

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4047010号
(P4047010)

(45) 発行日 平成20年2月13日(2008.2.13)

(24) 登録日 平成19年11月30日(2007.11.30)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	1 1 8 Z
A61K 31/519	(2006.01)	A 61 K 31/519	
A61P 9/10	(2006.01)	A 61 P 9/10	
A61P 17/06	(2006.01)	A 61 P 17/06	
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00	

請求項の数 20 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-561006 (P2001-561006)
 (86) (22) 出願日 平成13年1月23日 (2001.1.23)
 (65) 公表番号 特表2003-523357 (P2003-523357A)
 (43) 公表日 平成15年8月5日 (2003.8.5)
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2001/000069
 (87) 國際公開番号 WO2001/055147
 (87) 國際公開日 平成13年8月2日 (2001.8.2)
 審査請求日 平成14年7月24日 (2002.7.24)
 (31) 優先権主張番号 60/178,261
 (32) 優先日 平成12年1月25日 (2000.1.25)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503181266
 ワーナーランパート カンパニー リミテッド ライアビリティー カンパニー
 アメリカ合衆国 10017 ニューヨーク州 ニューヨーク市 イースト・フォーティーセカンド・ストリート 235
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠式
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

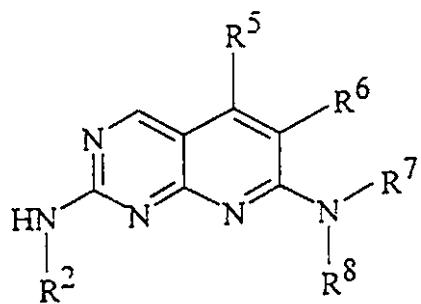
(54) 【発明の名称】ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,7-ジアミンキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

10

〔式中:〕

R²は、-NR⁹R¹⁰で置換されていてもよい-(CH₂)_nR¹²であり；R⁵は、シアノ、ニトロ、水素、アミノにより置換されていてもよい低級アルキル又は低級アルコキシであり；R⁶は、ハロゲン、シアノ、水素、低級アルキル、-CO₂R⁹、-NR⁹COR¹⁰、-SO₂R⁹、-SO₃R⁹、-SR⁹、又は-PO₃R⁹R¹⁰であり；R⁹とR¹⁰は、独立して、水素又は低級アルキルであり；

20

R⁷ は、水素又は低級アルキルであり；

R⁸ は、H、-CO₂R¹³、-COR¹³、-CONR¹³R¹⁴、-CSNR¹³R¹⁴、-SO₃R¹³、-SO₂R¹³、又は-SO₂NR¹³R¹⁴ であり；

R¹³ 及び R¹⁴ は、独立して、水素であるか、又は、低級アルキルであって、-NR⁹R¹⁰；-OR⁹；又は5～7員ヘテロ環；から独立して選択される1つの基で置換されていてもよい基であるか、又は、ハロゲン；-NR⁹R¹⁰；又は-OR⁹ から独立して選択される1つの基で置換されていてもよい-(CH₂)_nR¹² であり；

R¹² は、3～7員シクロアルキル、5～7員ヘテロ環、又はアリール基であり；そしてnは、0、1、2又は3である。】

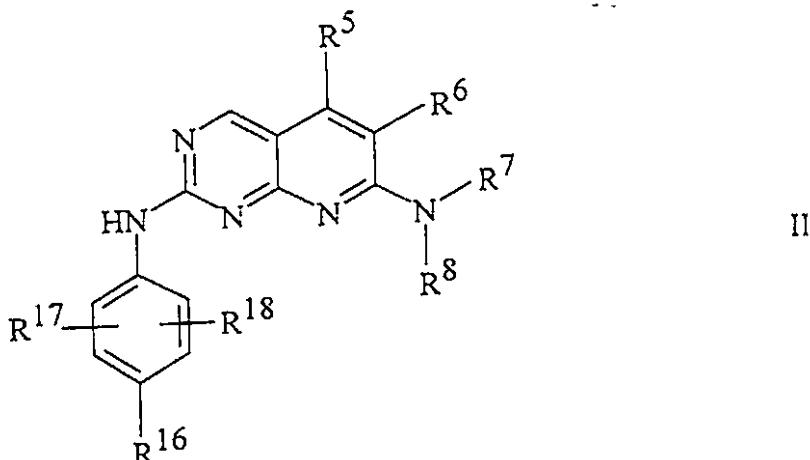
の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

式II：

【化2】



20

〔式中：

R⁵ は、シアノ、ニトロ、水素、アミノにより置換されていてもよい低級アルキル、又は低級アルコキシであり；

30

R⁶ は、ハロゲン、シアノ、水素、低級アルキル、-CO₂R⁹、-NR⁹COR¹⁰、-SO₂R⁹、-SO₃R⁹、-SR⁹、又は-PO₃R⁹R¹⁰ であり；

R⁹ と R¹⁰ は、独立して、水素又は低級アルキルであり；

R⁷ は、水素又は低級アルキルであり；

R⁸ は、H、-CO₂R¹³、-COR¹³、-CONR¹³R¹⁴、-CSNR¹³R¹⁴、-SO₃R¹³、-SO₂R¹³、又は-SO₂NR¹³R¹⁴ であり；

R¹³ 及び R¹⁴ は、独立して、水素であるか、又は、低級アルキルであって、-NR⁹R¹⁰；-OR⁹；又は5～7員ヘテロ環；から独立して選択される1つの基で置換されていてもよい基であるか、又は、ハロゲン；-NR⁹R¹⁰；又は-OR⁹ から独立して選択される1つの基で置換されていてもよい-(CH₂)_nR¹² であり；

40

R¹² は、3～7員シクロアルキル、5～7員ヘテロ環、又はアリール基であり；

nは、0、1、2又は3であり；

R¹⁶ は、水素、ハロゲン、又はモノ-若しくはジC₁～C₆アルキルアミノカルボニルであるか；又は、6員の炭素環基であり、その6員のうち2員以下が窒素で置き換わっており、ここで該炭素環基は、未置換であるか、又は、低級アルキル、トリフルオロメチル、C₁～C₁₀アルカノイル、アミノC₁～C₁₀アルカノイル、C₁～C₁₀アルキルアミノC₁～C₁₀アルカノイル、及びジC₁～C₁₀アルキルアミノC₁～C₁₀アルカノイルからなる群から独立して選択される1、2又は3の基で置換されており；そして

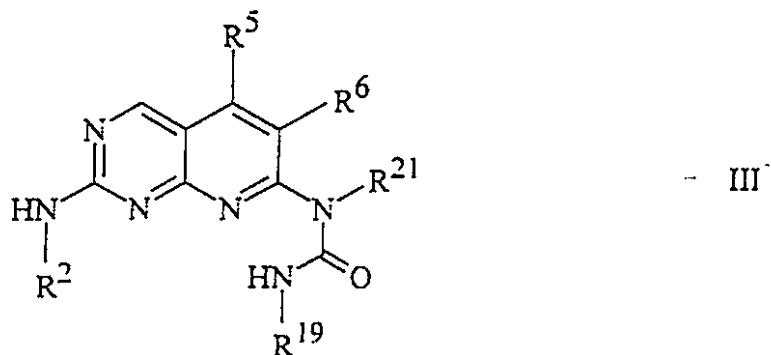
R¹⁷ 及び R¹⁸ は、独立して、水素、ハロゲン、又は低級アルキルである。】
の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項3】

式III：

【化3】



- III-

〔式中：

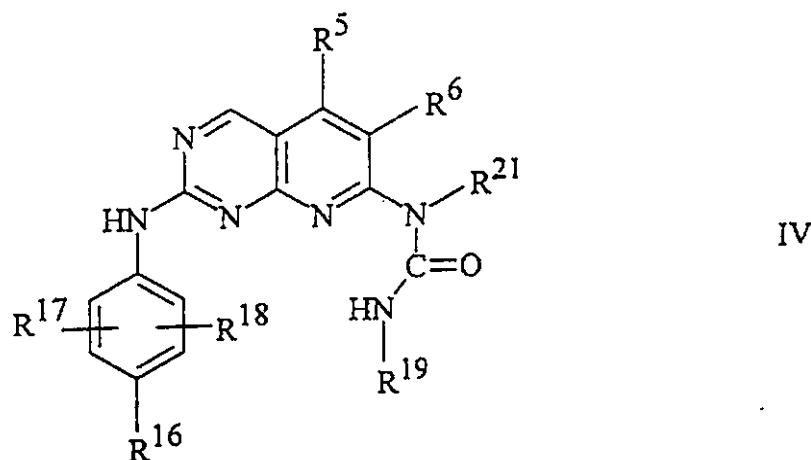
 R^2 は、 $-NR^9R^{10}$ で置換されていてもよい $-(CH_2)_nR^{12}$ であり； R^5 は、シアノ、ニトロ、水素、アミノにより置換されていてもよい低級アルキル、又は低級アルコキシであり； R^6 は、ハロゲン、シアノ、水素、低級アルキル、 $-CO_2R^9$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_3R^9$ 、 $-SR^9$ 、又は $-PO_3R^9R^{10}$ であり； R^9 と R^{10} は、独立して、水素又は低級アルキルであり； R^{19} は、水素であるか、又は、低級アルキルであって、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、又はヒドロキシから選択される1の基で置換されていてもよい基であるか、又は、アリール、3~7員シクロアルキル又は3~7員シクロアルキルアルキルであつて、該アリール又はシクロアルキル基の各々が、ハロゲン、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、又はヒドロキシから選択される1の基で置換されていてもよい基であり； R^{12} は、3~7員シクロアルキル、5~7員ヘテロ環、又はアリール基であり； n は、0、1、2又は3であり；そして R^{21} は、水素又は低級アルキルである。〕

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式IV：

【化4】



IV

〔式中：

 R^5 は、シアノ、ニトロ、水素、アミノにより置換されていてもよい低級アルキル、又は低級アルコキシであり； R^6 は、ハロゲン、シアノ、水素、低級アルキル、 $-CO_2R^9$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、

50

- SO_2R^9 、- SO_3R^9 、- SR^9 、又は- $\text{PO}_3\text{R}^9\text{R}^{10}$ であり；

R^9 と R^{10} は、独立して、水素又は低級アルキルであり；

R^{16} は、水素、ハロゲン、又はモノ-若しくはジ C_1 ~ C_6 アルキルアミノカルボニルであるか；又は、6員の炭素環基であり、その6員のうち2員以下が窒素で置き換わっており、ここで該炭素環基は、未置換であるか、又は、低級アルキル、トリフルオロメチル、 C_1 ~ C_{10} アルカノイル、アミノ C_1 ~ C_{10} アルカノイル、 C_1 ~ C_{10} アルキルアミノ C_1 ~ C_{10} アルカノイル、及びジ C_1 ~ C_{10} アルキルアミノ C_1 ~ C_{10} アルカノイルからなる群から独立して選択される1、2又は3の基で置換されており；

R^{17} 及び R^{18} は、独立して、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；

R^{19} は、水素であるか、又は、低級アルキルであって、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、又はヒドロキシから選択される1の基で置換されていてもよい基であるか、又は、アリール、3~7員シクロアルキル又は3~7員シクロアルキルアルキルであって、該アリール又はシクロアルキル基の各々が、ハロゲン、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、又はヒドロキシから選択される1の基で置換されていてもよい基であり；そして

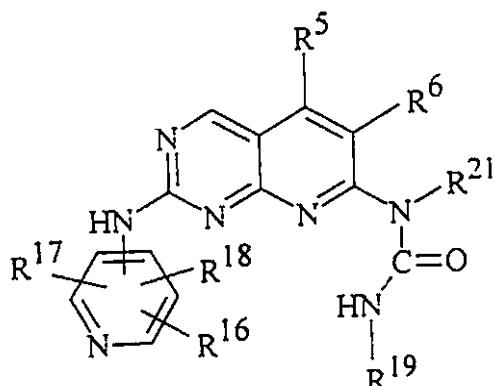
R^{21} は、水素又は低級アルキルである。】

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

式V：

【化5】



V

20

30

〔式中：

R^5 は、シアノ、ニトロ、水素、アミノにより置換されていてもよい低級アルキル、又は低級アルコキシであり；

R^6 は、ハロゲン、シアノ、水素、低級アルキル、- CO_2R^9 、- $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、- SO_2R^9 、- SO_3R^9 、- SR^9 、又は- $\text{PO}_3\text{R}^9\text{R}^{10}$ であり；

R^9 と R^{10} は、独立して、水素又は低級アルキルであり；

R^{16} は、水素、ハロゲン、又はモノ-若しくはジ C_1 ~ C_6 アルキルアミノカルボニルであるか；又は、6員の炭素環基であり、その6員のうち2員以下が窒素で置き換わっており、ここで該炭素環基は、未置換であるか、又は、低級アルキル、トリフルオロメチル、 C_1 ~ C_{10} アルカノイル、アミノ C_1 ~ C_{10} アルカノイル、 C_1 ~ C_{10} アルキルアミノ C_1 ~ C_{10} アルカノイル、及びジ C_1 ~ C_{10} アルキルアミノ C_1 ~ C_{10} アルカノイルからなる群から独立して選択される1、2又は3の基で置換されており；

R^{17} 及び R^{18} は、独立して、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；

R^{19} は、水素であるか、又は、低級アルキルであって、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、又はヒドロキシから選択される1の基で置換されていてもよい基であるか、又は、アリール、3~7員シクロアルキル又は3~7員シクロアルキルアルキルであって、該アリール又はシクロアルキル基の各々が、ハロゲン、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、又はヒドロキシから選択される1の基で置換されていてもよい基であり；そして

40

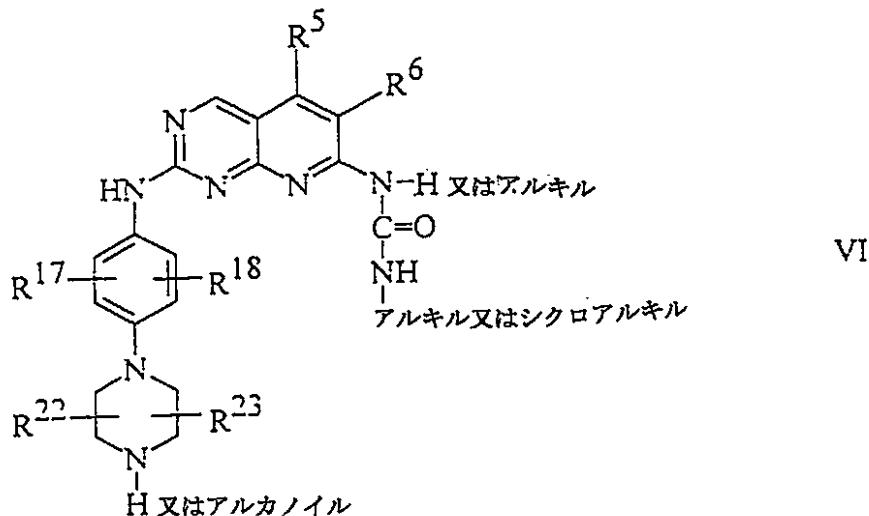
50

R²¹ は、水素又は低級アルキルである。】
の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

式 V I :

【化 6】



〔式中：

R⁵ は、シアノ、ニトロ、水素、アミノにより置換されていてもよい低級アルキル、又は低級アルコキシであり；

R⁶ は、ハロゲン、シアノ、水素、低級アルキル、-CO₂R⁹、-NR⁹COR¹⁰、-SO₂R⁹、-SO₃R⁹、-SR⁹、又は-PO₃R⁹R¹⁰ であり；

R⁹ と R¹⁰ は、独立して、水素又は低級アルキルであり；

R¹⁷ 及び R¹⁸ は、独立して、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；そして

R²² と R²³ は、独立して、水素又はアルキルである。】

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

1 - t e r t - ブチル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素；

1 - t e r t - ブチル - 3 - [2 - (3 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素；

1 - t e r t - ブチル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素；

1 - t e r t - ブチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素；

1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - t e r t - ブチル尿素；

1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - クロロフェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - t e r t - ブチル尿素；

1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - t e r t - ブチル尿素；

1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - t e r t - ブチル尿素；

1 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素；

1 - [2 - (3 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - シクロヘキシル尿素；

10

20

30

40

50

) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - イソプロピル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - tert - ブチル - 3 - { 2 - [4 - (cis - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (cis - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - シクロペンチル - 3 - { 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (cis - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - シクロペンチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - プロモ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - シアノ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - クロロ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - プロモ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - イソプロピル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - エチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - メチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - (4 - アミノシクロヘキシル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - (3 - モルホリノ - 4 - イルプロピル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ; 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 N , N - ジメチル - N ' - [5 - メチル - 2 - [(4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - スルファミド ;

1 - シクロヘキシル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - チオ尿素 ;

N - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アセトアミド ;

4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) ピリド [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 ;

1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (1 - ピペラジン - 1 - イルメタノイル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;

1 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチルペントノイル) ピペラジン - 1 - イル] フェニルアミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 - シクロヘキシル尿素 ; 及び

1 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - イル] フェニルアミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 - シクロヘキシル尿素から選択される化合物。

【請求項 8】

1 - t e r t - ブチル - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - エチル - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - (ヒドロキシエチル) - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - t e r t - ブチル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - エチル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 ;

1 - t e r t - ブチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - シクロヘキシル - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - エチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ; 及び

1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素から選択される化合物。

【請求項 9】

4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ;

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ;

1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

1 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;

10

20

30

40

50

4 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミド ;
 モルホリン - 4 - カルボン酸 [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミド ;
 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 1 , 1 - ジプロピル尿素 ;
 ピペラジン - 1 - カルボン酸 [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミド ;
 1 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 , 1 - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - [6 - ブロモ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - t e r t - ブチル尿素 ;
 1 - [6 - ブロモ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチル尿素 ;
 1 - { 6 - ブロモ - 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - t e r t - ブチル尿素 ;
 1 - { 6 - ブロモ - 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - シクロヘキシル尿素 ;
 1 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) 尿素 ;
 1 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 ;
 1 - (2 - アミノエチル) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - t e r t - ブチル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) 尿素 ;
 1 - t e r t - ブチル - 3 - { 6 - クロロ - 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 3 - シクロヘキシル - 1 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 1 - メチル尿素 ;
 3 - シクロヘキシル - 1 - エチル - 1 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 ;
 3 - t e r t - ブチル - 1 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 1 - エチル尿素 ;
 1 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - プロピル尿素 ;

10

20

30

40

50

7 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル ;
 1 - [6 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - イソプロピル尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - t e r t - ブチル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ;
 1 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - イソプロピル尿素 ;
 1 - シクロプロピル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 ; 及び
 1 - t e r t - ブチル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - エチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素から選択される化合物。 10

【請求項 10】

薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と混合された請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項から選択される化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 11】

哺乳動物における癌；乾癬；アテローム性動脈硬化症；術後血管狭窄；及び再狭窄；からなる群から選択される増殖性障害を治療するための医薬組成物の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】 30

c d k 酵素の阻害のための医薬組成物の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

前記 c d k が c d k 1 である、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 14】

前記 c d k が c d k 2 である、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 15】

前記 c d k が c d k 4 である、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 16】

増殖因子介在性チロシンキナーゼの阻害のための医薬組成物の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 40

【請求項 17】

前記増殖因子介在性チロシンキナーゼが血小板由来増殖因子 (P D G F) である、請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 18】

前記増殖因子介在性チロシンキナーゼが纖維芽細胞増殖因子 (F G F) である、請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 19】

癌を治療するための医薬組成物の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項から選択される化合物の使用。 50

【請求項 20】

請求項 1 9 の使用であって、該癌が、乳癌、大細胞癌、肺臓癌、結腸癌、黒色腫、肺癌及び白血病である使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】

本発明は、サイクリン依存性セリン／トレオニンキナーゼ、及び増殖因子介在性チロシンキナーゼ酵素を阻害し、そして、そうしたものとして細胞増殖の疾患及び障害を治療するのに有用なピリド[2,3-d]ピリミジン-2,7-ジアミンに関する。

【0002】

10

【背景技術】

関連技術の概要

細胞周期キナーゼは、細胞周期の調節に関する天然に存在する酵素である (Meijer L., 「サイクリン依存性キナーゼの化学阻害剤 (Chemical inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases)」, *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 1: 351-363)。典型的な酵素には、サイクリン依存性キナーゼ群 (cdks) の cdk1、cdk2、cdk4、cdk5、cdk6 のようなセリン／トレオニンキナーゼ、並びに細胞周期の調節に関するチロシンキナーゼが含まれる。これらキナーゼの増加した活性、又は一過的に異常な活性化若しくは調節がヒトの腫瘍や他の増殖性障害の発生をもたらすことが示されている。サイクリンとそのキナーゼパートナーとの相互作用を阻止すること、又はキナーゼへ結合してそれを不活性化することのいずれかにより cdk5 を阻害する化合物は、細胞増殖の阻害を引き起こし、従って腫瘍や他の異常増殖細胞を治療するのに有用である。

20

【0003】

cdks を阻害するいくつかの化合物は前臨床の抗腫瘍活性を示した。例えば、フラボピリドールは、いくつかのタイプの乳癌及び肺癌細胞の強力な阻害剤であることが示されたフラボノイドである (Kaur et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 1736-1740; *Int. J. Oncol.*, 1996; 9: 1143-1168)。この化合物は cdk2 と cdk4 を阻害することが示されている。オロモウシン (olomoucine) [2-ヒドロキシエチルアミノ]-6-ベンジルアミン-9-メチルブリン] は cdk2 及び cdk5 の強力な阻害剤であり (Vesely et al., *Eur. J. Biochem.*, 1994; 224: 771-786)、新しい癌療法について予備選択するため国立癌研究所 (NCI) により使用されている約 60 種の異なるヒト腫瘍細胞系の増殖を阻害することが示された (Abraham et al., *Biology of the Cell*, 1995; 83: 105-120)。より最近では、オロモウシンのより強力な誘導体としてプルバラノール (purvanol) 群の cdk 阻害剤が現れた (Gray N. S. et al., *Science*, 1998; 281: 533-538)。

30

【0004】

チロシンキナーゼは、細胞周期の進行、細胞増殖、分化、及び遊走をもたらす増殖因子シグナル伝達の増幅に不可欠である。チロシンキナーゼには、FGFr 及び PDGFr のような細胞表面増殖因子受容体チロシンキナーゼ、並びに c-Src 及び lck を包含する非受容体チロシンキナーゼが含まれる。これら酵素の阻害は抗腫瘍及び抗血管新生活性を引き起こすことが示されている (Hamby et al., *Pharmacol. Ther.* 1999; 82 (2-3): 169-193)。

40

【0005】

cdks と増殖因子介在性キナーゼ酵素を阻害するいくつかのピリド[2,3-d]ピリミジンが知られている (WO 98/33798)。米国特許第 5,733,913 号及び 5,733,914 号は、6-アリールピリド[2,3-d]ピリミジンを記載する。これまでになってきた進歩にもかかわらず、経口で生体内利用され、多種多様なヒトの腫瘍と、再狭窄、血管新生、糖尿病性網膜障害、乾癬、術後癒着、黄斑変性及びアテローム性動脈硬化症を包含する他の増殖性障害を治療するのに有用である低分子量化合物を求める研究が継続されている。本発明は、そのような化合物、その医薬製剤、及び増殖性障

