

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-506902

(P2010-506902A)

(43) 公表日 平成22年3月4日(2010.3.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 118Z	4C065
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/519	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 123	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 43/00 111	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 147 頁) 最終頁に続く		

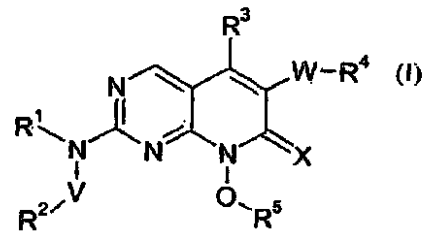
(21) 出願番号	特願2009-532937 (P2009-532937)	(71) 出願人	509108102 ジーピーシー・バイオテック・インコーポ レーテッド アメリカ合衆国・ニュージャージー・08 540・プリンストン・カレッジ・ロード ・イースト・101
(86) (22) 出願日	平成19年10月16日 (2007.10.16)	(71) 出願人	509108124 ゲーペーツェー・バイオテック・アーゲー ドイツ・D-82152・プラネッグ/マ ルティンスリッド・フラウンホーファー・ シュトラッセ・20
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月2日 (2009.6.2)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(86) 国際出願番号	PCT/IB2007/054209	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(87) 国際公開番号	W02008/047307		
(87) 国際公開日	平成20年4月24日 (2008.4.24)		
(31) 優先権主張番号	06122344.2		
(32) 優先日	平成18年10月16日 (2006.10.16)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	PCT/US2007/013299		
(32) 優先日	平成19年6月6日 (2007.6.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリド [2, 3-d] ピリミジン類およびキナーゼ阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、式(1)のピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの誘導体を提供する。これらの化合物はキナーゼ阻害剤であり、腫瘍細胞に対することを含めた増殖抑制活性を示す化合物を含み、癌を含む疾患の治療に有用である。

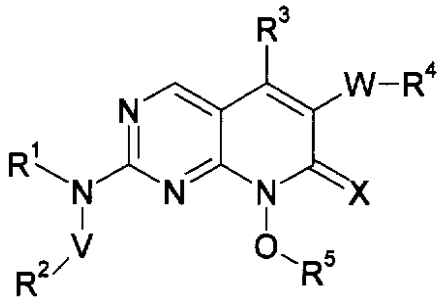


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型、あるいは医薬として許容可能なその塩又はN-オキシド。

【化 1】



(I)

(前記式中、

R¹は、水素、-C₁-₆アルキル、-C₂-₆アルケニル、-C₂-₆アルキニル、-C₃-₆シクロアルキルおよび-C₃-₆シクロアルケニルから選択され；

Vは、結合、-O-、-N(R¹¹)-、-C(=X)-、-S(O)_n-、-C(=X)-O-、-C(=X)-N(R¹¹)-、-C(=X)-S-、-C(=X)-N(R¹¹)-N(R¹¹)-、-N(R¹¹)-C(=X)-、-N(R¹¹)-C(=X)-N(R¹¹)-、および-N(R¹¹)-S(O)_n- (n=1または2)から選択され；

R²は、水素、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-ヘテロシクロアルキル、-ヘテロシクロアルケニル、-アリールおよび-ヘテロアリールから選択され；

またはR¹およびR²は、それらが結合しているVおよび窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し；

R³は、水素、-C₁-₆アルキル、-C₂-₆アルケニル、-C₂-₆アルキニル、-C₃-₆シクロアルキル、-C₃-₆シクロアルケニルおよびハロゲンから選択され；

Wは、結合、-C(=O)-、-O-、および-N(R¹¹)-から選択され；

R⁴は、水素、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-ヘテロシクロアルキル、-ヘテロシクロアルケニル、-アリールおよび-ヘテロアリールから選択され；

R⁵は、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-(Cで連結したヘテロシクロアルキル)、-(Cで連結したヘテロシクロアルケニル)、-アリール、および-ヘテロアリールから選択され；

Xは、=O、=S、=NR¹²、=N-OR¹³、=N-N(R¹¹)₂、=N-N(R¹¹)(R¹²)、および=N-N(R¹²)₂から独立に選択され；

R¹⁰は、-C₁-₆アルキル、-C₂-₆アルケニル、-C₂-₆アルキニル、-C₃-₆シクロアルキルおよび-C₃-₆シクロアルケニルから独立に選択され；

R¹¹は、水素およびR¹⁰から独立に選択され；

R¹²は、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-ヘテロシクロアルキル、-ヘテロシクロアルケニル、-アリールおよび-ヘテロアリールから独立に選択され；

R¹³は、水素およびR¹²から独立に選択され；

ここで、R²、R⁴、R⁵、R¹⁰およびR¹²は、任意選択で置換されていてもよい。）

【請求項 2】

R²、R⁴、R⁵、R¹⁰、およびR¹²のいずれかにおける1個以上の水素原子が、置換基R⁶で独立に置換されており、R⁶は、以下のリスト：Y-R¹⁴およびR¹⁵から独立にとられており；

R¹⁴は、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-N(R¹³)₂、-N(R¹³)N(R¹³)₂、-N=C(R¹³)₂、および-N=NR¹³

10

20

30

40

50

から独立に選択されており；

R^{15} は、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、および=Zから独立に選択されており；

Yは、結合、-C(=Z)-、-O-、-O-C(=Z)-、-N(R¹³)-、-N(R¹³)-C(=Z)-、-N(R¹³)-N(R¹³)-C(=Z)-、-N(R¹³)-S(O)_n-、-S-、および-S(O)_n-から独立に選択され、n=1または2であり；ただし、Yが結合である場合、 R^{14} は水素ではないことを条件とし；

Zは、=O、=S、=NR¹²、=N-OR¹³、および=N-N(R¹¹)₂から独立に選択されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、および R^{12} のいずれかにおける1個以上の水素原子が、置換基 R^7 で独立に置換されており、 R^7 は R^6 から独立にとられており、ここで、 R^6 の1個以上の水素は以下のリスト：Y- R^{14} および R^{15} から独立にとられた置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

R^1 が水素である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Vが結合である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 が、0、1、2、3、4または5個の置換基 R^8 で置換された、-アリアルおよび-ヘテロアリアルから選択され、ここで、 R^8 は R^6 および R^7 から独立に選択される、請求項5に記載の化合物。

20

【請求項7】

R^2 が、3位または4位で1個の置換基 R^8 で置換された-フェニルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

任意の R^8 が、-O-C₁₋₃-アルキル、-S-C₁₋₃-アルキル、-C₁₋₃-アルキル-OH、-SO₂-NH₂、および-Nで連結したヘテロシクロアルキルから独立に選択される、請求項6または7に記載の化合物。

【請求項9】

R^3 が水素である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

Wが結合である、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項11】

R^4 が、0、1、2、3、4または5個の置換基 R^9 で置換された、-アリアルおよび-ヘテロアリアルから選択され、ここで、 R^9 は R^6 および R^7 から独立に選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R^4 が、0、1、2、3、4または5個の置換基 R^9 で置換されている-フェニルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R^4 が、2位または3位で1個の置換基 R^9 で置換されている-フェニルである、請求項12に記載の化合物。

