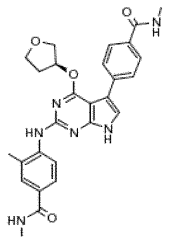
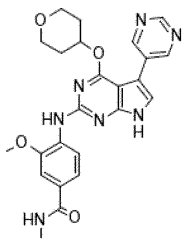
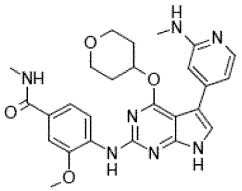
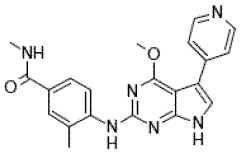
化合物番号	構造	名称
１２７		Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－メトキシ－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１２８		Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１２９		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１３０		３－メトキシ－Ｎ－（２－（メチルアミノ）エチル）－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１３１		４－（５－（２－（ジメチルアミノ）ピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

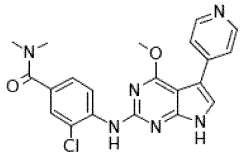
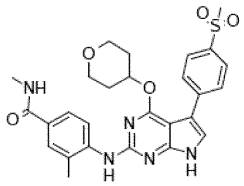
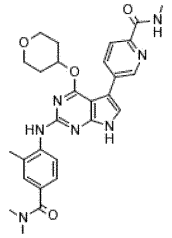
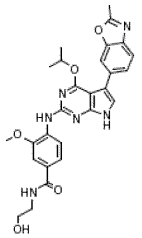
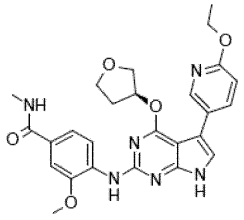
化合物番号	構造	名称
１３２		３－クロロ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１３３		（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１３４		（Ｓ）－３－クロロ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１３５		４－（５－（２，７－ジメチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１３６		４－（５－（２，５－ジメチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

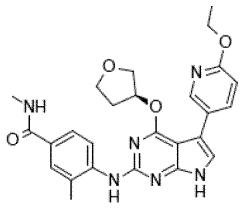
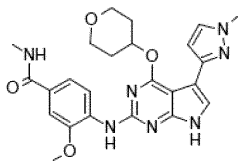
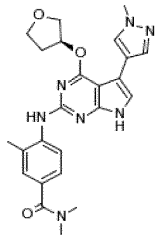
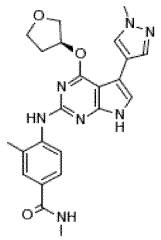
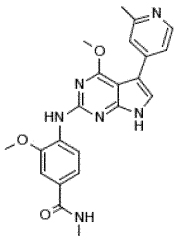
化合物番号	構造	名称
１３７		４－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１３８		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（４－（２－（メチルアミノ）エトキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１３９		３－メトキシ－４－（４－（２－メトキシエトキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１４０		４－（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
１４１		４－（５－（４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

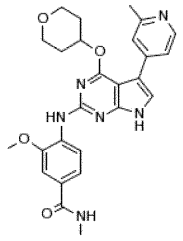
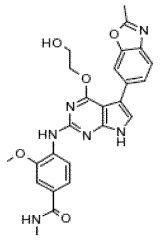
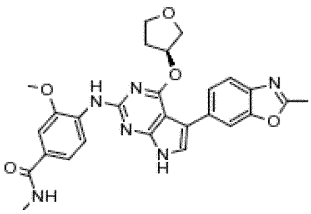
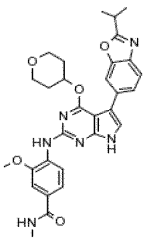
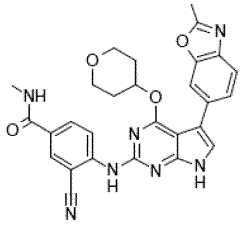
化合物番号	構造	名称
１４２		４－（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１４３		３－メトキシ－４－（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１４４		Ｎ，３－ジメチル－４－（５－（３－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１４５		Ｎ，３－ジメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１４６		４－（５－（４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

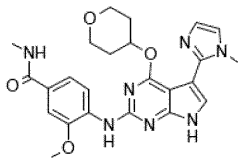
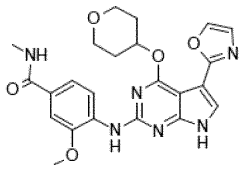
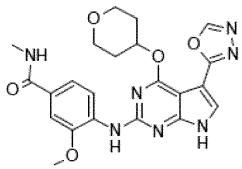
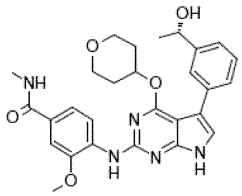
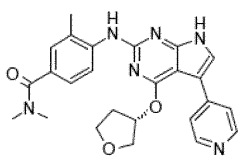
化合物番号	構造	名称
１４７		４－（５－（２－ヒドロキシピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１４８		４－（５－（１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１４９		４－（４－メトキシ－５－（３－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド
１５０		４－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド
１５１		４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド

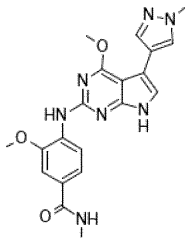
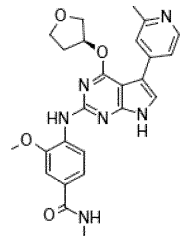
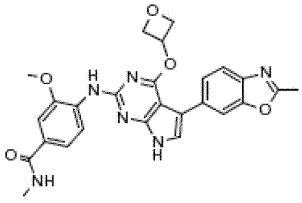
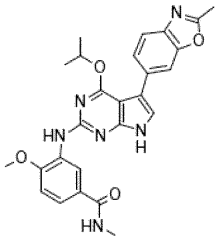
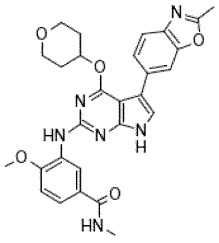
化合物番号	構造	名称
１５２		４－（４－シクロプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１５３		（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１５４		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（ピリミジン－５－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１５５		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－（メチルアミノ）ピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１５６		４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド

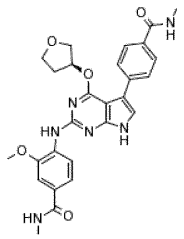
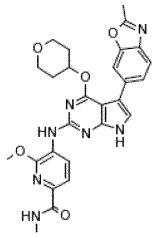
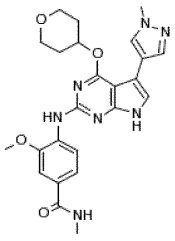
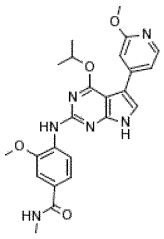
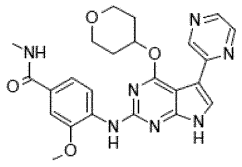
化合物番号	構造	名称
１５７		３－クロロ－４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
１５８		Ｎ，３－ジメチル－４－（５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１５９		５－（２－（４－（ジメチルカルバモイル）－２－メチルフェニルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルピコリンアミド
１６０		Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－４－（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズアミド
１６１		（Ｓ）－４－（５－（６－エトキシピリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

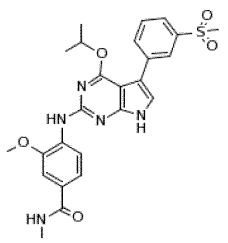
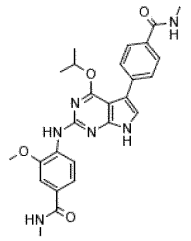
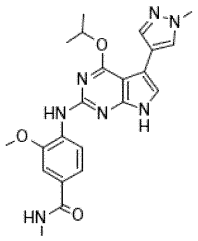
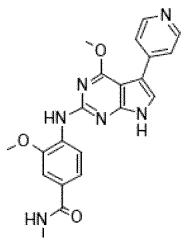
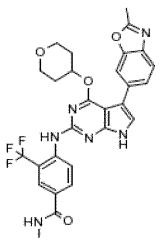
化合物番号	構造	名称
１６２		（Ｓ）－４－（５－（６－エトキシピリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド
１６３		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１６４		（Ｓ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１６５		（Ｓ）－Ｎ，３－ジメチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１６６		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（２－メチルピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド

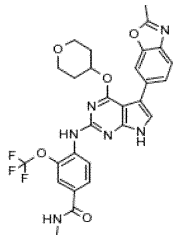
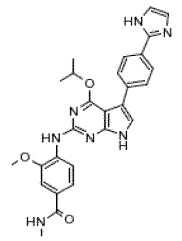
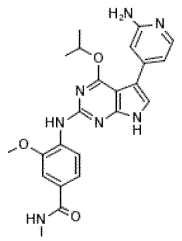
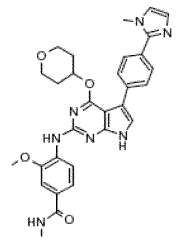
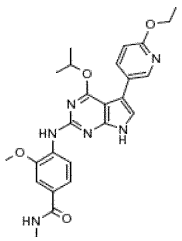
化合物番号	構造	名称
１６７		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１６８		４－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１６９		（Ｓ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１７０		４－（５－（２－イソプロピルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１７１		３－シアノ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

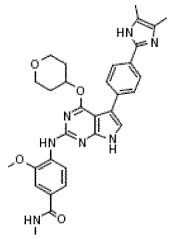
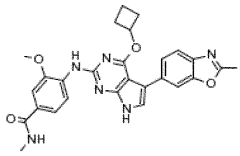
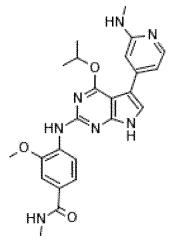
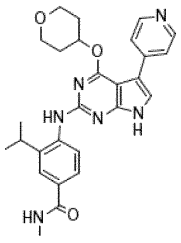
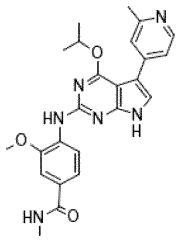
化合物番号	構造	名称
１７２		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１７３		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（オキサゾール－２－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１７４		４－（５－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１７５		（Ｓ）－４－（５－（３－（１－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１７６		（Ｓ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチル－４－（５－（ピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

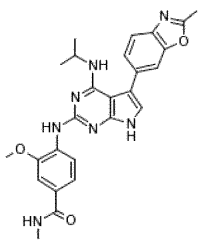
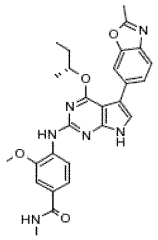
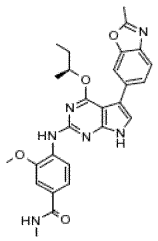
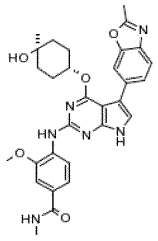
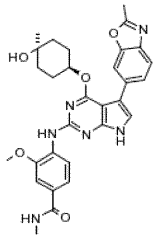
化合物番号	構造	名称
１７７		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１７８		（Ｓ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１７９		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１８０		３－（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１８１		４－メトキシ－Ｎ－メチル－３－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

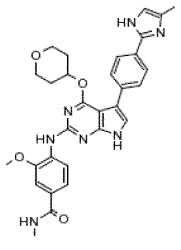
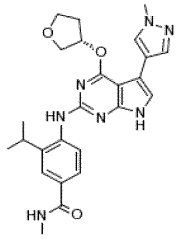
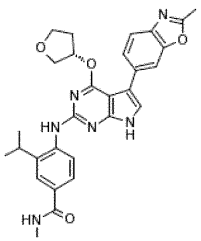
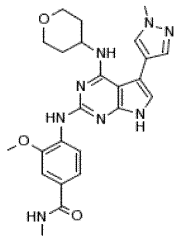
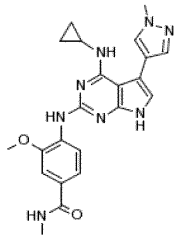
化合物番号	構造	名称
１８２		（Ｓ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１８３		６－メトキシ－Ｎ－メチル－５－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ピコリンアミド
１８４		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１８５		４－（４－イソプロポキシ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１８６		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（ピラジン－２－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

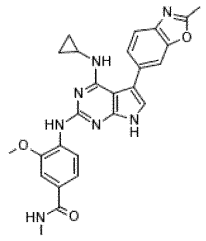
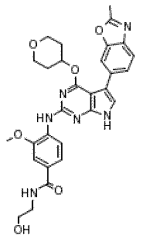
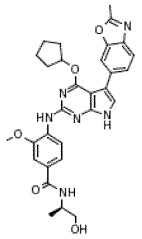
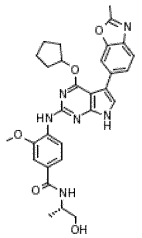
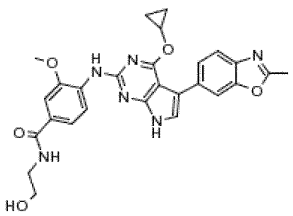
化合物番号	構造	名称
１８７		４－（４－イソプロポキシ－５－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１８８		４－（４－イソプロポキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１８９		４－（４－イソプロポキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１９０		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
１９１		Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－（ｔｒｉフルオロメチル）ベンズアミド

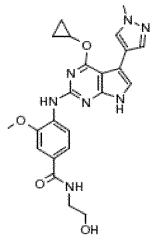
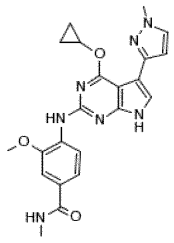
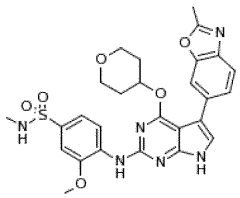
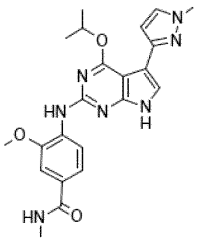
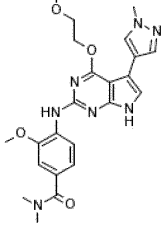
化合物番号	構造	名称
１９２		Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－（ｔｒｉフルオロメトキシ）ベンズアミド
１９３		４－（５－（４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－イソプロポキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１９４		４－（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－４－イソプロポキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１９５		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
１９６		４－（５－（６－エトキシピリジン－３－イル）－４－イソプロポキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

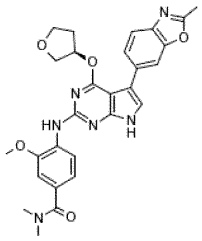
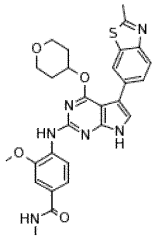
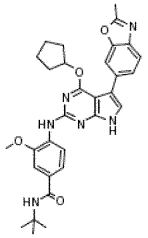
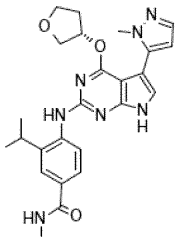
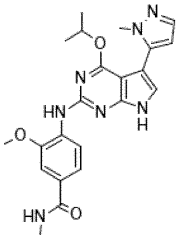
化合物番号	構造	名称
１９７		４－（５－（４－（４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１９８		４－（４－シクロブトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
１９９		４－（４－イソプロポキシ－５－（２－（メチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２００		３－イソプロピル－Ｎ－メチル－４－（５－（ピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２０１		４－（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

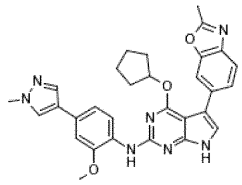
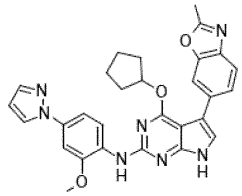
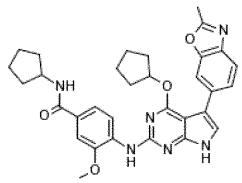
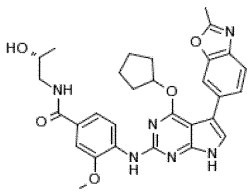
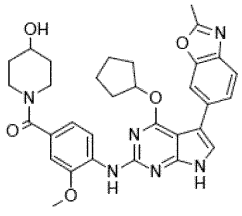
化合物番号	構造	名称
２０２		４－（４－（イソプロピルアミノ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２０３		（Ｒ）－４－（４－ｓｅｃ－ブトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２０４		（Ｓ）－４－（４－ｓｅｃ－ブトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２０５		４－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２０６		４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

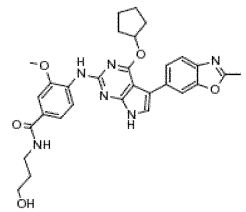
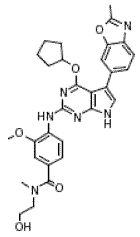
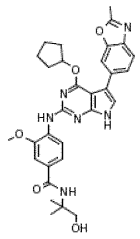
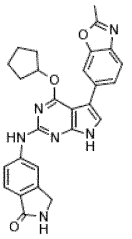
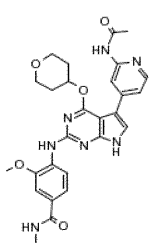
化合物番号	構造	名称
２０７		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（４－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２０８		（Ｓ）－３－イソプロピル－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２０９		（Ｓ）－３－イソプロピル－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２１０		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２１１		４－（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

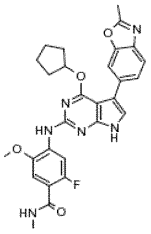
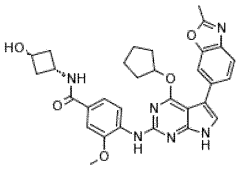
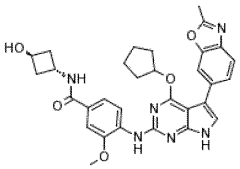
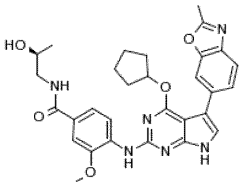
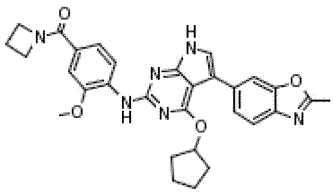
化合物番号	構造	名称
２１２		４－（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２１３		Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシ－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２１４		（Ｒ）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－メトキシベンズアミド
２１５		（Ｓ）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－メトキシベンズアミド
２１６		４－（４－シクロプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド

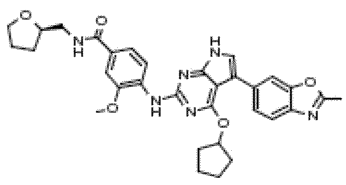
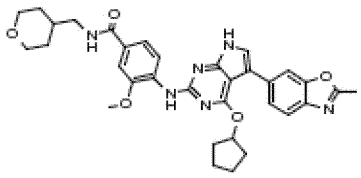
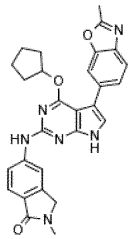
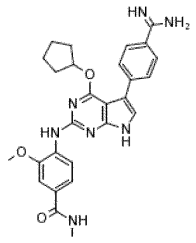
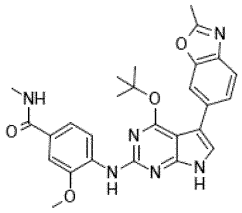
化合物番号	構造	名称
２１７		４－（４－シクロプロポキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド
２１８		４－（４－シクロプロポキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２１９		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド
２２０		４－（４－イソプロポキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２２１		３－メトキシ－４－（４－（２－メトキシエトキシ）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

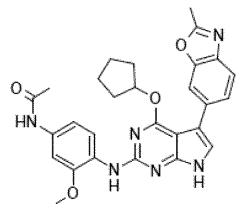
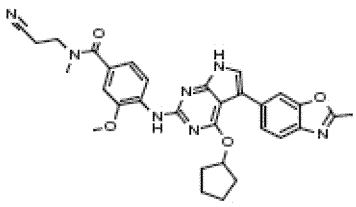
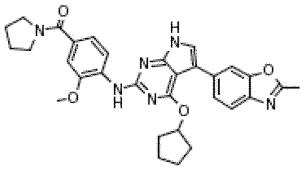
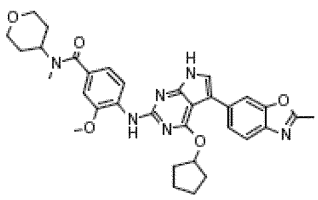
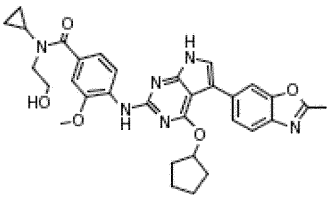
化合物番号	構造	名称
２２２		（Ｒ）－３－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２２３		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾル－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２２４		Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズアミド
２２５		（Ｓ）－３－イソプロピル－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２２６		４－（４－イソプロポキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