50

害の治療におけるその使用を提供する。

【0006】

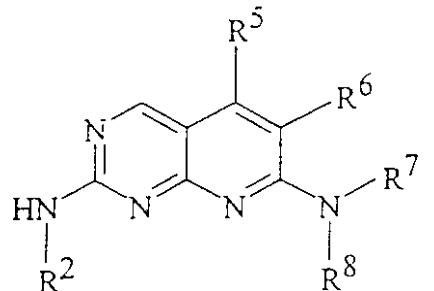
【発明の要旨】

本発明は、サイクリン依存性キナーゼのような細胞周期調節キナーゼ並びに増殖因子介在性チロシンキナーゼの阻害剤として機能する新規ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,7-ジアミン化合物を提供する。従って、これらの化合物は、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄のような細胞増殖性障害；癌；血管新生；疱疹のようなDNAウイルスとHIVのようなRNAウイルスを包含するウイルス感染症；真菌感染症；I型糖尿病、糖尿病性神経障害及び網膜障害；多発性硬化症；糸球体腎炎；アルツハイマー病を包含する神経変性疾患；乾癬、慢性関節リウマチ及び狼瘡のような自己免疫疾患；臓器移植拒絶及び宿主対移植片病；痛風；多囊胞性腎疾患；及び炎症性腸疾患を包含する炎症を治療するのに有用である。

従って、本発明は、式I：

【0007】

【化12】



I

10

20

【0008】

〔式中：

R^2 、 R^7 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、独立して、水素であるか、又は低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルであって、各々が、ハロゲン；シアノ；ニトロ；- R^9 ；- NR^9R^{10} ；- OR^9 ；- $(CH_2)_nCO_2R^9$ ；- $(CH_2)_nSO_2R^{11}$ ；- $(CH_2)_nR^{11}$ ；- COR^9 ；- $CONR^9R^{10}$ ；- SO_3R^9 ；- $SO_2NR^9R^{10}$ ；- SO_2R^9 ；- SR^9 ；- $PO_3R^9R^{10}$ ；- POR^9R^{10} ；- $PO(NR^9R^{10})_2$ ；- NR^9COR^{10} ；- $NR^9CO_2R^{10}$ ；- $NR^9CONR^9R^{10}$ ；- $NR^9SO_2R^{10}$ ；又はヘテロ環であって、- R^9 、- NR^9R^{10} 、- OR^9 、- NR^9COR^{10} 、- COR^{10} 、- $(CH_2)_nSO_2R^{11}$ 、- $(CH_2)_nR^{11}$ から独立して選択される3までの基で置換されていてもよいヘテロ環；から独立して選択される5までの基で置換されていてもよい基であるか、又は

【0009】

- $(CH_2)_nR^{12}$ であって、ハロゲン；シアノ；ニトロ；- R^9 ；- NR^9R^{10} ；- OR^9 ；- $(CH_2)_nCO_2R^9$ ；- $(CH_2)_nSO_2R^{11}$ ；- $(CH_2)_nR^{11}$ ；- COR^9 ；- $CONR^9R^{10}$ ；- SO_3R^9 ；- $SO_2NR^9R^{10}$ ；- SO_2R^9 ；- SR^9 ；- $PO_3R^9R^{10}$ ；- POR^9R^{10} ；- $PO(NR^9R^{10})_2$ ；- NR^9COR^{10} ；- $NR^9CO_2R^{10}$ ；- $NR^9CONR^9R^{10}$ ；- $NR^9SO_2R^{10}$ ；又はヘテロ環であって、- R^9 、- NR^9R^{10} 、- OR^9 、- NR^9COR^{10} 、- COR^{10} 、- $(CH_2)_nSO_2R^{11}$ 、- $(CH_2)_nR^{11}$ から独立して選択される3までの基で置換されていてもよいヘテロ環；から独立して選択される5までの基で置換されていてもよい- $(CH_2)_nR^{12}$ であり；

R^5 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、- R^9 、- NR^9R^{10} 又は- OR^9 であり；

【0010】

R^6 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、- R^9 、- NR^9R^{10} 、- OR^9 、- CO_2R^9 、- COR^9 、- $CONR^9R^{10}$ 、- NR^9COR^{10} 、- $SO_2NR^9R^{10}$ 、- SO_2R^9

40

50

、 - $S R^9$ 、 - $PO_3 R^9 R^{10}$ 、 - $POR^9 R^{10}$ 、 - $PO(NR^9 R^{10})_2$ であるか、又は - R^9 で置換されていてもよい低級アルケニル若しくは低級アルキニルであり；

R^8 は、 H 、 - $CO_2 R^{13}$ 、 - COR^{13} 、 - $CONR^{13}R^{14}$ 、 - $CNSNR^{13}R^{14}$ 、 - $C(NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 - $SO_3 R^{13}$ 、 - $SO_2 R^{13}$ 、 - $SO_2 NR^{13}R^{14}$ 、 - $PO_3 R^{13}R^{14}$ 、 - $POR^{13}R^{14}$ 、 - $PO(NR^{13}R^{14})_2$ であり；

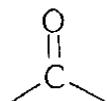
R^9 と R^{10} は、独立して、水素であるか、又はハロゲン、アミノ、モノ - 若しくはジアルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、フェニル又は置換フェニルからなる群から選択される 3 までの基で置換されていてもよい低級アルキルであるか、又は、

R^9 と R^{10} は、それらが付いている窒素と一緒にになって、3 ~ 7 員を有する環を形成し、その 4 員までが、

10

【0011】

【化13】



【0012】

、 O 、 S 及び NR^{20} (R^{20} は、水素、低級アルキル又は - CO 低級アルキルである) から選択されることができ；

R^{11} は、ヘテロアリール若しくはヘテロ環基であり；

20

R^{12} は、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、又はヘテロアリール基であり；そして n は、0 、 1 、 2 又は 3 である。】

の一般構造を有するピリド [2,3-d] ピリミジン、その薬学的に許容される塩、エステル、アミド、及びプロドラッグを提供する。

【0013】

本発明は、式 I の化合物を、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む組成物も提供する。

本発明は、サイクリン依存性キナーゼ及び増殖因子介在性キナーゼの酵素を阻害する方法も提供する。

本発明は、細胞増殖により引き起こされる疾患を病んでいる対象を治療する方法も提供する。この方法は、治療を必要とする対象へ式 I の化合物の治療有効量を投与することによって、上皮起源の腫瘍形成細胞の増殖と血管平滑筋の増殖、及び / 又は細胞の遊走を阻害することを含む。

30

本発明は、式 I の化合物を投与することを含んでなる、疱瘍ウイルスのような DNA 腫瘍ウイルスにより引き起こされる疾患を病んでいる対象を治療する方法も提供する。

【0014】

【発明の詳しい説明】

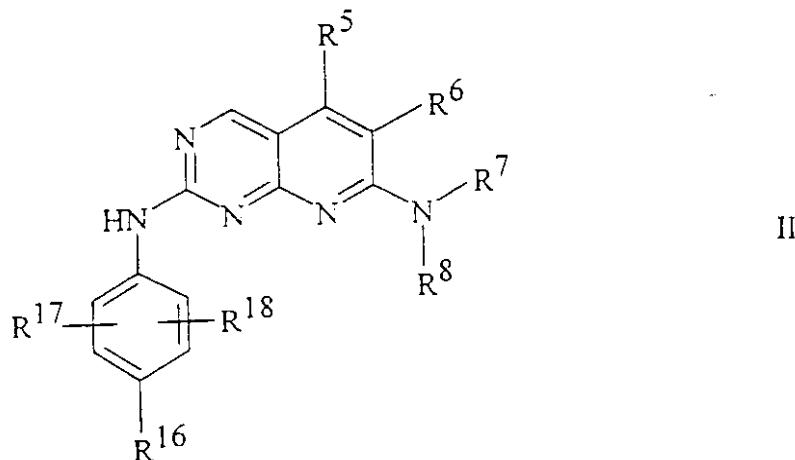
本発明により網羅される化合物は、上記に記載の一般式 I により記載される化合物、その薬学的に許容される塩、エステル、アミド及びプロドラッグである。

式 I の化合物に加えて、本発明は、式 I I :

40

【0015】

【化14】



【0016】

(式中: R⁵、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は、式 I について上に定義された通りであり； R¹⁶、R¹⁷ 及び R¹⁸ は、(C₂H₅)_n R¹² 置換基について上に定義された通りであり、そして好ましくは、独立して、水素、ハロゲン、アミノ、モノ - 若しくはジアルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、モノ - 若しくはジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、-SO₃ R⁹、-SO₂ NR⁹ R¹⁰、-SO₂ R⁹、-SR⁹、-PO₃ R⁹ 20 R¹⁰、-POR⁹ R¹⁰、-PO(NR⁹ R¹⁰)₂、-NR⁹ COR¹⁰、-NR⁹ CO₂ R¹⁰、-NR⁹ CONR⁹ R¹⁰、-NR⁹ SO₂ R¹⁰ であるか；又は

R¹⁶ は、3 ~ 7 員を含有する炭素環基であり、その 2 員までは酸素及び窒素から選択されるヘテロ原子であって、ここで、該炭素環基は、未置換であるか、又は、上で定義されるように 1、2 又は 3 つの基で置換され、好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、トリフルオロメチル、低級アルコキシ、アミノ、モノ - 若しくはジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルスルホニル、又はヘテロシクリルスルホニルアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 つの基で置換されている。)

30

の好ましい化合物を提供する。

【0017】

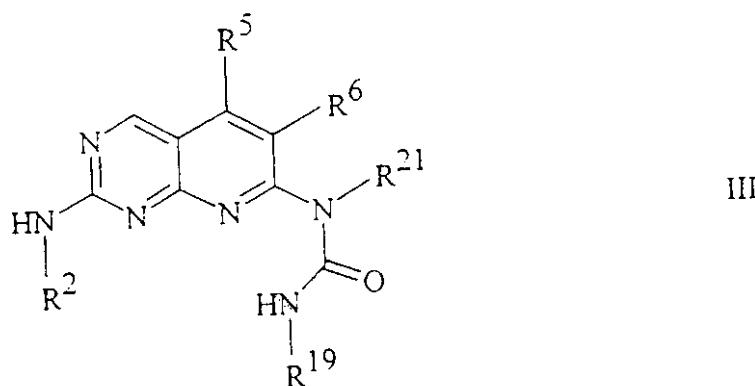
式 I I の好ましい化合物では、R⁵ は水素又は低級アルキルであり； R⁶ は水素、低級アルキル、シアノ又はハロゲンであり； R⁷ 及び R⁸ は、独立して、水素、ハロゲン、アミノ、モノ - 若しくはジアルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、モノ - 若しくはジアルキルアミノカルボニル、-SO₂ NR⁹ R¹⁰ 又は -NR⁹ COR¹⁰ であり；そして R¹⁶ は、置換されていてもよい N - ピペリジン、N - ピペラジン又は N - ピロリジンであって、例えば、この環置換基は、-R⁹、-NR⁹ R¹⁰、-OR⁹、-NR⁹ COR¹⁰、及び -COR¹⁰ から選択される。

さらに、本発明は、式 I I I :

40

【0018】

【化15】



【0019】

〔式中：R²、R⁵ 及び R⁶ は、式 I について上記に記載される通りであり；そして R¹⁹ は、水素であるか、又は低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニルであって、各々が、ハロゲン、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、モノ-若しくはジアルキルアミノカルボニル、低級アルキルカルボニル、-SO₃R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁹、-SR⁹、-PO₃R⁹R¹⁰、-POR⁹R¹⁰、-PO(NR⁹R¹⁰)₂、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰から独立して選択される 5 までの基で置換されていてもよい (R⁹ 及び R¹⁰ は上に定義された通りである) 基であるか、又は

【0020】

アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであって、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基の各々が、ハロゲン、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、モノ-若しくはジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、-SO₃R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁹、-SR⁹、-PO₃R⁹R¹⁰、-POR⁹R¹⁰、-PO(NR⁹R¹⁰)₂、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰から独立して選択される 5 までの基で置換されていてもよい基であるか、又は

【0021】

3 ~ 7 員を含有する (CH₂)_n - 炭素環基であって、その 2 員までが酸素及び窒素から選択されるヘテロ原子であり、ここで、該炭素環基は、未置換であるか、又は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、トリフルオロメチル、低級アルコキシ、アミノ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、ヘテロシクリアルキル、ヘテロシクリルスルホニル、又はヘテロシクリルスルホニルアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 又は 3 の基で置換されている基であり；そして R²¹ は、水素、低級アルキル、又はフェニル若しくは置換フェニルで置換されている低級アルキルである。〕

の好ましい化合物も提供する。

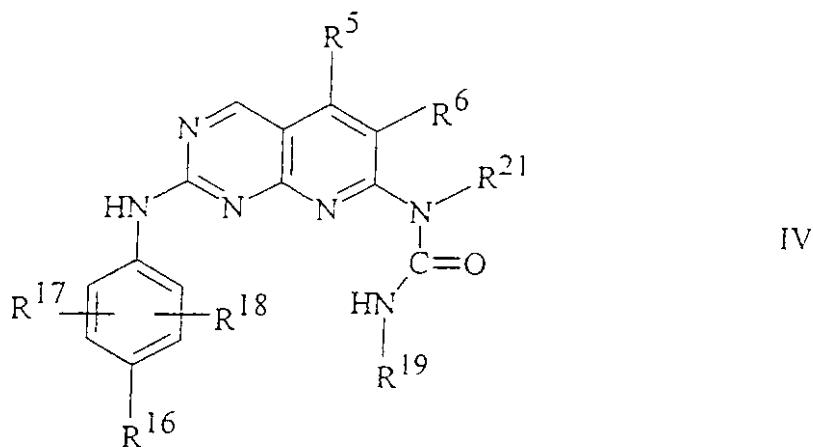
【0022】

式 I I I の好ましい化合物では、R⁵ は水素又は低級アルキルであり；R⁶ は水素又はハロゲンであり；R² は置換されていてもよいフェニルであり；R²¹ は水素又はメチルであり；そして R¹⁹ は、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、又は (CH₂)_n 炭素環である。

ピリド [2, 3 - d] ピリミジンの特に好ましい群は、式 I V :

【0023】

【化 16】



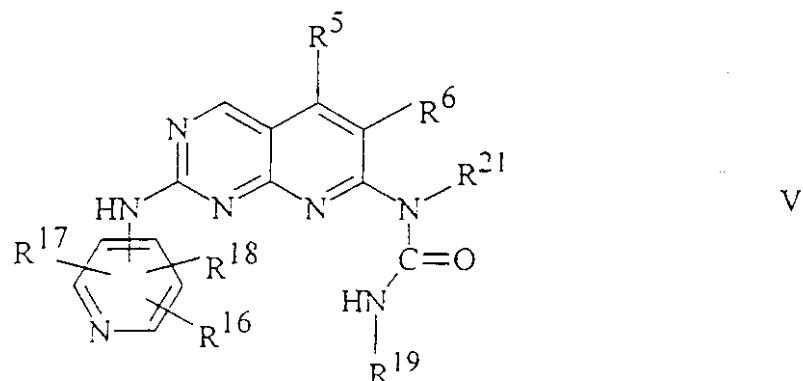
【0024】

(式中、R⁵、R⁶、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹及びR²¹は上に定義された通りである)を有する。式IVの好ましい化合物は、R²¹が水素又はメチルであるものである。

本発明の別の特に好ましい群の化合物は、式V:

【0025】

【化17】



【0026】

(式中、R⁵、R⁶、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹及びR²¹は上に定義された通りである)を有する。式Vの好ましい化合物は、R²¹が水素又はメチルであるものである。

最も好ましい本発明の化合物は、式VI:

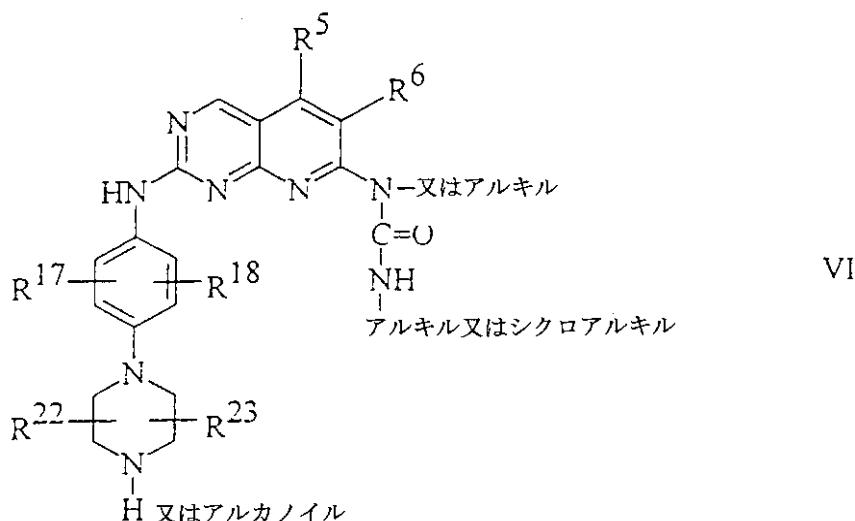
【0027】

【化18】

10

20

30



【0028】

(式中、R⁵、R⁶、R¹⁷及びR¹⁸は上に定義された通りであり、R²²及びR²³は、独立して、水素又はアルキルである)を有する。

本発明の「アルキル」、「低級アルキル」及び「(C₁ ~ C₁₀) - アルキル」は、1 ~ 10の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を意味し、好ましくはC₁ ~ C₆アルキルである。典型的には、アルキル基には、メチル、エチル、n - プロピル、イソブロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ベンチル、2 - ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、デシル、オクチル、及び3 - メチルベンチルが含まれる。これらの基は、例えば、ハロ、C₁ ~ C₁₀ - アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、等で置換され得る。例には、クロロメチル、2 - アミノエチル、及び3 - ジメチルアミノプロピルが含まれる。

【0029】

「アルケニル」、「低級アルケニル」及び「(C₂ ~ C₁₀) - アルケニル」は、1 ~ 10の炭素原子を有し、1若しくは2つの非隣接二重結合を有する直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を意味する。アルケニルの例には、限定しないが、3 - プテニル及び1 - メチル - 3 - ペンテニルが含まれる。

「アルキニル」、「低級アルキニル」及び「(C₂ ~ C₁₀) - アルキニル」は、1 ~ 10の炭素原子を有し、三重結合を有する直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を意味する。典型的なアルキニル基には、2 - プロピニル及び1, 1 - ジメチル - 3 - ブチニルが含まれる。置換アルケニル及びアルキニル基には、4, 4 - ジプロモ - 2 - ペンテニル及び3 - アミノ - 5 - ヘキシニルが含まれる。

【0030】

本発明の「アルコキシ」、「低級アルコキシ」又は「(C₁ ~ C₁₀) - アルコキシ」は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、ペントキシ、2 - ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2 - ヘキソキシ、3 - ヘキソキシ、及び3 - メチルペントキシのような、1 ~ 10の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基を意味する。

【0031】

「アルカノイル」という用語は、カルボニル部分を介して結合したアルキル基を意味する。例には、アセチル及びペントノイルが含まれる。「アミノアルカノイル」は、アルキル基がアミノ基で置換されていることを意味する。例には、アミノアセチル及び3 - アミノヘキサノイルが含まれる。「アルキルアミノアルカノイル」は、アミンがC₁ ~ C₁₀アルキル基で置換されているアミノアルカノイル基を意味し、メチルアミノアセチル及び4 - (イソブチルアミノ) - オクタノイルが含まれる。「ジアルキルアミノアルカノイル」は

10

20

30

40

50

、ジイソプロピルアミノアセチルのようなN , N - 二置換アミノアルカノイル基を意味する。

本発明では、ハロゲンは、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素を意味する。

【0032】

「アリール」という用語は、未置換の芳香族炭素環基を意味し、単一の環（例、フェニル）、複数の環（例、ビフェニル）、又は少なくとも1つが芳香族である複数の縮合環（例、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、ナフチル、アントリル、又はフェナントリル）を有する。「置換アリール」という用語は、アルキル、O - アルキル及びS - アルキル、- OH、- SH、- CN、ハロ、1, 3 - ジオキソラニル、- CF₃、- NO₂、- NH₂、- NHCH₃、- N(CH₃)₂、- NHCO - アルキル、- (CH₂)_mCO₂H 10
、- (CH₂)_mCO₂ - アルキル、- (CH₂)_mSO₃H、- NHアルキル、- N(アルキル)₂、- (CH₂)_mPO₃H₂、- (CH₂)_mPO₃(アルキル)₂、- (CH₂)_mSO₂NH₂、及び- (CH₂)_mSO₂NH - アルキル（ここでアルキルは上記のように定義され、mは0、1、2又は3である）から選択される1 ~ 4つの置換基により置換されているアリールを意味する。いくつかの置換アリール基の例は、メチルフェニル、イソプロポキシフェニル、クロロフェニル、2 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ニトロ - 5 - アミノフェニル、4 - ブロモビフェニル、3 - アセトアミドナフチル、3 - ジメチルアミノアントリル、3, 4 - ジメトキシフェナントリル、及び2, 8 - ジブロモビフェニレン - 1 - イルである。

【0033】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素又はイオウから選択される、少なくとも1 ~ 4つまでのヘテロ原子を含有する、5 - 、6 - 又は7 - 員の1又はそれを超える芳香環系を意味する。そのようなヘテロアリール基には、例えば、チエニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、(イソ)オキサゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、(イソ)キノリニル、ナフチリジニル、フタリミジル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾキサゾリルが含まれる。「置換ヘテロアリール」基は、2, 3, 4, 6 - テトラクロロピリジル及び2 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルチエン - 4 イルのように、「置換アリール」について上記に述べた基の1, 2, 3又は4つで置換され得る。

【0034】

「ヘテロ環基」という用語は、5 - 、6 - 又は7の環員原子を有する非芳香族の環であつて、そのうち1 ~ 4員が、窒素、酸素又はイオウから選択される環を意味する。ヘテロ環基の例には、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、ピロリジニル、及びテトラヒドロチエニルが含まれる。そのような基は、置換ヘテロアリールについて上記に述べたものと同じ基で置換され得る。

「炭素環基」又は「シクロアルキル」は、非芳香族環であるか、又は3 ~ 7の環員炭素を有する縮合環である。例には、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロヘプチルが含まれる。これらの環は、アリールについて上記に述べた置換基、例えばアルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、及びアルコキシの1又はそれを超えるもので置換され得る。典型的な置換炭素環基には、2 - クロロシクロプロピル、2, 3 - ジエトキシシクロペンチル、及び2, 2, 4, 4 - テトラフルオロシクロヘキシリルが含まれる。炭素環基は、酸素、イオウ、及び窒素から選択される1又は2つのヘテロ原子を含有する場合があり、そのような環系は、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環」と呼ばれる。例には、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、及びジオキサン二ルが含まれる。これらのヘテロシクリル基は、アリールについて述べた置換基の4つまで置換される場合があり、3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル、3, 3 - ジエチルピペラジン - 1 - イル、3, 3, 4, 4 - テトラメチルピロリジニル、3 - クロロ - 2 - ジオキサン二ル、及び3, 5 - ジヒドロキシモルホリノのような基を与える。これらはまた、ケト基を担い得る（例えば、3 - ケトピペリジニル）。