40

【請求項14】

R^9 が、-メチル、-O-Me、-CF₃、N(R¹³)₂、-NH-C(=X)-R¹³およびハロゲンから選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R^4 が、2位および5位、または2位および6位で2個の置換基 R^9 で置換されている-フェニルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項16】

前記2個の置換基 R^9 が、-メチル、-O-Me、-CF₃、-N(R¹³)₂、-NH-C(=X)-R¹³およびハロゲンから独立に選択される、請求項15に記載の化合物。

50

【請求項 17】

R⁴が、2位および6位で2個の-CI置換基で置換されている-フェニルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

Xが=Oである、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R⁵が、それぞれの場合に、0、1、2、または3個の置換基R¹⁶で置換された、R¹⁰およびフェニルから選択され、ここで、R¹⁶はR⁶およびR⁷から独立に選択される、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R⁵が、0または1個の置換基R¹⁶で置換された-C₁-₄-アルキルである、請求項 19 に記載の化合物。

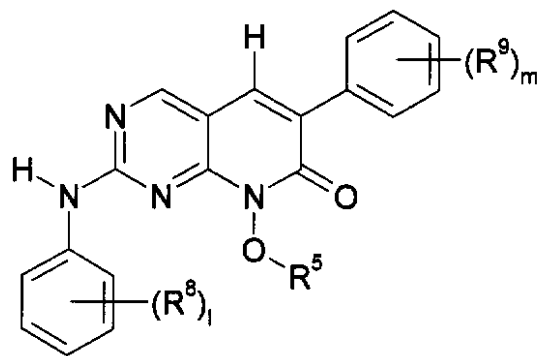
【請求項 21】

R⁵が-メチルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

下記式(Ia)

【化 2】



(Ia)

(前記式中、1およびmは、0、1、2、3、4、および5から独立に選択され；

R⁵は、0、1、2または3個の置換基R¹⁶で置換されたC₁-₆-アルキルである。)

で表される構造を有する請求項 1 に記載の化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型。

【請求項 23】

1が1または2であり、R⁸が、-O-C₁-₃-アルキル、-S-C₁-₃-アルキル、-C₁-₃-アルキル-OH、-SO₂-NH₂、および-Nで連結したヘテロシクロアルキルから独立に選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

mが1または2であり、R⁹が、-C₁-₆-アルキル、-C₂-₆-アルケニル、-C₂-₆-アルキニル、-O-C₁-₆-アルキル、-CF₃、-N(R¹³)₂、-NH-C(=X)-R¹³、-NO₂、およびハロゲンから独立に選択される、請求項 22 または 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

mが2であり、2個の置換基R⁹が2位と5位または2位と6位にあり、かつメチル、-O-Me、-CF₃、-N(R¹³)₂、-NH-C(=X)-R¹³およびハロゲンから独立に選択される、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

両方の置換基R⁹が、2位と6位における-CI置換基である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R⁵が、0または1個の置換基R¹⁶で置換されたC₁-₄-アルキルである、請求項 22 から 2

10

20

30

40

50

6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R⁵ がメチルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルチオフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン；
- 6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-((4-メトキシカルボニル-3-メチルピロール-3-イル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピリド-4-イルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロフェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(ピロリジン-1-イル)メチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-5-(ピリド-4-イルカルボニルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 10
- 6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-5-(ピリド-3-イルカルボニルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-5-(ジメチルアセチルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 20
- 8-(4-アミノプトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-5-((3-トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-5-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-5-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 30
- 6-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 8-(4-アミノプトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 8-(4-アミノプトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-ジメチルメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-6-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 40
- 6-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-((2-メチル-5-ヒドロキシメチルフェニル)-アミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 2-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルピペラジノ-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-メトキシエチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロフェニル)-8-シクロプロピルメトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピ 50

リミジン-7-オン；

2-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-(2-メトキシフェニル)-フェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロプロピルメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；および

2-(5-カルボキシ-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-(3-アミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-(5-アミノペンチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-(3-アセチルアミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-(2-(2-アミノエチルオキシ)エチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2-クロロ-5-アセチルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2,5-ジメトキシフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-メトキシ-2-フェニルアミノ-6-フェニルアミノカルボニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(3-アセチルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2-クロロフェニル)-8-(1,1-ジメチル)エチルオキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

2-(3-アミノスルホニルフェニル)-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2-クロロフェニル)-8-(1-メチルエチル)オキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-(4-アミノブチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-(2-アミノエチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

8-(3-アミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ヒドロキシエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メチルアミノエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)

10

20

30

40

50

アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ジメチルアミノプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(メトキシカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 10

2-シクロプロピルカルボニルアミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 20

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(イソオキサゾール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-シアノフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピラゾール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 30

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(1-チア-3,4-ジアゾール-2-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ピロリジノエチル)オキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノ)エチル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 40

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノプロピル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-ブタ-2-エノイルアミノ-6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-シアノメチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ホルホルノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル) 50

- アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-モルホリノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピロリジノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピロリジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-6-(5-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-クロロ-フェニル)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 2-((2-(S)-2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)エチル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-オキソピロリジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 2-(5-(2-(2-(S)-2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)エチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 2-シクロプロピルアミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-3-イルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ピロリジノエチルアミノカルボニルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシエチルアミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシエチルアミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-エチルアミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ジエチルアミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(ピラゾール-1-イルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(メチルアミノスルホニルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-モルホリノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(シクロプロピルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-テトラゾール-5-イルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピリミジン-4-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-モルホリノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-チアゾール-2-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-チオフェン-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(5-N-(2-(ベンゾイルオキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-チオフェン-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-モルホリノフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

10

20

30

40

50

- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-3-イルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-4-イルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(R)-ピロリジン-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 10
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(S)-ピロリジン-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 20
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-((2-ヒドロキシエチルアミノ)スルホニルメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)チオフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(ピリジン-3-イルカルボニルオキシ)エチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 30
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルイミノスルホニルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ; 40
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 2-(4-(4-ヒドロキシ-1-アザ-シクロブチル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-(S)-ヒドロキシメチル-ピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)- 50

N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-エトキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロブチルメチルオキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロペンチルメチルオキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-(1,3,4-トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-シクロプロピルメチルオキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-(R)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3-(R)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3,3-ジフルオロピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

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

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-(2-メトキシ)エチル)ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-プロモフェニル)アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-アセチルフェニル)アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-

10

20

30

40

50

オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3,3-ジフルオロピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-モルホリノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルスルホニル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-(1-アザシクロブチル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-(メトキシイミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

2-(4-(ヒドロキシイミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(S)-1-メチル-ピロリジン-3-イル)メトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-シアノ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン ;

10

20

30

40

50

- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチル-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(ピリジン-3-イルカルボニルオキシ)エチル-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチル-1,4-ジアザシクロヘプチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルスルホニルピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-(ピペラジノカルボニル)-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 8-シクロペンチルオキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 8-シクロペンチルオキシ-2-(4-モルホリノフェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノ-フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 2-(4-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチル-4-ピペラジノ-フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 2-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(ピリド-3-イル)メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 8-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 8-シクロペンチルオキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 8-シクロペンチルオキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン；
- 8-シクロヘキシルオキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；
- 8-シクロヘキシルオキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン；および
- 8-シクロペンチルオキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 31】