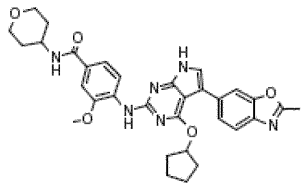
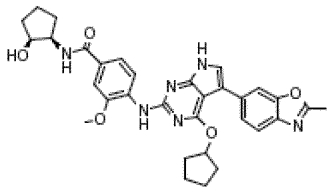
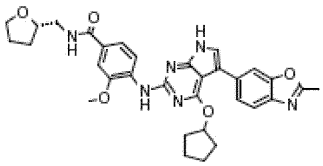
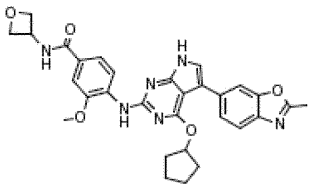
化合物番号	構造	名称
２２７		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（２－メトキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
２２８		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（２－メトキシ－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
２２９		Ｎ－シクロペンチル－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズアミド
２３０		（Ｒ）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）－３－メトキシベンズアミド
２３１		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メタノン

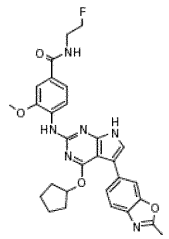
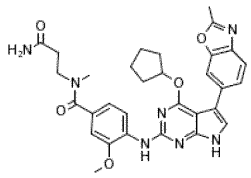
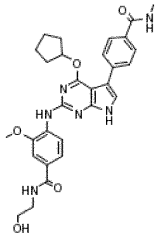
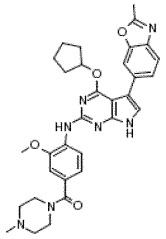
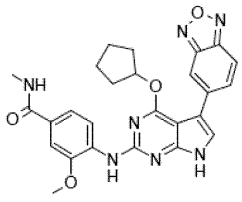
化合物番号	構造	名称
２３２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－３－メトキシベンズアミド
２３３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２３４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－３－メトキシベンズアミド
２３５		５－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）イソインドリン－１－オン
２３６		４－（５－（２－アセトアミドピリジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

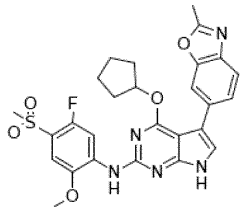
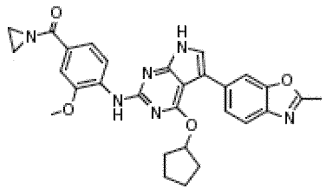
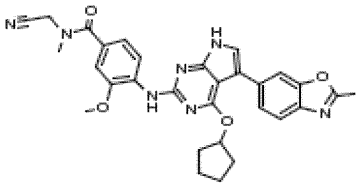
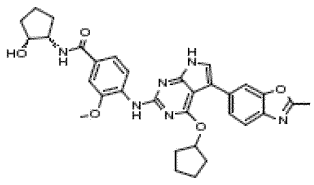
化合物番号	構造	名称
２３７		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２３８		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル）－３－メトキシベンズアミド
２３９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチル）－３－メトキシベンズアミド
２４０		（Ｓ）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）－３－メトキシベンズアミド
２４１		アゼチジン－１－イル（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）メタノン

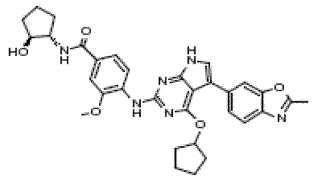
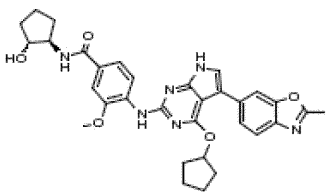
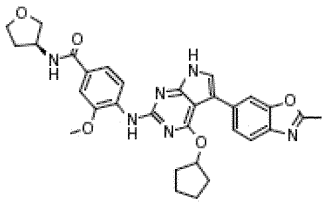
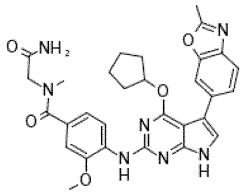
化合物番号	構造	名称
２４２		（Ｒ）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）ベンズアミド
２４３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ベンズアミド
２４４		５－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルイソインドリン－１－オン
２４５		４－（５－（４－カルバミミドイルフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２４６		４－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

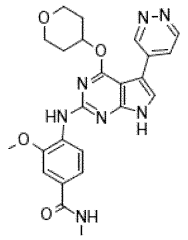
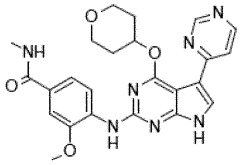
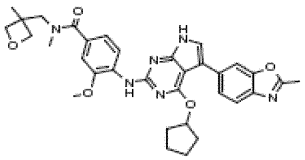
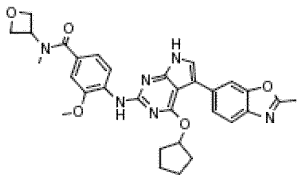
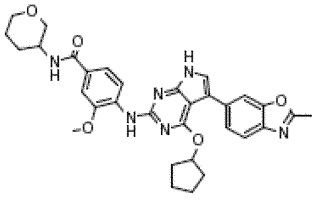
化合物番号	構造	名称
２４７		Ｎ－（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）アセトアミド
２４８		Ｎ－（２－シアノエチル）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２４９		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（ピロリジン－１－イル）メタノン
２５０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンズアミド
２５１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－シクロプロピル－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド

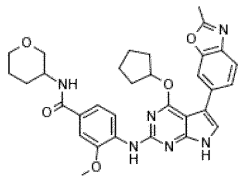
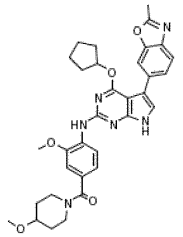
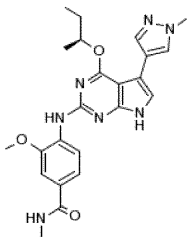
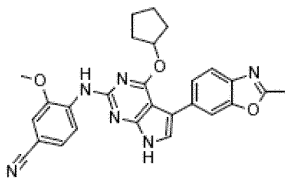
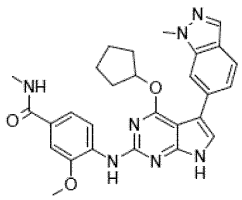
化合物番号	構造	名称
２５２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンズアミド
２５３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）－３－メトキシベンズアミド
２５４		（Ｓ）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）ベンズアミド
２５５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

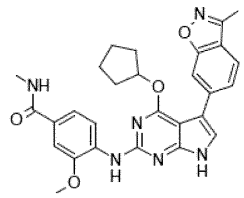
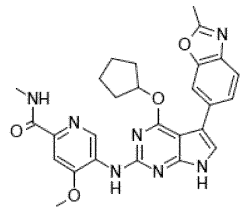
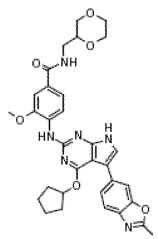
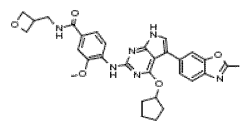
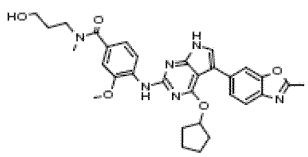
化合物番号	構造	名称
２５６		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－３－メトキシベンズアミド
２５７		Ｎ－（３－アミノ－３－オキソプロピル）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２５８		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド
２５９		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン
２６０		４－（５－（ベンゾ［ｃ］［１，２，５］オキサジアゾル－５－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

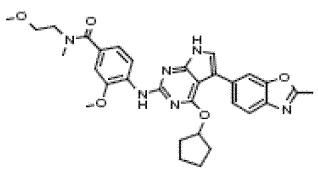
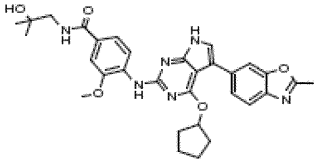
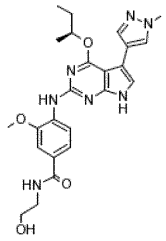
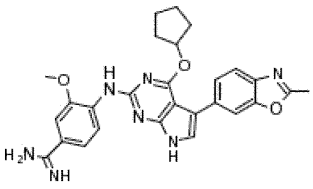
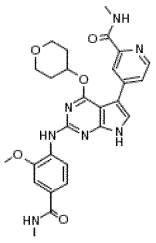
化合物番号	構造	名称
２６１		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（５－フルオロ－２－メトキシ－４－（メチルスルホニル）フェニル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
２６２		アジリジン－１－イル（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）メタノン
２６３		Ｎ－（シアノメチル）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２６４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）－３－メトキシベンズアミド

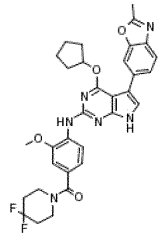
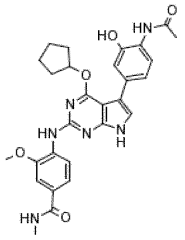
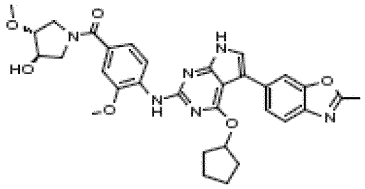
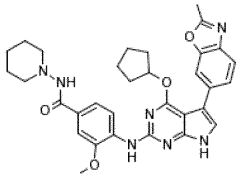
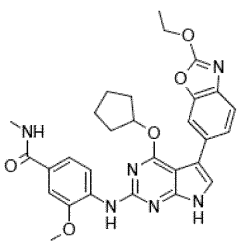
化合物番号	構造	名称
２６５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）－３－メトキシベンズアミド
２６６		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）－３－メトキシベンズアミド
２６７		（Ｓ）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）ベンズアミド
２６８		Ｎ－（２－アミノ－２－オキソエチル）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

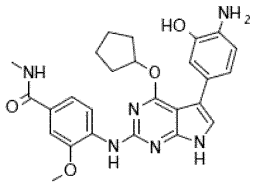
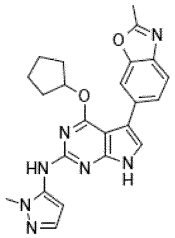
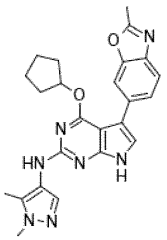
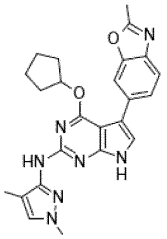
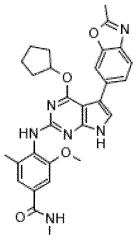
化合物番号	構造	名称
２６９		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（ピリダジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２７０		３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（ピリミジン－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
２７１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル）ベンズアミド
２７２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
２７３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ベンズアミド

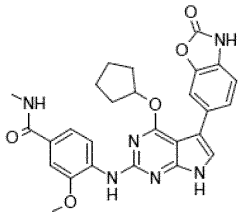
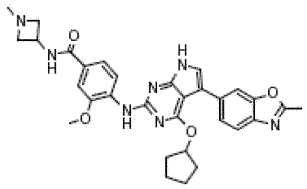
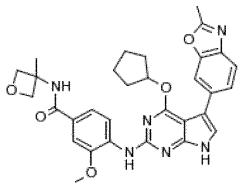
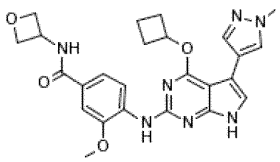
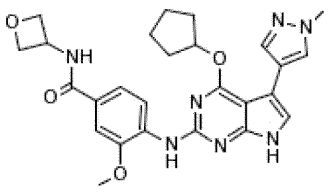
化合物番号	構造	名称
２７４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ベンズアミド
２７５		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（４－メトキシピペリジン－１－イル）メタノン
２７６		（Ｓ）－４－（４－ｓｅｃ－ブトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２７７		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンゾニトリル
２７８		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

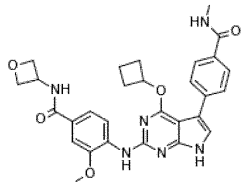
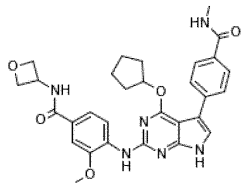
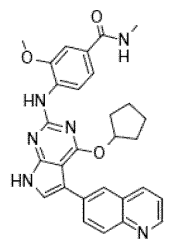
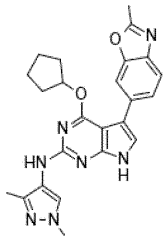
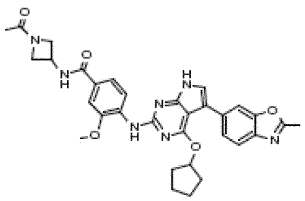
化合物番号	構造	名称
２７９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾル－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２８０		５－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－Ｎ－メチルピコリンアミド
２８１		Ｎ－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メチル）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズアミド
２８２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イルメチル）ベンズアミド
２８３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

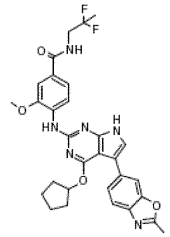
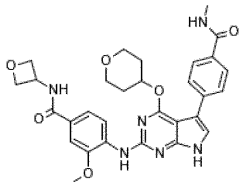
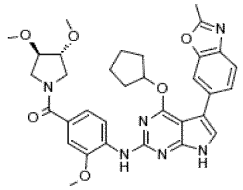
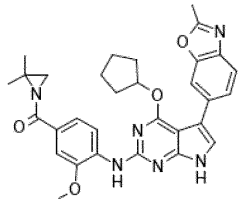
化合物番号	構造	名称
２８４		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド
２８５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－３－メトキシベンズアミド
２８６		（Ｓ）－４－（４－ｓｅｃ－ブトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド
２８７		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズイミダミド
２８８		４－（２－（２－メトキシ－４－（メチルカルバモイル）フェニルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルピコリンアミド

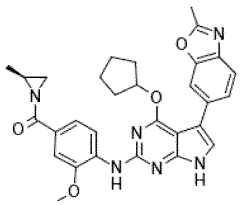
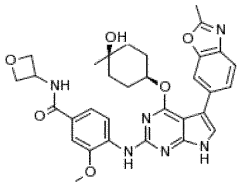
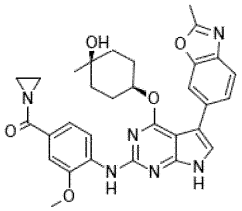
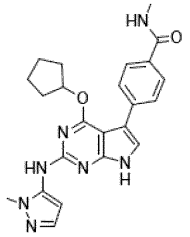
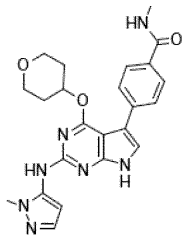
化合物番号	構造	名称
２８９		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（４，４－ｄｉフルオロピペリジン－１－イル）メタノン
２９０		４－（５－（４－アセトアミド－３－ヒドロキシフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２９１		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（（３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メトキシピロリジン－１－イル）メタノン
２９２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペリジン－１－イル）ベンズアミド
２９３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－エトキシベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

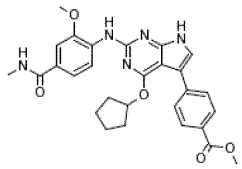
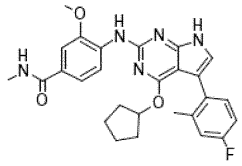
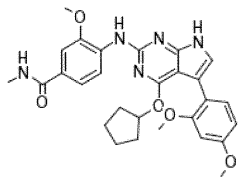
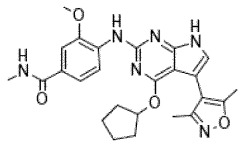
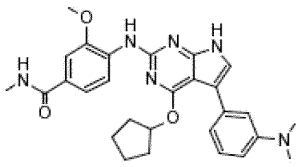
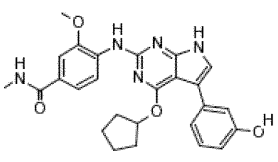
化合物番号	構造	名称
２９４		４－（５－（４－アミノ－３－ヒドロキシフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
２９５		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
２９６		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
２９７		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
２９８		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ，５－ジメチルベンズアミド

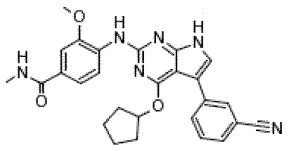
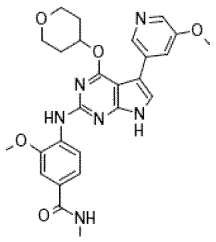
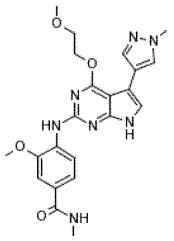
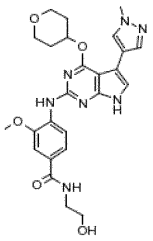
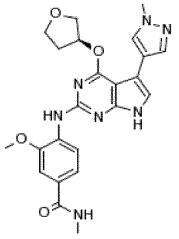
化合物番号	構造	名称
２９９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３００		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３０１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－メチルオキセタン－３－イル）ベンズアミド
３０２		４－（４－シクロブトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３０３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

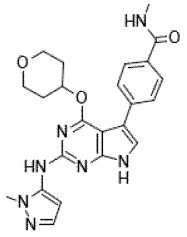
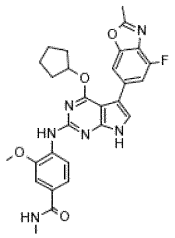
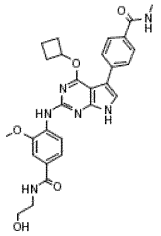
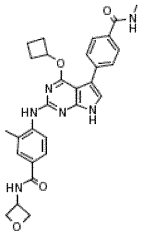
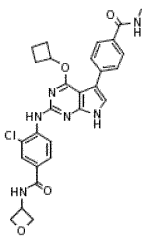
化合物番号	構造	名称
３０４		４－（４－シクロブトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３０５		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３０６		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（キノリン－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３０７		４－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
３０８		Ｎ－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシベンズアミド

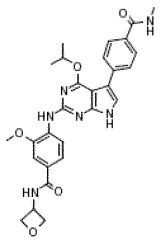
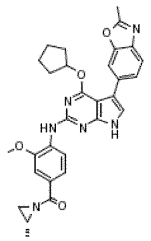
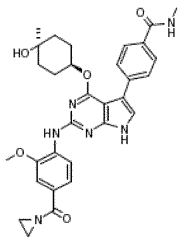
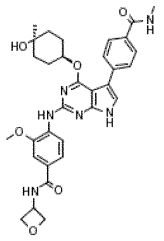
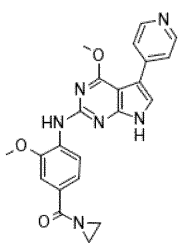
化合物番号	構造	名称
３０９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２，２－ｄｉフルオロプロピル）－３－メトキシベンズアミド
３１０		３－メトキシ－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３１１		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジメトキシピロリジン－１－イル）メタノン
３１２		（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（２，２－ジメチルアジリジン－１－イル）メタノン

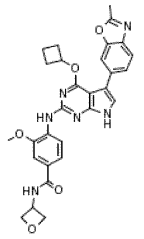
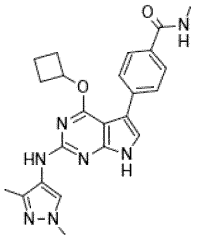
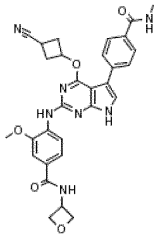
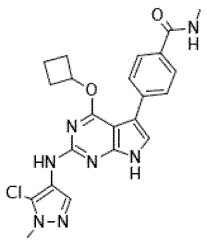
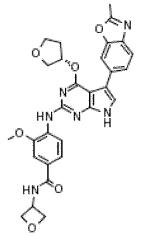
化合物番号	構造	名称
３１３		（Ｓ）－（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン
３１４		４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３１５		アジリジン－１－イル（４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）メタノン
３１６		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド
３１７		Ｎ－メチル－４－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）ベンズアミド

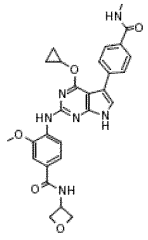
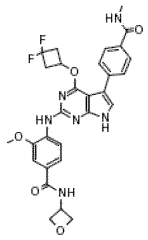
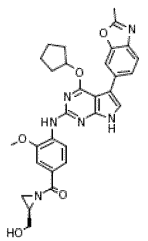
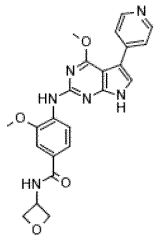
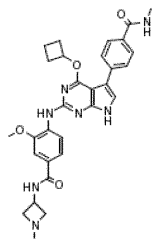
化合物番号	構造	名称
３１８		メチル　４－（４－（シクロペンチルオキシ）－２－（２－メトキシ－４－（メチルカルバモイル）フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）ベンゾａｔｅ
３１９		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３２０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２，４－ジメトキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３２１		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３，５－ジメチルイソキサゾル－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３２２		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－（ジメチルアミノ）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３２３		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（３－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド

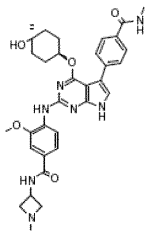
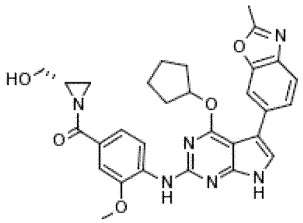
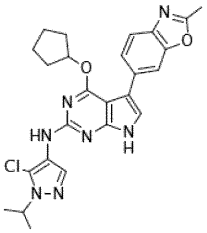
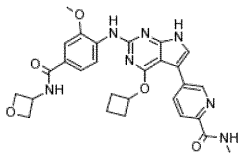
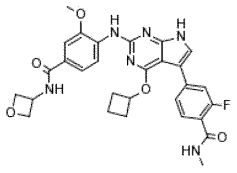
化合物番号	構造	名称
３２４		４－（５－（３－シアノフェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３２５		３－メトキシ－４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
３２６		３－メトキシ－４－（４－（２－メトキシエトキシ）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
３２７		Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシ－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
３２８		（Ｓ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド

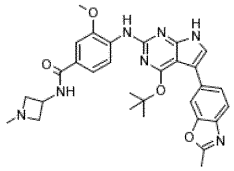
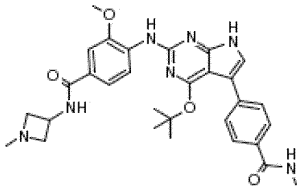
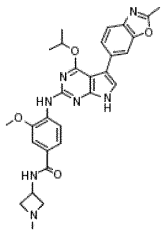
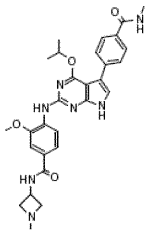
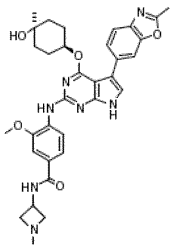
化合物番号	構造	名称
３２９		Ｎ－メチル－４－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）ベンズアミド
３３０		４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド
３３１		４－（４－シクロブトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド
３３２		４－（４－シクロブトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３３３		３－クロロ－４－（４－シクロブトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

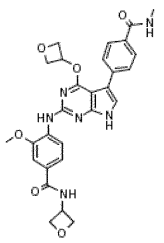
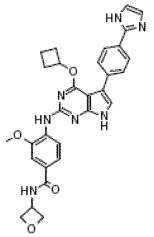
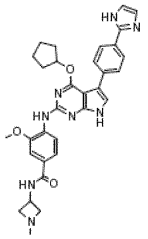
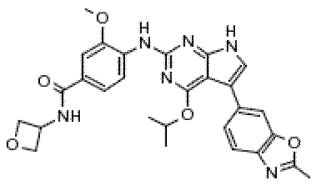
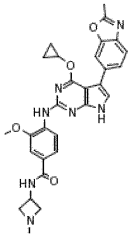
化合物番号	構造	名称
３３４		４－（４－イソプロポキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３３５		（Ｒ）－（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（２－メチルアジリジン－１－イル）メタノン
３３６		４－（２－（４－（アジリジン－１－カルボニル）－２－メトキシフェニルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド
３３７		４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３３８		アジリジン－１－イル（３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）メタノン

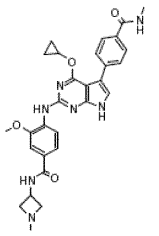
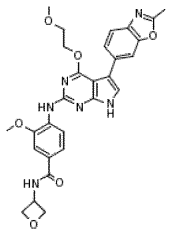
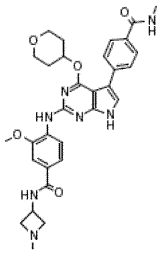
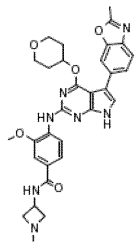
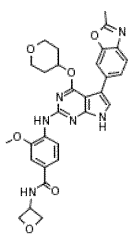
化合物番号	構造	名称
３３９		４－（４－シクロブトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３４０		４－（４－シクロブトキシ－２－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド
３４１		４－（４－（３－シアノシクロブトキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３４２		４－（２－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イルアミノ）－４－シクロブトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド
３４３		（Ｓ）－３－メトキシ－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

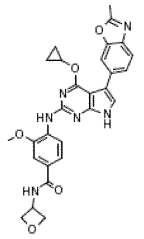
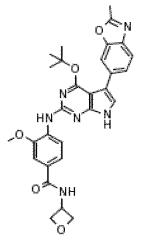
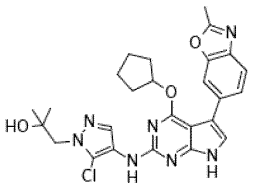
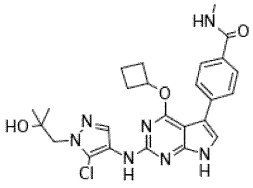
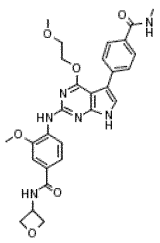
化合物番号	構造	名称
３４４		４－（４－シクロプロポキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３４５		４－（４－（３，３－ｄｉフルオロシクロブトキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３４６		（Ｒ）－（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（２－（ヒドロキシメチル）アジリジン－１－イル）メタノン
３４７		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３４８		４－（４－シクロブトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド

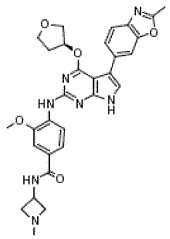
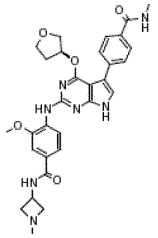
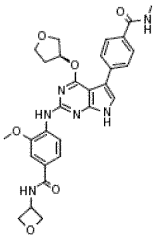
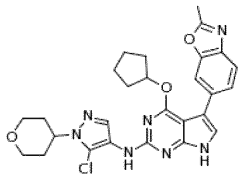
化合物番号	構造	名称
３４９		４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３５０		（Ｓ）－（４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシフェニル）（２－（ヒドロキシメチル）アジリジン－１－イル）メタノン
３５１		Ｎ－（５－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
３５２		５－（４－シクロブトキシ－２－（２－メトキシ－４－（オキセタン－３－イルカルバモイル）フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルピコリンアミド
３５３		４－（４－シクロブトキシ－２－（２－メトキシ－４－（オキセタン－３－イルカルバモイル）フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド

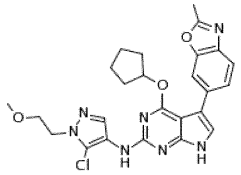
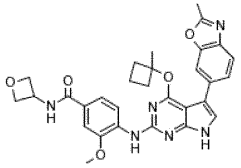
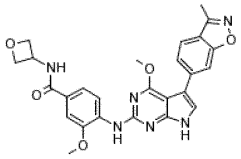
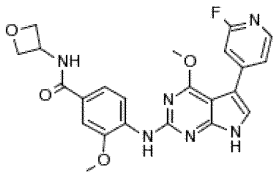
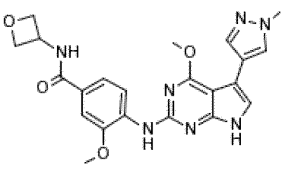
化合物番号	構造	名称
３５４		４－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３５５		４－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３５６		４－（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３５７		４－（４－イソプロポキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３５８		４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド

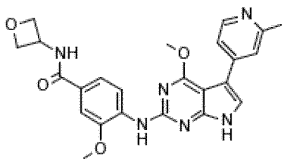
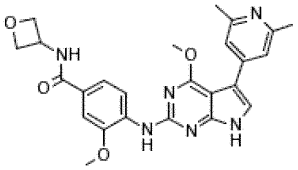
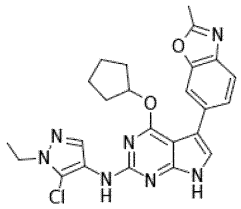
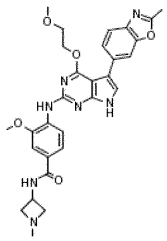
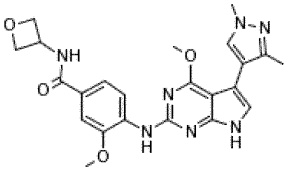
化合物番号	構造	名称
３５９		３－メトキシ－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３６０		４－（５－（４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－シクロブトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３６１		４－（５－（４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－（シクロペンチルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３６２		４－（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３６３		４－（４－シクロプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド

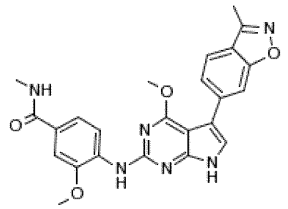
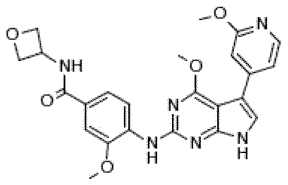
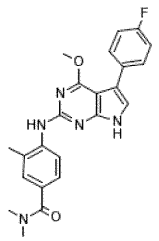
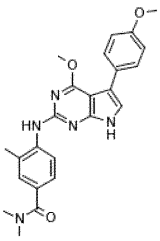
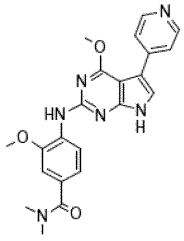
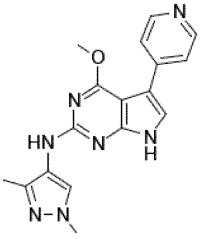
化合物番号	構造	名称
３６４		４－（４－シクロプロポキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３６５		３－メトキシ－４－（４－（２－メトキシエトキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３６６		３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
３６７		３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
３６８		３－メトキシ－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

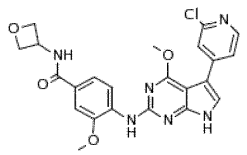
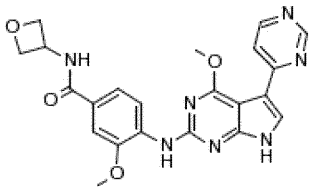
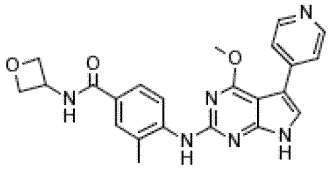
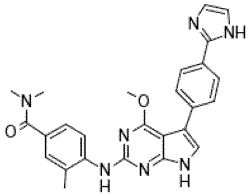
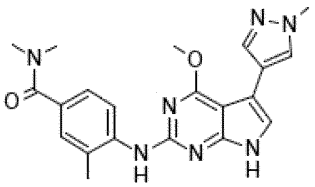
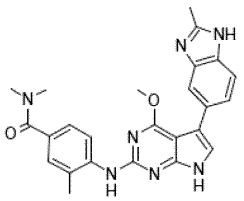
化合物番号	構造	名称
３６９		４－（４－シクロプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３７０		４－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３７１		１－（５－クロロ－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール
３７２		４－（２－（５－クロロ－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イルアミノ）－４－シクロブトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド
３７３		３－メトキシ－４－（４－（２－メトキシエトキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

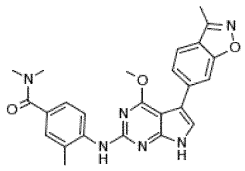
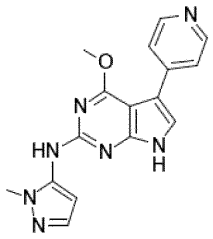
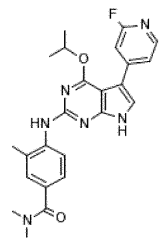
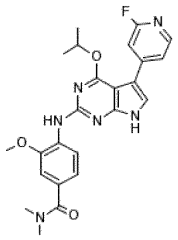
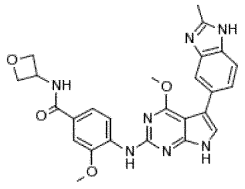
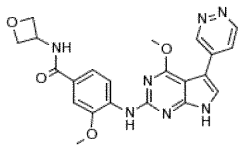
化合物番号	構造	名称
３７４		（Ｓ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
３７５		（Ｓ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
３７６		（Ｓ）－３－メトキシ－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３７７		Ｎ－（５－クロロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン

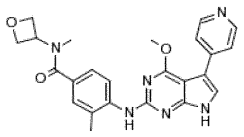
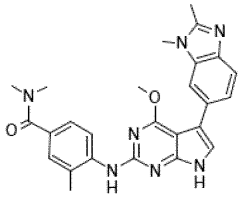
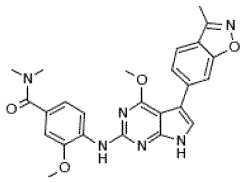
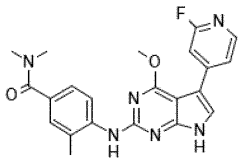
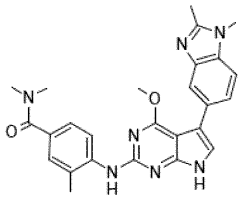
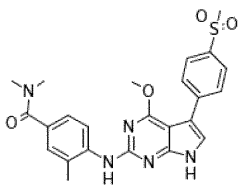
化合物番号	構造	名称
３７８		Ｎ－（５－クロロ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
３７９		３－メトキシ－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（１－メチルシクロブトキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３８０		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（３－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾル－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３８１		４－（５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３８２		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

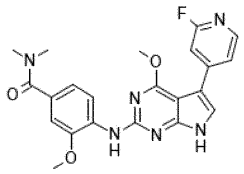
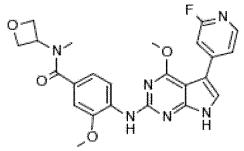
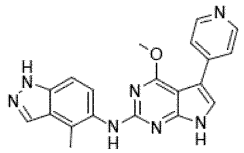
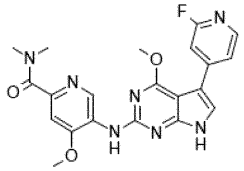
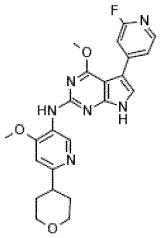
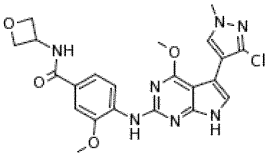
化合物番号	構造	名称
３８３		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（２－メチルピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３８４		４－（５－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３８５		Ｎ－（５－クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
３８６		３－メトキシ－４－（４－（２－メトキシエトキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ベンズアミド
３８７		４－（５－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

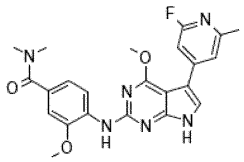
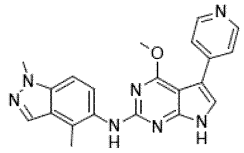
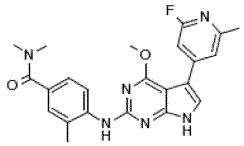
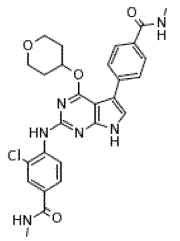
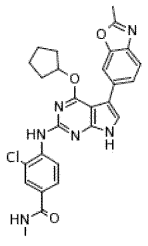
化合物番号	構造	名称
３８８		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（３－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾル－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
３８９		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３９０		４－（５－（４－フルオロフェニル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
３９１		４－（４－メトキシ－５－（４－メトキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
３９２		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
３９３		Ｎ－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン

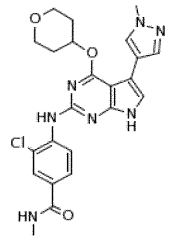
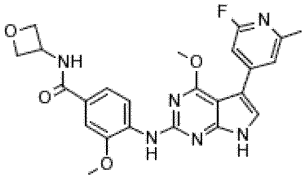
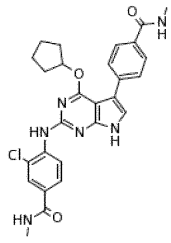
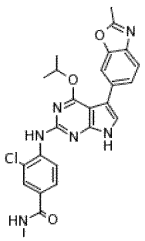
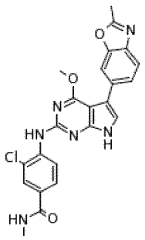
化合物番号	構造	名称
３９４		４－（５－（２－クロロピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３９５		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（ピリミジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３９６		４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
３９７		４－（５－（４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
３９８		４－（４－メトキシ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
３９９		４－（４－メトキシ－５－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド

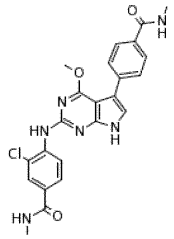
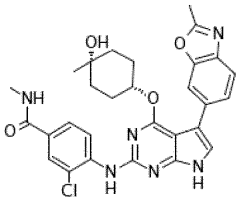
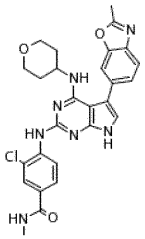
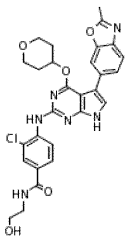
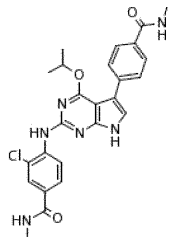
化合物番号	構造	名称
４００		４－（４－メトキシ－５－（３－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾル－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
４０１		４－メトキシ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
４０２		４－（５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－イソプロポキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
４０３		４－（５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－イソプロポキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
４０４		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
４０５		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（ピリダジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

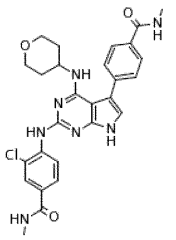
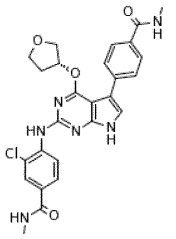
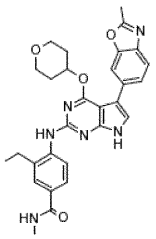
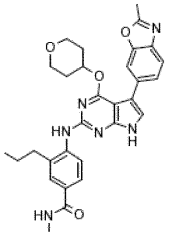
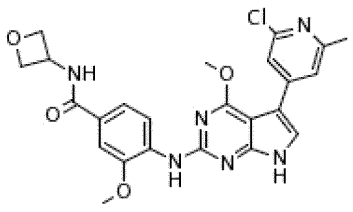
化合物番号	構造	名称
４０６		４－（４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，３－ジメチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
４０７		４－（５－（１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
４０８		３－メトキシ－４－（４－メトキシ－５－（３－メチルベンゾ［ｄ］イソキサゾル－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
４０９		４－（５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
４１０		４－（５－（１，２－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
４１１		４－（４－メトキシ－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド

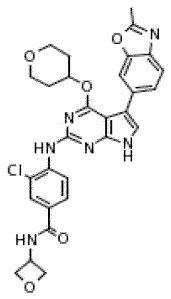
化合物番号	構造	名称
４１２		４－（５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
４１３		４－（５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
４１４		４－メトキシ－Ｎ－（４－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
４１５		５－（５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピコリンアミド
４１６		５－（２－フルオロピリジン－４－イル）－４－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
４１７		４－（５－（３－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

化合物番号	構造	名称
４１８		４－（５－（２－フルオロ－６－メチルピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド
４１９		Ｎ－（１，４－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－メトキシ－５－（ピリジン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン
４２０		４－（５－（２－フルオロ－６－メチルピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ，３－トリメチルベンズアミド
４２１		３－クロロ－Ｎ－メチル－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
４２２		３－クロロ－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド

化合物番号	構造	名称
４２３		３－クロロ－Ｎ－メチル－４－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
４２４		４－（５－（２－フルオロ－６－メチルピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド
４２５		３－クロロ－４－（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
４２６		３－クロロ－４－（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
４２７		３－クロロ－４－（４－メトキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド

化合物番号	構造	名称
４２８		３－クロロ－４－（４－メトキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
４２９		３－クロロ－４－（４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド
４３０		３－クロロ－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
４３１		３－クロロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
４３２		３－クロロ－４－（４－イソプロポキシ－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド

化合物番号	構造	名称
４３３		３－クロロ－Ｎ－メチル－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
４３４		（Ｒ）－３－クロロ－Ｎ－メチル－４－（５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－４－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
４３５		３－エチル－Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）ベンズアミド
４３６		Ｎ－メチル－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－プロピルベンズアミド
４３７		４－（５－（２－クロロ－６－メチルピリジン－４－イル）－４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

化合物番号	構造	名称
４３８		３－クロロ－４－（５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ベンズアミド