【0035】

「癌」という用語には、限定しないが、以下の腫瘍型が含まれる：乳癌、卵巣癌、頸部癌

10

20

30

40

50

、前立腺癌、精巣癌、食道癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、肺臓癌、甲状腺癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓及び胆管の癌、腎癌、骨髄様障害、リンパ様障害、ホジキン腫、ヘアリー細胞腫、頸腔及び咽頭（口腔）唇、舌、口、喉、小腸、結腸、直腸、大腸、脳及び中枢神経系の癌；及び白血病。

【0036】

式I～VIの化合物は薬学的に許容される塩、エステル、アミド及びプロドラッグとして存在し得る。「薬学的に許容される塩、エステル、アミド及びプロドラッグ」という用語は、本明細書で使用されるように、本発明の化合物のカルボキシレート塩、アミノ酸付加塩、エステル、アミド、及びプロドラッグ（これらは、通常の医学的判断の範囲内において、過度な毒性、刺激、アレルギー反応を伴わずに、患者の組織と接触して使用することに適していて、適度な利益／リスク比と釣り合っていて、意図された使用に有効である）、並びに、可能な場合、本発明の化合物の両性イオン形態を意味する。「塩」という用語は、上記式の化合物の、比較的無毒な無機及び有機の酸付加塩と塩基塩を意味する。これらの塩は、化合物の最終の単離及び精製の間にそのまま調製され得るか、又はそのフリー塩基の形態の精製化合物を、例えば適した有機若しくは無機の酸と別に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製され得る。代表的な塩には、臭酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシラート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシレート、グルコヘプタン酸塩、ラクトビオネート（lactobionate）、及びラウリルスルホン酸塩、等が含まれる。上記式の化合物が1又はそれを超える酸性基を有する場合、それは塩基との反応により塩を形成し得る。これらの塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、等のようなアルカリ及びアルカリ土類金属に基づいたカチオン、並びにアンモニウム、4級アンモニウムのような無機塩基、及び、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、等を包含する他のアミンカチオンが含まれる場合がある。薬学的に許容される塩は医化学の技術分野に精通した技術者によく知られている（例えば、Berge S. M. et al., 「製剤塩（Pharmaceutical Salts）」, J. Pharm. Sci. 1977: 66: 1-19 を参照のこと。これは参考により本明細書に組込まれる）。

【0037】

本発明の化合物の薬学的に許容される無毒のエステルの例には、C₁～C₆アルキルエステルが含まれ、ここでアルキル基は、置換若しくは未置換の直線若しくは分岐の炭化水素である。エステルにはまた、C₅～C₇シクロアルキルエステル、並びにベンジル及びトリフェニルメチルのようなアリールアルキルエステルが含まれる。メチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル及びtert-ブチルのようなC₁～C₄アルキルのエステルが好ましい。本発明の化合物のエステルは、例えば酸のアルコールとの反応による、慣用法により調製され得る。

【0038】

本発明の化合物の薬学的に許容されるアミドの例には、アンモニア、一級C₁～C₆アルキルアミン、及び二級C₁～C₆ジアルキルアミン（アルキル基は直線若しくは分岐である）から誘導されるアミドが含まれる。二級アミンの場合、アミンはまた、1つの窒素原子を含有する5-若しくは6員のヘテロ環の形態であり得る。アンモニア、C₁～C₃アルキル一級アミン、及びC₁～C₂ジアルキル二級アミンから誘導されるアミドが好ましい。本発明の化合物のアミドは、医化学者によく知られた慣用法により調製され得る。

【0039】

「プロドラッグ」という用語は、in vivoで、例えば血液若しくは胃液での加水分解により、速やかに変換されて上記式の親化合物を生じる化合物を意味する。プロドラッグに関する詳しい論説が、Higuchi T.及びStella V., 「新規デリバリー系としてのプロドラッ

10

20

30

40

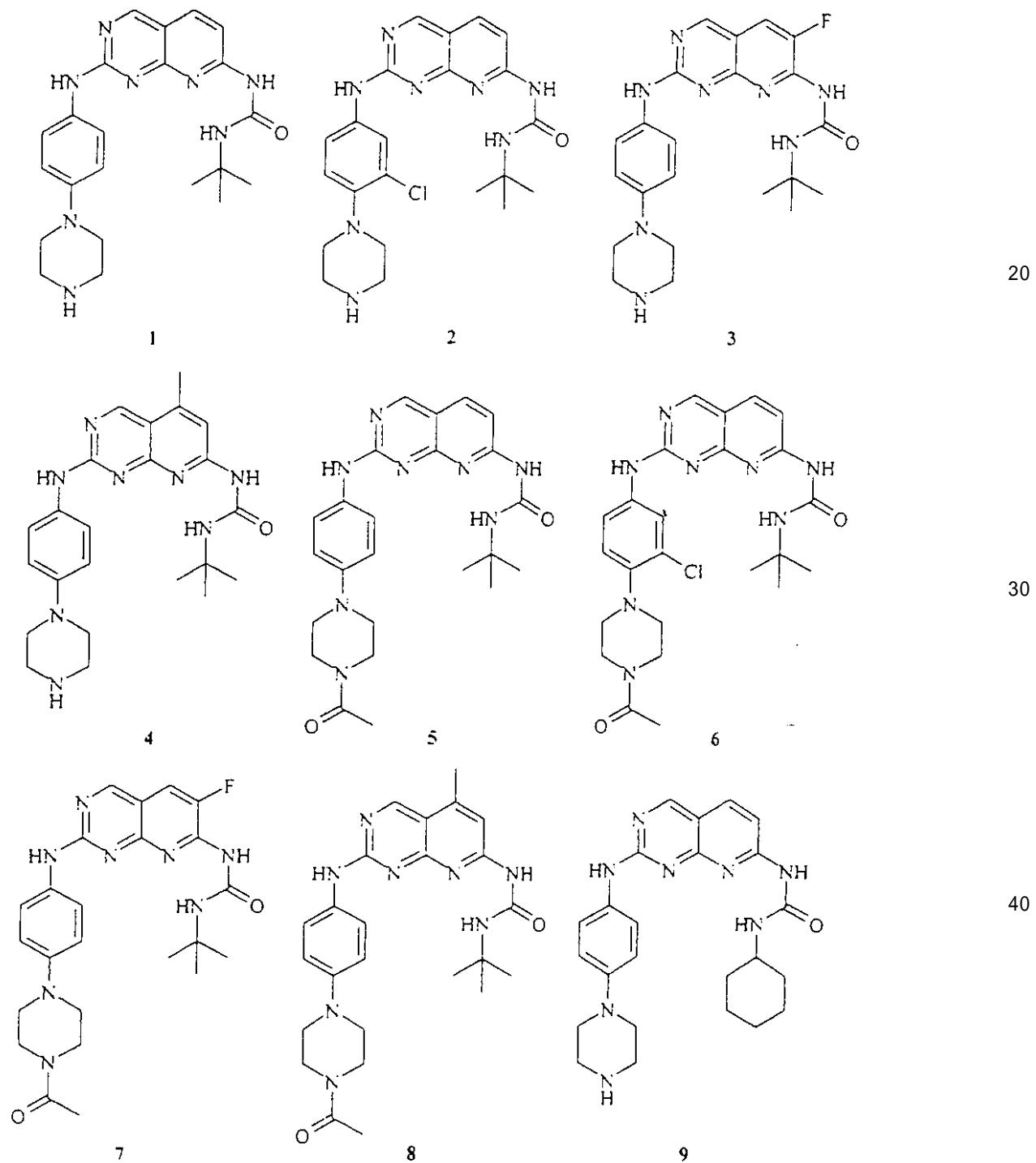
50

グ (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)」 A . C . S . シンポジウムシリーズ、14巻、及び「ドラッグデザインにおける生可逆性担体 (Bioreversible Carriers in Drug Design)」、Edward B. Roche 編、アメリカ製薬協会及びベルガモンプレス、1987に提供され、これらはいずれも参考により本明細書に組込まれる。本発明の代表的な化合物を以下の表1に示す。

【0040】

【化19】

表1

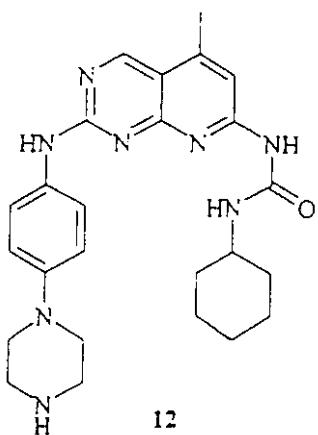
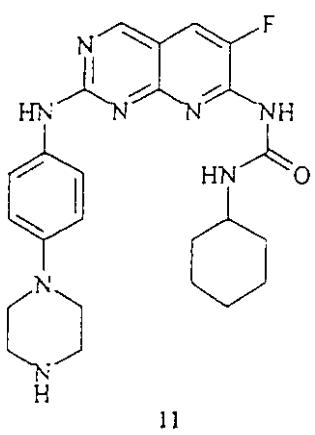
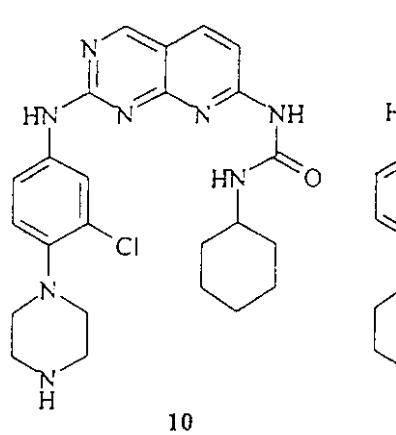


【0041】

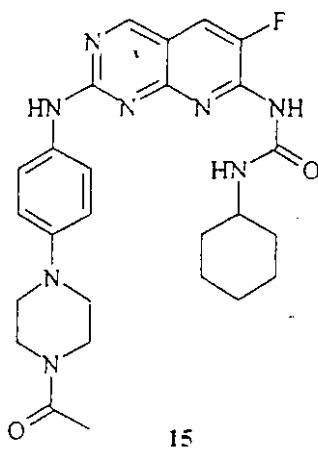
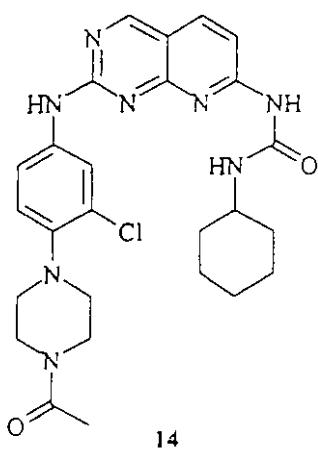
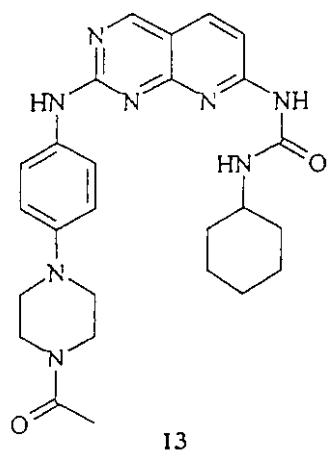
50

【化 2 0】

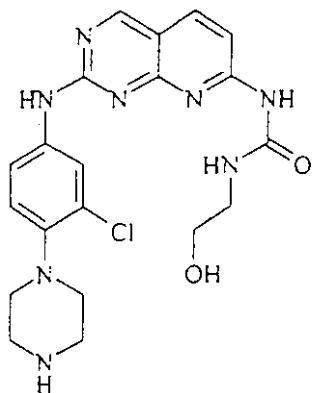
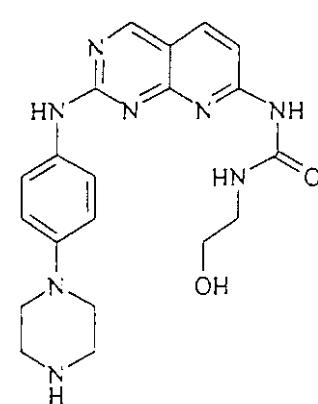
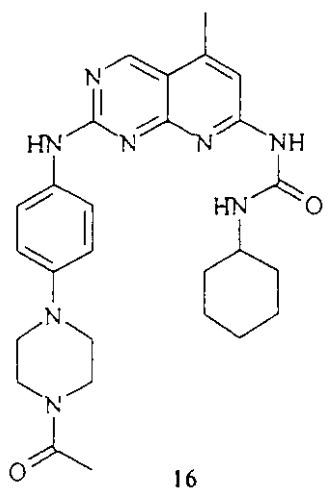
表1 (続き)



10



20

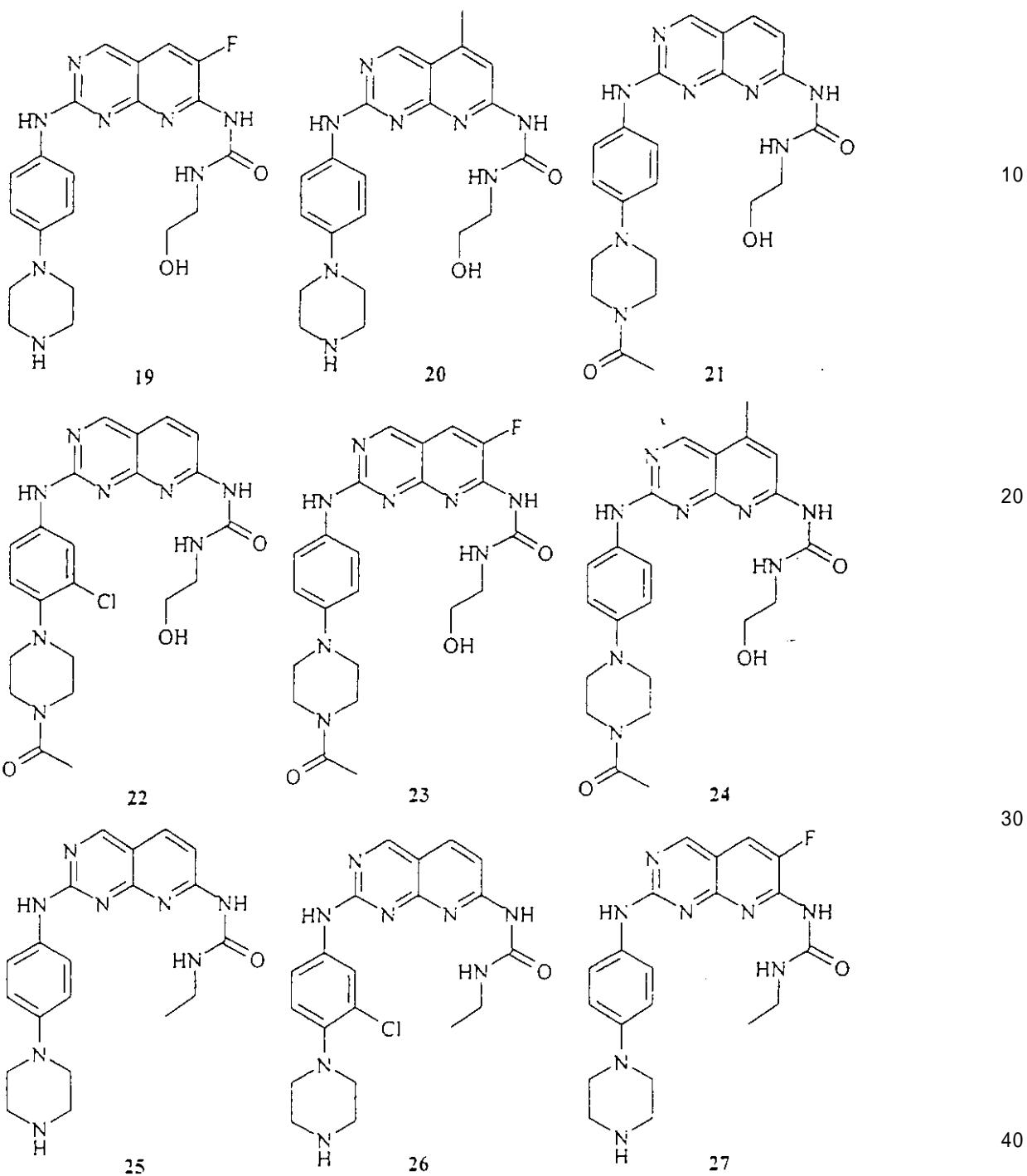


30

【 0 0 4 2 】

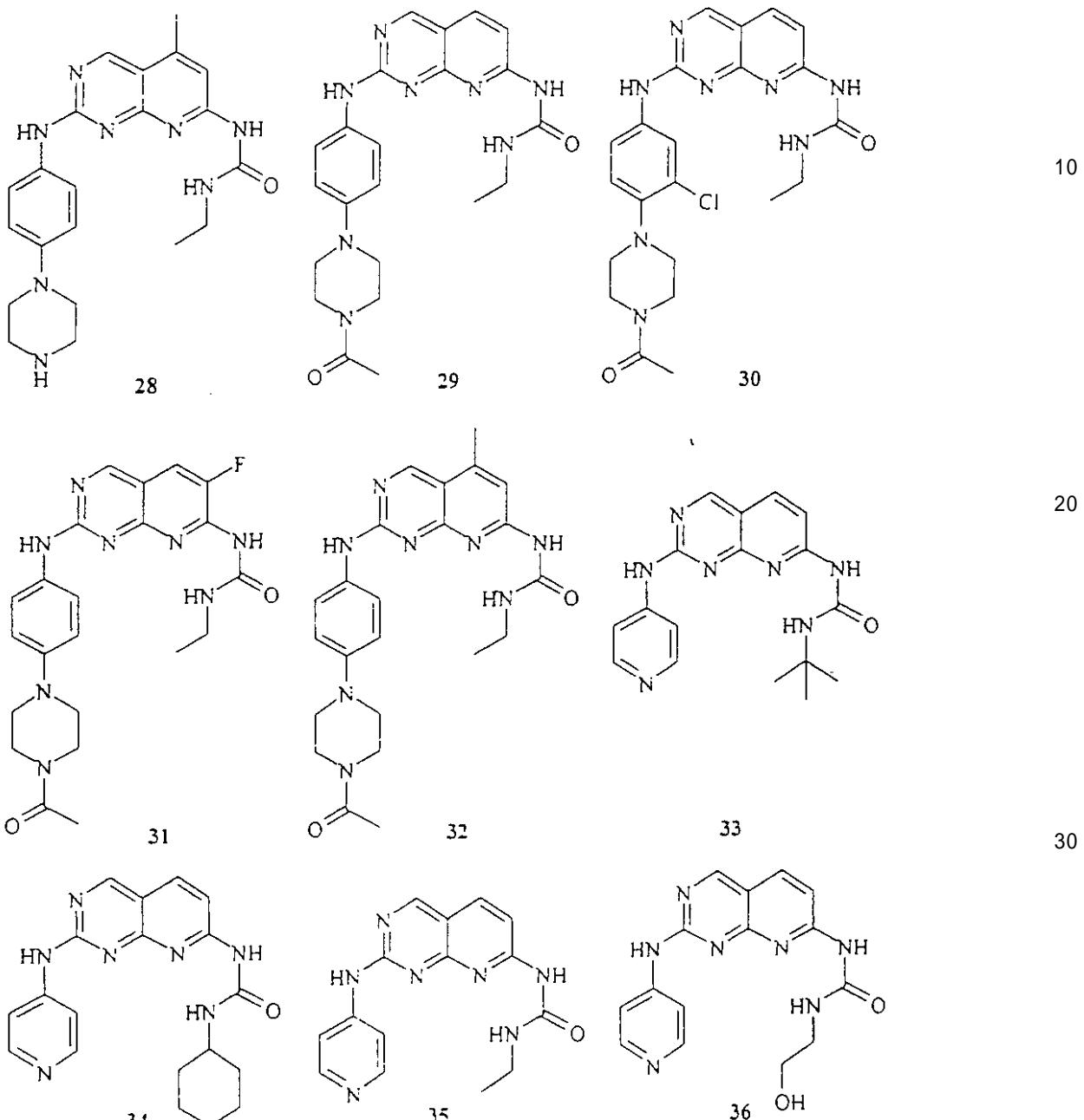
【化 2 1】

表1 (続き)



【 0 0 4 3 】
【 化 2 2 】

表1 (続き)

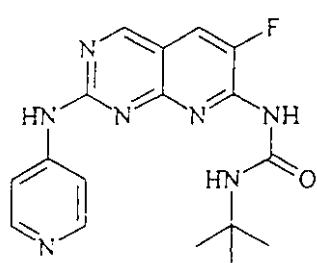


【0044】

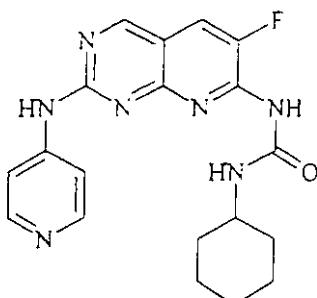
【化23】

40

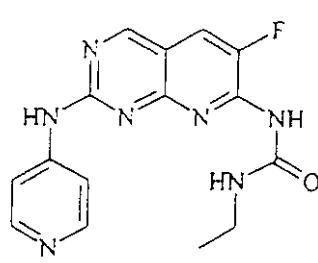
表1 (続き)



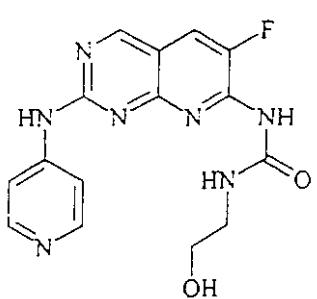
37



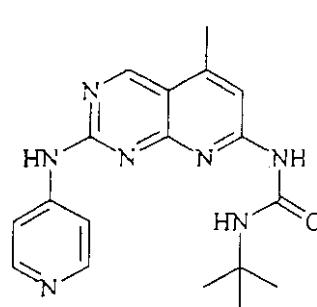
38



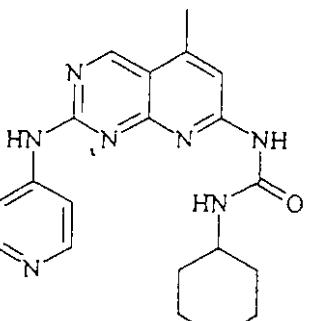
39



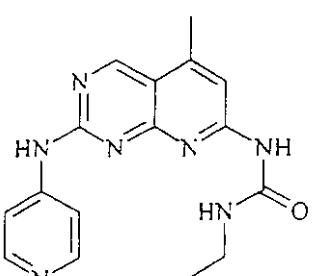
40



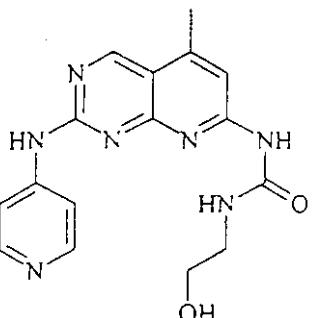
41



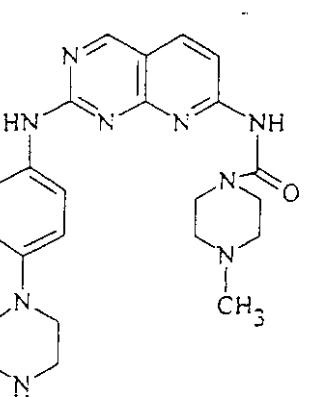
10



43



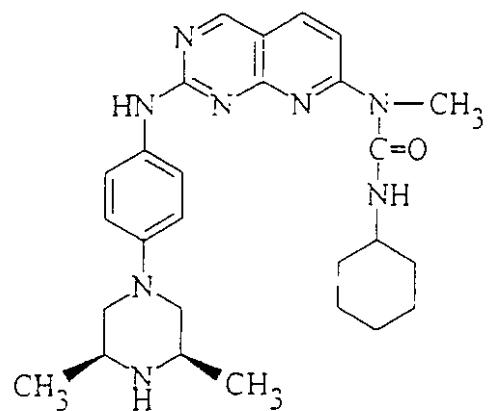
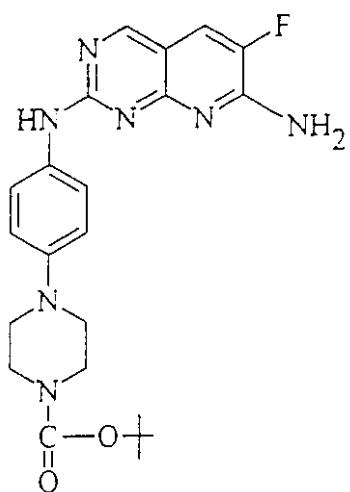
44