請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 30 に記載のプロドラッグ、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤もしくは担体を含む、医薬組成物。

【請求項 32】

治療有効量の前記化合物またはプロドラッグを含む、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

請求項 3 1 または 3 2 に記載の医薬組成物であって、それを必要とする個体の治療のための医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記個体がヒトである、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

請求項 3 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物、および前記医薬組成物がそれを必要とする個体の治療に使用されうることを示す使用説明書を含む、医薬包装物。

【請求項 3 6】

前記使用説明書が、前記医薬組成物がヒトの治療に使用されうることを示す、請求項 3 5 に記載の医薬包装物。

【請求項 3 7】

前記使用説明書が、癌を患っている個体の治療に前記医薬組成物が使用されうることを示す、請求項 3 5 に記載の医薬包装物。

【請求項 3 8】

前記使用説明書が、癌を患っているヒトの治療に前記医薬組成物が使用されうることを示す、請求項 3 7 に記載の医薬包装物。

【請求項 3 9】

個体における癌を治療するための方法であって、治療有効量の請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、請求項 3 0 に記載のプロドラッグ、または請求項 3 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与する段階を含む方法。

【請求項 4 0】

前記個体が、家畜哺乳動物、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ウシ、齧歯類、およびヒトから選択される哺乳動物である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

個体における癌を治療する方法であって、前記癌に含まれる腫瘍細胞を請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物に暴露する段階を含む方法。

【請求項 4 3】

前記化合物またはそのプロドラッグが、前記個体に投与される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記個体が、家畜哺乳動物、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ウシ、齧歯類、およびヒトから選択される哺乳動物である、請求項 4 2 または 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物と接触させる段階を含む方法。

【請求項 4 7】

癌の治療のための薬剤の調製のための、請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 0 に記載のプロドラッグの使用。

【請求項 4 8】

癌を治療するための、請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 0 に記載のプロドラッグ、および薬学的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 4 9】

請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物を合成する方法であって、下記式(11)

10

20

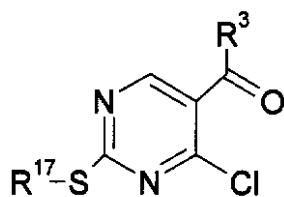
30

40

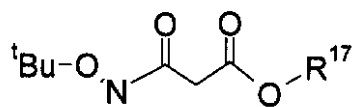
50

で表される構造を有する化合物を下記式(III)で表される構造を有する化合物と反応させる段階を含む方法。

【化3】



(II)



(III)

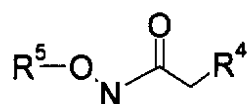
10

(前記式中、 R^{17} は、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-CH_2$ -アリール、または-アリールから独立に選択され、 R^3 は、請求項1に定義された通りである。)

【請求項50】

請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物を合成する方法であって、前記式(II)で表される構造を有する化合物を下記式(IV)で表される構造を有する化合物と反応させる段階を含む方法。

【化4】



(IV)

20

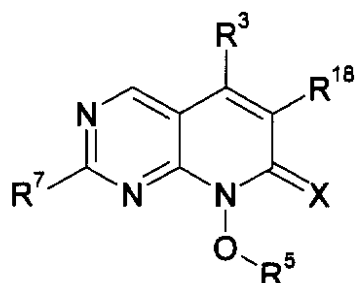
(R^4 および R^5 は請求項1に定義された通りである。)

【請求項51】

下記式(V)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型。

30

【化5】



(V)

40

(前記式中、 R^7 は、 $-S(O)_m-R^{17}$ ($m=0, 1$ または 2)、および $-N(R^1)-V-R^2$ から選択され； R^{18} は、 $-W-R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{17}$ 、および $-Br$ のリストからとられており； R^{17} は、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-CH_2$ -アリール、または-アリールから独立に選択され； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W および X は請求項1に定義された通りであり、ただし、 R^7 が $-N(R^1)-V-R^2$ である場合、 R^{18} は $-W-R^4$ ではないことを条件とする。)

【請求項52】

X が $=O$ である、請求項51に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの誘導体を提供する。これらの化合物は、細胞に対する増殖抑制活性(腫瘍細胞に対することを含む)を示す化合物を含む、キナーゼ阻害剤であり、癌を含む疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

キナーゼは、細胞分裂および増殖を調節するなどの欠くことのできない細胞機能を行う重要な細胞酵素であり、細胞の制御されない増殖および分化を特徴とする疾患状態においてなどの多くの疾患状態において決定的な役割を果たすように思われる。これらの疾患状態は、様々な細胞種類、並びに、癌、アテローム性動脈硬化症、および再狭窄などの疾病を包含する。

10

【0003】

サイクリン依存性キナーゼの活性増加または一時的に異常な活性化は、ヒト腫瘍の発症をもたらすことが示されている(Sherr C. J.、Science 1996年； 274： 1672～1677頁)。実際、ヒト腫瘍発症は一般に、Cdkタンパク質それ自体またはそれらの調節因子のいずれかの変化と関連している(Cordon-Cardo C.、Am. J. Pathol. 1995年； 147： 545～560頁； Karp J. E.およびBroder S.、Nat. Med. 1995年； 1： 309～320頁； Hall M.ら、Adv. Cancer Res. 1996年； 68： 67～108頁)。p16およびp27などの自然に生じるタンパク質阻害剤は、肺癌細胞系においてin vitroで増殖阻害を引き起こすことが示されている(Kam

20

【0004】

チロシンキナーゼは、細胞周期進行、細胞の増殖、分化、および移動をもたらす増殖因子シグナル伝達の伝播に不可欠である。チロシンキナーゼには、c-SrcおよびLckを含む非受容体チロシンキナーゼのみならず、FGFrおよびPDGFrなどの細胞表面増殖因子受容体チロシンキナーゼ(RTK)が含まれる。これらの酵素の阻害は、抗腫瘍活性および抗血管形成活性を引き起こすことが示されている(Hambyら、Pharmacol. Ther.、1999年； 82(2～3)： 169～193頁)。

【0005】

細胞の増殖および生存を調節する分子機構およびシグナル伝達経路は、抗癌剤開発にとって潜在的な標的として大きな注目を集めている。最近、一連のRTKおよびGタンパク質共役受容体によって開始される増殖性シグナルを統合するMAPK経路を標的とすることに向けられた取り組みが顕著に増加してきている。

30

【0006】

MAPKシグナルカスケードには、3つのキナーゼ：Raf、MEK1/2およびERK1/2からなるコアモジュールの上流で働く、Rasとして知られているGタンパク質が含まれる。このシグナルカスケードにおいて、Raf(セリン/トレオニンキナーゼ)は、MEK1/2をリン酸化し、したがって、活性化し、これは順次ERK1/2の活性化を最終的にもたす。Rasシグナル伝達におけるRaf機能の理解は、哺乳動物において、高度に保存されたアミノ末端調節領域およびカルボキシル末端での触媒ドメインを共有する高度に保存された68から74kDタンパク質(D