【０１２８】
ピロロピリミジン化合物の製造方法
本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物は、従来の有機合成及び商業的に入手可能な出発材料を使用して得ることができる。
【０１２９】
したがって、式（Ｉ）の化合物の調製のために有用な出発材料及び中間体は、商業的に入手可能であるか、または周知の合成方法及び試薬を使用して商業的に入手可能な材料から調製可能である。
【０１３０】
式（Ｉ）の化合物の特定の調製方法は、２０１４年１月１５日出願の米国特許出願第１４／１５５，４８５号及び２０１４年１月１５日出願の米国特許出願第１４／１５５，４９８号に開示されている。上記特許出願は、それぞれ、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。
【０１３１】
使用方法
ピロロピリミジン化合物は、動物またはヒトにおけるがんを治療、予防または改善するための薬剤としての有益性を有する。したがって、本明細書に提供されるピロロピリミジン化合物は、本明細書に提供される全ての方法において使用可能である。特に、本明細書に提供されるピロロピリミジン化合物は、本明細書に提供される全ての疾患、障害または健康状態の治療、予防または改善において使用可能である。したがって、本明細書では、以下に示すがんの治療または予防を含む、ピロロピリミジン化合物の使用が提供される。本明細書に提供される方法は、それを必要としている対象に、有効量の１種またはそれ以上のピロロピリミジン化合物を投与することを含む。
【０１３２】
別の態様において、本明細書では、がんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載される有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、がんは、固形腫瘍または血液腫瘍である。いくつかの実施形態において、がんは、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）ではない。
【０１３３】
いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、膀胱がん（表在性膀胱がんを含む）、乳がん（ルミナルＢ型、ＥＲ＋、ＰＲ＋及びＨｅｒ２＋乳がんを含む）、中枢神経系がん（多形性膠芽腫（ＧＢＭ）、膠腫、髄芽細胞腫及び星状細胞腫を含む）、結腸直腸がん、胃腸がん（胃がん、食道がん及び直腸がんを含む）、内分泌がん（甲状腺がん及び副腎がんを含む）、眼がん（網膜芽細胞腫を含む）、女性泌尿生殖器がん（胎盤、子宮、外陰、卵巣、子宮頸部のがんを含む）、頭頸部がん（いん頭、食道及び舌のがんを含む）、肝臓がん、肺がん（非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、粘膜表皮性、気

管支原性、扁平上皮がん（ＳＱＣＣ）及び未分化／ＮＳＣＬＣを含む）、皮膚がん（黒色腫及びＳＱＣＣを含む）、軟組織がん（肉腫、ユーイング肉腫及び横紋筋肉腫を含む）、骨がん（肉腫、ユーイング肉腫及び骨肉腫を含む）、扁平上皮がん（肺、食道、子宮頸部及び頭頸部がんを含む）、膵臓がん、腎臓がん（腎臓ウィルム腫瘍及び腎細胞がん腫を含む）または前立腺がんである。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、乳がん、結腸がん、肺がんまたは膀胱がんである。１つのそのような実施形態において、固形腫瘍は、表在性膀胱がんである。別において、固形腫瘍は、肺扁平上皮がんである。さらに別の実施形態において、固形腫瘍はルミナルＢ型乳がんである。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、血液がんは、白血病（急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞前駆白血病、急性前骨髄球白血病（ＡＰＭＬ）、形質細胞白血病、骨髄単芽球性／Ｔ－ＡＬＬ、Ｂ骨髄単球性白血病、赤白血病及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）ならびに大細胞型免疫芽球性リンパ腫を含む）または多発性骨髄腫である。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、本明細書では、がん転移の予防方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載される有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態において、がんは転移性がん、特に、固形腫瘍及び血液がんが本明細書に記載される通りである、転移性固形腫瘍または転移性血液がんである。他の実施形態において、本明細書では、がん転移の予防方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載される有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法も提供される。なお別の態様において、本明細書では、対象のがん幹細胞の根絶方法であって、それを必要としている対象に、有効量の本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法が提供される。他の実施形態において、本明細書では、対象のがん幹細胞の分化誘導方法であって、それを必要としている対象に、有効量の本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法が提供される。他の実施形態において、本明細書では、対象のがん幹細胞死の誘導方法であって、それを必要としている対象に、有効量の本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法が提供される。いくつかのそのような実施形態において、がんは、固形腫瘍、例えば、ＣＮＳがん（例えば、ＧＢＭ）または乳がん、あるいは血液がん、例えば、白血病である。

【０１３６】

別の態様において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載される固形腫瘍または血液がんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する有効量の化合物を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、がん、特に本明細書に記載される固形腫瘍または血液がんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性を抑制する有効量の化合物を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性は、細胞内で抑制される。いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性は、生体内で抑制される。いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性を抑制する化合物は、本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物である。別の態様において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２、ならびにその変異体またはアイソフォームを含む経路に関連するがんの治療または予防方法であって、それを必要としている対象に、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性を抑制する有効量の化合物を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２経路

に関連するがんは、本明細書に記載される固形腫瘍または血液がんを含む。いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２経路は、細胞内で抑制される。いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２経路は、生体内で抑制される。いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２経路を抑制する化合物は、本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物である。

【０１３７】

ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、例えば、本明細書に記載の固形腫瘍または血液がんを有する患者における、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性の抑制の測定方法であって、上記患者に有効量のピロロピリミジン化合物を投与すること、上記患者におけるＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性の量を測定すること、ならびに上記ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性の量を、有効量のピロロピリミジン化合物を投与前の上記患者のものと比較することを含む、測定方法が提供される。ある特定の実施形態において、上記ピロロピリミジン化合物の投与前に得られる上記生物学的試料におけるＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性の量に対して、上記ピロロピリミジン化合物の投与後に得られる上記生物学的試料における低いＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性は、抑制を示す。

【０１３８】

一実施形態において、キナーゼ活性は、基質、例えば、ペプチド基質中への放射標識ホスフェート部分（例えば、^{33}Ｐ標識ホスフェート）の組込みを測定する放射性ベースのキナーゼアッセイを使用して測定される。基質への放射標識ホスフェート取り込みの低下したレベルは、キナーゼ活性の抑制を示す。別の実施形態において、キナーゼ活性は、基質リン酸化、例えば、ペプチド基質の結果としての蛍光の損失を測定する時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（ＴＲ－ＦＲＥＴ）ベースのキナーゼアッセイを使用して測定される（例えば、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｚ’－Ｌｙｔｅアッセイ（登録商標）を参照のこと）。蛍光の増加したレベルは、キナーゼ活性の抑制を示す。別の実施形態において、キナーゼ活性は、トレーサー結合（例えば、ＡＴＰ部位結合）の結果としての蛍光を測定する競合トレーサー結合アッセイ（例えば、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｌａｎｔｈａｓｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ結合アッセイ）を使用して測定される。減少した蛍光は、トレーサー結合の置換を示し、これはキナーゼ活性の抑制を示す。なお別の実施形態において、キナーゼ活性は、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｂｌｏｔ、ＥＬＩＳＡまたはＭｅｓｏｓｃａｌｅを使用して基質、例えば下流基質のリン酸化を測定する細胞バイオマーカーアッセイを使用して測定される。基質の減少したリン酸化は、キナーゼ活性の抑制を示す。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性の抑制は、循環血液細胞、あるいは腫瘍または皮膚生体組織検査など患者の生物学的試料において評価される。そのような実施形態において、キナーゼ活性の抑制の量は、患者へのピロロピリミジン化合物の投与の前及び後のリン酸化された基質（例えば、ＴＴＫに関して：ホスホ－ＴＴＫ、例えば、ｐ－ＴＴＫ　Ｔ６８６、あるいはリン酸化ボレアリン、ＢｕｂＲ１、Ｃｈｋ２、ｃ－Ａｂｌ、ｐ５３、Ｍｉｐ１またはＴＡＣＣ２；ならびにＣＬＫ２に関して（ホスホ－ＳＲｐ７５、またはリン酸化ＰＰ２Ａ制御サブユニットＢ５６β（ＰＰＰ２Ｒ５Ｂ、Ｂ’β）またはＰＧＣ－１α）の量の比較によって評価される。いくつかのそのような実施形態において、上記ピロロピリミジン化合物の投与前に得られる上記生物学的試料におけるリン酸化されたＴＴＫ基質及びリン酸化されたＣＬＫ２基質の量に対して、上記ピロロピリミジン化合物の投与後に得られる上記生物学的試料におけるより少ないリン酸化されたＴＴＫ基質及びより少ないリン酸化されたＣＬＫ２基質は、抑制を示す。いくつかのそのような実施形態において、上記ピロロピリミジン化合物の投与前に得られる上記生物学的試料におけるホスホ－ＴＴＫ（例えば、ｐ－ＴＴＫ　Ｔ６８６）及びホスホ－ＳＲｐ７５の量に対して、上記ピロロピリ

ミジン化合物の投与後に得られる上記生物学的試料におけるより少ないホスホ－ＴＴＫ（例えば、ｐ－ＴＴＫ　Ｔ６８６）及びホスホ－ＳＲｐ７５は、抑制を示す。

【０１４０】

ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍または血液がんを有する患者における、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性の抑制方法であって、上記患者に有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、この方法は、追加的に、上記ピロロピリミジン化合物の投与の前及び後に得られる患者の生物学的試料におけるＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活の量を比較することを含み、上記ピロロピリミジン化合物の投与前に得られる上記生物学的試料におけるＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性の量に対して、上記ピロロピリミジン化合物の投与後に得られる上記生物学的試料におけるより低いＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性、ならびに任意にＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性は、抑制を示す。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、この方法は、追加的に、上記ピロロピリミジン化合物の投与の前及び後に得られる患者の生物学的試料におけるリン酸化された基質（例えば、ＴＴＫに関して：ホスホ－ＴＴＫ、例えば、ｐ－ＴＴＫ　Ｔ６８６、あるいはリン酸化ボレアリン、ＢｕｂＲ１、Ｃｈｋ２、ｃ－Ａｂｌ、ｐ５３、Ｍｉｐ１またはＴＡＣＣ２；ならびにＣＬＫ２に関して（ホスホ－ＳＲｐ７５、またはリン酸化ＰＰ２Ａ制御サブユニットＢ５６β（ＰＰＰ２Ｒ５Ｂ、Ｂ’β）またはＰＧＣ－１α）の量を比較することを含み、上記ピロロピリミジン化合物の投与前に得られる上記生物学的試料におけるリン酸化基質の量に対して、上記ピロロピリミジン化合物の投与後に得られる上記生物学的試料におけるより少ないリン酸化基質は、抑制を示す。他の実施形態において、この方法は、追加的に、上記ピロロピリミジン化合物の投与の前及び後に得られる患者の生物学的試料におけるホスホ－ＴＴＫ（例えば、ｐ－ＴＴＫ　Ｔ６８６）及びホスホ－ＳＲｐ７５の量を比較することを含み、上記ピロロピリミジン化合物の投与前に得られる上記生物学的試料におけるホスホ－ＴＴＫ（例えば、ｐ－ＴＴＫ　Ｔ６８６）及びホスホ－ＳＲｐ７５の量に対して、上記ピロロピリミジン化合物の投与後に得られる上記生物学的試料におけるより少ないホスホ－ＴＴＫ（例えば、ｐ－ＴＴＫ　Ｔ６８６）及びホスホ－ＳＲｐ７５は、抑制を示す。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、ＴＴＫキナーゼ活性は、約２０ｎＭ以下のIC_{50}で抑制される。別では、ＴＴＫキナーゼ活性は、約０．０１ｎＭ～約２０ｎＭのIC_{50}で抑制される。他では、ＴＴＫキナーゼ活性は、約０．０１ｎＭ～約１００ｎＭのIC_{50}で抑制される。さらに他では、ＴＴＫキナーゼ活性は、約０．０１ｎＭ～約２００ｎＭのIC_{50}で抑制される。なお他では、ＴＴＫキナーゼ活性は、約０．１ｎＭ～約５００ｎＭのIC_{50}で抑制される。いくつかの実施形態において、ＣＬＫ１キナーゼ活性は、約３００ｎＭ以下のIC_{50}で抑制される。いくつかの実施形態において、ＣＬＫ１キナーゼ活性は、約１ｎＭ～約１００ｎＭのIC_{50}で抑制される。他では、ＣＬＫ１キナーゼ活性は、約１ｎＭ～約５００ｎＭのIC_{50}で抑制される。なお他では、ＣＬＫ１キナーゼ活性は、約１ｎＭ～約１０００ｎＭのIC_{50}で抑制される。いくつかの実施形態において、ＣＬＫ２キナーゼ活性は、約１０ｎＭ以下のIC_{50}で抑制される。別では、ＣＬＫ２キナーゼ活性は、約０．０１ｎＭ～約２０ｎＭのIC_{50}で抑制される。他では、ＣＬＫ２キナーゼ活性は、約０．０１ｎＭ～約１００ｎＭのIC_{50}で抑制される。なお他では、ＣＬＫ２キナーゼ活性は、約０．０１ｎＭ～約２００ｎＭのIC_{50}で抑制される。さらに他では、ＣＬＫ２キナーゼ活性は、約０．１ｎＭ～約５００ｎＭのIC_{50}で抑制される。いくつかの実施形態において、では、ＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性は、約１０００ｎＭ以下のIC_{50}で抑制される。別では、ＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性は、約１ｎＭ～約５００ｎＭのIC_{50}で抑制される。他では、ＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性は、約１ｎＭ～

約１０００ｎＭのＩＣ$_{50}$で抑制される。なお他では、ＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性は、約１ｎＭ～約２０００ｎＭのＩＣ$_{50}$で抑制される。さらに他では、ＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性は、約１ｎＭ～約５０００ｎＭのＩＣ$_{50}$で抑制される。

【０１４３】

一実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における完全奏効、部分奏効または安定のＲｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ １．１）の達成方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、カプラン－マイアー法によって決定される、無増悪生存（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ Ｆｒｅｅ Ｓｕｒｖｉｖａｌ）率の増加方法を提供する。

【０１４４】

一実施形態において、本明細書では、本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における進行のＲｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ １．１）の予防または遅延方法を提供する。一実施形態において、進行の予防または遅延は、治療前と比較して、例えば、－３０％～＋２０％の標的病変の全体径の変化によって特徴づけられるか、または達成される。別の実施形態において、標的病変の径の変化は、治療前と比較して、標的病変径の３０％より高い、例えば、５０％より高い全体径の減少である。別では、予防は、治療前と比較して、非標的病変の径の減少または進行の遅延によって特徴づけられるか、または達成される。一実施形態において、予防は、治療前と比較して、標的病変数の減少によって達成されるか、または特徴づけられる。他では、予防は、治療前と比較して、非標的病変の数または品質の減少によって達成されるか、または特徴づけられる。一実施形態において、予防は、治療前と比較して、標的病変の不在または消失によって達成されるか、または特徴づけられる。別では、予防は、治療前と比較して、非標的病変の不在または消失によって達成されるか、または特徴づけられる。別の実施形態において、予防は、治療前と比較して、新規病変の予防によって達成されるか、または特徴づけられる。なお別の実施形態において、予防は、治療前と比較して、がん関連悪液質または痛みの増加などの疾患進行の臨床的兆候または症状の予防によって達成されるか、または特徴づけられる。

【０１４５】

ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、治療前と比較して、患者における標的病変径の減少方法を提供する。

【０１４６】

ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、治療前と比較して、患者における非標的病変径の減少方法を提供する。

【０１４７】

ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、治療前と比較して、患者における標的病変数減少の達成方法を提供する。

【０１４８】

ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、治療前と比較して、患者における非標的病変数減少の達成方法を提供する。

【０１４９】

ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における全標的病変不在の達成方法を提供する。

【０１５０】
ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における全非標的病変不在の達成方法を提供する。
【０１５１】
ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、治療によって、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ １．１）によって決定されるような完全奏効、部分奏効または安定が得られる、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍の治療方法を提供する。
【０１５２】
ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、治療によって、治療前と比較して、標的病変径の減少、非標的病変径の減少ならびに／あるいは新規標的及び／または非標的病変の不在が得られる、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍の治療方法を提供する。
【０１５３】
ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、治療によって、がん関連悪液質または痛みの増加などの臨床的進行の予防または遅延が得られる、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍の治療方法を提供する。
【０１５４】
別の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるようなリンパ腫などの血液がんを有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者の、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ Ｃｒｉｔｅｒｉａ（ＩＷＣ） ｆｏｒ ＮＨＬ（Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ，Ｐｆｉｓｔｎｅｒ Ｂ，Ｊｕｗｅｉｄ，ＭＥ，ｅｔ．ａｌ．Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ：２００７：（２５）５７９－５８６を参照のこと）によって特徴づけられる治療反応の誘導方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるようなリンパ腫などの血液がんを有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ Ｃｒｉｔｅｒｉａ（ＩＷＣ） ｆｏｒ ＮＨＬによって決定される完全寛解、部分寛解または安定の達成方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるようなリンパ腫などの血液がんを有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ Ｃｒｉｔｅｒｉａ（ＩＷＣ） ｆｏｒ ＮＨＬによって決定される全生存期間、無増悪生存期間、無再発生存期間、増殖抑制期間、無病生存期間または無リンパ腫生存期間の増加の達成方法を提供する。
【０１５５】
別の実施形態において、本明細書では、がん、特に多発性骨髄腫を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者の、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｆｏｒｍ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｍｙｅｌｏｍａ（ＩＵＲＣ）（Ｄｕｒｉｅ ＢＧＭ，Ｈａｒｏｕｓｓｅａｕ Ｊ－Ｌ，Ｍｉｇｕｅｌ ＪＳ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ｕｎｉｆｏｒｍ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｙｅｌｏｍａ．Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２００６；（１０）１０：１－７を参照のこと）によって評価される治療反応の誘導方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に多発性骨髄腫を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者におけ

る、International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma（IURC）によって決定される厳格な完全奏効、完全奏効または最良部分奏効の達成方法を提供する。別の実施形態において、本明細書では、がん、特に多発性骨髄腫を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における、全生存期間、無増悪生存期間、無再発生存期間、増殖抑制期間または無病生存期間の増加の達成方法を提供する。

【０１５６】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に多形性膠芽腫（ＧＢＭ）を有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者の、Response Assessment for Neuro－Oncology（RANO） Working Group for GBM（Wen P.，Macdonald，DR.，Reardon，DA.，et al.Updated response assessment criteria for highgrade gliomas：Response assessment in neuro－oncology working group.J.Clin.Oncol.２０１０；２８：１９６３－１９７２）参照のこと）によって評価される治療反応の誘導方法を提供する。一実施形態において、ＲＡＮＯは、ＧＢＭ型の有効性の評価可能な対象と比較して、１日から６カ月の増殖抑制期間の対象の割合を確立するために使用される。

【０１５７】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍または血液がんを有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者における、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG）の改善方法を提供する。

【０１５８】

別の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍または血液がんを有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含む、患者の、Positron Emission Tomography（ＰＥＴ）結果によって評価される治療反応の誘導方法を提供する。ある特定の実施形態において、本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍または血液がんを有する患者に、有効量のピロロピリミジン化合物を投与することを含み、治療によって、例えば、ＰＥＴ撮像によって測定されるように、腫瘍代謝活性の減少が得られる、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍または血液がんの治療方法を提供する。

【０１５９】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、本明細書に記載されるような化合物である。一実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、式（Ｉ）の化合物である。別の実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、表Ａからの化合物である。一実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、分子式$C_{26}H_{24}N_6O_4$を有する、本明細書に示されたピロロピリミジン化合物である。別では、ピロロピリミジン化合物は、分子式$C_{26}H_{26}N_6O_4$を有する、本明細書に示されたピロロピリミジン化合物である。なお別では、ピロロピリミジン化合物は、分子式$C_{26}H_{27}N_5O_4$を有する、本明細書に示されたピロロピリミジン化合物である。なお別では、ピロロピリミジン化合物は、分子式$C_{28}H_{28}N_6O_4$を有する、本明細書に示されたピロロピリミジン化合物である。さらに別では、ピロロピリミジン化合物は、分子式$C_{28}H_{30}N_6O_4$を有する、本明細書に示されたピロロピリミジン化合物である。別の実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、分子式$C_{29}H_{30}N_6O_5$を有する、本明細書に示されたピロロピリミジン化合物である。一実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、４－（（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－ヒドロキシフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物３）である。別では、ピロロピリミジン化合物は、４－（（４－シクロプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－

７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物１５２）である。なお別では、ピロロピリミジンは、４－（（４－イソプロポキシ－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物１２５）である。さらに別では、ピロロピリミジンは、４－（（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物３８）である。別の実施形態において、ピロロピリミジンは、４－（（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルカルバモイル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物７９）である。なお別の実施形態において、ピロロピリミジンは、４－（（４－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０１）である。

【０１６０】

さらに本明細書では、がん、特に本明細書に記載されるような固形腫瘍または血液がんに関して以前に治療を受けた患者、ならびに以前に治療を受けたことがない患者の治療方法を提供する。がんを有する患者は、不均一な臨床症状を有し、そして臨床結果が変動するため、患者に与えられる治療は、患者の予後診断次第で変動してよい。熟練した臨床医は、過度の実験を行わずに、がんを有する個々の患者を治療するために効果的に使用することができる特定の二次薬剤、手術の種類及び非薬剤ベースの標準的治療の種類を容易に決定することが可能であるであろう。