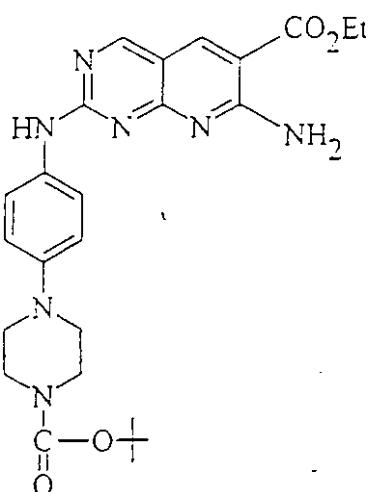
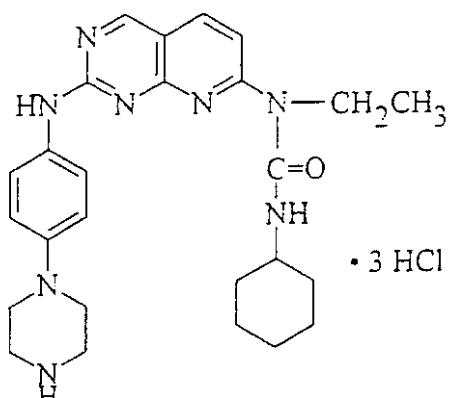
• 3 HCl

【 0 0 4 5 】

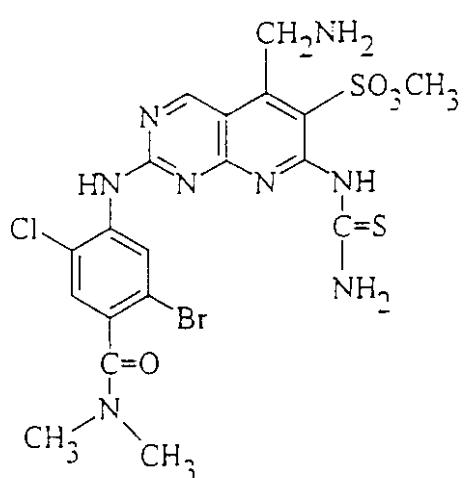
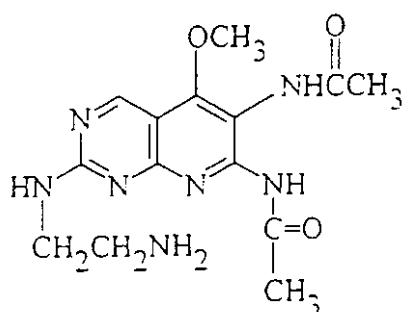
【化 2 4】



10

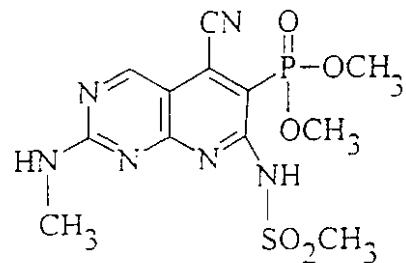
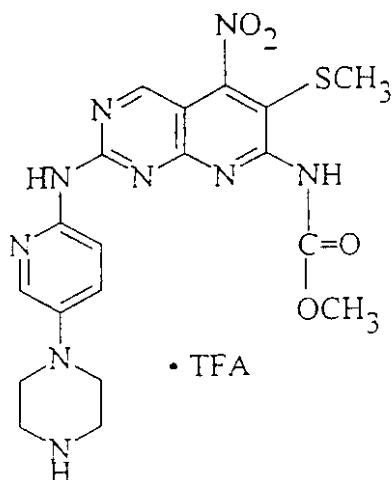


20



30

【 0 0 4 6 】
【 化 2 5 】



10

【0047】

式Iにより網羅される、本発明の代表的な化合物には、限定しないが、表1の化合物とその薬学的に許容される酸若しくは塩基付加塩、エステル若しくはアミド類似体、及びそれらのプロドラッグが含まれる。

本発明の化合物は、非溶媒和物の形態、並びに水和物の形態を含む溶媒和物の形態で存在し得る。一般に、水和物の形態を含む溶媒和物の形態は、非溶媒和物の形態と等価であり、本発明の範囲内に含まれるとみなされる。

20

式Iの化合物のなかには1又はそれを超えるキラル中心を有し、従って個別の立体異性体とそれらの混合物として存在し得るものがある。他の化合物は、1つよい多い幾何形態で存在し得る。本発明にはあらゆる光学及び幾何の異性体及び形態とそれらの混合物が含まれる。本発明の化合物のラセミ混合物は、クロマトグラフィー、分別結晶化、並びに光学的に活性な酸及び塩を使用する規範的な分割のような定常的な方法により個別の異性体へ容易に分割される。個別の異性体は、市販のキラル触媒を使用するキラル水素化等を包含する、キラル合成によっても製造され得る。

【0048】

本発明の化合物は、癌（例えば、白血病、及び肺癌、乳癌、前立腺癌、及び黒色腫のような皮膚癌）と、限定しないが、乾癬、HSV、HIV、再狭窄及びアテローム性動脈硬化症を含む、他の増殖性疾患を治療するのに有用である。本発明の化合物を利用して癌を治療するには、癌を有する患者へ、本発明の化合物を含んでなる薬学的に許容される組成物の治療有効量を投与する。

30

本発明のさらなる態様は、血管平滑筋細胞の増殖により引き起こされる疾患を病んでいる患者を治療する方法である。本発明の範囲内にある化合物は、血管平滑筋細胞の増殖及び遊走を効果的に阻害する。この方法には、治療の必要な対象へ式I～VIの化合物の有効量を投与することによって、血管平滑筋細胞の増殖及び/又は遊走を阻害することが伴う。「対象」及び「患者」は、本明細書で使用されるように、ヒトのような哺乳動物であるだけでなく、ウマ、ウシ、ヒツジ、並びにイヌ及びネコのような伴侶動物も包含する。

40

【0049】

本発明の化合物は、多種多様な経口の剤形と、経皮及び直腸の投与を含む非経口の剤形で製剤化され、投与され得る。当業者には、以下の剤形が、有効成分として、式Iの化合物か、又は式Iの化合物の対応する薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物のいずれか一方を含み得ることが明らかであろう。

本発明のさらなる態様は、式I～VIの化合物をそのための薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とともに含んでなる医薬組成物である。本発明の化合物を有する医薬組成物を調製するには、薬学的に許容される担体は固体又は液体のいずれかであり得る。固形調製物には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性の顆粒剤が含まれる。固体の担体は1又はそれを超える物質であり得て、希釈剤、芳香剤、結合剤、保

50

存剤、錠剤崩壊剤、又は被包材料としても作用し得る。

【0050】

散剤では、担体は、タルク又はデンプンのような微細化された固体物であり、これが微細化された有効成分と混合される。錠剤では、有効成分が、必要な結合特性を有する担体と適した比率で混合され、望ましい形状及びサイズに圧縮される。

本発明の製剤は、好ましくは、約5%～約70%又はそれより多い活性化合物を含有する。適した担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低温融解ワックス、ココア脂、等が含まれる。経口使用に好ましい形態はカプセル剤であり、これにはカプセル剤を提供する担体としての被包材料との活性化合物の製剤が含まれ、ここで他の担体と一緒に又は一緒にない活性成分は、それと会合している担体により囲まれている。同様に、カシェ剤とトローチ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチ剤は、経口投与に適した固体剤形として使用され得る。

10

【0051】

坐剤を調製するには、脂肪酸グリセリドの混合物又はココア脂のような低温融解ワックスをはじめに融かし、攪拌などによって、有効成分をそのなかに均質に分散させる。次いで、融解した均質混合物を好便なサイズの型へ流し込み、冷やし、それにより固める。

液体調製物には、水溶液又は水プロピレングリコール溶液のような溶液剤、懸濁液剤、及び乳濁剤が含まれる。非経口注射剤では、液体調製物が水性ポリエチレングリコール溶液、等張生理食塩水、5%水性グルコース、等の溶液剤において製剤化され得る。経口使用に適した水溶液剤は、有効成分を水に溶かし、適した着色剤、芳香剤、安定化剤、及び増粘剤を望まれるように加えることによって、調製され得る。経口使用に適した水性懸濁液剤は、微細化した有効成分を水に分散させ、天然若しくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他のよく知られた懸濁剤のような粘稠材料とともに混合することによって製し得る。

20

【0052】

また含まれるのは、使用直前に経口投与用の液体調製物へ変換されるように意図された固体調製物である。そのような液体の形態には、溶液剤、懸濁液剤、及び乳濁剤が含まれる。上記の調製物は、有効成分に加えて、着色剤、芳香剤、安定化剤、緩衝剤、人工及び天然の甘味料、分散剤、濃化剤、安定化剤、等を含有する場合がある。徐放性の剤形を調製するために、ワックス、ポリマー、微粒子、等が利用され得る。また、有効成分を長時間にわたって均一にデリバリーするには、浸透ポンプを利用し得る。

30

【0053】

本発明の医薬調製物は、好ましくは、単位剤形である。そのような形態では、調製物は、適量の有効成分を含有する単位用量へ分割される。単位剤形はパッケージ調製物であり得て、このパッケージは、パケット化された錠剤、カプセル剤、及びバイアルの散剤、又はアンプルのような、一定量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤、又はトローチ剤そのものであり得るか、又は、それはこれらパッケージ形態の適切な数であり得る。

40

【0054】

式Iの化合物の治療有効量は、概して、約1～約100mg/体重kg/日であろう。典型的な成人用量は、約50～約800mg/日であろう。単位用量調製物における有効成分の量は、特定の適用と有効成分の効力に従って、変化し得るか、又は約0.1～約500mg、好ましくは0.5～100mgへ調整され得る。組成物は、望まれるならば、他の融和性の治療薬剤も含有し得る。式Iの化合物での治療の必要な対象には、単回か又は24時間での複数回で、約1～約500mg/日の投与量が投与される。

【0055】

本発明の化合物は、cdks、PDGF_r、FGF_r、c-Src及びEGFrのような、他のタンパク質をリン酸化する能力を有するタンパク質へ結合し、その活性を阻害する

50

ことができる。c d k s はサイクリンと複合体を形成し、この複合体が重要なタンパク質をリン酸化することで、細胞は細胞周期を経ることができる (Meijer L., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 1: 351-363)。本発明の化合物はこのリン酸化を阻害するので、癌及び / 又は再狭窄と他の増殖性疾患の治療への抗増殖剤として使用し得る。

c d k s と他のキナーゼに対するその阻害活性のために、本発明の化合物はまた、これらキナーゼの作用の機序を *in vitro* と *in vivo* の両方で研究するのに有用な研究ツールでもある。

【 0 0 5 6 】

本発明の化合物の製造及び使用を以下の詳細な実施例においてさらに記載する。この実施例は本発明の特別な態様を示すためのものであり、本明細書若しくは特許請求項の範囲を決して制限するものではない。本発明の化合物は、有機化学の技術に精通した技術者によく知られた合成法により製造され、市販の出発材料及び試薬を利用する。

本発明の合成の間には、反応を受ける分子内の反応性官能基を、望ましくない副反応を回避するように誘導することが望ましい場合がある。ヒドロキシ、アミノ、及び酸性の基のような官能基は、望ましいときに容易に除去し得る適した基で保護化される。一般的な保護基の使用については、Green 及び Wuts 「有機合成の保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、ニューヨーク、ニューヨーク (第2版、1991) に十分記載されている。典型的なヒドロキシ保護基には、ベンジルのようなエーテル形成基と *tert* - ブトキシカルボニル (Boc)、ホルミル、及びアセチルのようなアリール基が含まれる。アミノ保護基には、ベンジル、アセチルのようなアリール、及びトリアルキルシリル基が含まれる。典型的には、カルボン酸基は、容易に加水分解され得るエステル、例えば、トリクロロエチル、*tert* - ブチル、ベンジル、等への変換により保護される。

【 0 0 5 7 】

上記に述べたように、本発明の化合物のなかには、1又はそれを超えるキラル中心を有し、それにより個別の光学異性体及び幾何異性体、並びにそれらの混合物として存在し得るものがある。例えば、「化合物 106」は2つの不斉中心を有し、c i s 配置を有する。本発明にはそのような幾何異性体、鏡像異性体、及び R S ラセミ化合物、並びにキラル化合物の個別の R 若しくは S 異性体がすべて含まれる。すべての個別異性体とその混合物が本発明に含まれる。個別の異性体は、キラル合成によるか、又は当業者によく知られた慣用の分割法により容易に製造される。

【 0 0 5 8 】

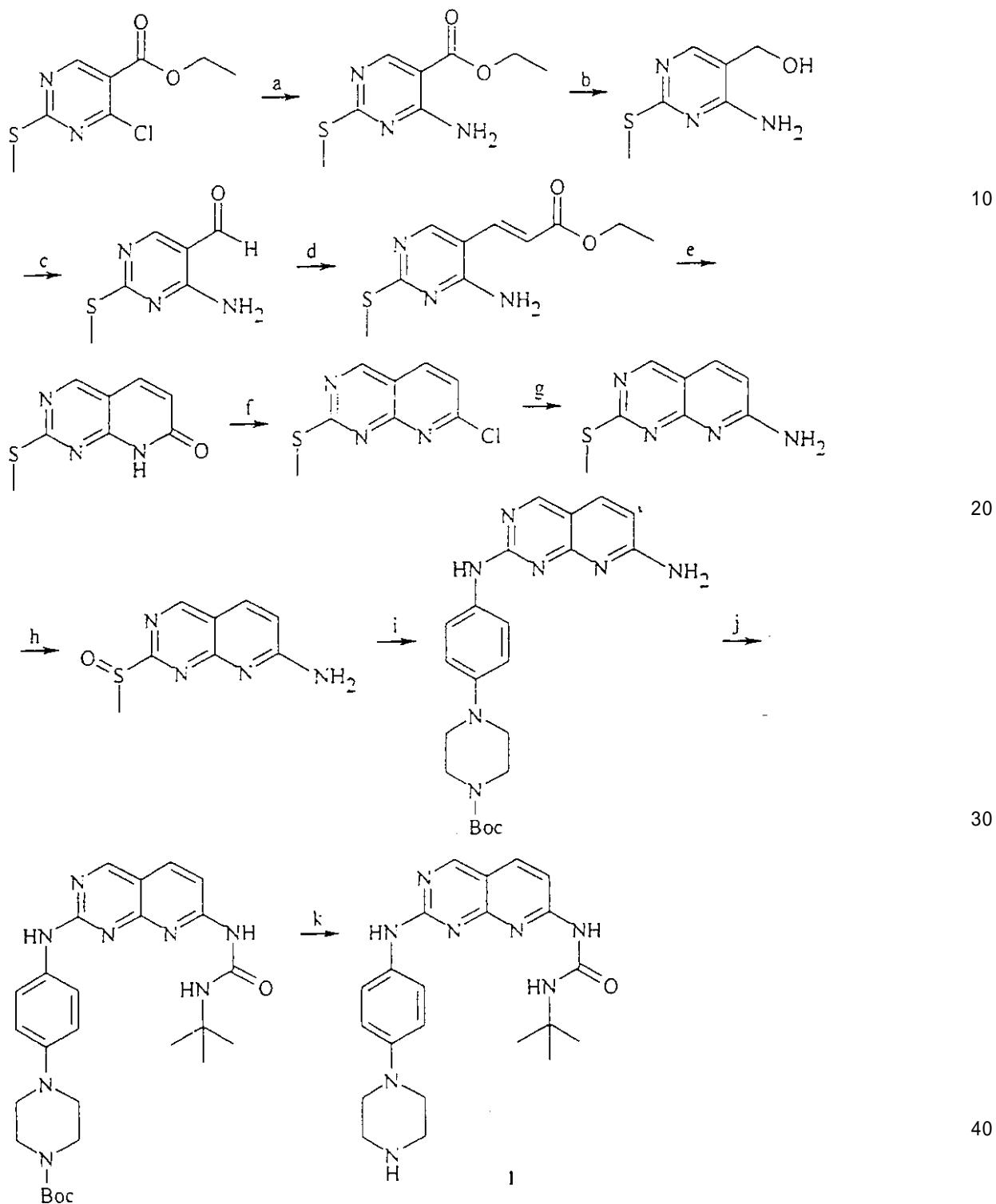
本発明の化合物の製造例をスキーム 1 ~ 4 に示す。化合物 1 (実施例 15) の合成をスキーム 1 で示すが、この一般スキームが本発明の化合物のすべてに適用可能であることを認識されたい。このスキームに示される各工程を以下に続く詳細な実施例で詳しく説明する。

スキーム 1 では、2 - メチルチオ - 4 - ハロ - 5 - アルコキシカルボニルピリミジンを水酸化アンモニウムと反応させ、対応する 4 - アミノ誘導体を得る。このエステルを $L_i A$ $1 H_4$ との反応により還元して 5 - ヒドロキシメチル類似体を得て、次いでこれを 5 - ホルミル誘導体へ酸化する。この 5 - ホルミル基を不飽和 (アクリレート) 基へ変換し、これを環化して、ピリド [2, 3 - d] ピリミジンを形成させる。このピリドピリミジンを重要な中間体、即ち 2 - メチルスルファニルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミンへ変換すると、これは容易に酸化されて 2 - メチルスルフィニル類似体を生じる。この 2 - メチルスルフィニル基はアミン $R^2 NH_2$ との反応により容易に置換されて、本発明の式 I の化合物を提供する。ピリドピリミジン環の 7 - アミノ基は、 $R^{19} N = C = O$ のようなイソシアネートとの反応により容易に尿素へ変換される。

【 0 0 5 9 】

【 化 2 6 】

スキーム 1



【0060】

スキーム 1 に示される反応体は以下の意味を有する：(a) NH_3 ；(b) LAH ；(c) MnO_2 ；(d) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ ；(e) DBU ；(f) POCl_3 ；(g) NH_3 ；(h) (±)-*trans*-2-(フェニルスルホニル)-3-フェニルオキサジリジン；(i) 4-(4-Boc-ピペリジン)アニリン；(j) NaH , t-ブチルイソシアネート；(k) HCl 。

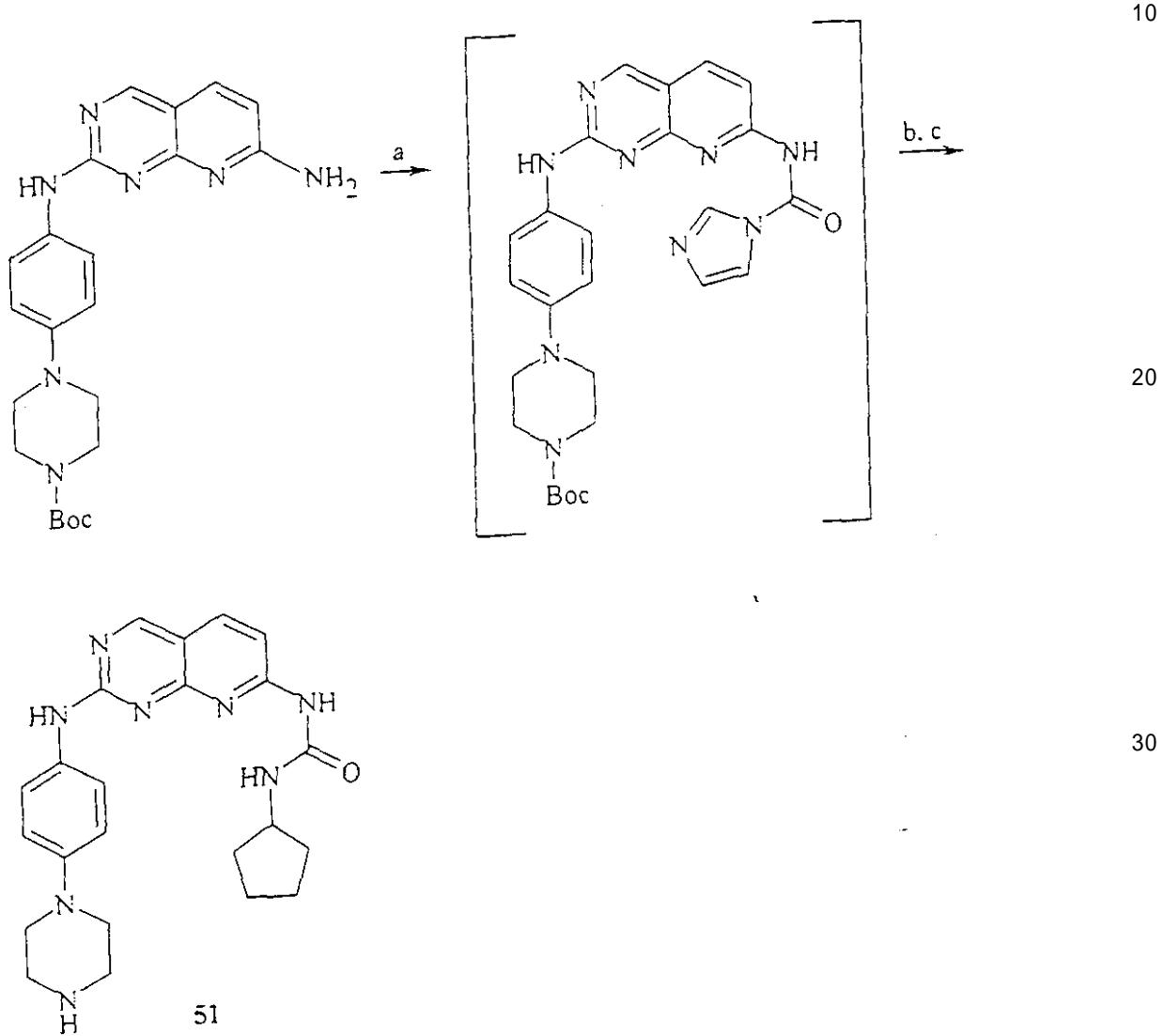
スキーム 2 は、7 位に尿素官能基を有するピリドピリミジンの代替合成を示す。スキーム