40

【0007】

Rafキナーゼ、および特にB-Rafは、癌関連シグナル伝達に関する潜在的なチェックポイントとしてのそれらの重要性のために薬剤発見および治療的介入の魅力な標的であると

50

長い間考えられてきた(Tuvesonら、Cancer Cell、2003年、4：95～98頁；StrumbergおよびSeeber、Onkologie、2005年、28：101～107頁；Beeramら、J. Clin. Oncol. 2005年、23：6771～6790頁)。

【0008】

腫瘍細胞の増殖および生存にとってMAPKシグナル伝達カスケードの重要性は、ヒト腫瘍におけるB-Rafのいくつかの活性化変異の発見に次いで最近増加してきた。活性化Raf変異は、黒色腫、甲状腺癌、結腸癌、および他の癌で同定されている(Daviesら、Nature、2002年、417：949～954頁；Cohenら、J. Natl. Cancer Inst.、2003年、95：625～627頁；MercerおよびPritchard、Biochem Biophys Acta、2003年、1653：25～40頁；Oliveiraら、Oncogene、2003年、22：9192～9196頁；Pollockら、Nat. Genet. 2003年、33：19～20頁；Domingoら、Genes Chromosomes Cancer 2004年、39：138～142頁；ShihおよびKurman、Am. J. Pathol.、2004年、164：1511～1518頁)。したがって、Ras変異または活性化増殖因子受容体とともに腫瘍を制御する役割に加えて、Rafキナーゼの阻害剤は、B-Raf腫瘍遺伝子を運ぶ腫瘍に対する治療可能性をもっている(Sharmaら、Cancer Res. 2005年、65：2412～2421頁)。

10

【0009】

アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび小分子を含む、Rafキナーゼを妨害する様々な薬剤が発見されている。これらの阻害剤は、Rafタンパク質の発現を防止し、Ras/Raf相互作用を遮断し、またはそのキナーゼ活性を妨害する。siRNAによるB-Raf活性の下方制御は、1205Lu細胞の発癌性可能性低下をもたらす(Sharmaら、Cancer Research.、2005年、65：2412～2421頁)、キナーゼ阻害剤BAY43-9006(Sorafenib)によるものは、黒色腫細胞の増殖の阻害をもたらす(Pankaら、Cancer Research.、2006年、66：1611～9頁)。臨床評価を現在受けているRaf阻害剤は、極めて耐容で、安全なプロファイルとともに抗癌効果の有望な徴候を示す。臨床的に最も進んだものは、Raf阻害剤BAY 43-9006(Sorafenib)であり、これは転移性の腎細胞癌腫の治療のための第二相臨床試験にあったが(Ratainら、Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO Meeting Abstract)、2004年、23：Abstract 4501頁)、最近第三相臨床試験に入った。

20

【0010】

マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼのファミリーは、二重リン酸化により基質を活性化させるプロリン指向セリン/トレオニンキナーゼである。このキナーゼは、栄養および浸透圧ストレス、UV光、増殖因子、エンドトキシンおよび炎症性サイトカインを含む様々なシグナルにより活性化される。MAPキナーゼの1つの群は、様々なアイソフォーム(例えば、p38a、p39ss、p38およびp388)を含むp38キナーゼ群である。

30

【0011】

p38キナーゼは、他のキナーゼと同様に、転写因子のリン酸化および活性化に関与しており、物理的および化学的ストレス、炎症促進性サイトカイン、および細菌性リポ多糖により活性化される。

【0012】

さらに重要なことに、p38リン酸化の産物は、TNF、IL-1、およびシクロオキシゲナーゼ-2を含む炎症性サイトカインの産生を媒介することが示されている。これらのサイトカインは、多くの疾患状態(disease-state)および状態(condition)に関与している。例えば、TNF- α は、活性化単球およびマクロファージにより主として産生されるサイトカインである。その過剰または無秩序な産生は、関節リウマチの病理発生で原因となる役割を果たすことに関与している。さらに最近、TNF産生の阻害が、炎症、炎症性腸疾患、多発性硬化症および喘息の治療に広い用途を有することが示されている。

40

【0013】

TNFは、ウイルス感染、例えば、HIV、インフルエンザウイルス、およびヘルペスウイルス[特に、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)、帯状疱疹ウイルス(VZV)、エプスタインバーウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7型(HHV-7)、ヒトヘルペスウイルス8型(HH

50

V-8)、偽性狂犬病および鼻気管炎を含む]にも関与している。

【0014】

同様に、IL-1は、活性化単球およびマクロファージにより産生され、関節リウマチ、発熱および骨再吸収の減少を含む多くの病態生理学的応答において役割を果たしている。

【0015】

さらに、p38は、脳卒中、アルツハイマー病、骨関節炎、肺損傷、敗血症性ショック、血管形成、皮膚炎、乾癬およびアトピー性皮膚炎に関与しており、例えば、J. Exp. Opin. Ther. Patents、(2000年)10(1)を参照されたい。

【0016】

p38キナーゼの阻害による上述のサイトカインの阻害は、1種以上のこれらの病状を制御、緩和および/または軽減することに役立つ。

10

【0017】

なされてきた進歩にもかかわらず、癌、腫瘍および他の増殖性障害もしくは疾患(再狭窄、血管形成、糖尿病性網膜症、乾癬、外科的癒着、黄斑変性、およびアテローム性動脈硬化症を含む)、または上述の他の障害もしくは疾患を含む、多種多様な疾患を治療するために有用である低分子量キナーゼ阻害剤化合物に対して探索が続いている。したがって、腫瘍細胞などの細胞に対する増殖抑制活性を含む、キナーゼ阻害性を有する組成物、医薬品および/または薬剤を提供すべき強い必要が存在する。このような組成物、医薬品および/または薬剤は、このような活性を有しうるだけでなく、他の増殖抑制剤と比較して耐容で、許容できる、または減少した副作用を発揮しうる。さらに、このような組成物、医薬品および/または薬剤での治療に应答する腫瘍または他の疾患のスペクトルは広範でありうる。このような組成物、医薬品および/または薬剤の活性成分は、単一薬剤として言及した適用において、および/または他の治療薬、放射線、手術的/外科的処置、熱療法、または言及した適用において知られている他の任意の治療と共に、併用療法において好適でありうる。

20

【0018】

特定の仕方で置換された、ピリド[2,3-d]ピリミジン類の特定のクラスは、薬理的に有用な特性を有することが知られている。特に、ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの特定の誘導体は、腫瘍抑制活性を持つことが知られている。しかし、これらの化合物は、本発明の化合物と構造的に異なっている。