【０１６１】

医薬組成物及び投与経路

ピロロピリミジン化合物は、注射、懸濁液、溶液及び乳液などの従来の調製形態で、非経口的に対象に投与することができる。ピロロピリミジン化合物の静脈用製剤を提供するために使用することができる適切な媒体は、当業者に周知である。例としては、限定されないが、注射用水ＵＳＰ；水性媒体、例えば、限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、ならびに乳酸リンゲル注射液；水混和性媒体、例えば、限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール；ならびに非水性媒体、例えば、限定されないが、コーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、エチルオレエート、イソプロピルミリステート及びベンジルベンゾエートが含まれる。静脈内製剤は、そのような適切な液体媒体によってピロロピリミジン化合物を再構成することによって調製することができる。静脈内製剤の所望の濃度は、適切な体積の液体媒体によって適切な量のピロロピリミジン化合物を再構成することによって得ることができる。静脈内製剤の所望の濃度は、静脈内製剤を必要としている患者への治療有効量のピロロピリミジン化合物を提供し、そして患者におけるピロロピリミジン化合物の治療有効濃度を維持する。治療有効である服用量は、静脈内製剤が患者に送達される速度及び静脈内製剤の濃度次第である。

【０１６２】

医薬組成物におけるピロロピリミジン化合物の有効量は、所望の効果をもたらす濃度であり得；例えば、非経口投与のための単位服用量で、対象の体重１ｋｇあたり約０．００５ｍｇ～対象の体重１ｋｇあたり約１００ｍｇであり得る。

【０１６３】

対象に投与されるピロロピリミジン化合物の服用量は、むしろ広範囲に可変的であり、かつ医療専門家の判断次第であることが可能である。一般に、ピロロピリミジン化合物は、対象の体重１ｋｇあたり約０．００５ｍｇ～対象の体重１ｋｇあたり約１０ｍｇの服用量で、１週間に１回から７回、２週ごとに１回、３週ごとに１回または４週ごとに１回投与することができるが、上記服用量は、対象の年齢、体重及び健康状態ならびに投与の種類次第で適切に変更され得る。一実施形態において、服用量は、対象の体重１ｋｇあたり

約０．０１ｍｇ～対象の体重１ｋｇあたり約５ｍｇ、対象の体重１ｋｇあたり約０．０５ｍｇ～対象の体重１ｋｇあたり約１ｍｇ、対象の体重１ｋｇあたり約０．１ｍｇ～対象の体重１ｋｇあたり約０．７５ｍｇまたは対象の体重１ｋｇあたり約０．２５ｍｇ～対象の体重１ｋｇあたり約０．５ｍｇである。一実施形態において、１週間あたり一服用量が与えられる。他では、１週間あたり２、３または４回、一服用量が与えられる。なお他では、２週間あたり、３週間あたり、または４週間あたり一服用量が与えられる。いかなるケースにおいても、投与されるピロロピリミジン化合物の量は、活性成分の溶解性、使用された製剤及び投与経路などの要因次第である。

【０１６４】

別の実施形態において、本明細書では、約０．３７５ｍｇ／服用量～約７５０ｍｇ／服用量、約０．７５ｍｇ／服用量～約３７５ｍｇ／服用量、約３．７５ｍｇ／服用量～約７５ｍｇ／服用量、約７．５ｍｇ／服用量～約５５ｍｇ／服用量または約１８ｍｇ／服用量～約３７ｍｇ／服用量のピロロピリミジン化合物の、それを必要とする対象への投与を含む、疾患または障害の治療または予防方法が提供される。

【０１６５】

別の実施形態において、本明細書では、約１ｍｇ／服用量～約１２００ｍｇ／服用量、約１０ｍｇ／服用量～約１２００ｍｇ／服用量、約１００ｍｇ／服用量～約１２００ｍｇ／服用量、約４００ｍｇ／服用量～約１２００ｍｇ／服用量、約６００ｍｇ／服用量～約１２００ｍｇ／服用量、約４００ｍｇ／服用量～約８００ｍｇ／服用量または約６００ｍｇ／服用量～約８００ｍｇ／服用量のピロロピリミジン化合物の、それを必要とする対象への投与を含む、疾患または障害の治療または予防方法が提供される。特定の実施形態において、本明細書に開示される方法は、４００ｍｇ／服用量、６００ｍｇ／服用量または８００ｍｇ／服用量のピロロピリミジン化合物の、それを必要とする対象への投与を含む。

【０１６６】

別の実施形態において、本明細書では、約１ｍｇ～２００ｍｇ、約３５ｍｇ～約１４００ｍｇ、約１２５ｍｇ～約１０００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇまたは約５００ｍｇ～約１０００ｍｇのピロロピリミジン化合物を含む単位服用量剤形が提供される。

【０１６７】

特定の実施形態において、本明細書では、約１００ｍｇまたは４００ｍｇのピロロピリミジン化合物を含む単位服用量剤形が提供される。

【０１６８】

別の実施形態において、本明細書では、１ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、５０ｍｇ、７０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１４０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、２８０ｍｇ、３５０ｍｇ、５００ｍｇ、５６０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、１０００ｍｇまたは１４００ｍｇのピロロピリミジン化合物を含む単位服用量剤形が提供される。

【０１６９】

ピロロピリミジン化合物は、１日１回、２回、３回、４回またはそれ以上投与することができる。特定の実施形態において、６００ｍｇ以下の服用量は、１日１回の服用量として投与され、そして６００ｍｇより多い服用量は、全１日服用量の半分に相当する量で１日２回投与される。

【０１７０】

別の実施形態において、本明細書では、有効量のピロロピリミジン化合物及び薬学的に許容できる担体または媒体を含む組成物が提供される。ここで、薬学的に許容できる担体媒体は、賦形剤、希釈剤またはそれらの混合物を含むことができる。一実施形態において、組成物は医薬組成物である。

【０１７１】

組成物は、溶液、非経口溶液及び懸濁液などの形態であることができる。組成物は、単一バイアルまたは都合のよい体積の液体であり得る投与単位において、単一用量または単

一用量の都合のよい分画を含有するように配合されることができる。一実施形態において、溶液は、塩酸塩などの水溶性塩から調製される。一般に、全ての組成物は、製薬化学の周知の方法に従って調製される。

【０１７２】

ピロロピリミジン化合物の効果は、適切な製剤によって遅延または延期することができる。ピロロピリミジン化合物を、それが血清にゆっくりと分散することを可能にする油状または乳化媒体中に溶解または懸濁することによって、非経口製剤を長期間効果があるようにさせることができる。

【実施例】

【０１７３】

以下の実施例は、限定するものではなく、実例として提示される。

【０１７４】

酵素アッセイ

ＣＬＫ１キナーゼアッセイ。蛍光共鳴エネルギー転移ベースのＺ’－ＬＹＴＥ（登録商標）キナーゼアッセイキット－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ　０９（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ，カタログ番号ＰＶ３３２４）を使用して、ＣＬＫ１キナーゼ活性の抑制に関するＩＣ$_{50}$値を決定した。５０ｍＭの４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）（ｐＨ７．５）、０．０１％のＢｒｉｊ－３５、１０ｍＭの塩化マグネシウム（ＭｇＣｌ$_2$）、１ｍＭのエチレングリコール四酢酸（ＥＧＴＡ）緩衝剤中のＣＬＫ１酵素（１６．２～１２８ｎｇ）、２５μＭのアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）、２μＭのＺ’－Ｌｙｔｅ（登録商標）Ｓｅｒ／Ｔｈｒ　９ペプチド基質を含有する、ウェルあたり１０μｌの反応体積を有する３８４ウェルプレートにおいて、試験化合物の連続的な３倍希釈を行って、反応を実行した。１時間のインキュベーション後、５μＬの開発試薬Ａ（１：２５６希釈）を添加し、そして蛍光比を算出した。用量反応曲線は、ＩＤＢＳからのＸＬｆｉｔを使用して、シグモイド用量反応モデルに適合させた。ＩＣ$_{50}$値は、５０％の残存酵素活性が得られる化合物の濃度として決定した。ある特定のピロロピリミジン化合物に対する結果を表Ｂ及びＣに示す。

【０１７５】

ＣＬＫ２キナーゼアッセイ。蛍光共鳴エネルギー転移ベースのＺ’－ＬＹＴＥ（登録商標）キナーゼアッセイキット－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ　６ペプチド（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ，カタログ番号ＰＶ３１７９）を使用して、ＣＬＫ２キナーゼ活性の抑制に関するＩＣ$_{50}$値を決定した。５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、０．０１％のＢｒｉｊ－３５、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、１ｍＭのＥＧＴＡ緩衝剤中のＣＬＫ２酵素（０．９７～１１．５ｎｇの範囲）、２５μＭのＡＴＰ、２μＭのＺ’－Ｌｙｔｅ（登録商標）Ｓｅｒ／Ｔｈｒ　６ペプチド基質を含有する、ウェルあたり１０μｌの反応体積を有する３８４ウェルプレートにおいて、試験化合物の連続的な３倍希釈を行って、反応を実行した。１時間のインキュベーション後、５μＬの開発試薬Ａ（１：２０４８希釈）を添加し、そして蛍光比を算出した。用量反応曲線は、ＩＤＢＳからのＸＬｆｉｔを使用して、シグモイド用量反応モデルに適合させた。ＩＣ$_{50}$値は、５０％の残存酵素活性が得られる化合物の濃度として決定した。ある特定のピロロピリミジン化合物に対する結果を表Ｂ及びＣに示す。

【０１７６】

ＴＴＫキナーゼアッセイ。ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ　Ｋｉｎａｓｅ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ａｓｓａｙ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡカタログ番号）を使用して、ＴＴＫキナーゼ活性の抑制に関するＩＣ$_{50}$値を決定した。５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、０．０１％のＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、１ｍＭのＥＧＴＡ緩衝剤中の５ｎＭのＴＴＫ酵素、３０ｎＭのＴｒａｃｅｒ　２３６（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＰＶ５５９２）及び２ｎＭのＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ－抗－ＧＳＴ抗体を含有する、ウェルあたり１６μｌの反応体積を有する３８４ウェルプレートにおいて、試験化合物の連続的な３倍希釈を行って、反応を実行した。反応

を室温で１時間インキュベーションし、次いで蛍光プレートリーダーにおいて読み取った（励起３４０ｎｍ，Ｋｉｎａｓｅ　Ｔｒａｃｅｒ　２３６　発光：６６５ｎｍ，ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）Ｅｕ－抗－Ｔａｇ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ：発光６１５ｎｍ）。供与体シグナル（６１５ｎｍ）の強度によって割られた受容体シグナル（６６５ｎｍ）の強度として、ＴＲ－ＦＲＥＴ比を算出した。用量反応曲線は、ＩＤＢＳからのＸＬｆｉｔを使用して、シグモイド用量反応モデルに適合させた。IC_{50}値は、５０％の置換されたＴｒａｃｅｒ　２３６（ＡＴＰ競合阻害剤）が得られる化合物の濃度として決定した。ある特定のピロロピリミジン化合物に対する結果を表Ｂ及びＣに示す。

【０１７７】

ＣＡＭＫＫ２キナーゼアッセイ。ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ　Ｋｉｎａｓｅ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ａｓｓａｙ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）を使用して、ＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性の抑制に関するIC_{50}値を決定した。５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、０．０１％のＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭのＭｇＣｌ２、１ｍＭのＥＧＴＡ緩衝剤中の５ｎＭのＣＡＭＫＫ２酵素、１０ｎＭのＫｉｎａｓｅ　Ｔｒａｃｅｒ　２３６及び２ｎＭのＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）Ｅｕ－抗－ＧＳＴ抗体を含有する、ウェルあたり１６μｌの反応体積を有する３８４ウェルプレートにおいて、試験化合物の連続的な３倍希釈を行って、反応を実行した。反応を室温で１時間インキュベーションし、次いで蛍光プレートリーダーにおいて読み取った（励起３４０ｎｍ，Ｋｉｎａｓｅ　Ｔｒａｃｅｒ　２３６　発光：６６５ｎｍ，ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）Ｅｕ－抗－Ｔａｇ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ：発光６１５ｎｍ）。供与体シグナル（６１５ｎｍ）の強度によって割られた受容体シグナル（６６５ｎｍ）の強度として、ＴＲ－ＦＲＥＴ比を算出した。用量反応曲線は、ＩＤＢＳからのＸＬｆｉｔを使用して、シグモイド用量反応モデルに適合させた。IC_{50}値は、５０％の置換されたＴｒａｃｅｒ　２３６（ＡＴＰ競合阻害剤）が得られる化合物の濃度として決定した。

【０１７８】

別のＣＡＭＫＫ２キナーゼアッセイ。ＣＡＭＫＫ２酵素を、反応緩衝剤；２０ｍＭの４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ＨＥＰＥＳ）、１０ｍＭの塩化マグネシウム（$MgCl_2$）、１ｍＭのエチレングリコール四酢酸（ＥＧＴＡ）、０．０２％のＢｒｉｊ３５、０．０２ｍｇ／ｍｌのウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、０．１ｍＭのオルトバナジン酸ナトリウム、２ｍＭのジチオトレイトール（ＤＴＴ）、１％のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（ｐＨ７．５）中の１μＭのCa^{2+}－カルモジュリン及び１０μＭのＭｙｌｅｉｎ　Ｂａｓｉｃ　Ｐｒｏｔｅｉｎ（ＭＢＰ）基質と混合した。化合物を反応物に送達した２０分後、１０μＭの最終濃度までＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ）及び^{33}P　ＡＴＰ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）の混合物を添加した。反応を２５℃で１２０分間実行した後、Ｐ８１イオン交換ろ紙（Ｗｈａｔｍａｎ）上へ反応物のスポッティングを行った。０．７５％リン酸中でのろ紙の広範囲洗浄によって、未結合のホスフェートが除去された。不活性酵素を含有する対照反応から誘導されたバックグラウンドを差し引いた後、キナーゼ活性データは、ＤＭＳＯ媒体反応と比較された試験試料中の残存キナーゼ活性の百分率として表された。IC_{50}値及び曲線は、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を使用して得られた。ある特定のピロロピリミジン化合物に対する結果を表Ｃに示す。

【０１７９】

表Ｂ。ピロロピリミジン化合物によるＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２キナーゼ活性の抑制（３μＭにおける％抑制

【表７】

化合物番号	TTK （%抑制）	CLK1 （%抑制）	CLK2 （%抑制）
3		91	104
11		95	94
16		92	90
17		97	98
38		99	98
58		96	103
64		68	99
79		97	97
89		101	100
90		101	101
98		103	104
101		95	98
118	102	98	98
132		92	98
133		104	101
134		101	100
139		104	99
140		97	103
145		96	97
146		103	100
148		99	106
150		99	111
152		99	100
157		95	105
160		98	108
162		100	106
163		100	102
169		100	105
171		97	102
184		101	98
185		98	106
191		100	99
192	102	101	103
193		100	99
197		100	103

化合物番号	TTK（%抑制）	CLK1（%抑制）	CLK2（%抑制）
198		93	100
201		100	103
202		99	99
203		98	99
204		98	99
205		99	103
206		92	97
207		99	99
213		99	100
214		97	100
216		99	99
237		93	100
296		101	104
300		100	100
304		53	101
307		99	103
334		95	104
339	100	63	98
340	105	100	99
349	95	101	102
371		100	100
377		99	100
384	102	57	88
392	99	106	99
421		99	101
422		94	99
423		99	100
426	98	101	101
429	101	96	101
435	100	100	101

【０１８０】

表Ｃ。ピロロピリミジン化合物によるＴＴＫ、ＣＬＫ１、ＣＬＫ２及びＣＡＭＫＫ２キナーゼ活性の抑制

【表８】

化合物番号	TTK（IC_{50}、μM）	CLK1（IC_{50}、μM）	CLK2（IC_{50}、μM）	CAMKK2（IC_{50}、μM）
3		1.435624	0.05389	
11		0.298738	0.034896	
16		0.225404	0.025999	
17		0.082369	0.00433	
38	0.014	0.267	0.008168	0.728
55	0.013312			
67	0.016027			
79	0.002379	0.058587	0.001911	0.034
89	<1.5e-003	0.041473	0.004557	
90	0.001675	0.12394	0.003497	
101	0.002128	0.099779	0.003377	0.501
118	0.005136		0.002294	
132	0.004116	0.225986	0.029057	
134	0.001678	0.130033	0.00227	
145	0.002451	0.219809	0.040123	
146	0.002121			
152	0.00296			
171	0.001471	0.082812	0.002317	
191	0.003653	0.172406	0.009409	
237	0.008062	0.237221	0.010372	
300	0.004536			
304	0.00235			
334	0.001418			
339	0.007004	0.526142	0.005915	
349	0.001145	0.059278	0.001429	
421		0.084639	0.002095	
422	0.011578	0.504877	0.012494	
423	0.001904	0.097765	0.003294	

【０１８１】

結論。表Ｂ及びＣは、本明細書に記載されるピロロピリミジン化合物が、ＴＴＫ、ＣＬＫ１及びＣＬＫ２のキナーゼ活性を抑制することを示す。いくつかの実施形態において、ピロロピリミジン化合物は、ＣＡＭＫＫ２のキナーゼ活性も抑制する。

【０１８２】

細胞アッセイ

乳がん細胞株成長抑制。研究で使用された４９の乳がん細胞株を表１に示す。ルミナル及び基底サブタイプ分類体系は、内部で実証された公開情報に基づくものであった。それぞれの細胞株のエストロゲン受容体（ＥＲ）、プロゲステロン受容体（ＰＲ）及びヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ２）状態は、内部で実証された公開情報に基づくものであった。

【０１８３】
表１：乳がん細胞株
【表９】

細胞株	サブタイプ１	サブタイプ２	販売元	培地
AU565	ルミナル	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS

細胞株	サブタイプ１	サブタイプ２	販売元	培地
BT-20	基底	TN	ATCC	DMEM+10% FBS
BT-474	ルミナル	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS
BT-483	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	RPMI+10% FBS
BT-549	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
CAL-120	基底	TN	DSMZ	DMEM+10% FBS
CAL-148	ルミナル	TN	DSMZ	DMEM+10% FBS
CAL-51	基底	TN	DSMZ	DMEM+10% FBS
CAL-85-1	基底	TN	DSMZ	DMEM+10% FBS
CAMA-1	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	DMEM+10% FBS
DU4475	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
EFM-19	ルミナル	ER+/PR+	DSMZ	RPMI+10% FBS
EFM-192A	ルミナル	Her2+	DSMZ	RPMI+10% FBS
EVSA-T	ルミナル	ER+/PR+	DSMZ	DMEM+10% FBS
HCC1143	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1187	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1419	ルミナル	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1428	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1500	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1569	基底	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1806	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1937	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC1954	基底	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC202	ルミナル	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC38	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC70	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
HCC2157	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
HDQ-P1	基底	TN	DSMZ	DMEM+10% FBS
HS578T	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
JIMT-1	基底	Her2+	DSMZ	DMEM+10% FBS
KPL-1	ルミナル	ER+/PR+	DSMZ	DMEM+10% FBS
MB157	基底	TN	ATCC	DMEM+10% FBS
MCF7	ルミナル	ER+/PR+	NCI	RPMI+10% FBS
MCF10A	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
MCF12A	基底	TN	ATCC	DMEM+10% FBS
MDA-MB-134-VI	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	DMEM+10% FBS
MDA-MB-157	基底	TN	ATCC	DMEM+10% FBS
MDA-MB-175-VII	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	RPMI+10% FBS
MDA-MB-231	基底	TN	ATCC	RPMI+10% FBS
MDA-MB-361	ルミナル	Her2+	ATCC	DMEM+10% FBS

細胞株	サブタイプ１	サブタイプ２	販売元	培地
MDA-MB-415	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	DMEM+10% FBS
MDA-MB-436	基底	TN	ATCC	DMEM+10% FBS
MDA-MB-453	ルミナル	Her2+	ATCC	DMEM+10% FBS
MDA-MB-468	基底	TN	ATCC	DMEM+10% FBS
MFM-223	ルミナル	ER+/PR+	DSMZ	DMEM+10% FBS
MT-3	基底	TN	DSMZ	RPMI+10% FBS
SK-BR-3	ルミナル	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS
T47D	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	RPMI+10% FBS
UACC-812	ルミナル	Her2+	ATCC	DMEM+10% FBS
UACC-893	ルミナル	Her2+	ATCC	DMEM+10% FBS
ZR-75-1	ルミナル	ER+/PR+	ATCC	RPMI+10% FBS
ZR-75-30	ルミナル	Her2+	ATCC	RPMI+10% FBS