1 では、イソシアネートの 7 - アミノピリドピリミジンとの反応によりそのような尿素が製造されたのに対し、スキーム 2 は、カルボニルジイミダゾールを利用して、中間体のイミダゾリドを提供する。このイミダゾリドはアミンの $R^{19}NH_2$ と容易に反応し、対応する尿素を生じる。スキーム 2 は、「化合物 51」の合成を示すことによってこの方法を明示し、実施例 32 でより詳しく記載される。

【0061】

【化27】

スキーム2



【0062】

条件：(a) NaH ，カルボニルジイミダゾール；(b) シクロ pentylアミン；(c) HCl 。

式・の化合物はスキーム 3 に従っても製造され得る。ここでは「化合物 4」の合成（実施例 45）を示す。4 - アミノ - 2 - メタンスルファニルピリミジン - 5 - カルボキシアルデヒドをメチルマグネシウムプロミドと反応させ、対応する 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピリミジンを得る。このアルコールを酸化して、メチルケトン類似体を得る。このメチルケトンをジエチルシアノメチルホスホネートと反応させ、5 - メチル - 7 - アミノピリドピリミジンへ環化する。スキーム 1 若しくは 2 にあるようなさらなる反応により「化合物 4」のような本発明の化合物を得る。

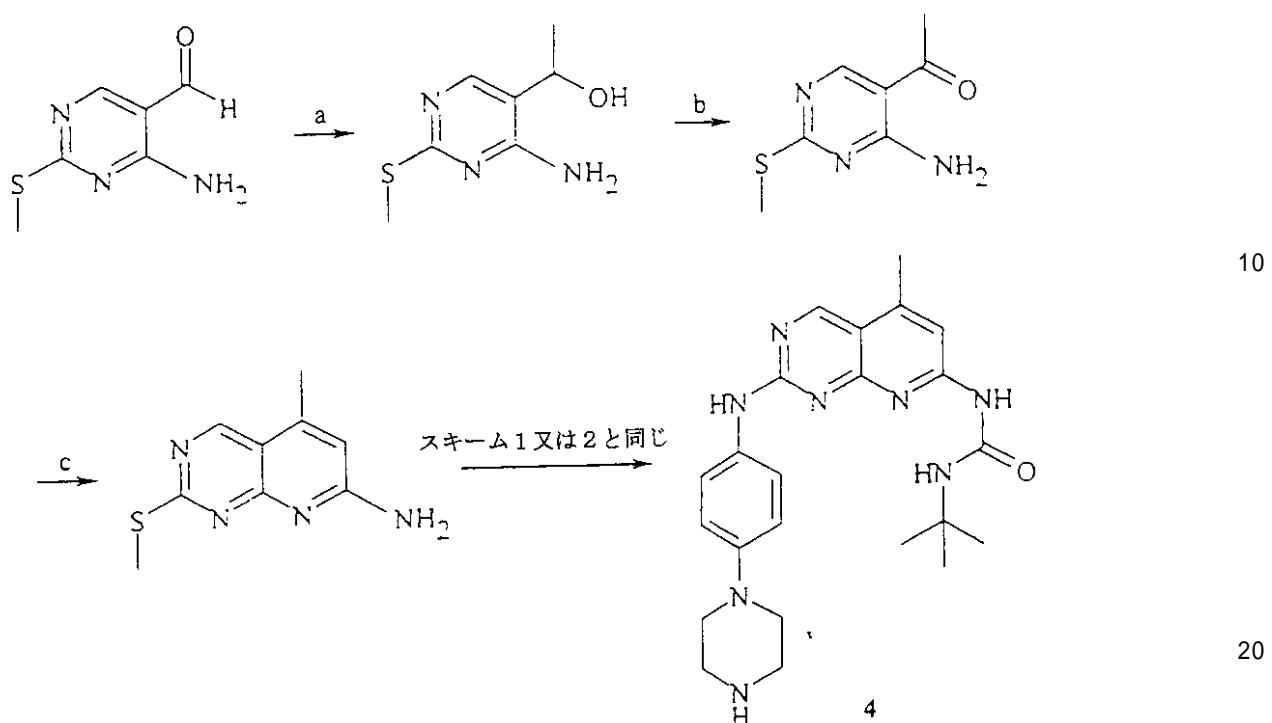
【0063】

【化28】

40

50

スキーム3



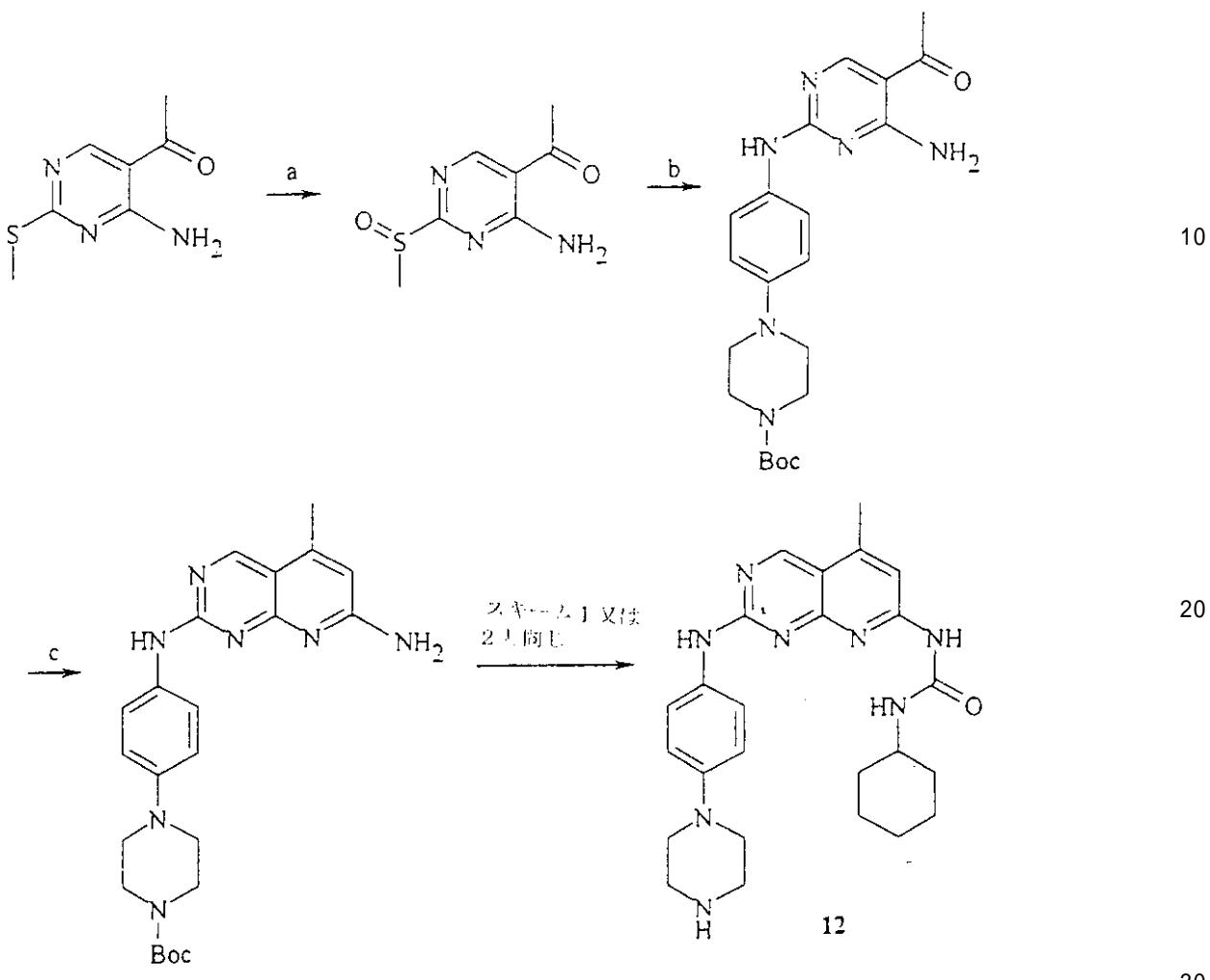
【0064】

条件：(a) MeMgBr ；(b) MnO_2 ；(c) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 。
 式・の化合物はスキーム4に従っても製造され得る。ここでは「化合物12」の合成(実施例40)を示す。このスキームでは、最初にピリミジンの2-メチルチオ基が対応するメチルスルフィニル類似体へ酸化される。このメチルスルフィニル基を、アミンの R^2NH_2 との反応により置換する。次いで、この5-カルボキシアルデヒドをスキーム1にあるように誘導し、環化させて、対応する2- (R^2NH) 置換7-アミノピリドピリミジンを得る。この7-アミノ基は、アリール化されるか、又は他のやり方では、スキーム1～3に示されるように誘導される。

【0065】

【化29】

スキーム4



【0066】

条件：(a) (±)-trans-2-(フェニルスルホニル)-3-フェニルオキサジリジン；(b) 4-(4-Boc-ピペリジン)アニリン；(c) (EtO)₂P(O)CH₂CN。

本発明の式I～VIの化合物は、いずれもスキーム1～4に従って製造され得る。ここでは「化合物1、51、4及び12」の合成をそれぞれ示す。有機化学の技術者には、以下の特定の実施例に示されるように、本発明により網羅される化合物を生成するために、出発材料が変わり得ることと追加の工程が利用され得ることが認識されるだろう。

特許を包含する、あらゆる論文及び参考文献の本出願における開示内容が、参照により本明細書に組込まれる。

本発明を以下の詳細な実施例によりさらに示すが、これは、そこに記載される特定の方法へ本発明の範囲若しくは精神を制限するものとして解釈されてはならない。出発材料と様々な中間体は、市販の供給源から入手され得るか、市販の有機化合物から製造され得るか、又は周知の合成法を使用して製造され得る。

【0067】

【実施例】

実施例1

4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

200mLのテトラヒドロフラン中の4-クロロ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(15.0g, 65ミリモル)の室温溶液へ、25mLの

40

50

トリエチルアミンに続き、35mLの水酸化アンモニウム水溶液を加える。室温で1.5時間攪拌した後、30mLの水酸化アンモニウム水溶液をさらに加え、攪拌を1時間続ける。この反応混合物を真空で濃縮し、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分画する。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮する。酢酸エチルとヘキサンを加え、生じた固形物を濾過により採取し、10.84g(79%)の4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを得る。

【0068】

実施例2

(4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-イル)-メタノール 10
 250mLのテトラヒドロフラン中の4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(13.36g, 63ミリモル)の溶液を、250mLのテトラヒドロフラン中のリチウムアルミニウムヒドリド(3.82g, 100ミリモル)の室温懸濁液へ1滴ずつ加える。30分後、この反応物を0へ冷やし、発泡が止むまでイソプロピルアルコールを加える。この反応を、15mLの水、15mLの15%NaOHと50mLの水で止め、この混合物を1時間攪拌する。白色の沈殿物を濾過して除き、酢酸エチルで洗浄する。濾液を真空で濃縮し、3:1のヘキサン:酢酸エチルを加える。固形物を採取し、3:1のヘキサン:酢酸エチルに続きヘキサンで洗浄する。この固形物を酢酸エチルに溶かし、この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過に続く真空での濃縮により、8.14g(76%)の(4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-イル)-メタノールを得る。 20

C₆H₉N₃OSの

計算値: C 42.09; H 5.30; N 24.54。

実測値: C 42.31; H 5.24; N 24.27。

【0069】

実施例3

4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-カルボキシアルデヒド

1Lのクロロホルム中の(4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-イル)-メタノール(8.14g, 48ミリモル)へ、二酸化マンガン(33.13g, 381ミリモル)を加える。この懸濁液を室温で一晩攪拌し、次いでセライトに通して濾過し、300mLのクロロホルムで洗浄する。濾液を真空で濃縮し、8.14g(定量的な収率)の4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-カルボキシアルデヒドを得る。mp. 185~187。文献のmp = 183~184, JOC, 1958; 23: 1738。 30

C₆H₇N₃OSの

計算値: C 42.59; H 4.17; N 24.83。

実測値: C 42.84; H 4.21; N 24.73。

【0070】

実施例4

3-(4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-イル)アクリル酸エチル 40
 100mLのテトラヒドロフラン中の4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-カルボキシアルデヒド(4.08g, 24.14ミリモル)の室温溶液へ(カルボキシメチレン)トリフェニルホスホラン(10.80g, 31ミリモル)を加える。この反応混合物を還流で3時間加熱し、次いで室温で一晩攪拌する。この反応混合物を真空で濃縮し、1:1の酢酸エチル:ヘキサンで溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、4.30g(75%)の3-(4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-5-イル)アクリル酸エチルを得る: mp. 108で軟化する。

C₁₀H₁₃N₃O₂Sの

計算値: C 50.19; H 5.48; N 17.56。

実測値: C 50.22; H 5.45; N 17.24。

【0071】

実施例 5

2 - メタンスルファニル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

3 mL の N , N - ジイソプロピルエチルアミン中の 3 - (4 - アミノ - 2 - メタンスルファニルピリミジン - 5 - イル) アクリル酸エチル (368 mg , 1.53 ミリモル) の室温溶液へ、 380 μ L の 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エンを加える。この反応混合物を還流で 3 時間加熱し、次いで室温へ冷やし、濃縮する。酢酸エチルで溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製する。生成物を含有する分画を真空中で部分濃縮し、固体物を濾過により除去して、 134 mg (45 %) の 2 - メタンスルファニル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンを得る。 m p . 269 ~ 271 。 C₈ H₇ N₃ OS の

計算値: C 49.73; H 3.65; N 21.75。

実測値: C 49.67; H 3.46; N 21.49。

【 0072 】

実施例 6

7 - クロロ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン

10 mL のリンオキシクロリド中の 1.0 g (5.2 ミリモル) の 2 - メチルスルファニル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (実施例 5) の懸濁液を還流下で 1 時間加熱する。生じた溶液を冷やし、濃縮して固体物を得て、これを冷水で粉碎し、濾過して 1.05 g の粗生成物を得る。アセトニトリルからの再結晶により、 0.76 g (69 %) の生成物を得る。 m p . 201 ~ 203 。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 212.0 ; 実測値 212.0 。

C₈ H₆ Cl₁ S₁ N₃ の

計算値: C 45.39; H 2.86; N 19.85。

実測値: C 45.33; H 2.90; N 19.74。

【 0073 】

実施例 7

2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン

アンモニアで飽和した 200 mL のイソプロパノール中の 2.95 g (13.9 ミリモル) の 7 - クロロ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン (実施例 6) の懸濁液を密封し、 40 で 65 時間加熱する。この懸濁液をアンモニアで再飽和させ、 40 でさらに 18 時間加熱する。固体物を濾過により採取し、水で粉碎して、 1.98 g (74.2 %) の生成物を得る。 m p > 250 。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 193.1 ; 実測値 193.0 。

C₈ H₈ N₄ S₁ の

計算値: C 49.98; H 4.19; N 29.14。

実測値: C 50.14; H 4.22; N 29.04。

【 0074 】

実施例 8

2 - メタンスルフィニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン

300 mL のジクロロメタンと 300 mL のメタノール中の 10.63 g (55.3 ミリモル) の 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン (実施例 7) の懸濁液を、 18.06 g (69.1 ミリモル) の (\pm) - t r a n s - 2 - (フェニルスルホニル) - 3 - フェニルオキサジリジンで処理し、一晩攪拌する。この懸濁液を濾過して少量の固体物を除去し、約 25 mL まで濃縮し、酢酸エチルで希釈する。固体物を濾過により採取し、 9.27 g (80.5 %) の生成物を得る。 m p . 180 (分解) 。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 209.0 ; 実測値 209.1 。

【 0075 】

実施例 9

N² - フェニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジアミン

10

20

30

40

50

2 mL のジメチルスルホキシド中の 0.44 g (2.1ミリモル) の 2 - メタンスルフィニルピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 - イルアミン (実施例 8) と 0.39 mL (4.2ミリモル) のアニリンの懸濁液を 100 度で一晩加熱する。生じた溶液を冷やし、水へ注ぎ込む。この懸濁液へ酢酸エチルを加え、固体物を濾過により採取する。この固体物を、0% ~ 20% のメタノール / ジクロロメタンの勾配液で 30 分の間に溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.14 g (29%) の生成物を得る。mp. 255 ~ 260。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 238.1 ; 実測値 238.1。

$C_{13}H_{11}N_5 \cdot 0.18H_2O$ の

計算値: C 64.92; H 4.76; N 29.12.

実測値: C 65.26; H 4.75; N 28.76.

【0076】

実施例 10

1 - tert - ブチル - 3 - (2 - フェニルアミノピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 - イル) 尿素

氷浴で冷やした 2 mL のジメチルホルムアミド中の 0.1022 g (0.431ミリモル) の N^2 - フェニルピリド [2,3-d] ピリミジン - 2,7 - ジアミン (実施例 9) の溶液へ、0.019 g (0.47ミリモル) の 60% 水素化ナトリウムを加える。生じた溶液を、氷浴で冷やし、次いで 0.054 mL (0.47ミリモル) の tert - ブチルイソシアネートで処理する。この溶液を冷やしたまま 15 分、次いで室温で 1 時間攪拌する。この溶液を氷水へ注ぎ込んで固体物を得て、これを濾過により採取し、ヘキサンで洗浄し、0.0849 g (57.8%) の生成物 (化合物 45) を得る。mp. 227 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 337.2 ; 実測値 337.1。

$C_{18}H_{20}N_6O_1 \cdot 0.27H_2O$ の

計算値: C 63.35; H 6.07; N 24.63.

実測値: C 63.73; H 5.82; N 24.20.

【0077】

実施例 11

4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 75 mL のジクロロメタン中の 7.6 g (36ミリモル) の 1 - (ニトロフェニル) ピペラジンと 6.94 mL (40ミリモル) のエチルジイソプロピルアミンの懸濁液を、8.69 g (40ミリモル) のジ - tert - ブチルジカーボネートで処理し、室温で一晩攪拌する。生じた溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) させ、そして濃縮する。生じた物質を、10% ~ 30% の酢酸エチル / ヘキサンの勾配液で 10 分間の間に溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、8.62 g (77.5%) の生成物を得る。mp. 136 ~ 140。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 308.2 ; 実測値 308.2。

【0078】

実施例 12

4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 1.46 g (4.8ミリモル) の 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (実施例 11) と 1 g のラネイニッケルの 50 mL のテトラヒドロフランの懸濁液へ水素を加え、54.5 psi の初期圧とする。この反応物を 14 時間振盪し、次いで濾過する。濾液を濃縮し、1.29 g (97%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 278.2 ; 実測値 278.2。

$C_{15}H_{23}N_3O_2$ の

計算値: C 64.96; H 8.36; N 15.15.

実測値: C 65.22; H 8.58; N 14.58.

10

20

30

40

50

【0079】

実施例13

4-[4-(7-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例9においてアニリンの代わりに4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例12)を用いることによって、0.0744g(36.0%)の生成物を得る。mp. 219-220。MS(APCI)M+1:計算値422.2;実測値422.2。

$C_{22}H_{27}N_7O_2 \cdot 0.5H_2O$ の

計算値: C 61.38; H 6.56; N 22.77。

実測値: C 61.34; H 6.30; N 22.47。

【0080】

実施例14

4-{4-[7-(3-tert-ブチルウレイド)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例10においてN²-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,7-ジアミンの代わりに4-[4-(7-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例13)を用いることによって、0.3354g(67.9%)の生成物(化合物79)を得る。mp. 225(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値521.3;実測値521.2。

$C_{27}H_{36}N_8O_3$ の

計算値: C 62.29; H 6.97; N 21.52。

実測値: C 62.33; H 6.81; N 21.43。

【0081】

実施例15

1-tert-ブチル-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素

2mLのメタノール中の0.100g(0.192ミリモル)の4-{4-[7-(3-tert-ブチルウレイド)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例14)の懸濁液へ、2mLの4M塩化水素/ジオキサンを加え、溶液を得る。この懸濁液を室温で一晩攪拌し、次いでジエチルエーテルで希釈する。この物質を濾過により採取し、0.0941g(93.4%)の生成物(化合物1)を得る。mp. 215(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値421.2;実測値421.1。

$C_{22}H_{28}N_8O_1 \cdot 2 \cdot 10HCl \cdot 1 \cdot 51H_2O$ の

計算値: C 50.40; H 6.37; N 21.37; Cl(全量) 14.20。

実測値: C 50.40; H 6.18; N 21.03; Cl(全量) 14.33。

【0082】

実施例16

4-{4-[7-(3-シクロヘキシルウレイド)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例14においてtert-ブチルイソシアネートの代わりにシクロヘキシルイソシアネートを用いることによって、0.1463g(70.4%)の生成物(化合物80)を得る。mp. 241(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値547.3;実測値547.4。

$C_{29}H_{38}N_8O_3 \cdot 0.28H_2O$ の

計算値: C 63.13; H 7.04; N 20.31。

実測値: C 63.14; H 6.81; N 20.25。

【0083】

10

20

30

40

50

実施例 17

1 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例 15 において 4 - { 4 - [7 - (3 - tert - ブチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに 4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (実施例 16) を用いることによって、 0.0871 g (81.4 %) の生成物 (化合物 9) を得る。 m p . 200 (分解)。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 447.3 ; 実測値 447.3.

$C_{24}H_{30}N_8O_1 \cdot 2 \cdot 55HCl \cdot 2 \cdot 82H_2O$ の

計算値 : C 48.83 ; H 6.52 ; N 18.98 ; Cl (全量) 15.31。

実測値 : C 48.83 ; H 6.18 ; N 18.89 ; Cl (全量) 15.37.

【 0084 】

実施例 18

N^2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジアミン

実施例 9 においてアニリンの代わりに 4 - フルオロ - 3 - メチルアニリンを用いることによって、 0.2025 g (39.2 %) の生成物を固形物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 270.1 ; 実測値 270.0.

【 0085 】

実施例 19

1 - tert - ブチル - 3 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例 10 において N^2 - フェニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジアミンの代わりに N^2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジアミン (実施例 18) を用いることによって、 0.0656 g (47.9 %) の生成物 (化合物 46) を得る。 m p . 230 (分解)。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 369.2 ; 実測値 369.1.

$C_{19}H_{21}F_1N_6O_1$ の

計算値 : C 61.94 ; H 5.75 ; N 22.81.

実測値 : C 61.82 ; H 5.73 ; N 22.75.

【 0086 】

実施例 20

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例 19 において三級ブチルイソシアネートの代わりに 4 - クロロフェニルイソシアネートを用いることによって、 0.050 g (37 %) の生成物 (化合物 47) を得る。 m p > 250.

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 423.1 ; 実測値 423.1.

$C_{21}H_{16}F_1Cl_1N_6O_1 \cdot 0.23H_2O$ の

計算値 : C 59.07 ; H 3.89 ; N 19.68.

実測値 : C 59.09 ; H 3.97 ; N 19.65.