30

【0019】

国際公開第96/34867号には、チロシンキナーゼを阻害し、腫瘍モデルにおいて、ある種の活性を有することが示されている2-置換および2,8-二置換6-アリアル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンならびにそれらの7-イミノ誘導体が開示されている(米国特許第5,620,981号および米国特許第5,733,914号も参照されたい)。国際公開第01/55147号には、同様の活性を有する5,6-二置換2,7-ジアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジンが開示されている。国際公開第01/70741号には、Cdk阻害剤活性を有することが示されている置換2-アミノ-5-(アルキル、アリアル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンが開示されている。国際公開第02/18380号には、p38を含むプロテインキナーゼを阻害することが示されている8-非置換および8-置換2-アミノ-6-アリアル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンが開示されている。国際公開第02/18380号および国際公開第03/088972号には、キナーゼを阻害することが示されており、したがって、様々なサイトカインの産生を阻害することができる2,4,8-三置換ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンが開示されている。国際公開第02/064594号には、p38を含むプロテインキナーゼを阻害することが示されている8-非置換および8-置換2-アミノ-6-(アミノ、オキシ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンならびにそれらの7-イミノ誘導体が開示されている。国際公開第03/062236号には、Cdk 4の強力な阻害剤であることが示されている2-(ピリド-2-イル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(5位、6位、および/または8位で任意選択で置換されてもよい)が開示されている。国際公開第03/066630号には、Cdkの阻害剤であることが示され、かつ虚血性発作モデルで活性を示した6-(モノシクリル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(2位、4位、および/または5位で任意選択で置換されて

40

50

もよい)が開示されている。国際公開第2004/063195号には、Bcr-Ablキナーゼを阻害することが示されている2-アミノ-8-メチル-6-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンが開示されている。

【0020】

特に、PCT公開国際公開第03/062236号パンフレットには、Cdk 4(およびCdk 6)の強力で、選択的な阻害剤として、2-(ピリド-2-イル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンおよび2-(ピリド-2-イル)アミノ-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(5位、6位、および/または8位で任意選択で置換されてもよい)が開示され、特定のこのような化合物と国際公開第98/33798号パンフレットおよび国際公開第01/70741号パンフレットに開示されているようなそれらのC2-フェニルアミノアナログが比較されている。国際公開第03/062236号パンフレットに開示および請求された一般的なMarkush構造には、8位における窒素での他の示唆された置換基の中でも、「C₁からC₈アルコキシ」である一般的に記述された置換基が含まれる。

米国特許出願第2005/0182078号は、2-(ピリド-3-イル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン類に関するが、そのピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン核の8位にアルコキシ置換基を与えていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0021】

【特許文献1】国際公開第96/34867号パンフレット

【特許文献2】米国特許第5,620,981号明細書

【特許文献3】米国特許第5,733,914号明細書

【特許文献4】国際公開第01/55147号パンフレット

【特許文献5】国際公開第01/70741号パンフレット

【特許文献6】国際公開第02/18380号パンフレット

【特許文献7】国際公開第03/088972号パンフレット

【特許文献8】国際公開第02/064594号パンフレット

【特許文献9】国際公開第03/062236号パンフレット

【特許文献10】国際公開第03/066630号パンフレット

【特許文献11】国際公開第2004/063195号パンフレット

【特許文献12】国際公開第98/33798号パンフレット

【特許文献13】米国特許出願第2005/0182078号

【特許文献14】国際公開第01/87337号パンフレット

【特許文献15】国際公開第01/97338号パンフレット

【特許文献16】米国特許第5,736,137号明細書

【特許文献17】米国特許第5,776,456号明細書

【特許文献18】米国特許第5,843,437号明細書

【特許文献19】米国特許第3,845,770号明細書

【特許文献20】米国特許第3,916,899号明細書

【特許文献21】米国特許第3,536,809号明細書

【特許文献22】米国特許第3,598,123号明細書

【特許文献23】米国特許第4,008,719号明細書

【特許文献24】米国特許第4,710,384号明細書

【特許文献25】米国特許第5,674,533号明細書

【特許文献26】米国特許第5,059,595号明細書

【特許文献27】米国特許第5,591,767号明細書

【特許文献28】米国特許第5,120,548号明細書

【特許文献29】米国特許第5,073,543号明細書

【特許文献30】米国特許第5,639,476号明細書

【特許文献31】米国特許第5,354,556号明細書

10

20

30

40

50

- 【特許文献 3 2】米国特許第5,733,566号明細書
- 【特許文献 3 3】米国特許第6,114,365号明細書
- 【特許文献 3 4】米国特許第6,107,305号明細書
- 【特許文献 3 5】国際公開第06/002119号パンフレット
- 【非特許文献】
- 【0022】
- 【非特許文献 1】Sherr C.J.、Science 1996年； 274： 1672～1677頁
- 【非特許文献 2】Cordon-Cardo C.、Am. J. Pathol. 1995年； 147： 545～560頁
- 【非特許文献 3】Karp J. E.およびBroder S.、Nat. Med. 1995年； 1： 309～320頁
- 【非特許文献 4】Hall M.ら、Adv. Cancer Res. 1996年； 68： 67～108頁 10
- 【非特許文献 5】Kamb A.、Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1998年； 227： 139～148頁
- 【非特許文献 6】Hambyら、Pharmacol. Ther.、1999年；82(2～3)： 169～193頁
- 【非特許文献 7】Daumら、Trends Biochem. Sci. 1994年、19： 474～480頁
- 【非特許文献 8】Tuvesonら、Cancer Cell、2003年、4： 95～98頁
- 【非特許文献 9】StrumbergおよびSeeber、Onkologie、2005年、28： 101～107頁
- 【非特許文献 10】Beeramら、J. Clin. Oncol. 2005年、23： 6771～6790頁
- 【非特許文献 11】Daviesら、Nature、2002年、417： 949～954頁
- 【非特許文献 12】Cohenら、J. Natl. Cancer Inst.、2003年、95： 625～627頁
- 【非特許文献 13】MercerおよびPritchard、Biochem Biophys Acta、2003年、1653： 25～40頁 20
- 【非特許文献 14】Oliveiraら、Oncogene、2003年、22： 9192～9196頁
- 【非特許文献 15】Pollockら、Nat. Genet. 2003年、33： 19～20頁
- 【非特許文献 16】Domingoら、Genes Chromosomes Cancer 2004年、39： 138～142頁
- 【非特許文献 17】ShihおよびKurman、Am. J. Pathol.、2004年、164： 1511～1518頁
- 【非特許文献 18】Sharmaら、Cancer Res. 2005年、65： 2412～2421頁
- 【非特許文献 19】Pankaら、Cancer Research.、2006年、66： 1611～9頁
- 【非特許文献 20】Ratainら、Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO Meeting Abstract)、2004年、23： Abstract 4501頁
- 【非特許文献 21】J. Exp. Opin. Ther. Patents、(2000年)10(1) 30
- 【非特許文献 22】Trends in Biotechnology(2003年)、21(2)、556～562頁
- 【非特許文献 23】Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1990年、1445頁
- 【非特許文献 24】Gangwarら、「Prodrug, molecular structure and percutaneous delivery」、Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs、[Symp.] Meeting Date 1976年、409～21頁(1977年)
- 【非特許文献 25】NathwaniおよびWood、「Penicillins： a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use」、Drugs 45(6)： 866～94頁(1993年)
- 【非特許文献 26】SinhababuおよびThakker、「Prodrugs of anticancer agents」、Adv. Drug Delivery Rev. 19(2)： 241～273頁(1996年) 40
- 【非特許文献 27】Stellaら、「Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?」、Drugs 29(5)： 455～73頁(1985年)
- 【非特許文献 28】Tanら、「Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs： A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics」、Adv. Drug Delivery Rev. 39(1～3)： 171～151頁(1999年)
- 【非特許文献 29】Design of Prodrugs(Bundgaard H.編)1985年Elsevier Science Publishers B.V.(Biomedical Division)、第1章
- 【非特許文献 30】Design of Prodrugs： Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities(Hans Bundgaard)； Bundgaardら、Int. J. of P 50

harmaceutics 22(1984年)45 ~ 56頁(Elsevier)