ＡＴＣＣ＝Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ；ＤＭＥＭ＝ダルベッコ変法イーグル培地；ＤＳＭＺ＝Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ｓａｍｍｌｕｎｇ ｖｏｎ．Ｍｉｋｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ；ＥＲ＝エストロゲン受容体；ＦＢＳ＝ウシ胎児血清；ＨＥＲ２＝ヒト上皮成長因子受容体２；ＮＣＩ＝Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ；ＰＲ＝プロゲステロン受容体；ＴＮ＝トリプルネガティブ乳がん：ＥＲ－、ＰＲ－及びＨＥＲ２－。

【０１８４】

実験手順。全ての乳がん細胞株を、表１に示される培地で維持し、試験した。各細胞株の播種密度は、３８４ウェルプレートにおけるアッセイリニアリティを保証するために最適化した。増加濃度の化合物を、空の３８４ウェルプレート中に音響ディスペンサー（ＥＤＣ ＡＴＳ－１００）によってスポットした。化合物は、プレート内の二重反復試験において１０ポイントの段階希釈様式（３倍希釈）でスポットした。ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）濃度は、０．１％ＤＭＳＯの最終アッセイ濃度のために一定に保持した。プレートは、異なる細胞株および試験期間に対しての使用のために複製された。化合物プレート複製の後、全てのプレートを密閉し（Ａｇｉｌｅｎｔ ＴｈｅｒｍｏＬｏｃ）、そして最大１カ月間－２０℃で貯蔵した。試験の準備ができた時、プレートを冷凍庫から取り出し、解凍し、そして試験細胞の添加の直前に開放した。試験の前に、十分な量の出発材料を提供するために、細胞を培養フラスコ中で成長及び増殖させた。次いで、細胞をそれらの所望の密度まで希釈し、そして化合物をスポットした３８４ウェルプレートに直接添加した。細胞を、３７℃／５％CO_2において９６時間成長させた。セットアップ時（t_0）、初期細胞数を生存率アッセイ（Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ）によって評価し、そして発光に関して読み取った。９６時間後、化合物によって処置された細胞の生存率を、Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏによって評価し、そして発光に関して読み取った。

【０１８５】

細胞株は、少なくとも２つの独立した試験に関するピロロピリミジン化合物による成長抑制に関して分析された。全４９の細胞株を完了するためのアッセイ期間を通じて相当する化合物反応を保証するために、対照細胞株（Ａ５４９）がそれぞれのアッセイに含まれた。全データは標準化されて、そしてＤＭＳＯ処理対照細胞の百分比として表された。次いで、結果をIC_{50}として表した（表２）。加えて、GI_{50}を算出した（表３）。

【０１８６】

全ての統計的分析は、Ｒソフトウェア（Ｒ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｃｏｒｅ Ｔｅａｍ，２００９）を使用して実行された。

【０１８７】

抑制濃度の決定及び成長抑制（IC_{50}及びGI_{50}）。IC_{50}は、Ｙ＝ＤＭＳＯ対照の５０％である時の化合物の濃度である。GI_{50}は、Ｙ＝（ＹＭａｘ＋Ｙｔ$_0$）／２である時の化合物の濃度である。全ての成長抑制曲線は、Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｂａｓｅ　ＸＥ（ＩＤＢＳ）を使用して処理および評価された。

【０１８８】

表２。成長抑制IC_{50}（μＭ）

【表１０】

細胞株	化合物 79	化合物 101	化合物 125	化合物 38	化合物 152	化合物 3
AU565	0.019	0.213	0.021	0.038	0.047	1.099
BT-20	0.053	0.897	0.044	0.049	0.094	0.608
BT-474	0.358	10.000	0.595	10.000	5.423	16.345
BT-483	10.000	10.000	3.402	10.000	10.000	10.000
BT-549	0.013	0.292	0.066	0.051	0.079	0.180
CAL-120	0.592	10.000	0.272	10.000	4.638	10.000
CAL-148	0.003	0.074	0.168	0.065	0.069	
CAL-51	0.001	0.069	0.010	0.010	0.018	0.009
CAL-85-1	0.029	0.423	0.093	0.052	0.087	0.076
CAMA-1	10.000	10.000	0.763	10.000	10.000	10.706
DU4475	0.087	0.248	0.246	2.253	0.244	0.560
EFM-19	0.083	0.263	0.181	0.196	0.221	0.730
EFM-192A	2.085	10.000	1.279	10.000	5.042	10.000
EVSA-T	0.311	9.438	0.206	10.000	1.720	
HCC1143	0.308	0.685	0.481	0.579	0.711	17.483
HCC1187	0.002	0.119	0.031	0.042	0.066	0.881
HCC1419	10.000	10.000	2.511	10.000	10.000	
HCC1428	0.523	8.149	0.472	10.000	0.945	4.967
HCC1500	10.000	10.000	2.279	10.000	10.000	13.857
HCC1569	0.170	0.327	0.408	0.288	1.037	5.434
HCC1806	0.001	0.062	0.011	0.009	0.022	
HCC1937	0.695	10.000	0.311	10.000	5.646	10.000
HCC1954	0.016	0.258	0.068	0.039	0.102	0.482
HCC202	0.216	2.104	0.190	3.072	0.462	15.961
HCC2157						0.120
HCC38	0.001	0.052	0.012	0.011	0.021	0.047
HCC70	0.047	6.705	0.268	1.300	1.023	1.950

細胞株	化合物 79	化合物 101	化合物 125	化合物 38	化合物 152	化合物 3
HDQ-P1	0.128	1.775	0.083	0.326	0.204	
HS578T	0.012	0.221	0.041	0.052	0.059	0.183
JIMT-1	5.336	9.074	0.165	0.111	0.215	
KPL-1	0.429	6.464	0.064	5.202	0.318	0.693
MB157	0.351	9.404	0.419	10.000	5.318	
MCF10A						17.449
MCF12A						3.151
MCF7	0.002	0.079	0.012	0.012	0.025	0.170
MDA-MB-134-VI	10.000	10.000	3.168	10.000	10.000	1.386
MDA-MB-157	1.636	10.000	0.631	6.290	10.000	0.695
MDA-MB-175-VII	10.000	10.000	2.843	10.000	10.000	8.497
MDA-MB-231	0.004	0.135	0.031	0.024	0.054	0.038
MDA-MB-361	2.830	10.000	1.472	10.000	10.000	18.751
MDA-MB-415	10.000	10.000	5.512	10.000	10.000	13.454
MDA-MB-436	1.108	4.194	0.510	7.821	0.718	2.100
MDA-MB-453	0.316	10.000	0.668	10.000	0.443	2.788
MDA-MB-468	0.001	0.096	0.024	0.027	0.057	0.032
MFM-223	0.355	0.984	0.172	1.879	0.429	
MT-3	10.000	10.000	8.500	10.000	10.000	
SK-BR-3	0.323	0.570	0.272	0.578	0.417	3.688
T47D	0.419	10.000	0.336	1.651	0.715	0.418
UACC-812	4.375	8.030	0.296	10.000	0.888	1.794
UACC-893	10.000	10.000	0.787	10.000	1.833	
ZR-75-1	10.000	10.000	3.314	10.000	10.000	6.386
ZR-75-30	1.268	3.413	0.715	10.000	1.576	30.000

【０１８９】

表３．成長抑制GI_{50}（μＭ）

【表１１】

細胞株	化合物79	化合物101	化合物125	化合物38	化合物152	化合物3
AU565	0.005	0.100	0.016	0.011	0.024	0.426
BT-20	0.019	0.553	0.028	0.028	0.057	0.289
BT-474	0.106	7.373	10.000	0.202	0.645	6.016
BT-483	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.704
BT-549	0.006	0.166	0.034	0.043	0.055	0.085
CAL-120	0.521	10.000	10.000	0.245	3.462	10.000
CAL-148	0.002	0.048	0.047	0.060	0.052	
CAL-51	0.001	0.059	0.009	0.009	0.016	0.008
CAL-85-1	0.014	0.218	0.029	0.061	0.055	0.025
CAMA-1	1.066	0.628	0.590	0.261	0.308	4.895
DU4475	0.004	0.046	0.038	0.058	0.059	0.082

細胞株	化合物 79	化合物 101	化合物 125	化合物 38	化合物 152	化合物 3
EFM-19	0.006	0.051	0.035	0.047	0.065	0.067
EFM-192A	0.309	0.451	0.294	0.424	0.411	10.000
EVSA-T	0.121	6.665	6.000	0.130	0.557	
HCC1143	0.093	0.325	0.215	0.275	0.374	0.286
HCC1187	0.002	0.083	0.027	0.021	0.044	0.470
HCC1419	1.684	6.162	10.000	1.008	1.491	
HCC1428	0.215	0.516	0.326	0.206	0.288	1.086
HCC1500	0.058	0.090	0.103	0.112	0.103	0.053
HCC1569	0.036	0.116	0.088	0.140	0.102	0.073
HCC1806	0.001	0.057	0.008	0.010	0.020	
HCC1937	0.245	8.128	6.376	0.161	0.426	7.460
HCC1954	0.007	0.159	0.027	0.041	0.061	0.131
HCC202	0.009	0.052	0.028	0.018	0.044	15.026
HCC2157						0.024
HCC38	0.001	0.040	0.009	0.010	0.017	0.017
HCC70	0.005	0.128	0.047	0.080	0.086	0.442
HDQ-P1	0.037	0.890	0.106	0.046	0.108	
HS578T	0.010	0.203	0.047	0.038	0.055	0.104
JIMT-1	2.098	2.498	0.061	0.116	0.154	
KPL-1	0.136	2.884	0.126	0.034	0.108	0.245
MCF10A						0.426
MCF12A						0.486
MB157	0.026	0.425	0.116	0.067	0.123	
MCF7	0.001	0.070	0.011	0.010	0.021	0.124
MDA-MB-134-VI	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.874
MDA-MB-157	0.018	5.117	0.114	0.176	0.110	0.225
MDA-MB-175-VII	0.700	0.534	5.285	0.523	1.087	0.400
MDA-MB-231	0.003	0.104	0.019	0.022	0.041	0.022
MDA-MB-361	0.043	0.110	0.091	0.231	0.143	5.481
MDA-MB-415	10.000	9.995	10.000	0.441	10.000	11.707
MDA-MB-436	0.433	1.020	0.999	0.289	0.327	1.382
MDA-MB-453	0.212	5.387	10.000	0.475	0.390	0.799
MDA-MB-468	0.001	0.083	0.023	0.020	0.049	0.027
MFM-223	0.009	0.050	0.043	0.035	0.058	
MT-3	1.093	1.117	5.757	1.659	10.000	
SK-BR-3	0.051	0.102	0.081	0.082	0.124	1.181
T47D	0.040	0.386	0.081	0.106	0.140	0.162
UACC-812	0.369	0.748	0.319	0.110	0.201	0.842
UACC-893	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	

細胞株	化合物79	化合物101	化合物125	化合物38	化合物152	化合物3
ZR-75-1	0.002	0.039	0.032	0.050	0.062	1.136
ZR-75-30	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11.619

n/a: 非適用

【０１９０】

結論。表２及び３から見られるように、IC_{50}及びGI_{50}によって測定されるように、ピロロピリミジン化合物が乳がん細胞株の成長を抑制した。細胞増殖抑制は、ＴＮＢＣ、ならびにＥＲ＋／ＰＲ＋及びＨｅｒ２＋において、様々な程度まで示された。

【０１９１】

非小細胞肺がん細胞株成長抑制。１６の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）細胞株をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから購入し、そして９０％のＲＰＭＩ１６４０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）及び１０％のウシ胎児血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ）からなる成長培地において維持した。全ての細胞を９５％空気及び５％CO_2において３７℃で培養した。細胞は、１００μＬの成長培地中、９６ウェルプレート中でウェルあたり各細胞株の最適密度（表５参照）においてプレートされた。一晩培養後、化合物原液（３０ｍＭ）をＤＭＳＯ中で連続的に希釈し、さらに成長培地において希釈し、そして１１μＬの体積で１０倍濃縮溶液として各ウェルに添加し、混合し、そして細胞でインキュベーションされた。化合物媒体（ＤＭＳＯ）は、全てのウェルにおいて０．２％の最終濃度で維持された。７２時間後、１００μＬのＣｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ溶液（Ｐｒｏｍｅｇａ）を、９６ウェルプレートのそれぞれに添加した。プレートを２分間振盪機上に置いた。１０分のインキュベーション後、発光シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎ ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ ｒｅａｄｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）によって検出した。IC_{50}値は、発光シグナルのレベルがシグナル窓範囲の５０％まで減少した化合物の濃度として算出した。表４は、化合物３の結果を示す。化合物は、このアッセイにおいて、０．０１～３０μＭの範囲のIC_{50}値を示すか、または示すであろう。

【０１９２】

表４．成長抑制IC_{50}値及び成長条件

【表１２】

細胞株	プレーティング密度	平均 IC_{50}（μM）	SD
H1734	16000	0.91	0.59
H1838	12000	16.11	19.65
H2228	20000	1.58	0.41
H441	16000	2.10	0.32
H1437	12000	0.39	0.33
Hop62	2800	0.05	N/A
H1650	8000	0.62	0.02
HOP92	6000	1.27	0.62
H520	32000	1.45	0.18
H1299	2800	0.36	0.34
H2291	16000	16.29	19.39
H1563	6000	1.77	0.09
SK-LU-1	5000	0.83	0.10
SW1573	5000	0.96	0.23
A549	2500	0.05	0.04
H460	1500	0.04	0.01

【０１９３】

結論。ピロロピリミジン化合物は、表４に示されるように、プロファイルされた非小細胞肺がん細胞（ＮＳＣＬＣ）のパネルにおいて、効力がある成長抑制を実証した。大多数のＮＳＣＬＣ系（１６のうち１４）は、２μＭ以下のＩＣ$_{50}$値で、ピロロピリミジン化合物（例えば、化合物３）による成長抑制に感応性である。

【０１９４】

多重細胞毒性アッセイ。細胞を、３７℃において５％CO_2の湿潤雰囲気中、ＲＰＭＩ１６４０、１０％のＦＢＳ、２ｍＭのＬ－アラニル－Ｌ－グルタミン、１ｍＭのピルビン酸ナトリウムまたは特別な培地中で成長させた。細胞を、３８４ウェルプレート中に播種し、そして３７℃において５％CO_2の湿潤雰囲気中、インキュベーションした。細胞播種の２４時間後、化合物を添加した。同時に、時間ゼロの未処理細胞プレートを作成した。７２時間のインキュベーション期間後、細胞を固定し、そして核、アポトーシス性細胞及び有糸分裂細胞の視覚化を可能にするために、蛍光標識抗体及び核染料によって染色した。アポトーシス性細胞は、抗活性カスパーゼ－３抗体を使用して検出した。有糸分裂細胞は、抗ホスホ－ヒストン－３抗体を使用して検出した。化合物は、３．１６倍で連続的に希釈し、そして最高試験濃度の１０μＭから０．１％ＤＭＳＯの最終アッセイ濃度における１０以上の濃度で分析された。ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ ＩＮ Ｃｅｌｌ Ａｎａｌｙｚｅｒ １０００を使用して、自動化蛍光顕微鏡法を実行し、そして画像を４倍対物レンズを用いて収集した。

【０１９５】

データ分析。ＩｎＣｅｌｌ Ａｎａｌｙｚｅｒ １０００ ３．２を使用して１２ビットのｔｉｆｆ画像を獲得し、そしてＤｅｖｅｌｏｐｅｒ Ｔｏｏｌｂｏｘ １．６ソフトウェアを用いて分析した。細胞増殖は、組み込まれた核染料の信号強度によって測定された。化合物３８に対する結果を表６に示す。細胞増殖アッセイアウトプットは、相対的細胞数と呼ばれる。細胞増殖エンドポイントを決定するために、細胞増殖データアウトプットを次式を使用して対照の百分比（ＰＯＣ）に変換する：

ＰＯＣ＝相対的細胞数（化合物ウェル）／相対的細胞数（培地ウェル）×１００

【０１９６】
相対的細胞数ＩＣ$_{50}$は、ＤＭＳＯ対照と比較して、最大の可能な反応の５０％の試験化合物濃度である。ＧＩ$_{50}$は、観察された成長を半分まで減少するために必要とされる濃度である。これは、未処理細胞の成長及びウェルに播種された細胞数（時間ゼロ値）の間の中間レベルまで成長を抑制する濃度である。ＩＣ$_{50}$値は、シグモイド４ポイント、４パラメーターＯｎｅ－Ｓｉｔｅ服用量反応モデルにデータを適合するための非線形回帰を使用して算出した。
ｙ（ｆｉｔ）＝Ａ＋［（Ｂ－Ａ）／（１＋（（Ｃ／ｘ）＾Ｄ））］
【０１９７】
活性化カスパーゼ－３マーカーは、早期から後期段階のアポトーシスからの細胞に標識を付ける。アウトプットは、各ウェルにおける相対的細胞数に標準化された培地背景以上のアポトーシス性細胞の倍増加として示される。カスパーゼ－３シグナル（Ｃａｌ＿Ｘ５）の５倍誘導を引き起こす試験化合物の濃度は、有意なアポトーシス誘導を示す。ＤＭＳＯ対照と比較して、化合物によるカスパーゼ３の最大誘導は、マックス＿フォールド＿チェンジ（Ｍａｘ＿Ｆｏｌｄ＿Ｃｈａｎｇｅ）として報告される。
【０１９８】
表５．細胞株

【表１３】

細胞株	腫瘍種類	サブタイプ	分類
5637	膀胱		
639-V	膀胱		
647-V	膀胱		
BFTC-905	膀胱		
HT1197	膀胱		
HT1376	膀胱		
J82	膀胱		
SCaBER	膀胱		
T24	膀胱		
TCCSUP	膀胱		
UM-UC-3	膀胱		
AU565	乳房	ルミナル	ルミナル
BT-20	乳房	基底	基底
BT-474	乳房	ルミナル	ルミナル
BT-549	乳房	基底	基底
CAMA-1	乳房	ルミナル	ルミナル
EFM-19	乳房	ルミナル	ルミナル
HS578T	乳房	基底	基底
KPL-1	乳房	ルミナル	ルミナル
MCF7	乳房	ルミナル	ルミナル
MDA-MB-231	乳房	基底	基底
MDA-MB-436	乳房	基底	基底
MDA-MB-453	乳房	ルミナル	ルミナル
MDA-MB-468	乳房	基底	基底
MT-3	乳房	基底	基底
SK-BR-3	乳房	ルミナル	ルミナル
T47D	乳房	ルミナル	ルミナル
A172	CNS	膠芽腫	膠芽腫
BE(2)C	CNS		
CCF-STTG1	CNS	びまん性星細胞腫	びまん性星細胞腫
CHP-212	CNS		
D-283MED	CNS		
Daoy	CNS	髄芽腫	髄芽腫
DBTRG-05MG	CNS	膠芽腫	膠芽腫
DK-MG	CNS	膠芽腫	膠芽腫

細胞株	腫瘍種類	サブタイプ	分類
H4	CNS	神経膠腫	神経膠腫
MC-IXC	CNS		
SK-N-AS	CNS		
SK-N-DZ	CNS		
SK-N-FI	CNS		
SNB-19	CNS	膠芽腫	膠芽腫
SW1088	CNS	びまん性星細胞腫	びまん性星細胞腫
SW1783	CNS	びまん性星細胞腫	びまん性星細胞腫
T98G	CNS	膠芽腫	膠芽腫
U-138MG	CNS	膠芽腫	膠芽腫
U-87-MG	CNS	びまん性星細胞腫	びまん性星細胞腫
COLO-201	結腸	大腸	
COLO-205	結腸	大腸	
COLO-320DM	結腸	大腸	
COLO-320-HSR	結腸	大腸	
DLD-1	結腸	大腸	
HCT-116	結腸	大腸	
HCT-15	結腸	大腸	
HCT-8	結腸	大腸	
HT29	結腸	大腸	
LS-1034	結腸	大腸	
LS-174T	結腸	大腸	
NCI-H508	結腸	大腸	
NCI-H747	結腸	大腸	
RKO	結腸	大腸	
RKO-AS45-1	結腸	大腸	
RKO-E6	結腸	大腸	
SW1417	結腸	大腸	
SW403	結腸	大腸	
SW48	結腸	大腸	
SW480	結腸	大腸	
SW620	結腸	大腸	
SW837	結腸	大腸	
SW948	結腸	大腸	
WiDr	結腸	大腸	
AGS	結腸/ GI	胃	
HS746T	結腸/ GI	胃	
KATOIII	結腸/ GI	胃	
OE19	結腸/ GI	食道	
SNU-1	結腸/ GI	胃	