【 0087 】

実施例 21

1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - tert - ブチル尿素

5 mL のジクロロメタン中の 0.145 g (0.277 ミリモル) の 1 - tert - ブチル - 3 - { 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素 (実施例 15) の懸濁液へ、 0.19 mL (1.11 ミリモル)

10

20

30

40

50

のエチルジイソプロピルアミンを加える。この懸濁液を氷浴で冷やし、0.24 mL (0.33ミリモル) の塩化アセチルで処理する。この懸濁液を室温で一晩攪拌し、次いで濾過する。固体物をジクロロメタンで洗浄する。濾液と洗液を合わせ、水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濃縮する。この物質を、0%~5%のメタノール/ジクロロメタンの勾配液で30分の間に溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.0674 g (51.8%) の生成物(化合物5)を得る。mp. 206~208 (分解)。

MS (APCI) M+1 : 計算値 463.3 ; 実測値 463.3。

C₂₄H₃₀N₈O₂ · 0.40H₂O の

計算値: C 61.36; H 6.61; N 23.85。 10

実測値: C 61.38; H 6.37; N 23.98。

【0088】

実施例22

4 - { 4 - [7 - (3 - イソプロピルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

実施例14においてtert-ブチルイソシアネートの代わりにイソプロピルイソシアネートを用いることによって、0.909 g (69.9%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M+1 : 計算値 507.3 ; 実測値 507.4。

【0089】

実施例23

1 - イソプロピル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例15において4 - { 4 - [7 - (3 - tert - ブチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに4 - { 4 - [7 - (3 - イソプロピルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(実施例22)を用いることによって、0.0287 g (27.9%) の生成物(化合物48)を得る。mp. 190 (分解)。

MS (APCI) M+1 : 計算値 407.2 ; 実測値 407.1。

C₂₁H₂₆N₈O₁ · 2.05TFA · 0.84H₂O の

計算値: C 46.00; H 4.57; N 17.10。 30

実測値: C 46.00; H 4.65; N 17.09。

【0090】

実施例24

cis - 3 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン

6.74 g (47.8ミリモル) の4 - フルオロ - ニトロ - ベンゼンと10.91 g (95.9ミリモル) のcis - 2 , 6 - ジメチルピペラジンの懸濁液を45で1時間加熱する。この反応混合物を冷やし、ジクロロメタン及び水とともに振盪する。有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、濃縮して、11.62 g (>100%) の生成物を固体物として得る。 40

【0091】

実施例25

cis - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

実施例11において1 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジンの代わりにcis - 3 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン(実施例24)を用いることによって、14.87 g (92.8%) の生成物を固体物として得る。

【0092】

実施例26

4 - (4 - アミノフェニル) - cis - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t

50

e r t - プチルエステル

実施例 12 において 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステルの代わりに c i s - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル (実施例 25) を用いることによって、5.03 g (64.7%) の生成物を固形物として得る。

【0093】

実施例 27

4 - { 4 - (7 - アミノピリド [2,3-d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル} - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

実施例 9 においてアニリンの代わりに 4 - (4 - アミノフェニル) - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル (実施例 26) を用いることによって、0.6463 g (59.8%) の生成物を得る。m p . 245 (分解)。MS (APCI) M + 1 : 計算値 450.3 ; 実測値 450.3。

【0094】

実施例 28

4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - プチルウレイド) ピリド [2,3-d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

実施例 10 において N² - フェニルピリド [2,3-d] ピリミジン - 2,7 - ジアミンの代わりに 4 - { 4 - (7 - アミノピリド [2,3-d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル} - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル (実施例 27) を用いることによって、0.1828 g (74.9%) の生成物を固形物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 549.3 ; 実測値 549.4。

【0095】

実施例 29

1 - t e r t - プチル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 - イル} 尿素

実施例 15 において 4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - プチルウレイド) ピリド [2,3-d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステルの代わりに 4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - プチルウレイド) ピリド [2,3-d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル (実施例 28) を用いることによって、0.0910 g (92.9%) の生成物 (化合物 49) を得る。m p . 245 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 449.3 ; 実測値 449.2。

【0096】

実施例 30

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) ピリド [2,3-d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

実施例 28 において t e r t - プチルイソシアネートの代わりにシクロヘキシルイソシアネートを用いることによって、0.1156 g (60.8%) の生成物を固形物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 575.3 ; 実測値 575.3。

【0097】

実施例 31

1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 - イル} 尿素

実施例 15 において 4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - プチルウレイド) ピリド [2,3-d] ピリミジン - 2 - イル} 尿素

- d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルの代わりに 4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } - *cis* - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (実施例 30) を用いることによって、 0.1022 g の生成物 (化合物 50) を得る。 m p . 228 (分解) 。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 475.2 ; 実測値 475.2 。

【 0098 】

実施例 32

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロペンチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル
氷浴で冷やした 2 mL のジメチルホルムアミド中の 0.150 g (0.36 ミリモル) の 4 - { 4 - [7 - アミノピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (実施例 13) の溶液へ、 0.022 g (0.54 ミリモル) の 60 % 水素化ナトリウムを加える。この冷溶液を 15 分攪拌し、次いで 0.088 g (0.54 ミリモル) のカルボニルジイミダゾールで処理する。この冷溶液をさらに 30 分攪拌し、次いで 0.071 mL (0.72 ミリモル) のシクロペンチルアミンで処理する。生じた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで冷水へ加える。 固形物を濾過により採取し、第一収穫物の物質を得る。次いで、水性の濾液をジクロロメタンで抽出し、抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) させ、濃縮して第二収穫物の物質を得る。 2 つの収穫物を合わせ、 0 % ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタンの勾配液で 30 分の間に溶出させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、 0.1159 g (60.4 %) の生成物を固体として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 533.3 ; 実測値 533.4 。

【 0099 】

実施例 33

1 - シクロペンチル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素
実施例 15 において 4 - { 4 - [7 - (3 - *tert* - ブチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルの代わりに 4 - { 4 - [7 - (3 - シクロペンチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (実施例 32) を用いることによって、 0.0937 g (80.8 %) の生成物 (化合物 51) を得る。 m p . 210 ~ 213 (分解) 。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 433.2 ; 実測値 433.2 。

$C_{23}H_{28}N_8O_1 \cdot 2 \cdot 49HCl \cdot 1 \cdot 1 \cdot 65H_2O \cdot 0 \cdot 0 \cdot 1$ ジオキサンの

計算値 : C 50.02 ; H 6.21 ; N 19.94 ; Cl (全量) 15.71 。

実測値 : C 49.89 ; H 5.81 ; N 19.74 ; Cl (全量) 14.74 。

【 0100 】

実施例 34

1 - (4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル) - エタノール
氷浴により冷やした 150 mL のテトラヒドロフラン中の 5.0 g (29 ミリモル) の 4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - カルボキシアルデヒド (実施例 3) の懸濁液へ、ジエチルエーテル中の 23.2 mL の 3.0 M メチルマグネシウムプロミド溶液 (69.4 ミリモル) を 20 分の間に加える。 0 度で 1 時間後、さらに 23.2 mL の 3.0 M メチルマグネシウムプロミド溶液を加え、この懸濁液を室温へ至らしめ、一晩攪拌する。この反応を 100 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液で止め、水と酢酸エチルの間で分画する。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) させ、濃縮して、 5.24 g (96 %) の生成物を得る。 m p . 140 ~ 142 。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 186.1 ; 実測値 185.9 。

【 0101 】

10

20

30

40

50

実施例 3 5

1 - (4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル) - エタノン 実施例 3において (4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル) - メタノールの代わりに 1 - (4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル) - エタノール (実施例 3 4) を用いて、反応をトルエンにおいて 80 で行なうことによって、3.74 g (72 %) の生成物を固体物として得る。

MS (APC I) M + 1 : 計算値 184.0 ; 実測値 183.9。

【 0102 】

実施例 3 6

1 - (4 - アミノ - 2 - メタンスルフィニルピリミジン - 5 - イル) - エタノン 実施例 8において 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミンの代わりに 1 - (4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル) - エタノン (実施例 3 5) を用いることによって、9.57 g (88 %) の生成物を固体物として得る。

MS (APC I) M + 1 : 計算値 200 ; 実測値 200。

【 0103 】

実施例 3 7

4 - [4 - (5 - アセチル - 4 - アミノピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル 実施例 1 3において 2 - メタンスルフィニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミンの代わりに 1 - (4 - アミノ - 2 - メタンスルフィニルピリミジン - 5 - イル) - エタノン (実施例 3 6) を用いることによって、4.04 g (65 %) の生成物を固体物として得る。

MS (APC I) M + 1 : 計算値 413 ; 実測値 413。

【 0104 】

実施例 3 8

4 - [4 - (7 - アミノ - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル 10 mL のテトラヒドロフラン中の 0.58 g (14.6 ミリモル) の 60 % 水素化ナトリウムの懸濁液へ、0 で、2.58 g (14.56 ミリモル) のジエチル (シアノメチル) ホスホネートを 1 滴ずつ加える。この反応混合物を 0 で 5 分、次いで室温で 20 分攪拌する。次いで、この混合物を 0 へ冷やし、2 g (4.85 ミリモル) の 4 - [4 - (5 - アセチル - 4 - アミノピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (実施例 3 7) で処理する。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水と飽和塩化アンモニウム水溶液で処理する。生じた固体物を濾過により採取し、エーテルで洗浄して、1.069 g (80 %) の生成物を得る。

MS (APC I) M + 1 : 計算値 436 ; 実測値 436。

【 0105 】

実施例 3 9

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル 実施例 1 6において 4 - [4 - (7 - アミノピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルの代わりに 4 - [4 - (7 - アミノ - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (実施例 3 8) を用いることによって、0.199 g (42 %) の生成物を固体物として得る。

MS (APC I) M + 1 : 計算値 561 ; 実測値 561。

【 0106 】

実施例 4 0

10

20

30

40

50

1 - シクロヘキシル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例 15 において 4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの代わりに 4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (実施例 39) を用いることによって、生成物 (化合物 12) を固体物として得る。 m p . 238 (分解) 。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 461 ; 実測値 461 。

【 0107 】

10

実施例 41

5 - メチル - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン 実施例 38 において 4 - [4 - (5 - アセチル - 4 - アミノピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの代わりに 1 - (4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル) - エタノン (実施例 35) を用いることによって、 0.97 g (85 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 207 ; 実測値 207 。

【 0108 】

実施例 42

20

2 - メタンスルフィニル - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン 実施例 8 において 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミンの代わりに 5 - メチル - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン (実施例 41) を用いることによって、 0.85 g (83 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 223 ; 実測値 223 。

【 0109 】

実施例 43

4 - [4 - (7 - アミノ - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 13 において 2 - メタンスルフィニル - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミンの代わりに 2 - メタンスルフィニル - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン (実施例 42) を用いることによって、 0.33 g (20 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 436 ; 実測値 436 。

【 0110 】

実施例 44

4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 10 において N² - フェニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジアミンの代わりに 4 - [4 - (7 - アミノ - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (実施例 43) を用いることによって、 0.17 g (45 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 535 ; 実測値 535 。

【 0111 】

実施例 45

1 - t e r t - ブチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例 15 において 4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t -

50

ブチルエステルの代わりに 4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (実施例 44) を用いることによって、 0 . 0 7 0 g (7 2 %) の生成物 (化合物 4) を固体物として得る。 m p . 2 3 0 ~ 2 3 2 (分解) 。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 4 3 5 ; 実測値 4 3 5 。

【 0 1 1 2 】

実施例 4 6

6 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン

2 0 m L のテトラヒドロフラン中の 1 . 7 4 g (1 0 . 3 3 ミリモル) の (ジエトキシ - ホスホリル) - フルオロ - 酢酸エチルエステルの溶液を - 7 8 へ冷やし、 1 2 . 9 m L (2 0 . 6 5 ミリモル) のヘキサン中の 1 . 6 M n - ブチルリチウム溶液で 1 滴ずつ処理する。 - 7 8 で 3 0 分攪拌した後で、この溶液を 1 . 7 4 g (1 0 . 3 3 ミリモル) の 4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - カルボキシアルデヒド (実施例 3) で処理し、室温へ温め、一晩攪拌する。この反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで水で処理する。固体物を濾過により採取し、ジエチルエーテルで洗浄して、 2 . 0 1 g (9 2 %) の生成物を得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 2 1 2 ; 実測値 2 1 2 。

【 0 1 1 3 】

実施例 4 7

7 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン 実施例 6 において 2 - メチルスルファニル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの代わりに 6 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (実施例 4 6) を用いることによって、 1 . 8 6 g (8 5 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 2 3 0 . 2 3 2 ; 実測値 2 3 0 . 2 3 2 。

【 0 1 1 4 】

実施例 4 8

6 - フルオロ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン

実施例 7 において 7 - クロロ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジンの代わりに 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン (実施例 4 7) を用いることによって、 0 . 2 9 g (9 0 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 2 1 1 ; 実測値 2 1 1 。

【 0 1 1 5 】

実施例 4 9

6 - フルオロ - 2 - メタンスルフィニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン

実施例 8 において 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミンの代わりに 6 - フルオロ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン (実施例 4 8) を用いることによって、 0 . 2 6 g (9 5 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 2 2 7 ; 実測値 2 2 7 。

【 0 1 1 6 】

実施例 5 0

4 - [4 - (7 - アミノ - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

10

20

30

40

50

実施例 27において2-メタンスルフィニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イルアミンの代わりに6-フルオロ-2-メタンスルフィニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イルアミン(実施例49)を用いることによって、0.040g(63%)の生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値468;実測値468。

【0117】

実施例51

4-[4-[7-(3-シクロヘキシルウレイド)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]-cis-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

実施例16において4-[4-(7-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに4-[4-(7-アミノ-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-cis-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例50)を用いることによって、0.10g(74%)の生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値593;実測値593。

【0118】

実施例52

1-シクロヘキシル-3-[2-[4-(cis-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素
実施例15において4-[4-[7-(3-tert-ブチルウレイド)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに4-[4-(7-(3-シクロヘキシルウレイド)-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-cis-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例51)を用いることによって、0.060g(75%)の生成物(化合物52)を固体物として得る。mp.227~229。MS(APCI)M+1:計算値493;実測値493。

20

【0119】

実施例53

4-[4-[7-(3-シクロペンチルウレイド)-5-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

実施例32において4-[4-(7-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに4-[4-(7-アミノ-5-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例43)を用いることによって、0.18g(55%)の生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値547;実測値547。

【0120】

40

実施例54

1-シクロペンチル-3-[5-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素

実施例15において4-[4-[7-(3-tert-ブチルウレイド)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに4-[4-(7-(3-シクロペンチルウレイド)-5-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例53)を用いることによって、0.08g(70%)の生成物(化合物53)を得る。mp.234(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値447;実測値447。

50

【0121】

実施例55

4 - (4 - { 7 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル) ウレイド] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ } フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

実施例32において、シクロペンチルアミンの代わりに3 - アミノ - 1 - プロパノールを、そして水素化ナトリウムの代わりにナトリウム三級ブトキシドを用いることによって、0.1295g (52.2%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 523.3 ; 実測値 523.2。

【0122】

10

実施例56

1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例15において実施例55の生成物を代用することによって、0.1077g の生成物 (化合物81) を固体物として得る。mp. 183 (分解)

MS (APCI) M + 1 : 計算値 423.2 ; 実測値 423.1。

【0123】

実施例57

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシル - 3 - メチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

20

実施例55において3 - アミノ - 1 - プロパノールの代わりにN - メチルシクロヘキシルアミンを用いることによって、0.1932g (72.7%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 561.3 ; 実測値 561.2。

【0124】

実施例58

1 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

30

実施例15において実施例57の生成物を代用することによって、0.1645g の生成物 (化合物65) を固体物として得る。mp. 177 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 461.3 ; 実測値 461.2。

【0125】

実施例59

4 - (4 - { 7 - [3 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル) ウレイド] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ } フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

実施例55において3 - アミノ - 1 - プロパノールの代わりに (S) - (+) - ロイシノールを用いることによって、0.1048g (39.1%) の生成物を固体物として得る。

40

MS (APCI) M + 1 : 計算値 565.3 ; 実測値 565.3。

【0126】

実施例60

1 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルブチル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例15において実施例59の生成物を代用することによって、0.0802g の生成物 (化合物83) を固体物として得る。mp. 185 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 465.3 ; 実測値 465.2。

【0127】

実施例61

50

4 - [4 - (7 - { [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - メタノイル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

実施例 55 において 3 - アミノ - 1 - プロパノールの代わりに N - メチルピペラジンを用いることによって、生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 548.3 ; 実測値 548.3。

【 0128 】

実施例 62

4 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミド

10

実施例 15 において実施例 61 の生成物を代用することによって、0.1194g の生成物（化合物 84）を固体物として得る。mp. 200 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 448.3 ; 実測値 448.2。

【 0129 】

実施例 63

4 - (4 - { 7 - [(1 - モルホリン - 4 - イルメタノイル) アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ } フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

実施例 55 において 3 - アミノ - 1 - プロパノールの代わりにモルホリンを用いることによって、生成物を固体物として得る。

20

MS (APCI) M + 1 : 計算値 535.3 ; 実測値 535.2。

【 0130 】

実施例 64

モルホリン - 4 - カルボン酸 [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミド

実施例 15 において実施例 63 の生成物を代用することによって、0.1132g の生成物（化合物 85）を固体物として得る。mp. 190 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 435.2 ; 実測値 435.2。

【 0131 】

実施例 65

30

4 - { 4 - [7 - (3 , 3 - ジプロピルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

実施例 55 において 3 - アミノ - 1 - プロパノールの代わりにジプロピルアミンを用いることによって、生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 549.3 ; 実測値 549.3。

【 0132 】

実施例 66

3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 1 , 1 - ジプロピル尿素

実施例 15 において実施例 65 の生成物を代用することによって、0.1278g の生成物（化合物 86）を固体物として得る。mp. 190 (分解)。

40

MS (APCI) M + 1 : 計算値 449.3 ; 実測値 449.2。

【 0133 】

実施例 67

4 - [4 - (7 - { [1 - (4 - Boc - ピペラジン - 1 - イル) - メタノイル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

実施例 55 において 3 - アミノ - 1 - プロパノールの代わりに Boc - ピペラジンを用いることによって、生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 634.3 ; 実測値 634.3。

50

【0134】

実施例68

ピペラジン-1-カルボン酸 [2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]アミド

実施例15において実施例67の生成物を代用することによって、0.0342gの生成物(化合物87)を固体物として得る。mp.220(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値434.2;実測値434.2。

【0135】

実施例69

4-(4-{7-[3-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)ウレイド]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ}フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例55において3-アミノ-1-プロパノールの代わりに(R)-バリノールを用いることによって、生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値551.3;実測値551.3。

【0136】

実施例70

1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素

実施例15において実施例69の生成物を代用することによって、0.0639gの生成物(化合物88)を固体物として得る。mp.200(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値451.3;実測値451.2。

【0137】

実施例71

4-(4-{7-[3,3-ビス-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ}フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例55において3-アミノ-1-プロパノールの代わりにジエタノールアミンを用いることによって、生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値553.3;実測値553.2。

30

【0138】

実施例72

1,1-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素

実施例15において実施例71の生成物を代用することによって、0.0916gの生成物(化合物89)を固体物として得る。mp.185(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値453.2;実測値453.2。

【0139】

実施例73

6-ブロモ-2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オ

40

130mLのDMF中の5.00g(25.9ミリモル)の2-メタンスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(実施例5)へ、5.00g(28.1ミリモル)のN-ブロモスクシンイミドを加える。生じた懸濁液を室温で一晩攪拌し、濃縮する。この固体物を温水で粉碎し、次いでイソプロパノールで洗浄して、5.59g(79.4%)の生成物を固体物として得る。mp.266~270。

【0140】

実施例74

6-ブロモ-7-クロロ-2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン

50

実施例 6 において実施例 7 3 の生成物を代用することによって、2.73 g (97.2%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 289.9 ; 実測値 289.8。

【0141】

実施例 7 5

6 - プロモ - 2 - メチルスルファニルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン
実施例 7 において実施例 7 4 の生成物を代用することによって、2.09 g (82.9%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 271.0 ; 実測値 270.8。

【0142】

10

実施例 7 6

6 - プロモ - 2 - メタンスルフィニルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン
実施例 8 において実施例 7 5 の生成物を代用することによって、1.81 g (81.9%) の生成物を固体物として得る。mp. 245 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 287.0 ; 実測値 286.8。

【0143】

実施例 7 7

4 - [4 - (7 - アミノ - 6 - プロモピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

実施例 1 3 において実施例 7 6 の生成物を代用することによって、1.40 g (44.4%) の生成物を固体物として得る。

20

MS (APCI) M + 1 : 計算値 500.1 ; 実測値 500.0。

【0144】

実施例 7 8

4 - {4 - [6 - プロモ - 7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

実施例 1 6 において実施例 7 7 の生成物を代用することによって、0.1160 g (46.4%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 625.2 ; 実測値 625.1。

30

【0145】

実施例 7 9

1 - [6 - プロモ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - シクロヘキシル尿素

実施例 1 5 において実施例 7 8 の生成物を代用することによって、0.0886 g (77.0%) の生成物 (化合物 55) を固体物として得る。mp. 195 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 525.2 ; 実測値 525.1。

C₂₄H₂₉Br₁N₈O₁ · 1.64H₂O · 1.83HCl の

計算値 : C 46.37 ; H 5.53 ; N 18.02 ; Cl 10.44。

実測値 : C 46.53 ; H 5.34 ; N 17.73 ; Cl 10.15。

40

【0146】

実施例 8 0

4 - {4 - [6 - プロモ - 7 - (3 - tert - プチルウレイド) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

実施例 1 0 において実施例 7 7 の生成物を代用することによって、0.2571 g (42.9%) の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 599.2 ; 実測値 599.2。

【0147】

実施例 8 1

50

1 - [6 - ブロモ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - t e r t - プチル尿素

実施例 15 において実施例 80 の生成物を代用することによって、0.0481g の生成物（化合物 91）を固体物として得る。

MS (A P C I) M + 1 : 計算値 499.2 ; 実測値 499.0.

【 0148 】

実施例 82

4 - { 4 - [6 - ブロモ - 7 - (3 - メチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

実施例 32 において実施例 77 の生成物とメチルアミンを代用することによって、0.170g (29.9%) の生成物を固体物として得る。 10

MS (A P C I) M + 1 : 計算値 557.2 ; 実測値 557.1.

【 0149 】

実施例 83

1 - [6 - ブロモ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチル尿素

実施例 15 において実施例 82 の生成物を代用することによって、0.0963g (69%) の生成物（化合物 93）を固体物として得る。

MS (A P C I) M + 1 : 計算値 457.1 ; 実測値 457.1.

C₁₉H₂₁Br₁N₈O₁ · 3HCl · 3H₂O の

20

計算値 : C 36.76 ; H 4.87 ; N 18.05 ; Cl 17.13 ; H₂O 8.71.

実測値 : C 36.49 ; H 4.35 ; N 17.52 ; Cl 15.79 ; H₂O 8.12.

【 0150 】

実施例 84

4 - [4 - (7 - アミノ - 6 - ブロモピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

実施例 27 において実施例 76 の生成物を代用することによって、2.10g (63.1%) の生成物を固体物として得る。 30

MS (A P C I) M + 1 : 計算値 528.2 ; 実測値 528.2.

【 0151 】

実施例 85

4 - { 4 - [6 - ブロモ - 7 - (3 - t e r t - プチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

実施例 10 において実施例 84 の生成物を代用することによって、0.1725g (72.6%) の生成物を固体物として得る。

MS (A P C I) M + 1 : 計算値 627.2 ; 実測値 627.2.