【非特許文献 3 1】Bundgaardら、Int. J. of Pharmaceutics 29(1986年)19 ~ 28頁(Elsevier)

【非特許文献 3 2】Bundgaardら、J. Med. Chem. 32(1989年)2503 ~ 2507頁

【非特許文献 3 3】Chem. Abstracts 93、137935y(Bundgaardら)

【非特許文献 3 4】Chem. Abstracts 95、138493f(Bundgaardら)

【非特許文献 3 5】Chem. Abstracts 95、138592n(Bundgaardら)

【非特許文献 3 6】Chem. Abstracts 110、57664p(Almingerら)

【非特許文献 3 7】Chem. Abstracts 115、64029s(Burrら)

【非特許文献 3 8】Chem. Abstracts 115、189582y(Hansenら)

10

【非特許文献 3 9】Chem. Abstracts 117、14347q(Bundgaardら)

【非特許文献 4 0】Chem. Abstracts 117、55790x(Jensenら)

【非特許文献 4 1】Chem. Abstracts 123、17593b(Thomsenら)

【非特許文献 4 2】McInnesら、「Strategies for the Design of Potent and Selective Kinase Inhibitors」、Current Pharmaceutical Design、第11巻、第14号、2005年5月、1845 ~ 1863頁(19頁)

【非特許文献 4 3】Lipinski、Adv. Drug Del. Rev.、1997年 ; 23 : 3

【非特許文献 4 4】Remington's Pharmaceutical Sciences、Meade Publishing Co.、Easton、PA

【非特許文献 4 5】J. Cell Sci.、108、2897頁(1995年)

20

【非特許文献 4 6】Cancer Research、57、3375頁(1997年)

【非特許文献 4 7】March's Advanced Organic Chemistry(Michael B. Smith & Jerry March、Wiley-Interscience、2000年)

【非特許文献 4 8】The Practice of Medicinal Chemistry(Camille G. Wermuth、Academia Press、2003年)

【非特許文献 4 9】Protective Groups in Organic Synthesis(Theosora W. Greene & Peter G.M. Wuts ; John Wiley & Sons Inc、1999年)

【非特許文献 5 0】Shekanら(J Natl Cancer Inst(1990年)82、1107 ~ 112頁)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0023】

本発明は、ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの誘導体を提供する。これらの化合物は、細胞に対する増殖抑制活性(腫瘍細胞に対することを含む)を示す化合物を含む、キナーゼ阻害剤であり、癌を含む疾患の治療に有用である。

【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明者らは、C-およびB-Raf、またはp38などのいくつかのプロテインキナーゼの阻害剤としての活性、ならびに腫瘍細胞などの細胞に対する増殖抑制活性を含む驚くべき特性を示す化合物を含む8-置換ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン類のクラスを発明した。ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン類のこのような誘導体は、癌または炎症性障害などの、キナーゼ脱調節または細胞増殖に関連した疾患に対する新規で、有効な治療を開発する機会を提供する。

40

【0025】

本発明の化合物は、以下により詳細に検討されるように、ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの特定の誘導体である。前に記載された特定のピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン類と同様に、本発明の化合物は、癌、増殖性、変性、炎症性ならびに他の障害および疾患を含む、様々な障害および疾患の治療に向けてのさらなる臨床前または臨床研究および開発に好適である。本発明は、癌などの特に消耗性疾患ならびに本明細書に列挙されたものを含む他の障害および疾患のための有効な治療および治療法を提供する。

【0026】

50

本発明の1つの態様は、下記に提示された式(1)により表される構造を有する8-オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン類、またはその互変異性型もしくは立体異性型に関し、これらはキナーゼ阻害剤として有用であり、したがって、特に、癌、アテローム性動脈硬化症、および再狭窄などの増殖性障害または疾患を治療するのに有用である。

【0027】

別の態様において、本発明は、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体および、例えば、上記のものなどの増殖性障害または疾患の影響を改善する治療有効量などの、所定のこのようなキナーゼ阻害剤を含む医薬組成物に関する。

【0028】

本発明の別の態様は、このような医薬組成物、および前記医薬組成物が癌などの増殖性障害または疾患を患っている患者の治療に使用しうることを示す説明書を含む医薬包装に関する。

10

【0029】

別の態様において、本発明は、本明細書に開示される治療有効量の医薬組成物を、対象、細胞、組織、器官または有機体に投与し、または接触させる段階を含む方法に関する。これらの方法には、以下に限定されないが、癌、アテローム性動脈硬化症、および再狭窄などの増殖性障害または疾患の予防および/または治療、あるいは炎症性障害または疾患の予防および/または治療が含まれる。

【0030】

別の態様において、本発明は、癌などの増殖性障害または疾患の治療のための薬剤の調製のための本発明の化合物の使用に関する。

20

【0031】

別の態様において、本発明は、炎症性障害または疾患の治療のための薬剤の調製のための本発明の化合物の使用に関する。

【0032】

本発明の別の態様は、本発明の化合物を合成する方法、およびそのような化合物のための中間体に関する。

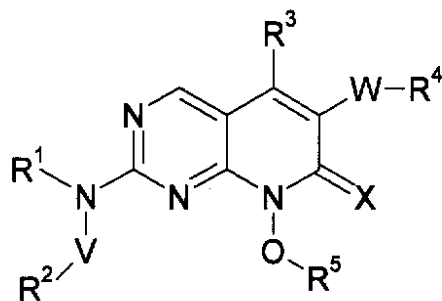
【0033】

したがって、本発明は、下記一般式(1)で表される構造を有する化合物、またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型、またはそれらの医薬として許容可能な塩またはN-オキsidを提供する。

30

【0034】

【化1】



(I)

40

【0035】

上記式(1)中、

R¹は、水素、-C₁₋₆-アルキル、-C₂₋₆-アルケニル、-C₂₋₆-アルキニル、-C₃₋₆-シクロアルキルおよび-C₃₋₆-シクロアルケニルから選択され；

Vは、結合、-O-、-N(R¹¹)-、-C(=X)-、-S(O)_n-、-C(=X)-O-、-C(=X)-N(R¹¹)-、-C(=X)-

50

S-、-C(=X)-N(R¹¹)-N(R¹¹)-、-N(R¹¹)-C(=X)-、-N(R¹¹)-C(=X)-N(R¹¹)-、および-N(R¹¹)-S(O)_n-(n=1または2)から選択され；

R²は、水素、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-ヘテロシクロアルキル、-ヘテロシクロアルケニル、-アリーールおよび-ヘテロアリーールから選択され；

またはR¹およびR²は、それらが結合しているVおよび窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し；

R³は、水素、-C₁₋₆-アルキル、-C₂₋₆-アルケニル、-C₂₋₆-アルキニル、-C₃₋₆-シクロアルキル、-C₃₋₆-シクロアルケニルおよびハロゲンから選択され；

Wは、結合、-C(=O)-、-O-、および-N(R¹¹)-から選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-ヘテロシクロアルキル、-ヘテロシクロアルケニル、-アリーールおよび-ヘテロアリーールから選択され；