細胞株	腫瘍種類	サブタイプ	分類
SNU-16	結腸/ GI	胃	
SNU-5	結腸/ GI	胃	
SW1463	結腸	直腸	
BHT-101	内分泌	甲状腺	
CAL-62	内分泌	甲状腺	
CGTH-W-1	内分泌	甲状腺	
NCI-H295	内分泌	副腎皮質	
SW13	内分泌	副腎	
SW579	内分泌	甲状腺	
Y79	眼	網膜芽細胞腫	
AN3 CA	女性尿生殖器	子宮	
BeWo	女性尿生殖器	胎盤	
C-33-A	女性尿生殖器	頸部	
C4-1	女性尿生殖器	頸部	
C4-2	女性尿生殖器	頸部	
Caov-3	女性尿生殖器	卵巣	
DoTc2-4510	女性尿生殖器	頸部	
ES-2	女性尿生殖器	卵巣	
HEC-1-A	女性尿生殖器	子宮	
HeLa	女性尿生殖器	頸部	
HT3	女性尿生殖器	頸部	
JAR	女性尿生殖器	胎盤	
JEG-3	女性尿生殖器	胎盤	
KLE	女性尿生殖器	子宮	
Ovcar-3	女性尿生殖器	卵巣	
RL95-2	女性尿生殖器	子宮	
SiHa	女性尿生殖器	頸部	
SK-OV-3	女性尿生殖器	卵巣	
SW954	女性尿生殖器	外陰部	
SW962	女性尿生殖器	外陰部	
CAL-27	頭頸部	舌	
Detroit562	頭頸部	咽頭	
FADU	頭頸部	咽頭	
OE21	頭頸部		
OE33	頭頸部	食道	
SCC-25	頭頸部	舌	
SCC-4	頭頸部	舌	
SCC-9	頭頸部	舌	
L428	ホジキンリンパ腫		

細胞株	腫瘍種類	サブタイプ	分類
RPMI-6666	ホジキンリンパ腫		
769-P	腎臓		
786-0	腎臓		
A498	腎臓		
ACHN	腎臓		
CAKI-1	腎臓		
CAKI-2	腎臓		
G-401	腎臓		
G-402	腎臓		
SK-NEP-1	腎臓		
ARH-77	骨髄腫	形質細胞	
BV-173	白血病	CML	
CCRF-CEM	白血病	骨髄単芽球性	T-ALL
CEM-C1	白血病	ALL	
CML-T1	白血病	CML	
EM-2	白血病	CML	
HEL-92-1-7	白血病	赤白血病	
J-RT3-T3-5	白血病	急性 T 細胞	
Jurkat	白血病	急性 T 細胞	
K-562	白血病	CML	CML
MEG-01	白血病	CML	
MOLT-16	白血病	ALL	
MOLT-3	白血病	ALL	
MV-4-11	白血病	B 骨髄単球性	
MX1	白血病	APML	
NALM-6	白血病	B 細胞前駆体	
THP-1	白血病	AML	AML
HepG2	肝臓		
HLE	肝臓		
HLF	肝臓		
HuCCT1	肝臓		
HUH-6-clone5	肝臓		
OCUG-1	肝臓		
SNU-423	肝臓		
A427	肺		
A549	肺		NSCLC
Calu-1	肺	SQCC	NSCLC
Calu-6	肺	未分化	NSCLC
ChaGo-K-1	肺	気管支	

細胞株	腫瘍種類	サブタイプ	分類
COR-L105	肺		
COR-L23	肺		NSCLC
DMS-114	肺	SCLC	SCLC
DMS-273	肺		SCLC
DMS-53	肺	SCLC	SCLC
NCI-H292	肺		粘膜表皮
NCI-H441	肺	NSCLC	NSCLC
NCI-H446	肺		SCLC
NCI-H460	肺		NSCLC
NCI-H520	肺	NSCLC	NSCLC
NCI-H596	肺	NSCLC	NSCLC
NCI-H661	肺		NSCLC
NCI-H69	肺		SCLC
SHP-77	肺		SCLC
SK-MES-1	肺	SQCC	SQCC
SW900	肺	SQCC	NSCLC
Wi38	肺	正常線維芽細胞	正常線維芽細胞
BC-1	リンパ腫		
CRO-AP2	リンパ腫	B細胞	
Daudi	リンパ腫	BL	BL
DB	リンパ腫	大型細胞	DLBCL
DOHH-2	リンパ腫	B細胞	FL
EB-3	リンパ腫	BL	
HT	リンパ腫	Diffuse mixed	DLBCL
MHH-PREB-1	リンパ腫	B細胞	リンパ芽球性
Raji	リンパ腫	BL	BL
Ramos RA1	リンパ腫	BL	BL
SKO-007	リンパ腫	Bリンパ性	
SR	リンパ腫	免疫芽球性大型細胞	大型
ST486	リンパ腫	BL	
RPMI-8226	骨髄腫	形質細胞腫；骨髄腫	B細胞
U266B1	骨髄腫	骨髄腫	B細胞
AsPC-1	膵臓		
BxPC-3	膵臓		
CAPAN-1	膵臓		
CAPAN-2	膵臓		
CFPAC-1	膵臓		
HPAF-II	膵臓		

細胞株	腫瘍種類	サブタイプ	分類
HS766T	膵臓		
HuP-T4	膵臓		
MIA-PaCa-2	膵臓		
PANC-1	膵臓		
SU.86.86	膵臓		
YAPC	膵臓		
22RV1	前立腺		
BM-1604	前立腺		
BPH-1	前立腺		
BPH-1	前立腺		
BPH-1	前立腺		
DU-145	前立腺		
LNCaP	前立腺		
PC-3	前立腺		
A101D	皮膚	黒色腫	
A375	皮膚	黒色腫	
A431	皮膚	SQCC	
A7	皮膚	黒色腫	
C32	皮膚	黒色腫	
C32TG	皮膚	黒色腫	
CHL-1	皮膚	黒色腫	
COLO-829	皮膚	黒色腫	
HMCB	皮膚	黒色腫	
HS294T	皮膚	黒色腫	
HS695T	皮膚	黒色腫	
MALME-3M	皮膚	黒色腫	
Mewo	皮膚	黒色腫	
RPMI-7951	皮膚	黒色腫	
SH-4	皮膚	黒色腫	
SK-MEL-1	皮膚	黒色腫	
SK-MEL-28	皮膚	黒色腫	
SK-MEL-3	皮膚	黒色腫	
A204	軟組織	横紋筋肉腫	
A673	軟組織	肉腫	
HOS	骨	肉腫	
HT1080	軟組織	肉腫	
KHOS-240S	骨	骨肉腫	
MES-SA	軟組織	肉腫	
MG-63	骨	肉腫	
RD	軟組織	肉腫	

細胞株	腫瘍種類	サブタイプ	分類
Saos-2	骨	肉腫	
SJRH30	軟組織	横紋筋肉腫	
SJSA-1	骨	骨肉腫	
SK-LMS-1	軟組織	肉腫	
SK-UT-1	軟組織	肉腫	
SW1353	骨	肉腫	
SW684	軟組織	肉腫	
SW872	軟組織	肉腫	
SW982	軟組織	肉腫	
TE 381.T	軟組織	横紋筋肉腫	
U-2-OS	骨	肉腫	

【０１９９】

表６．細胞株スクリーニング結果

【表１４】

細胞株	GI_{50} (μM)	IC_{50} (μM)	マックス.フォールド.チェンジ	Cal_X
5637	0.0905	0.0946	51.0	0.1026
639-V	0.0855	0.0904	13.5	0.0540
647-V	0.1022	0.1177	12.4	0.0757
BFTC-905	0.0626	0.0649	22.1	0.0428
HT1197	1.7581	5.7255	5.5	8.8398
HT1376	0.9204	1.9883	5.3	9.1659
J82	1.0029	10.0000	4.9	10.0000
SCaBER	0.0894	0.0927	16.3	0.0581
T24	0.0941	0.0960	68.3	0.0008
TCCSUP	0.0657	0.0958	5.2	0.0974
UM-UC-3	0.1021	0.1314	70.6	0.0372
AU565	0.4598	1.2290	33.8	0.2656
BT-20	0.4591	1.2935	4.4	10.0000
BT-474	0.0837	4.3719	20.0	1.1580
BT-549	1.7310	4.8054	5.6	0.2720
CAMA-1	0.4279	1.1890	7.5	5.2170
EFM-19	0.0618	0.1036	32.5	0.0686
HS578T	10.0000	10.0000	3.8	10.0000
KPL-1	0.8217	2.4194	67.2	0.0888
MCF7	0.1287	0.8192	26.2	0.0625
MDA-MB-231	0.3690	0.7750	5.6	0.2184
MDA-MB-436	0.8881	1.8798	1.8	10.0000
MDA-MB-453	0.0810	0.1111	9.7	0.1290
MDA-MB-468	0.0928	0.1017	14.1	0.1679
MT-3	0.0395	0.0478	7.3	0.0696

細胞株	GI_{50} (μM)	IC_{50} (μM)	マックス.フォールド.チェンジ	Cal_X
SK-BR-3	0.2868	1.3152	4.4	10.0000
T47D	0.2919	1.1604	10.4	4.9403
A172	0.0457	10.0000	11.9	0.0521
BE(2)C	0.0796	0.0893	29.6	0.0468
CCF-STTG1	4.4267	5.6280	5.0	10.0000
CHP-212	0.0278	0.0364	11.4	0.0458
D-283MED	0.0584	0.0654	26.0	0.0580
Daoy	0.0887	0.1043	13.1	0.0849
DBTRG-05MG	4.2986	10.0000	4.4	10.0000
DK-MG	10.0000	10.0000	9.2	5.4460
H4	0.0718	0.0736	44.9	0.0422
MC-IXC	0.0471	0.0539	51.6	0.0439
SK-N-AS	0.4244	1.5168	14.5	0.0515
SK-N-DZ	0.1618	0.2077	34.8	0.2178
SK-N-FI	2.2181	9.5496	3.2	10.0000
SNB-19	10.0000	10.0000	1.6	10.0000
SW1088	0.0469	10.0000	13.1	0.0560
SW1783	10.0000	10.0000	3.1	10.0000
T98G	2.6239	10.0000	61.2	0.0426
U-138MG	10.0000	10.0000	4.8	10.0000
U-87-MG	0.1044	10.0000	11.2	0.0659
COLO-201	0.1052	0.1272	8.2	0.3152
COLO-205	0.0824	0.0838	182.5	0.0440
COLO-320DM	0.0927	0.1254	75.6	0.0723
COLO-320-HSR	0.1034	0.1261	37.3	0.0717
DLD-1	0.0473	0.0496	45.1	0.0338
HCT-116	0.0479	0.0488	37.9	0.0385
HCT-15	0.0531	0.0559	58.9	0.0377
HCT-8	0.0298	0.0312	282.4	0.0138
HT29	0.1156	0.1265	35.8	0.0632
LS-1034	0.1033	0.1061	6.7	0.2283
LS-174T	0.0665	0.0914	16.1	0.0479
NCI-H508	0.2291	0.5928	30.5	0.0649
NCI-H747	0.3733	1.6297	3.3	10.0000
RKO	0.0504	0.0526	35.1	0.0394
RKO-AS45-1	0.0415	0.0445	24.5	0.0371
RKO-E6	0.0513	0.0527	14.4	0.0490
SW1417	4.5665	10.0000	6.5	6.7147

細胞株	GI_{50} (μM)	IC_{50} (μM)	マックス.フォールド.チェンジ	Cal_X
SW403	0.2573	0.2969	12.2	0.4506
SW48	0.0459	0.0497	12.0	0.0623
SW480	1.0169	2.1065	25.3	3.9577
SW620	0.0572	0.0636	20.3	0.0559
SW837	0.3301	0.8362	34.9	0.0815
SW948	0.2469	0.2875	26.6	0.2257
WiDr	0.3583	0.6266	22.3	0.1700
AGS	0.0308	0.0328	12.1	0.0312
HS746T	10.0000	10.0000	2.6	10.0000
KATOIII	1.0051	1.9453	31.3	0.0715
OE19	0.0575	0.0636	33.6	0.0524
SNU-1	0.2788	0.4798	12.6	0.0473
SNU-16	0.1487	0.2269	3.9	10.0000
SNU-5	5.9807	10.0000	2.3	10.0000
SW1463	5.0067	10.0000	4.3	10.0000
BHT-101	0.3120	0.4093	64.6	0.1877
CAL-62	0.0972	0.0987	35.2	0.0450
CGTH-W-1	0.1027	0.1096	32.2	0.0429
NCI-H295	10.0000	10.0000	3.1	10.0000
SW13	0.1621	0.2426	19.3	0.0657
SW579	2.6704	10.0000	6.6	0.0772
Y79	0.1843	0.2576	6.4	1.6819
AN3 CA	0.5117	1.1664	14.1	3.7957
BeWo	0.5064	0.7466	5.2	9.4738
C-33-A	0.0745	0.1220	33.7	0.3941
C4-1	0.0804	0.1144	20.8	0.0827
C4-2	0.2487	0.4270	16.3	1.1314
Caov-3	0.0666	0.1061	4.0	10.0000
DoTc2-4510	0.3552	0.7875	12.9	0.7698
ES-2	0.0915	0.0936	33.3	0.0487
HEC-1-A	0.1656	0.4534	4.3	10.0000
HeLa	0.3882	0.6010	6.5	0.8340
HT3	1.3798	2.5017	6.2	7.0920
JAR	0.0495	0.0519	24.8	0.0576
JEG-3	0.0859	0.0954	15.8	0.0726
KLE	2.3130	6.4698	15.4	4.5020
Ovcar-3	0.4434	0.8643	135.6	0.7343
RL95-2	0.0455	0.0649	4.0	10.0000

細胞株	GI_{50} (μM)	IC_{50} (μM)	マックス.フォールド.チェンジ	Cal_X
SiHa	10.0000	10.0000	6.0	8.3919
SK-OV-3	10.0000	10.0000	8.0	1.8718
SW954	0.0866	0.0887	11.0	0.1179
SW962	10.0000	10.0000	3.6	10.0000
CAL-27	0.0538	0.0567	15.5	0.0493
Detroit562	0.0471	0.0537	22.6	0.0553
FADU	0.1223	0.1661	8.0	0.0792
OE21	0.0651	0.0682	12.3	0.0738
OE33	0.1965	0.3052	8.8	0.2006
SCC-25	0.0673	0.0731	19.5	0.0894
SCC-4	8.3155	10.0000	3.0	10.0000
SCC-9	0.2650	0.5288	17.0	0.2767
L428	3.2804	4.5993	4.8	10.0000
RPMI-6666	0.1481	0.1535	7.8	0.2252
769-P	0.2663	0.3597	4.9	10.0000
786-0	0.1115	0.1199	22.1	0.0690
A498	0.4915	1.3982	7.3	0.0728
ACHN	0.3960	0.8495	60.4	0.0460
CAKI-1	0.1284	10.0000	3.9	10.0000
CAKI-2	10.0000	10.0000	3.0	10.0000
G-401	0.0794	0.0817	12.7	0.7392
G-402	0.0378	0.0431	16.3	0.0566
SK-NEP-1	0.1270	0.1681	17.4	0.3116
ARH-77	0.0594	0.0618	26.4	0.0525
BV-173	0.0444	0.0454	29.4	0.0427
CCRF-CEM	0.0813	0.0819	16.6	0.0617
CEM-C1	0.4524	0.4805	18.3	0.0529
CML-T1	0.0689	0.0716	29.8	0.0430
EM-2	0.0903	0.0988	13.5	0.0766
HEL-92-1-7	0.5351	0.6301	20.7	1.1545
J-RT3-T3-5	0.0463	0.0534	13.4	0.0286
Jurkat	0.0501	0.0551	19.0	0.0460
K-562	2.6980	4.7723	13.7	0.6802
MEG-01	2.1931	3.8366	3.1	10.0000
MOLT-16	0.0383	0.0388	12.0	0.0798
MOLT-3	0.1187	0.4689	4.5	10.0000
MV-4-11	0.0906	0.0940	14.8	0.3032
MX1	0.0576	0.0589	44.7	0.0394

細胞株	GI_{50} (μM)	IC_{50} (μM)	マックス.フォールド.チェンジ	Cal_X
NALM-6	0.0547	0.0560	72.7	0.0359
THP-1	10.0000	10.0000	4.8	10.0000
HepG2	0.1366	0.2124	18.1	0.0853
HLE	0.1020	0.1067	4.5	10.0000
HLF	0.1232	0.1817	29.3	0.0430
HuCCT1	1.4582	2.6967	13.2	0.0503
HUH-6-clone5	0.1433	0.1756	31.2	0.1025
OCUG-1	1.2036	3.9346	11.5	0.2126
SNU-423	10.0000	10.0000	3.2	10.0000
A427	0.0794	0.1168	15.7	0.0238
A549	0.0528	0.0602	61.6	0.0287
Calu-1	2.9029	9.0678	11.7	0.1295
Calu-6	4.6564	8.1661	5.2	8.9974
ChaGo-K-1	0.1465	0.3720	4.4	10.0000
COR-L105	0.1447	0.5875	4.7	10.0000
COR-L23	0.1414	0.1531	7.2	0.1411
DMS-114	1.3925	4.6519	4.0	10.0000
DMS-273	0.0674	0.0690	15.9	0.0568
DMS-53	1.7366	6.6828	48.7	0.2879
NCI-H292	0.0817	0.0921	30.5	0.0722
NCI-H441	0.8207	3.0855	4.2	10.0000
NCI-H446	0.3539	0.4244	6.5	1.9460
NCI-H460	0.0870	0.0877	98.0	0.0407
NCI-H520	0.3189	0.4497	7.9	1.2581
NCI-H596	0.2824	10.0000	2.2	10.0000
NCI-H661	1.7213	4.2789	10.7	0.0680
NCI-H69	NaN	NaN	3.0	10.0000
SHP-77	0.1818	0.2783	6.9	1.9384
SK-MES-1	0.4135	0.9021	18.5	0.1941
SW900	10.0000	10.0000	2.1	10.0000
Wi38	0.6851	1.8760	6.8	0.0772
BC-1	0.0621	0.0655	60.2	0.0548
CRO-AP2	0.0458	0.0494	87.5	0.0602
Daudi	0.0953	0.0974	14.8	0.0573
DB	0.0758	0.0833	40.8	0.0742
DOHH-2	0.0677	0.0714	17.5	0.0971
EB-3	0.2738	0.4248	8.4	0.2986
HT	0.1784	0.2437	3.1	10.0000

細胞株	GI_{50} (μM)	IC_{50} (μM)	マックス.フォールド.チェンジ	Cal_X
MHH-PREB-1	0.0637	0.0653	44.2	0.0422
Raji	0.0511	0.0544	21.3	0.0504
RamosRA1	0.0871	0.0881	50.0	0.0617
SKO-007	0.9528	1.2076	10.7	2.0090
SR	0.0855	0.0867	33.0	0.0603
ST486	0.0361	0.0401	27.5	0.0584
RPMI-8226	0.1150	0.1836	13.8	0.5722
U266B1	0.1590	0.3756	7.6	4.1758
AsPC-1	1.5312	10.0000	6.9	5.2046
BxPC-3	0.0814	0.1361	8.8	0.0630
CAPAN-1	0.9358	2.4121	3.1	10.0000
CAPAN-2	0.2937	10.0000	28.8	0.0583
CFPAC-1	10.0000	10.0000	15.2	0.0568
HPAF-II	0.2492	0.3684	11.5	0.2588
HS766T	10.0000	10.0000	5.7	0.7781
HuP-T4	0.1092	0.1366	12.6	0.2143
MIA-PaCa-2	0.3260	0.5436	15.6	0.0639
PANC-1	3.3504	9.5585	3.4	10.0000
SU.86.86	0.8641	1.9177	17.9	0.0704
YAPC	0.8691	3.1871	51.2	0.0322
22RV1	0.1405	0.2485	39.2	0.0361
BM-1604	1.1194	2.0149	20.8	0.2011
BPH-1	0.1498	0.1669	7.5	0.2422
DU-145	0.0958	0.0991	394.0	0.0382
LNCaP	9.6042	10.0000	2.9	10.0000
PC-3	1.2048	2.3542	14.1	1.2528
A101D	0.3510	0.8607	18.1	0.1754
A375	0.0460	0.0475	38.5	0.0356
A431	0.0924	0.0986	13.5	0.1298
A7	0.1262	0.2490	9.0	0.0468
C32	1.1087	10.0000	13.0	1.9676
C32TG	0.8305	2.0288	15.1	0.2294
CHL-1	0.0972	0.1044	41.1	0.0180
COLO-829	2.0590	8.5007	6.8	0.7345
HMCB	0.0964	0.0988	20.4	0.0619
HS294T	0.0970	0.1178	16.5	0.0567
HS695T	0.7708	3.0838	18.4	3.0148
MALME-3M	1.6636	10.0000	1.8	10.0000