40

【 0152 】

実施例 86

1 - { 6 - ブロモ - 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - t e r t - プチル尿素
実施例 15 において実施例 85 の生成物を代用することによって、0.1593g (96.0%) の生成物（化合物 94）を固体物として得る。 m p . 202 (分解)。

MS (A P C I) M + 1 : 計算値 527.2 ; 実測値 527.2.

C₂₄H₃₁Br₁N₈O₁ · 2.55HCl · 1.70H₂O の

計算値 : C 44.28 ; H 5.72 ; N 17.21 ; Cl 13.89.

実測値 : C 44.28 ; H 5.72 ; N 17.09 ; Cl 12.49.

50

【0153】

実施例87

4 - { 4 - [6 - ブロモ - 7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例16において実施例84の生成物を代用することによって、0.1750g(70.7%)の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 653.3 ; 実測値 653.3。

【0154】

実施例88

1 - { 6 - ブロモ - 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - シクロヘキシル尿素

実施例15において実施例87の生成物を代用することによって、0.1614g(95.4%)の生成物(化合物95)を固体物として得る。mp.198(分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 553.2 ; 実測値 553.2。

C₂₆H₃₃N₈O₁Br₁ · 2.76HCl · 2.02H₂O の

計算値: C 45.22; H 5.81; N 16.23; Cl 14.17。

実測値: C 45.23; H 5.82; N 16.08; Cl 13.53。

【0155】

実施例89

N² - (4 - フルオロフェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジアミン

実施例9において4-フルオロアニリンを代用することによって、1.1529g(45.2%)の生成物を固体物として得る。mp.245~248。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 256.1 ; 実測値 255.9。

【0156】

実施例90

1 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) 尿素

実施例32において実施例89の生成物と3-モルホリン-4-イルプロピルアミンを代用することによって、0.1465g(58.6%)の生成物(化合物96)を固体物として得る。mp.253~256。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 426.2 ; 実測値 426.1。

C₂₁H₂₄F₁N₇O₂ の

計算値: C 59.28; H 5.69; N 23.04。

実測値: C 59.18; H 5.66; N 23.04。

【0157】

実施例91

1 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素

実施例32において実施例89の生成物と2-ヒドロキシエチルアミンを代用することによって、0.0811g(40.3%)の生成物(化合物97)を固体物として得る。mp.238~240。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 343.1 ; 実測値 343.1。

C₁₆H₁₅F₁N₆O₂ の

計算値: C 56.14; H 4.42; N 24.55。

実測値: C 55.82; H 4.52; N 24.15。

【0158】

実施例92

1 - (2 - アミノエチル) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

10

20

30

40

50

実施例 3 2 において実施例 8 9 の生成物とエチレンジアミンを代用することによって、0.1000 g (49.3%) の生成物 (化合物 9 8) を固体物として得る。m p . 2 1 7 ~ 2 2 0。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 3 4 2 . 1 ; 実測値 3 4 2 . 0。

C₁₆H₁₆F₁N₇O₁ · 0 . 2 H₂O の

計算値: C 55.71; H 4.79; N 28.42。

実測値: C 55.72; H 4.57; N 28.07。

【 0 1 5 9 】

実施例 9 3

1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 10

実施例 3 2 において実施例 8 9 の生成物と 2 - ジメチルアミノエチルアミンを代用することによって、0.0778 g (35.8%) の生成物 (化合物 9 9) を固体物として得る。m p . 2 5 1 ~ 2 5 5。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 3 7 0 . 2 ; 実測値 3 7 0 . 0。

C₁₆H₂₀F₁N₇O₁ の

計算値: C 58.53; H 5.46; N 26.54。

実測値: C 58.39; H 5.51; N 26.26。

【 0 1 6 0 】

実施例 9 4

3 , 3 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン 20

実施例 2 4 において 2 , 2 - ジメチルピペラジンを代用することによって、29.43 g (88.4%) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 2 3 6 ; 実測値 2 3 6。

【 0 1 6 1 】

実施例 9 5

2 , 2 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 1 1 において実施例 9 4 の生成物を代用することによって、11.38 g (93%) の生成物を固体物として得る。30

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 3 3 6 ; 実測値 3 3 6。

【 0 1 6 2 】

実施例 9 6

4 - (4 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 1 2 において実施例 9 5 の生成物を代用することによって、12.27 g (78%) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 3 0 6 ; 実測値 3 0 6。

【 0 1 6 3 】

実施例 9 7

4 - [4 - (7 - アミノ - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] - 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 5 0 において実施例 9 6 の生成物を代用することによって、0.4346 g (59.0%) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 4 6 8 . 2 ; 実測値 4 6 8 . 3。

【 0 1 6 4 】

実施例 9 8

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} - 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン 50

酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 16において実施例 97 の生成物を代用することによって、0.170 g (31.2%) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 593.2 ; 実測値 593.4。

【 0 1 6 5 】

実施例 99

1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素

実施例 15において実施例 98 の生成物を代用することによって、0.040 g の生成物 (化合物 100) を固体物として得る。 10

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 493.3 ; 実測値 493.2。

【 0 1 6 6 】

実施例 100

4 - [4 - (7 - アミノ - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 50において実施例 12 の生成物を代用することによって、0.2017 g (29.7%) の生成物を固体物として得る。 10

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 440.2 ; 実測値 440.2。

【 0 1 6 7 】

実施例 101

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシルウレイド) - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 16において実施例 100 の生成物を代用することによって、0.2036 g (78.6%) の生成物を固体物として得る。 20

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 565.3 ; 実測値 565.3。

【 0 1 6 8 】

実施例 102

1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 30

実施例 15において実施例 101 の生成物を代用することによって、0.1084 g (96.0%) の生成物 (化合物 11) を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 465.2 ; 実測値 465.2。

C₂₄H₂₉F₁N₈O₁ · 2 · 75 H C 1 · 3 · 5 H₂O の

計算値 : C 45.91 ; H 5.10 ; N 17.85 ; Cl 15.53 ; H₂O 10.04。

実測値 : C 46.20 ; H 5.86 ; N 17.45 ; Cl 15.22 ; H₂O 8.97。

【 0 1 6 9 】

実施例 103

4 - { 4 - [7 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } - c i s - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 10において実施例 50 の生成物を代用することによって、0.070 g (17.9%) の生成物を固体物として得る。 40

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 567.3 ; 実測値 567.3。

【 0 1 7 0 】

実施例 104

1 - t e r t - ブチル - 3 - { 2 - [4 - (c i s - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿 50

素

実施例 15において実施例 103の生成物を代用することによって、0.0585gの生成物（化合物 102）を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 467.3 ; 実測値 467.3。

【 0171】

実施例 105

1 - [4 - (4 - ニトロフェニル) - ピペラジニル] - エタノン

100mLのジクロロメタン中の5.0g (24.1ミリモル) の 1 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジンの溶液へ、5.04mL (28.9ミリモル) のジイソプロピルエチルアミンを加えた。この溶液を氷浴で冷やし、1.89mL (26.5ミリモル) の塩化アセチルで処理し、室温で一晩攪拌する。この反応物を、水、0.5M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、及び塩水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、5.91g (98.5%) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 250.1 ; 実測値 250.0。

【 0172】

実施例 106

1 - [4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - エタノン

実施例 12において実施例 105の生成物を代用することによって、4.35g (84.1%) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 220.1 ; 実測値 220.1。

20

【 0173】

実施例 107

1 - { 4 - [4 - (7 - アミノピリド [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 } - エタノン

実施例 9において実施例 106の生成物を代用することによって、0.1829g (50.1%) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 364.2 ; 実測値 364.2。

C₁₉H₂₁N₇O₁ · 1.0H₂O の

計算値 : C 59.46 ; H 6.11 ; N 25.55。

実測値 : C 59.51 ; H 6.03 ; N 25.28。

30

【 0174】

実施例 108

1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) 尿素

実施例 32において実施例 107の生成物と 3 - モルホリン - 4 - イルプロピルアミンを代用することによって、0.0338g (22.6%) の生成物（化合物 103）を固体物として得る。mp. 222 ~ 225 (分解)。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 534.3 ; 実測値 534.2。

C₂₇H₃₅N₉O₃ · 0.5H₂O の

計算値 : C 59.76 ; H 6.69 ; N 23.25。

実測値 : C 59.74 ; H 6.53 ; N 23.35。

40

【 0175】

実施例 109

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

実施例 74においてN - クロロスクシンイミドを代用することによって、0.3700g (31.4%) の生成物を固体物として得る。mp. 264 ~ 266 (分解)。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 228.0 ; 実測値 227.9。

【 0176】

実施例 110

50

6,7-ジクロロ-2-メチルスルファニルピリド[2,3-d]ピリミジン

実施例6において実施例109の生成物を代用することによって、0.6534g(86.5%)の生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値246.0;実測値245.8。

【0177】

実施例111

6-クロロ-2-メチルスルファニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イルアミン

実施例7において実施例110の生成物を代用することによって、0.38g(63%)の生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値227.0;実測値226.9。

10

【0178】

実施例112

6-クロロ-2-メタンスルフィニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イルアミン

実施例8において実施例111の生成物を代用することによって、0.2328g(57.1%)の生成物を固体物として得る。mp.260~262。

MS(APCI)M+1:計算値243.0;実測値242.9。

【0179】

実施例113

4-[4-(7-アミノ-6-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-cis-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

実施例27において実施例112の生成物を代用することによって、0.22g(49%)の生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値484.2;実測値484.2。

【0180】

実施例114

4-[4-[7-(3-tert-ブチルウレイド)-6-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-cis-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例10において実施例113の生成物を代用することによって、0.0995g(39.2%)の生成物を固体物として得る。

30

【0181】

実施例115

1-tert-ブチル-3-[6-クロロ-2-[4-(cis-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素

実施例15において実施例114の生成物を代用することによって、0.0995gの生成物(化合物104)を固体物として得る。mp.205(分解)。

MS(APCI)M+1:計算値483.2;実測値483.2。

【0182】

実施例116

40

メチル(2-メチルスルファニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)アミン

実施例7においてメチルアミンを代用することによって、1.46g(30.0%)の生成物を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値207.1;実測値206.9。

【0183】

実施例117

(2-メタンスルフィニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-メチルアミン

実施例8において実施例116の生成物を代用することによって、1.31g(83.4%)の生成物を固体物として得る。mp.185。

MS(APCI)M+1:計算値223.1;実測値223.0。

50

【0184】

実施例118

4 - [4 - (7 - メチルアミノピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

実施例13において実施例117の生成物を代用することによって、0.4934g(62.9%)の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 436.2 ; 実測値 436.2。

【0185】

実施例119

4 - { 4 - [7 - (3 - シクロヘキシル - 1 - メチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

実施例16において実施例118の生成物を代用すること、及び溶媒としてアセトニトリルを使用して塩基を使用しないことによって、0.8535g(78.8%)の生成物を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 561.3 ; 実測値 561.3。

【0186】

実施例120

3 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例15において実施例119の生成物を代用することによって、0.2548g(36.0%)の生成物(化合物70)を固体物として得る。mp. 169 ~ 175。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 461.3 ; 実測値 461.2。

$C_{25}H_{32}N_8O_1 \cdot 0.25H_2O$ の

計算値 : C 64.56 ; H 7.04 ; N 24.09。

実測値 : C 64.57 ; H 7.01 ; N 23.98。

【0187】

実施例121

3 - シクロヘキシル - 1 - { 2 - [4 - (*c i s* - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 1 - メチル尿素

実施例120を合成する一般法を使用して、0.1366g(95.6%)の生成物(化合物106)を固体物として得る。mp. 170 (分解)。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 489.3 ; 実測値 489.3。

$C_{27}H_{36}N_8O_1 \cdot 3.32H_2O \cdot 2.69HC1$ の

計算値 : C 50.16 ; H 7.07 ; N 17.33 ; C1 14.75。

実測値 : C 50.36 ; H 6.98 ; N 16.97 ; C1 15.07。

【0188】

実施例122

3 - シクロヘキシル - 1 - エチル - 1 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例120を合成する一般法を使用して、0.118g(94%)の生成物(化合物107)を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 475.3 ; 実測値 475.3。

$C_{26}H_{34}N_8O_1 \cdot 3.0HC1 \cdot 0.3$ ジエチルエーテルの

計算値 : C 53.89 ; H 6.65 ; N 18.48。

実測値 : C 53.75 ; H 6.96 ; N 18.57。

【0189】

実施例123

3 - *t e r t* - ブチル - 1 - { 2 - [4 - (*c i s* - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 1 - エチル尿素

実施例15を合成する一般法を使用して、0.022g(56%)の生成物(化合物108)を固体物として得る。

8) を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 477.3 ; 実測値 477.3。

【 0190】

実施例 124

1 - メチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例 40 を合成する一般法を使用して、生成物（化合物 64）を固体物として得る。m p . 204 ~ 206 (分解)。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 393 ; 実測値 393。

【 0191】

実施例 125

1 - エチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素

実施例 40 を合成する一般法を使用して、生成物（化合物 28）を固体物として得る。m p . 220 ~ 222。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 407 ; 実測値 407。

【 0192】

実施例 126

1 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - プロピル尿素

実施例 40 を合成する一般法を使用して、生成物（化合物 111）を固体物として得る。m p . 223 ~ 225。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 421 ; 実測値 421。

【 0193】

実施例 127

N , N - ジメチル - N ' - [5 - メチル - 2 - [[4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - スルファミド シクロヘキシリソシアネットではなくジメチルスルファミルクロリドを使用すること以外は、実施例 40 を合成する一般法を使用して、生成物（化合物 71）を固体物として得る。m p . 228 ~ 230 (分解)。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 443 ; 実測値 443。

【 0194】

実施例 128

7 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

10 mL のテトラヒドロフラン中の 4 - アミノ - 2 - メタンスルファニルピリジン - 5 - カルボキシアルデヒド（実施例 3）の溶液へ、0.126 mL (1.18 ミリモル) のシアノ酢酸エチルを加える。この溶液を -10 へ冷やし、2.36 mL (2.36 ミリモル) の四塩化チタンで処理する。この溶液へ 0.52 mL (4.72 ミリモル) の N - メチルモルホリンをゆっくりと加える。この反応物を 2 時間を超えて室温へ温め、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の間で分画する。この有機層を濃縮して固体物を得て、これをエーテルで粉碎し、0.30 g (9.6 %) の生成物を固体物として得る。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 265.1 ; 実測値 264.9。

【 0195】

実施例 129

7 - アミノ - 2 - クロロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

50 mL のクロロホルム中の実施例 128 の生成物の懸濁液へ、塩化スルフリルに続き、2 滴のエタノールをゆっくりと加える。この反応物を室温で 16 時間攪拌し、エーテルへ注ぎ込み、固体物を採取して、0.50 g (9.8 %) の生成物を得る。

10

20

30

40

50

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 2 5 3 . 1 ; 実測値 2 5 3 . 1 。

【 0 1 9 6 】

実施例 1 3 0

7 - アミノ - 2 - [4 - (4 - t e r t - プトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) フエニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル
ジオキサン中の実施例 1 2 の生成物と実施例 1 2 9 の生成物の溶液を還流下で 1 . 5 時間
加熱する。この反応物をヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) へ注ぎ込み、固体物を採取する
。ジクロロメタンを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、0 . 0
8 g (1 6 %) の生成物を固体物として得た。

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 4 9 4 . 2 ; 実測値 4 9 4 . 1 。

10

【 0 1 9 7 】

実施例 1 3 1

2 - [4 - (4 - t e r t - プトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) フエニルアミノ] - 7 - (3 - t e r t - プチルウレイド) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カル
ボン酸エチルエステル

実施例 1 0 において実施例 1 3 0 の生成物を代用することによって、0 . 0 5 g (4 8 %)
の生成物を固体物として得る。

【 0 1 9 8 】

実施例 1 3 2

7 - (3 - t e r t - プチルウレイド) - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミ
ノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

20

実施例 1 5 において実施例 1 3 1 の生成物を代用することによって、0 . 0 3 6 g の生成
物 (化合物 1 1 3) を固体物として得る。m p > 3 0 0 。

【 0 1 9 9 】

実施例 1 3 3

1 - [6 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピ
リド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - イソプロピル尿素

1 - (4 - アミノ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル) - エタノン (実施例
3 5) 、 4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエス
テル (実施例 1 2) 、 及びイソプロピルイソシアネートを試薬として使用すること以外は
、 実施例 5 2 を合成する一般法を使用して、生成物 (化合物 1 1 4) を固体物として得る
。 m p . 2 0 8 (分解) 。

30

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 4 3 9 . 2 ; 実測値 4 3 9 . 3 。

【 0 2 0 0 】

実施例 1 3 4

1 - シクロヘキシル - 3 - { 2 - [4 - (3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フエ
ニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } 尿素

4 - (4 - アミノフェニル) - 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t -
ブチルエステル (実施例 9 6) を使用すること以外は、実施例 1 7 を合成する一般法を使
用して、0 . 9 5 g (1 0 0 %) の生成物 (化合物 1 1 5) を固体物として得る。

40

M S (A P C I) M + 1 : 計算値 4 7 5 . 6 ; 実測値 4 7 5 . 3 。

C₂₆H₃₄N₈O₁ · 3 HCl · 1 H₂O の

計算値 : C 5 1 . 9 6 ; H 6 . 3 7 ; N 1 8 . 6 4 ; Cl 1 7 . 6 9 ; H₂O 2 . 9 9 。

実測値 : C 5 2 . 0 0 ; H 6 . 4 1 ; N 1 8 . 5 3 ; Cl 1 6 . 5 1 ; H₂O 3 . 0 6 。

【 0 2 0 1 】

実施例 1 3 5

6 - メチル - 2 - メチルスルファニルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルアミン
1 0 へ冷やした 3 0 0 mL のテトラヒドロフラン中の 2 . 1 8 g (5 4 ミリモル) の 6

50

0 % オイル分散水素化ナトリウムの懸濁液へ、10.2 g (53.4 ミリモル) の (1-シアノ-1-メチルメチル)-ホスホン酸ジエチルエステル (Synthesis, 1975: 516) を加える。この冷懸濁液へ4.30 g (25.4 ミリモル) の 4-アミノ-2-メタンスルファニルピリミジン-カルボキシアルデヒド (実施例 3) を加え、この反応物を室温で 2 時間攪拌する。生じた溶液を濃縮し、濾過して固体物を得て、これをテトラヒドロフランで洗浄し、1 N クエン酸に溶かし、50 % 水酸化ナトリウムで pH を 8 へ調整することによって再沈殿させる。濾過により固体物を採取し、1.1 g (21 %) の生成物を得る。mp. 268 ~ 270。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 207.3 ; 実測値 207.0。

【0202】

実施例 136

1-シクロヘキシリル-3-{2-[4-(c_{is}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}尿素
実施例 135 の生成物を出発材料として使用すること以外は、実施例 31 を合成する一般法を使用して、0.14 g (42 %) の生成物 (化合物 116) を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 589.6 ; 実測値 589.3。

C₂₇H₃₆N₈O₁ · 2.5 HCl · 1.5 H₂O の

計算値 : C 53.80 ; H 6.73 ; N 18.01 ; Cl 14.11 ; H₂O 4.06。

実測値 : C 53.44 ; H 6.89 ; N 18.46 ; Cl 14.60 ; H₂O 4.48。

【0203】

実施例 137

1-tert-ブチル-3-{2-[4-(c_{is}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}尿素
実施例 135 の生成物を出発材料として使用すること以外は、実施例 29 を合成する一般法を使用して、0.26 g (89 %) の生成物 (化合物 117) を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 463.6 ; 実測値 463.3。

C₂₅H₃₆N₈O₁ · 2.4 HCl · 1.75 H₂O の

計算値 : C 51.62 ; H 6.91 ; N 19.26 ; Cl 14.63 ; H₂O 5.42。

実測値 : C 51.23 ; H 6.55 ; N 18.92 ; Cl 14.73 ; H₂O 5.10。

【0204】

実施例 138

1-tert-ブチル-3-[6-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素
実施例 135 の生成物を出発材料として使用すること以外は、実施例 15 を合成する一般法を使用して、1.02 g (100 %) の生成物 (化合物 118) を固体物として得る。

MS (APCI) M + 1 : 計算値 435.3 ; 実測値 435.3。

C₂₃H₃₀N₈O₁ · 5 HCl · 1.75 H₂O の

計算値 : C 42.60 ; H 5.98 ; N 17.28 ; Cl 27.34 ; H₂O 4.86。

実測値 : C 42.03 ; H 6.04 ; N 16.81 ; Cl 22.95 ; H₂O 4.72。

【0205】

実施例 139

1-2-[4-(c_{is}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-3-イソプロピル尿素

実施例 135 の生成物を出発材料として、並びに 4-(4-アミノフェニル)-c_{is}-

10

20

30

40

50

2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとイソプロピルアミンを試薬として使用すること以外は、実施例33を合成する一般法を使用して、0.130g(100%)の生成物(化合物119)を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値449.3;実測値449.3。

$C_{24}H_{32}N_8O_1 \cdot 3HCl \cdot 1.75H_2O$ の

計算値: C 48.90; H 6.58; N 19.01; Cl 16.04; H₂O 5.35。

実測値: C 49.03; H 6.63; N 18.70; Cl 16.03; H₂O 5.19。

【0206】

実施例140

1-シクロプロピル-3-{2-[4-(c_{is}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-6-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}尿素
実施例135の生成物を出発材料として、並びに4-(4-アミノフェニル)-c_{is}-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとシクロプロピルアミンを試薬として使用すること以外は、実施例33を合成する一般法を使用して、0.099g(100%)の生成物(化合物120)を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値447.3;実測値447.3。

$C_{24}H_{30}N_8O_1$ の

計算値: C 49.83; H 6.19; N 19.37; Cl 18.39; H₂O 3.89。

実測値: C 49.76; H 6.23; N 18.92; Cl 15.66; H₂O 3.06。

【0207】

実施例141

1-tert-ブチル-3-{2-[4-(c_{is}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-6-エチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}尿素
(1-シアノプロピル)-ホスホン酸ジエチルエステルを出発材料として使用すること以外は、実施例137を合成する一般法を使用して、0.34g(95%)の生成物(化合物121)を固体物として得る。

MS(APCI)M+1:計算値477.3;実測値477.3。

$C_{26}H_{26}N_8O_1 \cdot 2.5HCl \cdot 1H_2O$ の

計算値: C 53.26; H 7.05; N 19.11; Cl 15.18; H₂O 3.07。

実測値: C 53.63; H 7.31; N 18.46; Cl 15.32; H₂O 3.48。

【0208】

実施例142

実施例1~141に記載され、スキーム1~4に示された方法に本質的に従って、以下の化合物を製造する:

(a) 1-tert-ブチル-3-{2-(3-クロロ-4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}尿素(化合物2);

(b) 1-tert-ブチル-3-{6-フルオロ-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}尿素(化合物3);

(c) 1-{2-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-クロロフェニルアミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-3-tert-ブチル尿素(化合物6);

(d) 1-{2-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-6-フルオロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-3-tert-ブチル尿素(化合物7);

10

20

30

40

50

(e) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - t e r t - プチル尿素 (化合物 8) ;

(f) 1 - { 2 - (3 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - シクロヘキシル尿素 (化合物 10) ;

(g) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - シクロヘキシル尿素 (化合物 13) ;

(h) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - クロロフェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - シクロヘキシル尿素 (化合物 14) ;