R⁵は、水素、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-(Cで連結したヘテロシクロアルキル)、-(Cで連結したヘテロシクロアルケニル)、-アリーール、および-ヘテロアリーールから選択され；

Xは、=O、=S、=NR¹²、=N-OR¹³、=N-N(R¹¹)₂、=N-N(R¹¹)(R¹²)、および=N-N(R¹²)₂から独立に選択され；

R¹⁰は、-C₁₋₆-アルキル、-C₂₋₆-アルケニル、-C₂₋₆-アルキニル、-C₃₋₆-シクロアルキルおよび-C₃₋₆-シクロアルケニルから独立に選択され；

R¹¹は、水素およびR¹⁰から独立に選択され；

R¹²は、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-ヘテロシクロアルキル、-ヘテロシクロアルケニル、-アリーールおよび-ヘテロアリーールから独立に選択され；

R¹³は、水素およびR¹²から独立に選択され；

ここで、R²、R⁴、R⁵、R¹⁰、およびR¹²は、任意選択で置換されていてもよい。

【0036】

特定の実施形態において、R⁴は、水素、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-ヘテロシクロアルキル、-ヘテロシクロアルケニル、-アリーール、および-ヘテロアリーールから選択される。他の実施形態において、R⁴はハロゲンである。

【0037】

特定の実施形態において、R⁵は、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-(Cで連結したヘテロシクロアルキル)、-(Cで連結したヘテロシクロアルケニル)、-アリーール、および-ヘテロアリーールから選択される。他の実施形態において、R⁵は水素である。

【0038】

なお他の特定の実施形態において、-V-R²は、一緒になった場合、ピリド-2-イルを含まず、例えば、R²は置換または非置換のピリド-2-イルではない。特定の他の実施形態において、-V-R²はピリジルを含まず、例えば、R²は置換または非置換のピリジルではない。

【0039】

さらなる特定の実施形態において、-O-R⁵は、一緒になった場合、C₁₋₈-アルコキシまたは全部で2から8個の炭素原子を含む、Oで連結したポリエーテルではない。特定のこのような実施形態において、R⁵はアルキルまたはアルコキシ置換アルキルではない。

【0040】

より特定のこのような実施形態において、-V-R²は、一緒になった場合、ピリド-2-イルを含まず、例えば、R²は置換または非置換のピリド-2-イルでなく、-O-R⁵は、一緒になった場合、C₁₋₈-アルコキシまたは全部で2~8個の炭素原子を含む、Oで連結したポリエーテルではないか、あるいはR⁵はアルキルまたはアルコキシ置換アルキルではない。他のこのような実施形態において、-V-R²は、一緒になった場合、ピリジルを含まず、例えば、R

10

20

30

40

50

²は置換または非置換のピリジルでなく、-O-R⁵は、一緒になった場合、C₁ - ₈-アルコキシまたは全部で2~8個の炭素原子を含む、Oで連結したポリエーテルではないか、あるいはR⁵はアルキルまたはアルコキシ置換アルキルではない。

【0041】

特定の実施形態において、R²は置換または非置換のフェニル環である。他の実施形態において、R²は置換または非置換の5員ヘテロアリアル環、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリルなどである。なお他の実施形態において、R²は置換または非置換の複素環式環、例えば、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリンである。なお他の実施形態において、R²は置換または非置換の炭素環式環、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。なお他の実施形態において、R²は置換または非置換のアルキル基、例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルなどである。なお他の実施形態において、R²はアシル、例えば、アルキル-C(=O)、アルケニル-C(=O)、またはシクロアルキル-C(=O)である。特定の実施形態において、R²は、置換または非置換の3-ピリジル、4-ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、またはピリダジルである。

10

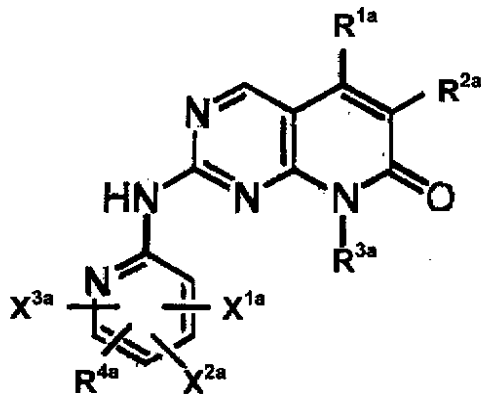
【0042】

特定の実施形態において、国際公開第03/062236号パンフレット(本明細書に参照により援用する)に開示された化合物、例えば、個別の化合物として、または下記一般式(VI)により表されるように開示されるものは除外される。

20

【0043】

【化2】



30

(VI)

【0044】

上記式(VI)中：

X^{1a}、X^{2a}、およびX^{3a}は、それぞれの場合に、水素、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₈アルコキシ、C₁ - C₈アルコキシアルキル、CN、NO₂、OR^{5a}、NR^{5a}R^{6a}、CO₂R^{5a}、COR^{5a}、S(O)_{n^a}R^{5a}、CONR^{5a}R^{6a}、NR^{5a}COR^{6a}、NR^{5a}SO₂R^{6a}、SO₂NR^{5a}R^{6a}、およびP(O)(OR^{5a})(OR^{6a})から独立に選択され；ただし、X^{1a}、X^{2a}、およびX^{3a}の少なくとも1個は水素でなければならないことを条件とし；

40

n^a=0~2；

R^{1a}は、それぞれの場合、独立に、水素、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆ヒドロキシアルキル、またはC₃ - C₇シクロアルキルであり；

R^{2a}およびR^{4a}は、水素、ハロゲン、C₁ - C₈アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₈アルコキシ、C₁ - C₈アルコキシアルキル、C₁ - C₈ハロアルキル、C₁ - C₈ヒドロキシアルキル、C₂ - C₈アルケニル、C₂ - C₈アルキニル、ニトリル、ニトロ、OR^{5a}、SR^{5a}、NR^{5a}R^{6a}、N(O)R^{5a}R^{6a}、P(O)(OR^{5a})(OR^{6a})、(CR^{5a}R^{6a})_{m^a}NR^{7a}R^{8a}、COR^{5a}、(CR^{4a}R^{5a})_{m^a}C(O)R^{7a}、CO₂R^{5a}、CONR^{5a}R^{6a}、C(O)NR^{5a}SO₂R^{6a}、NR^{5a}SO₂R^{6a}、C(O)NR^{5a}OR^{6a}、S(O)_{n^a}R^{5a}、SO₂NR^{5a}R^{6a}、P(

50

O)(OR^{5a})(OR^{6a})、(CR^{5a}R^{6a})_{ma}P(O)(OR^{7a})(OR^{8a})、(CR^{5a}R^{6a})_{ma}-アリアル、(CR^{5a}R^{6a})_{ma}-ヘテロアリアル、-T^a(CH₂)_{ma}Q^aR^{5a}、-C(O)T^a(CH₂)_{ma}Q^aR^{5a}、NR^{5a}C(O)T^a(CH₂)_{ma}Q^aR^{5a}、および-CR^{5a}=CR^{6a}C(O)R^{7a}から独立に選択され；または