細胞株	GI_{50}（μM）	IC_{50}（μM）	マックス.フォールド.チェンジ	Cal_X
Mewo	10.0000	10.0000	4.5	10.0000
RPMI-7951	0.0999	0.1052	5.1	0.2834
SH-4	0.0565	0.3220	9.9	0.0396
SK-MEL-1	10.0000	10.0000	1.9	10.0000
SK-MEL-28	10.0000	10.0000	6.6	0.2632
SK-MEL-3	2.5742	10.0000	4.1	10.0000
A204	0.0579	0.1457	9.2	0.0629
A673	0.0560	0.0735	4.3	10.0000
HOS	0.0737	0.0756	85.6	0.0362
HT1080	0.0855	0.0899	17.5	0.0672
KHOS-240S	0.0991	0.1100	16.3	0.0789
MES-SA	0.0354	0.0379	47.3	0.0241
MG-63	2.0387	4.6830	7.5	0.4768
RD	0.4567	0.7541	26.7	0.1603
Saos-2	1.8273	4.5508	3.6	10.0000
SJRH30	0.5334	1.3424	6.9	0.0992
SJSA-1	10.0000	10.0000	89.2	0.0538
SK-LMS-1	4.4020	10.0000	4.5	10.0000
SK-UT-1	0.2891	0.9592	10.1	0.3581
SW1353	10.0000	10.0000	8.3	0.2769
SW684	10.0000	10.0000	3.0	10.0000
SW872	0.1001	0.1204	53.3	0.0551
SW982	3.6570	10.0000	2.7	10.0000
TE 381.T	4.8712	10.0000	6.8	0.2981
U-2-OS	0.0821	0.0887	35.6	0.0438

注：ＮａＮ：可変データ

【０２００】

結論。表６ならびに図１及び２に示されるように、（化合物３８によって例示された）ピロロピリミジン化合物は、固形腫瘍（図１）、例えば、膀胱、乳房、ＣＮＳ、結腸、内分泌系、女性尿生殖器、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、膵臓、前立腺、皮膚、骨及び軟組織のがん、ならびに血液がん（図２）、例えば、リンパ腫瘍、白血病及び多発性骨髄腫を含む様々ながんにおいて抗増殖活性を示した。

【０２０１】

ＧＢＭがん幹細胞生存率アッセイ。ＧＢＭ－ＣＳＣ腫瘍亜分画を濃縮する画定された無血清培地における５つの高度膠芽腫誘導腫瘍培養物が、以前に記載される通りに確立された［Ｍａｏ　Ｐ，ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ　Ｎａｔ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　２０１３；１１０（２１）：８６４４－９］。臨床診断及び幹細胞マーカー分析を行った。がん幹細胞（ＣＳＣ）（８３１１、８１６１１、３２６１２、１９１２及び５２８１０）は、３８４ウェルフォーマットにおいて８００細胞／ウェルの密度で、２０μＬ／ウェル体積の無血清増殖培地にプレートされた。ＧＢＭ－ＣＳＣは、カウントおよびプレート前に粉砕によって機械的に分離された。標準細胞対照として、１２００　ＨＵＶＥＣをＥｎｄｏｔｈｅｌｉ

ａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｍｅｄｉａ Ｍｉｃｒｏｖａｓｃｕｌａｒ－２において３８４ウェルプレートのウェルあたり２０μＬにプレートした。１日培養後、各細胞型に対して２０μＬ／ウェルのそれぞれの新しい培地を添加し、そして細胞を、５％CO_2／３７℃の培養条件下で３日間、複数の濃度のピロロピリミジン化合物または０．０４μＬのＤＭＳＯで処理した。化合物処理の３日後、細胞を、相対細胞数密度を評価するために、３０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（ＣＴＧ）試薬の添加によって溶解させた。プレートを３０分間室温に置き、その後、発光シグナルを監視した。

【０２０２】

結果。表７に、利用された各ＧＢＭ－ＣＳＣモデルのＧＢＭサブタイプ所属を要約する。ＧＢＭ－ＣＳＣの成長に及ぼすピロロピリミジン化合物の影響は、ＣＴＧによって、画定された無血清培養条件下で試験した。５０％まで細胞成長を抑制した化合物の濃度は、それらの５つのモデルにおいて決定された（化合物３８のデータは、図３で要約される）。ピロロピリミジン化合物（化合物３８によって例証される）は、１～２μＭの範囲のIC_{50}で間葉ＧＢＭ－ＣＳＣに対して効力を実証した。このデータは、ピロロピリミジン化合物（化合物３８によって例証される）が、５０～１９０ｎｍの範囲のIC_{50}で前神経サブタイプＧＢＭ患者から誘導された２つのＧＢＭ－ＣＳＣスフィアモデルに対して特に効力があることを示した。

【０２０３】

表７．ＧＢＭ－がん幹細胞の特徴

【表１５】

患者 CSC	臨床的診断	サブタイプ
8311	GBM	間葉 (Mes)
52810	GBM	前神経 (PN)
81611	GBM	PN/再発
32612	GBM	間葉 (Mes)
1912	GBM	前神経 (PN)

【０２０４】

幹細胞マーカーＯｃｔ－４アッセイ。１２００ ＨＵＡＥＣを、３８４ウェルプレートのウェルごとにプレートした。１日後、８３１１ＧＢＭ－ＣＳＣを粉砕によって機械的に分離し、そしてウェルあたり６００細胞の密度で添加した。細胞を１日間共培養し、次いで、３７℃において５％CO_2で３日間、様々な濃度のピロロピリミジン化合物またはＤＭＳＯで処理した。化合物によるインキュベーション後、４０μＬの４％パラホルムアルデヒドを添加した。細胞固定を室温で１時間続行させ、そして各ウェルを５０μＬ体積のＰＢＳで５回洗浄した。３％のヤギ血清及び０．２５％のトリトンＸ－１００で懸濁された５０μＬ体積のＰＢＳによって、各ウェルを４℃で一晩処理した。細胞は、それぞれ、ＰＢＳ／３％ヤギ血清／０．２５％トリトン中で１：１００及び１：１０００で希釈された抗Ｏｃｔ４及び抗Ｔｕｊ１抗体によって、４℃で一晩インキュベーションした。細胞をＰＢＳ／０．２５％トリトンで５回洗浄し、そして室温で３時間、ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ標識二次抗体でインキュベーションし、その後、ウェルをＰＢＳ／０．２５％トリトンで５回洗浄した。４つの無作為に選択された場の画像は、１０倍の倍率においてＥＶＯＳ Ｃｅｌｌ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍを使用して獲得された。Ａｄｏｂｅ Ｐｈｏｔｏｓｈｏｐ（Ａｄｏｂｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ）を使用して、未加工の画像を処理し、アサインして、そしてチャネルをマージした。代表的な画像を図４に示す。

【０２０５】

結果。幹細胞の決定的な特性は、異なる後代を発生させるそれらの能力である。ＧＢＭ

－ＣＳＣは、成長因子除去時、またはＢＭＰ－４への暴露後に前神経及び星状細胞分化を受ける能力を実証した［Ｐｏｌｌａｒｄ ｅｔ ａｌ Ｃｅｌｌ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ ２００９； ４（６）：５６８－８０］。我々は、病理的に重要なＧＢＭ－ＣＳＣ／ＨＵＡＥＣ共培養モデルにおいて８３１１膠腫幹細胞におけるピロロピリミジン化合物の影響を評価した。内皮細胞は、自己複製ＧＢＭ－ＣＳＣ、及びこれらの細胞を幹細胞様状態に維持する隠された因子と密接に相互作用することが知られている［Ｃａｌａｂｒｅｓｅ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌ ２００７；１１（１）：６９－８２］。このアッセイにおいて、Ｏｃｔ－４を幹細胞マーカーとして使用し、そしてＴｕｊ－１をＧＢＭ－ＣＳＣ及び異なる神経細胞群のための神経マーカーとして、それぞれ使用した。図４に示されるように、ピロロピリミジン化合物処理（化合物３８に関して示される）において、Ｏｃｔ４ポジティブＧＢＭ－ＣＳＣ群は減少していたが、Ｔｕｊ－１陽性神経細胞の割合が増加していた。このデータは、ピロロピリミジン化合物が、８３１１／ＨＵＡＥＣ共培養モデルにおいて、Ｏｃｔ－４ポジティブがん幹細胞群を除去して、そして神経細胞分化を誘導することができることを示す。

【０２０６】

結論。ピロロピリミジン化合物が、ＧＢＭ－ＣＳＣモデルの増殖を阻害することが示された。間葉及び前神経ＧＢＭサブクラスの代表である一次ＧＢＭ患者検体から単離された５つのモデルを利用して、ＧＢＭ－ＣＳＣに及ぼすピロロピリミジン化合物活性を試験した。ピロロピリミジン化合物（化合物３８によって例示される）の効力は、それぞれ、０．０４８及び０．１９μＭのIC_{50}で前神経５２８１０及び１９１２細胞の増殖を抑制した。ピロロピリミジン化合物（化合物３８によって例示される）は、それぞれ、１．６及び１．８μＭのIC_{50}値で、間葉モデル８３１１及び３２６１２細胞の抑制において、より低い効力を有する。さらに、ピロロピリミジン化合物（化合物３８によって例示される）は、ＨＵＡＥＣ共培養モデルにおいてＧＢＭ－ＣＳＣの分化を誘導した。したがって、我々のデータは、ピロロピリミジン化合物が増殖を抑制することができ、そしてＧＢＭ－ＣＳＣの神経細胞分化を誘導することができることを示す。

【０２０７】

動物モデル

がん異種移植モデル。異種移植モデル研究のため、ヒトがん細胞株をＳＣＩＤ（重症複合免疫不全）マウスに注射する。がん細胞株は、生体内での培養で増殖させる。担がん動物は、正確に決定された数の細胞をマウスに注射することにより作製する。動物への播種の後、無作為化の前に腫瘍を特定の径まで成長させる。１００～４００mm^3の範囲の異種移植腫瘍を有するマウスを一緒にプールし、様々な治療群に無作為化する。一次腫瘍移植片を生体内で培養させた。ドナーマウスからの腫瘍移植片を持続のために少数のマウスに移植するか、または研究開始のために多数のマウスに移植した。典型的な有効性研究デザインは、腫瘍を有するマウスに様々な服用量レベルで１種またはそれ以上の化合物を投与することが必然的に必要とされた。さらに、参照の化学療法剤（陽性対照）及び陰性対照が同様に投与及び維持された。投与経路としては、皮下（ＳＣ）、腹腔内（ＩＰ）、静脈内（ＩＶ）、筋肉内（ＩＭ）及び経口（ＰＯ）を含むことができる。腫瘍の測定及び体重の測定を試験中に行い、疾病率及び死亡率を記録した。疾患及び薬剤作用の理解を深めるために、検死、組織病理学及びＰＣＲも実行することができる。

【０２０８】

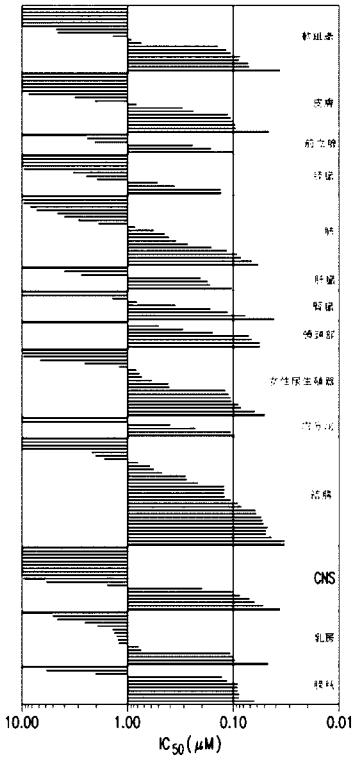
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト膀胱がん細胞株、例えば移行上皮がんのいくつかは、ＨＴ－１３７６、ＨＴ－１１９７、ＵＭＵＣ－３、ＫＵ－７及びＫＵ－１９－１９細胞株である。

【０２０９】

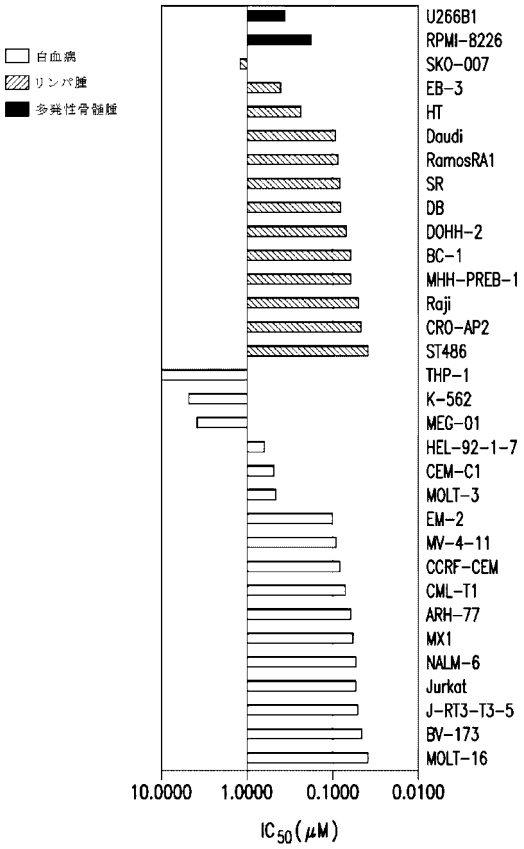
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト乳がん細胞株のいくつかは、ルミナルＢ型細胞株、例えば、ＢＴ－４７４またはＺＲ－７５ならびに基底型細胞株、例えば、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、Ｔ４７Ｄ及びＣａｌ－５１細胞株である。

【０２１０】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト肺扁平上皮がん細胞株のいくつかは、ＳＫ－ＭＥＳ－１、ＮＣＩ－Ｈ１７０３、ＨＣＣ－１５及びＣａｌｕ－１細胞株である。
【０２１１】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト食道扁平上皮がん細胞株のいくつかは、Ｋｙｓｅ－１４０及びＫＹＳＥ－５１０細胞株である。
【０２１２】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト子宮頚部扁平上皮がん細胞株のいくつかは、Ａ－４３１及びＳｉＨａ細胞株である。
【０２１３】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト頭頸部扁平上皮がん細胞株のいくつかは、ＦａＤｕ及びＳＣＣ－１５細胞株である。
【０２１４】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト白血病細胞株のいくつかは、ＣＣＲＦ－ＣＥＭ及びＭＯＬＴ－４細胞株である。
【０２１５】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒトリンパ腫細胞株のいくつかは、ＷＳＵ－ＤＬＣＬ２及びＯＣＩ－Ｌｙ１０細胞株である。
【０２１６】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト結腸直腸がん（ＣＲＣ）細胞株のいくつかは、ＨＣＴ－１１６、ＨＴ－２９及びＬＯＶＯ細胞株である。
【０２１７】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト甲状腺がん細胞株のいくつかは、ＴＴ及び８３０５Ｃ細胞株である。
【０２１８】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト中枢神経系（ＣＮＳ）がん細胞株のいくつかは、Ｕ８７ＭＧ及びＵ－１１８細胞株である。
【０２１９】
上記異種移植モデルで使用されたか、または使用することができる典型的なヒト膵臓がん細胞株のいくつかは、ＰＡＮＣ－１及びＢｘＰＣ３細胞株である。
【０２２０】
典型的な異種移植研究のために、腫瘍を有するＳＣＩＤマウスを無作為抽出し、そして異なる服用量スケジュールで、例えば、１００ｍｇ／ｋｇ～０．１ｍｇ／ｋｇの範囲の化合物を服用させた。マウスに２～４週間投薬した。カリパスを使用して腫瘍を週２回測定し、$W^2 x L / 2$の式を使用して腫瘍体積を算出した。
【０２２１】
これらの異種移植がんモデルにおいて、ピロロピリミジン化合物は、１００ｍｇ／ｋｇ未満のED_{50}値を有するか、または有することが予想され、いくつかの化合物は１０ｍｇ／ｋｇ未満のED_{50}を有し、他は１ｍｇ／ｋｇ未満のED_{50}を有する。
【０２２２】
多くの参考文献が引用されているが、それらの開示は、参照によって全体的に本明細書に組み込まれる。

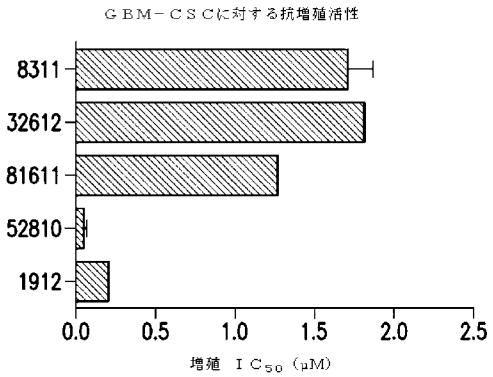
【図１】


CNS
10.00
1.00
0.10
0.01
IC50(μM)

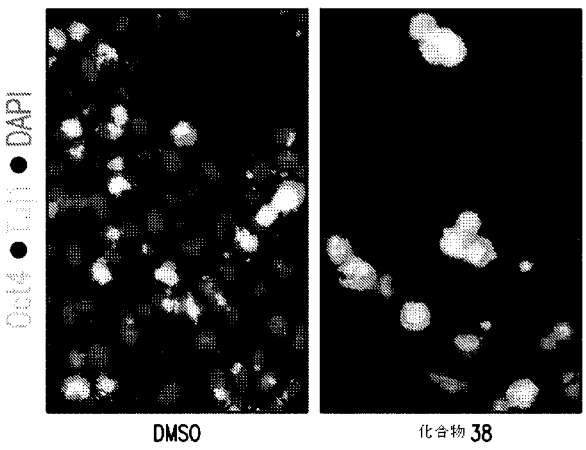
【図２】


白血病
リンパ腫
多発性骨髄腫
U266B1
RPMI-8226
SKO-007
EB-3
HT
Daudi
RamosRA1
SR
DB
DOHH-2
BC-1
MHH-PREB-1
Raji
CRO-AP2
ST486
THP-1
K-562
MEG-01
HEL-92-1-7
CEM-C1
MOLT-3
EM-2
MV-4-11
CCRF-CEM
CML-T1
ARH-77
MX1
NALM-6
Jurkat
J-RT3-T3-5
BV-173
MOLT-16
10.0000
1.0000
0.1000
0.0100
IC50(μM)

【図３】


GBM-CSCに対する抗増殖活性
8311
32612
81611
52810
1912
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
増殖 IC50 (μM)

【図４】


DAPI
DMSO
化合物 38

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/40125

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07D 471/04 (2015.01)
CPC - C07D 403/04
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)
IPC(8) - C07D 471/04, 487/04 (2015.01)
CPC - C07D 403/04, 473/16

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 practicable, search terms used)
PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Ebsco; Google; Google Scholar; SureChem; PubMed; PubChem; pyrrolopyrimidine; 7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidine; dual specificity protein kinase; TTK kinase; MPS1 kinase; hMPS1 kinase; PYT kinase; CDC2-like; CLK1; CLK2; calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase; CAMKK2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0029944 A1 (SONG, Y et al.) 31 January 2013; paragraphs [0041], [0261], [0307]-[0309], [0377]-[0385].	1-11, 12/8-11, 13/12/8-11, 14/13/12/8-11, 15/12/8-11, 54-57, 60/57 and 61/57
---		---
A		16-17, 58-59, 60/57, 60/59 and 61/57, 61/59
A	US2014/0005210 A1 (INCYTE CORPORATION) 2 January 2014; abstract; paragraphs [0029]-[0105].	1-11, 12/8-11, 13/12/8-11, 14/13/12/8-11, 15/12/8-11, 16-17, 54-59, 60/57, 60/59 and 61/57, 61/59
A	US 2008/0085902 A1 (BOLD, G et al.) 10 April 2008; abstract; paragraphs [0069]-[0080].	1-11, 12/8-11, 13/12/8-11, 14/13/12/8-11, 15/12/8-11, 16-17, 54-59, 60/57, 60/59 and 61/57, 61/59

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 application or patent 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 September 2015 (13.09.2015)	13 OCT 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/40125

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 18-53 and 62-68
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/5377　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/5377	

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

(72)発明者　ジョン　ボーイラン
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０７９２１　ベッドミンスター　デジレ　シト．４
(72)発明者　シュイチャン　ク
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１２７　サン　ディエゴ　ディア　トレイル　プレイス　９６５０
(72)発明者　ジェニファー　リグス
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２００７　カーディフ　ウェールズ　ドル．２１３６
(72)発明者　タオ　シ
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１２９　サン　ディエゴ　グンニソ　シト．１３９４５
(72)発明者　アンドリュー　ウルムセル
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１３０　サン　ディエゴ　ウィンズウェプト　テラス　３６５２
(72)発明者　デビッド　ミコロン
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１２０　サン　ディエゴ　カレ　エンピナダ　６１４０
(72)発明者　ゴルダファリエド　デヤナト－ヤズディ
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１２７　サン　ディエゴ　リムストーン　レーン　１６１７５

Ｆターム(参考)　4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF05 GG03 GG04 HH01 HH02 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41