10

【 0209 】

(i) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - シクロヘキシル尿素 (化合物 15) ;

(j) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - シクロヘキシル尿素 (化合物 16) ;

(k) 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 17) ;

(l) 1 - { 2 - (3 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 (化合物 18) ;

20

(m) 1 - [6 - フルオロ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 (化合物 19) ;

(n) 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 20) ;

(o) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 (化合物 21) ;

30

(p) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - クロロフェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 (化合物 22) ;

【 0210 】

(q) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 - フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 (化合物 23) ;

(r) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 5 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 (化合物 24) ;

40

(s) 1 - エチル - 3 - [2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 25) ;

(t) 1 - [2 - (3 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - エチル尿素 (化合物 26) ;

(u) 1 - エチル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 27) ;

(v) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - エチル尿素 (化合物 29) ;

(w) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - クロロフェニルア

50

ミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - エチル尿素 (化合物 3 0) ;
 (x) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 6 -
 フルオロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - エチル尿素 (化合物 3 1)
 ;
 (y) 1 - { 2 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ] - 5 -
 メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - エチル尿素 (化合物 3 2) ;
 (z) 1 - t e r t - ブチル - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3
 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 3 3) ;

【 0 2 1 1 】

(a a) 1 - シクロヘキシル - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3
 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 3 4) ;
 (b b) 1 - エチル - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 3 5) ;
 (c c) 1 - (ヒドロキシエチル) - 3 - [2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [
 2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 3 6) ;
 (d d) 1 - t e r t - ブチル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ
) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 3 7) ;
 (e e) 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ)
 ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 3 8) ;
 (f f) 1 - エチル - 3 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [
 2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 3 9) ;
 (g g) 1 - [6 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 7 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) 尿素 (化合物 4 0) ;
 (h h) 1 - t e r t - ブチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ)
 ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 4 1) ;
 (i i) 1 - シクロヘキシル - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピ
 リド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 4 2) ;
 (j j) 1 - エチル - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) ピリド [2
 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 4 3) ;
 (k k) 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - [5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル
 アミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 4 4) ;

【 0 2 1 2 】

(l l) 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェ
 ニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 5 4) ;
 (m m) 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - シアノ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェ
 ニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 5 6) ;
 (n n) 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - クロロ - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェ
 ニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 5 7) ;
 (o o) 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン
 - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物
 5 8) ;
 (p p) 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン -
 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 5
 9) ;
 (q q) 1 - シクロヘキシル - 3 - [6 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン -
 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 6
 0) ;
 (r r) 1 - イソブロピル - 3 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニ
 ルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] 尿素 (化合物 6 1) ;
 (s s) 1 - [5 - メチル - 2 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニルアミノ) ピリド [

2,3-d] ピリミジン-7-イル] 尿素(化合物63)；
 (tt) 1-(4-ヒドロキシクロヘキシル)-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル] 尿素(化合物66)；
 【0213】

(uu) 1-(4-アミノシクロヘキシル)-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル] 尿素(化合物67)；
 (vv) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル] 尿素(化合物68)；
 (ww) 1-(3-モルホリノ-4-イルプロピル)-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル] 尿素(化合物69) 10
)；
 (xx) 1-シクロヘキシル-3-[5-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-チオ尿素(化合物72)；
 (yy) N-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]アセトアミド(化合物73)；
 (zz) 4-[7-(3-シクロヘキシルウレイド)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホニアミド(化合物74)；
 (aaa) 1-シクロヘキシル-3-{2-[4-(1-ピペラジン-1-イルメタノイル)フェニルアミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル} 尿素(化合物75) 20
 ；
 (bbb) 1-シクロヘキシル-3-[2-(4-フルオロフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル] 尿素(化合物76)；
 (ccc) 1-(2-{4-[4-(2-アミノ-4-メチルペンタノイル)ピペラジン-1-イル]フェニルアミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3-シクロヘキシル尿素(化合物77)；及び
 (ddd) 1-(2-{4-[4-(2-アミノ-3-メチルブタノイル)ピペラジン-1-イル]フェニルアミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3-シクロヘキシル尿素(化合物78)。

【0214】

実施例143

30

生物学的アッセイ

上記のように、本発明の化合物はcdksの強力な阻害剤であり、従って、アテローム性動脈硬化症と、そのようなcdk酵素が介在する癌のような他の細胞増殖性障害を治療及び予防するのに有用である。本発明の化合物は、cdk阻害活性を測定するために当業者により定常的に利用されている標準アッセイにおいて評価されるとき、cdk1/サイクリンB、cdk2/サイクリンA、cdk2/サイクリンE、及びcdk4/サイクリンDを包含する、多数のcdk酵素に対して優れた阻害活性を示す。典型的なアッセイは以下のように行われる。

【0215】

サイクリン依存性キナーゼ4(cdk4)アッセイ

40

IC₅₀の決定と動力学的評価についての酵素アッセイを96穴フィルタープレート(ミリポア、MADVN6550)において実施する。全量は0.1mLで、最終濃度の20mMTRIS(トリス[ヒドロキシメチル]アミノメタン)(pH7.4), 50mMNaCl, 1mMジチオスレイトール、10mM MgCl₂, 0.25μCiの[³²P]ATPを含有する25μM ATP、20ngのcdk4、1μgの網膜芽腫、及び本発明の化合物の適正な希釈液を含有する。ATP以外の全成分をウェルへ加え、このプレートをプレートミキサー上に2分置く。[³²P]ATPを加えることによって反応を開始し、プレートを25℃で15分インキュベートする。0.1mLの20%トリクロロ酢酸(TCA)の追加によりこの反応を止める。プレートを少なくとも1時間4℃に保ち、基質を沈殿させる。次いで、0.2mLの10%TCAでウェルを5回洗浄し、-プレートカウン

50

ター（ウォーレス社、ゲイサースブルグ、MD）で³²Pの取込みを決定する。

【0216】

サイクリン依存性キナーゼ1及び2のアッセイ（cdk1/サイクリンB、cdk2/サイクリンA、cdk2/サイクリンE）

20 mM TRIS（トリス〔ヒドロキシメチル〕アミノメタン）（pH 7.4）、50 mM NaCl、1 mMジチオスレイトール、10 mM MgCl₂、0.25 μCiの[³²P]ATPを含有する12 mM ATP、20 ngの酵素（cdk1/B、cdk2/A、又はcdk2/Eのいずれか1つ）、1 μgの網膜芽腫、及び本発明の特定化合物の適正な希釈液の全量0.1 mL中で、96穴フィルタープレート（ミリポア、MADVN 6550）において、IC₅₀の決定と動力学的評価についての酵素アッセイを実施する。ATP以外の全成分をウェルへ加え、このプレートをプレートミキサー上に2分置く。[³²P]ATPの追加により反応を開始し、プレートを25℃で15分インキュベートする。0.1 mLの20%トリクロロ酢酸（TCA）の追加によりこの反応を止める。プレートを少なくとも1時間4℃に保ち、基質を沈殿させる。次いで、0.2 mLの10%TCAでウェルを5回洗浄し、-プレートカウンター（ウォーレス社、ゲイサースブルグ、MD）で³²Pの取込みを決定する。

【0217】

サイクリン依存性キナーゼ5/p25プロリン指向性プロテインキナーゼアッセイ

酵素の供給源：組換えバキュロウイルス感染昆虫細胞sf9-発現組換えcdk5-p25複合体。

目的：ヒストンH1のcdk5/p25リン酸化を阻害する試験化合物の能力を評価すること。

方法：バキュロウイルス-昆虫細胞His-タグ付きcdk5/G1u-タグ付きp25（又はGST-p25）酵素複合体を、酵素希釈緩衝液（EDB-50 mM TRIS-HCl [pH 8.0]、10 mM NaCl、10 mM MgCl₂及び1 mM DTT）において50 ng/20 μLの濃度へ希釈する。次いで、（EDBで希釈した）試験薬剤の20 μLサンプルを20 μLの最終cdk5/p25酵素調製物と一緒にし、室温で5分間静置する。115 μL/mLヒストンH1、30 μM ATP（バナジウム酸塩フリー）及び30 μCi/mL-³³P-ATP（アマーシャム）をEDBに含有する、25マイクロリットルの基質溶液を、この試験薬剤/酵素調製物へ加え、30℃で45分振盪する。最終調製物の50 μLサンプルを100 μLの150 mMリン酸へ加え、氷上30分で沈殿を促進する。次いで、沈殿物を96穴ホスホセルロースフィルタープレートに通して濾過し、引き続き、75 mMリン酸で3回灌ぐ。次いで、20 μLのシンチレーションカクテルを各ウェルへ加え、Tri 1 u ×カウンターを使用して、放出量について計数する（³³P-フィルタープロトコール）。試験サンプルを対照（試験薬剤が存在しない；0%阻害）とベースラインレベル（酵素なし、試験薬剤なし；100%阻害）の放出量と比較して、ヒストンH1リン酸化の阻害率を決定する。

【0218】

代表的な本発明の化合物についての上記アッセイの諸結果を以下の表2に示す。本発明の化合物は、cdk1/Bに対しては0.027 μM～>5 μM、cdk2/Aに対しては0.010 μM～>5 μM、cdk2/Eに対しては0.020～>5 μM、及びcdk4/Dに対しては0.004～>5 μMの範囲にあるIC₅₀値を示す。全体的に最も強力な化合物は化合物9であり、これは、cdk1/B、cdk2/A、cdk2/E及びcdk4/Dに対して、それぞれ0.027 μM、0.010 μM、0.020 μM、0.005 μMのIC₅₀値を示す。

【0219】

【表1】

表2. cdkの阻害: IC₅₀ (μM)

化合物	Cdk1/B	Cdk2/A	Cdk2/E	Cdk4D
1	0.219	0.060	0.130	0.006
4	>5	>5	>5	1.5
5	0.463	0.130	0.130	0.037
9	0.027	0.010	0.020	0.005
11	0.159	0.092	0.125	0.011
12	>5	>5	>5	2.100
28	>5	>5	>5	>5
45	0.552	0.054	0.110	0.045
46	0.075		0.300	' >5
47	>5	>5	>5	>5
48	0.257	0.113	0.098	0.018
49	0.911	0.528	0.475	0.050
50	0.069	0.022	0.035	0.007
51	0.053	0.024	0.030	0.004
52	0.472	0.213	0.126	0.027
53	>5	>5	>5	>5

【0220】

【表2】

表2. cdk5の阻害: IC₅₀ (μM) (続き)

化合物	Cdk1/B	Cdk2/A	Cdk2/E	Cdk4D
55	>5	>5	>5	0.300
64	>5	>5	>5	>5
65	>5	>5	>5	>5
70	1.448	0.697	0.530	0.017
71	>5	>5	>5	>5
79	>5	1.066	>5	>5
80	0.461	0.092	0.230	0.460
81	2.610	1.560	3.250	0.500
83	0.399	0.305	0.315	0.055
84	>5	>5	>5	>5
85	>5	>5	>5	>5
86	>5	>5	>5	>5
87	>5	>5	>5	>5
88	0.418	0.043	0.055	0.025
89	>5	>5	>5	>5
91	>5	>5	>5	0.070
93	>5	>5	>5	>5
94			>5	0.101
95			>5	0.310
96	6.365	1.108	1.550	>5
97	0.862	0.278	0.345	>5

【0221】

【表3】

表2. cdk'sの阻害: IC₅₀ (μM) (続き)

化合物	Cdk1/B	Cdk2/A	Cdk2/E	Cdk4D
98	0.442	0.157	0.140	1.050
99	1.810	1.012	0.410	>5
100	0.265	0.153	0.415	0.035
102	3.130	3.590	4.500	0.165
103	>5	>5	>5	>5
104	>5	>5	>5	0.185
106		0.350	0.440	
107	1.728	1.950	1.650	0.019
108	2.425	2.035	3.050	0.067
111	>5	>5	>5	>5
113	>5	>5	>5	3.000
114	>5	>5	>5	>5
115	0.094	0.022	0.051	0.007
116	>5	>5	3.750	0.313
117	>5	>5	4.000	0.076
118	>5	>5	3.800	0.079
119	>5	>5	>5	1.600
120	>5	>5	>5	1.900
121	>5	>5	>5	0.092

【0222】

本発明の化合物は、増殖因子受容体チロシンキナーゼ酵素、FGFr 及びPDGFr と非受容体チロシンキナーゼ酵素、c-Src の阻害剤でもある。本発明の化合物のいくつかを、チロシンキナーゼ酵素を阻害するその能力を測定する標準アッセイにより評価した。これらのアッセイは以下のように行う。

【0223】

PDGF 及びFGF 受容体チロシンキナーゼのアッセイ

マウスPDGF- 及びヒトFGF-1 (f1g) の受容体チロシンキナーゼの完全長cDNAを J. Escobedo から入手して、J. Biol. Chem., 1991; 262: 1482-1487に記載のように調製する。細胞内チロシンキナーゼドメインをコードするDNAのフラグメントを増幅するようにPCRプライマーを設計する。このフラグメントをバキュロウイルスベクターへ挿入し、AcMNPV DNAで同時トランスフェクトし、この組換えウイルスを単

10

20

30

40

50

離する。S F 9 昆虫細胞にこのウイルスを感染させてこのタンパク質を過剰発現させ、細胞溶解液をアッセイに使用する。アッセイは96穴プレート(100 μ L / インキュベーション / 穴)において実施し、条件を最適化して、 32 P - ATP 由来 32 P のグルタミン酸 - チロシンコポリマー基質への取込みを測定する。簡潔に言えば、各ウェルへ、25 mM Hepes (pH 7.0), 150 mM NaCl, 0.1% Triton X-100, 0.2 mM PMSF, 0.2 mM Na₃VO₄, 10 mM MnCl₂, 及び 750 μ g / mL のポリ(4:1)グルタミン酸 - チロシンを含有する、82.5 μ L のインキュベーション緩衝液に続き、2.5 μ L の阻害剤と 5 μ L の酵素溶解液(7.5 μ g / μ L FGF-TK 又は 6.0 μ g / μ L PDGF-TK)を加え、反応を開始させる。25で10分のインキュベーションの後で、10 μ L の 32 P - ATP (0.4 μ Ci + 50 μ M ATP)を各ウェルへ加え、サンプルを25でさらに10分インキュベートする。20 mM ピロリン酸ナトリウムを含有する 30% トリクロロ酢酸(TCA)の 100 μ L の追加によりこの反応を止め、沈殿物をガラス繊維マット(Wallac)にかける。100 mM ピロリン酸ナトリウムを含有する 15% TCA でフィルターを 3 回洗浄し、フィルター上に保持された放射活性を Wallac 1250 Betaplate リーダーで計数する。非特異活性は、緩衝液単独(酵素なし)のサンプルのインキュベーション後にフィルター上に保持された放射活性として定義される。特異酵素活性(酵素 + 緩衝液)は、「全活性 - 非特異活性」として定義される。50 μ M での阻害率(%)を決定し、より強力な化合物については、特異活性を 50% 阻害した化合物の濃度(IC₅₀)を、阻害曲線に基づいて決定する。

【0224】

c - Src キナーゼアッセイ

c - Src の N 末端アミノ酸(アミノ酸 2 ~ 17)に対して向けられた抗ペプチドモノクローナル抗体を使用して、バキュロウイルス感染昆虫細胞溶解液から、c - Src キナーゼを精製する。0.65 μ m ラテックスピーズへ共有連結した抗体を、150 mM NaCl, 50 mM Tris (pH 7.5), 1 mM DTT, 1% NP-40, 2 mM EGTA, 1 mM バナジウム酸ナトリウム, 1 mM PMSF, 各 1 μ g / mL のロイペプチド、ペプチダチニン、及びアプロチニンを含む昆虫細胞溶解緩衝液の懸濁液へ加える。c - Src タンパク質を含有する昆虫細胞溶解液を、上記のビーズとともに、4で 3 ~ 4 時間、回転させながらインキュベートする。溶解液インキュベーションの最後に、ビーズを溶解緩衝液で 3 回濯ぎ、10% グリセロールを含有する溶解緩衝液に再懸濁させ、凍結する。上記のラテックスピーズを融かし、アッセイ緩衝液(40 mM Tris, pH 7.5, 5 mM MgCl₂)で 3 回濯ぎ、同緩衝液に懸濁させる。0.65 μ m のポリビニリデン膜の底を有するミリポア 96 穴プレートにおいて、反応成分(10 μ L の c - Src ビーズ、10 μ L の 2.5 mg / mL ポリ G lutyr 基質、0.2 μ Ci の標識 32 P - ATP を含有する 5 μ M ATP、阻害剤を含有するか又は溶媒対照としての 5 μ L DMSO)と緩衝液を加えて最終容量を 125 μ L とする。ATP の追加により室温で反応を開始し、10 分後、125 μ L の 30% TCA、0.1M ピロリン酸ナトリウムの追加により反応を止め、氷上に 5 分置く。次いで、プレートを濾過し、15% TCA の 2 回の 250 μ L アリコートでウェルを洗浄する。次いで、フィルターを打ち抜き、液体シンチレーションカウンターで計数し、エルブスタチニンのような既知の阻害剤と比較して、阻害活性についてデータを検討する。この方法は J. Med. Chem., 1994; 37: 598-609 にも記載されている。

上記アッセイで評価した本発明の代表的な化合物のチロシンキナーゼ阻害活性を表 3 に示す。

【0225】

【表 4】

表3. チロシンキナーゼの阻害: 50 μ Mでの阻害率 (%)
(括弧内の IC₅₀ [μ M]: 測定された場合)

化合物	PDGFr	FGFr	
1	94.4 (0.593)	93.7	
9		89.8	
11	(0.131)	(0.284)	10
45	21.9	67.4	
46	17.5	19.5	
47		10.5	
55	(0.033)	(0.151)	
70	(0.536)	(1.15)	
80		18.6	
117	(0.081)	(0.061)	20

【0226】

上記のように、本発明はまた、本発明の化合物を担体、希釈剤、又は賦形剤と混合して含んでなる医薬組成物を提供する。以下の実施例は、本発明により提供される典型的な組成物を示す。

【0227】

実施例144

以下の成分を使用して、経口投与用硬ゼラチンカプセル剤の形態の医薬組成物を調製する:

【0228】

【表5】

量 (mg / カプセル)	
活性化合物	250
デンプン粉末	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460

【0229】

上記の成分を混合し、460 mg量で硬ゼラチンカプセルへ充填する。典型的な有効成分は、1-イソブチル-3-[2-[(2-クロロ-4-ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素である。この組成物は、術後狭窄の治療に1日2~4回投与される。

【0230】

実施例144a

【表6】

30

40

経口懸濁液剤の組成

成分	量	
1-イソプロピル-3-[5-メチル-6-ブロモ-2-(3-エチルピリジン-4-イルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-尿素	500 mg	
ソルビトール溶液(70% NF)	40 mL	
安息香酸ナトリウム	150 mg	
サッカリン	10 mg	
チェリーフレーバー	50 mg	
蒸留水、適量、加えて	100 mL	10

【0231】

40 mLの蒸留水へソルビトール溶液を加え、そこにピリドピリミジンを懸濁させる。サッカリン、安息香酸ナトリウム、及び芳香剤を加え、溶かす。蒸留水を加えて容量を100 mLへ調整する。1ミリリットルのシロップが5 mgの有効成分を含有する。

【0232】

実施例144b

【表7】

各60 mgの有効成分を含有する錠剤

20

有効成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン(10%水溶液として)	4 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1 mg
合計	150 mg

【0233】

有効成分、デンプン、及びセルロースを45号メッシュUS篩に通し、十分混合する。生じた粉末にポリビニルピロリドンの溶液を混ぜ、次いで14号メッシュUS篩に通す。この顆粒を50~60で乾燥させ、18号メッシュUS篩に通す。次いで、60号US篩をすでに通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、及びタルクをこの顆粒へ加え、混合後、これを打錠機で圧縮し、それぞれ150 mgの重さの錠剤を得る。

上記の調製物に利用される典型的な有効成分は実施例40の化合物(化合物12)である。この組成物は、糖尿病性網膜障害の治療に適切である。

【0234】

実施例144c

注射による投与に適した非経口組成物は、100 mgの「化合物77」を250 mLの0.9%塩化ナトリウム水溶液に溶かし、この溶液のpHを約7.0へ調整することによって調製される。この製剤は、乳癌の治療に適切である。

【0235】

実施例144d

坐剤の調製

500 mgの1-n-ブチル-3-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]尿素と1500 mgのカカオ脂の混合物を60で均一に混和する。この混合物をテーパ型において24へ冷やす。それぞれの坐剤は約2 gの重さであり、ヘルペス及びHIVのようなウイルス感染症の治療に毎日1~2回投与され得る。

40

50

【0236】

実施例144e

【表8】

局所用調製剤	
成分	量 (m g)
1-シクロヘキシル-3- { [2- (4-モルホリン-1-イル-フェニルアミノ)] -5, 6-ジフルオロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-イル } -尿素	20
プロピレングリコール	100
白色ワセリン	500
セテアリルアルコール	50
ステアリン酸グリセリル	100
ステアリン酸PEG	100
Ceteth-20	50
一塩基性リン酸ナトリウム	80
全量	1000

【0237】

本発明の化合物を他の成分と均一に混和し、濃い懸濁液を製する。この懸濁液を粘着性の裏打ちされたポリマーフィルムへ一様に塗布し、2インチ角に切る。乾癬を病んでいる患者の皮膚へこのパッチ剤を塗布する。

【0238】

実施例144f

徐放性製剤

500ミリグラムの7-アセトアミド-6-ブロモ-2-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニルアミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン塩酸を浸透ポンプ錠剤に入れ、再狭窄の治療及び予防のために対象へ経口投与した。

本発明とそれを製造して使用する手段及び方法を、これに関連する当業者に本発明を製造して使用することを可能にするほど完全、明瞭、簡潔及び正確な用語で記載した。上記により本発明の好ましい態様が記載されること、そして特許請求項に記載されるような本発明の精神及び範囲から逸脱することなく本発明において種々の変更がなし得ることを理解されたい。本発明とみなされる主題を特に指摘し、明確に主張するために、以下の特許請求項をもって本明細書の結びとする。

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 61 P 43/00 (2006.01) A 61 P 43/00 111

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(74)代理人 100098590
弁理士 中田 隆
(72)発明者 ブース, リチャード・ジョン
アメリカ合衆国ミシガン州48105, アン・アーバー, ナーバー, ナタリー・レイン 1433
ナンバー104
(72)発明者 ドブルシン, エレン・マイラ
アメリカ合衆国ミシガン州48104, アン・アーバー, ウィンチェル 2205
(72)発明者 ジョシュラ, ヴァラ・プラサド・ヴェンカタ・ナジェンドラ
アメリカ合衆国ミシガン州48105, アン・アーバー, フォーンメドウ・コート 3129
(72)発明者 マクナマラ, デニス・ジョゼフ
アメリカ合衆国ミシガン州48103, アン・アーバー, リンダ・ヴィスター 304
(72)発明者 トゥーグッド, ピーター・ローレンス
アメリカ合衆国ミシガン州48108, アン・アーバー, サン・ヴァリー・ドライヴ 2281

審査官 大野 晃

(56)参考文献 米国特許第05733913(US, A)
米国特許第05952342(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)