R^{1a}およびR^{2a}は、3~7個の環員、好ましくは5~6個の環員(それらの4個までは、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択されるヘテロ原子で任意選択で置換されていてもよい)を含む炭素環式基を形成してもよく、ここで、この炭素環式基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトリル、低級C₁~C₈アルキル、低級C₁~C₈アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、トリフルオロメチル、N-ヒドロキシアセトアミド、トリフルオロメチルアルキル、アミノ、およびモノもしくはジアルキルアミノ、(CH₂)_{ma}C(O)NR^{5a}R^{6a}、ならびにO(CH₂)_{ma}C(O)OR^{5a}から独立に選択される1、2、もしくは3個の基で置換されており、ただし、この炭素環式環中に少なくとも1個の炭素原子が存在し、2個以上の環酸素原子が存在する場合、その環酸素原子は互いに隣接していないことを条件とし；

T^aは、O、S、NR^{7a}、N(O)R^{7a}、NR^{7a}R^{8a}W^a、またはCR^{7a}R^{8a}であり；

Q^aは、O、S、NR^{7a}、N(O)R^{7a}、NR^{7a}R^{8a}W^a、CO₂、O(CH₂)_{ma}-ヘテロアリアル、O(CH₂)_{ma}S(O)_{na}R^{8a}、(CH₂)-ヘテロアリアル、または3~7個の環員(それらの環員の4個までは、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択されるヘテロ原子により任意選択で置換されていてもよい)を含む炭素環式基であり、ただし、その炭素環式環中に少なくとも1個の炭素原子が存在し、2個以上の環酸素原子が存在する場合、その環酸素原子は互いに隣接していないことを条件とし、ここで、この炭素環式基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、トリフルオロメチル、N-ヒドロキシアセトアミド、トリフルオロメチルアルキル、アミノ、およびモノもしくはジアルキルアミノから独立に選択される1、2、もしくは3個の基で置換されており；

W^aは、塩化物、臭化物、トリフルオロアセテート、およびトリエチルアンモニウムからなる群から選択されるアニオンであり；

m^a=0~6；

R^{4a}と、X^{1a}、X^{2a}、およびX^{3a}の1個とは、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択される3個までのヘテロ原子を含み、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、アミノアルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルアルキル、トリフルオロメチルアルキルアミノアルキル、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、N-ヒドロキシアセトアミド、アリアル、ヘテロアリアル、カルボキシアルキル、ニトリル、NR^{7a}SO₂R^{8a}、C(O)NR^{7a}R^{8a}、NR^{7a}C(O)R^{8a}、C(O)OR^{7a}、C(O)NR^{7a}SO₂R^{8a}、(CH₂)_{ma}S(O)_{na}R^{7a}、(CH₂)_{ma}-ヘテロアリアル、O(CH₂)_{ma}-ヘテロアリアル、(CH₂)_{ma}C(O)NR^{7a}R^{8a}、O(CH₂)_{ma}C(O)、OR^{7a}、(CH₂)_{ma}SO₂NR^{7a}R^{8a}、およびC(O)R^{7a}から独立に選択される4個までの基で任意選択で置換されていてもよい芳香族環を形成してもよく；

R^{3a}は、C₁~C₈アルコキシであり；

R^{5a}およびR^{6a}は、独立に、水素、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロアリアルアルキルであるか；または

R^{5a}およびR^{6a}は、同じ窒素原子に結合している場合、それらが結合している窒素と一緒に、3~8個の環員(それらの員の4個までは、酸素、硫黄、S(O)、S(O)₂、および窒素から独立に選択されるヘテロ原子により任意選択で置換されうる)を含む複素環式環を形成し、ただし、その複素環式環中に少なくとも1個の炭素原子が存在し、2個以上の環酸素原子が存在する場合、その環酸素原子は互いに隣接していないことを条件とし、ここで、その複素環式基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、アミノアルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルアルキル、トリフルオロメチルアルキルアミノアルキル、アミノ

10

20

30

40

50

、ニトリル、モノもしくはジアルキルアミノ、N-ヒドロキシアセトアミド、アリール、ヘテロアリール、カルボキシアシル、 $\text{NR}^{7a}\text{SO}_2\text{R}^{8a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 、 $\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{SO}_2\text{R}^{8a}$ 、 $(\text{CH}_2)_{ma}\text{S}(\text{O})_{na}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_{ma}$ -ヘテロアリール、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{ma}$ -ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_{ma}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{ma}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、および $(\text{CH}_2)\text{SO}_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ から独立に選択される1、2もしくは3個の基で置換されており；

R^{7a} および R^{8a} は、独立に、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであるか；または、

R^{7a} および R^{8a} は、同じ窒素原子に結合している場合、それらが結合している窒素と一緒にあって、3~8個の環員(それらの員の4個までは、酸素、硫黄、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、および窒素から独立に選択されるヘテロ原子により任意選択で置換されていてもよい)を含む複素環式環を形成してもよく、ただし、この複素環式環中に少なくとも1個の炭素原子が存在し、2個以上の環酸素原子が存在する場合、この環酸素原子は互いに隣接していないことを条件とし、ここで、この複素環式基は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアシル、低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、アミノアルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルアルキル、トリフルオロメチルアルキルアミノアルキル、アミノ、ニトリル、モノもしくはジアルキルアミノ、N-ヒドロキシアセトアミド、アリール、ヘテロアリール、カルボキシアシルから独立に選択される1、2もしくは3個の基で置換されている。

【0045】

式VIの特定の実施形態において、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルコキシ(例えば、 R^{3a} において)は、1~8個の炭素原子を有し、酸素によって連結された直鎖または分枝鎖のアルキル基、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、ペンチル、2-ペンチルオキシ、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、および3-メチルペンチルを指す。特定の実施形態において、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルコキシ(例えば、 R^{3a} において)には、ポリエーテル、例えば、酸素原子が1回以上割り込んだ1~8個の炭素原子を有するアルキル鎖をもつアルコキシ、例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシエトキシエトキシなどが含まれる。

【0046】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0047】

〔定義〕

「アルキル」という用語は、1~約7個の炭素原子を有する基を含め、1~約20個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基を指す。特定の実施形態において、アルキル置換基は、低級アルキル置換基であってもよい。「低級アルキル」という用語は、1~6個の炭素原子、および特定の実施形態において、1~4個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基の例には、以下に限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチル、およびヘキシルが含まれる。

【0048】

「アルケニル」という用語は、2~約20個の炭素原子を有する基を指し、ここで、炭素-炭素結合の少なくとも1個は二重結合であるが、他の結合は単結合またはさらなる二重結合であってもよい。本明細書において、「アルキニル」という用語は、2~約20個の炭素原子を有する基を指し、ここで、炭素-炭素結合の少なくとも1個は、三重結合であるが、他の結合は、単結合、二重結合またはさらなる三重結合であってもよい。アルケニル基の例には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル

、2-メチル-1-プロピニル、2-メチル-2-プロピニルなどが含まれる。アルキニル基の例には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなどが含まれる。

【0049】

本明細書において用いられるように、「シクロアルキル」は、任意の安定な単環式または多環式系の一部分である環(ここで、このような環は3~約12個の炭素原子を有するが、ヘテロ原子は有さず、このような環は、完全に飽和である)を指すことが意図され、「シクロアルケニル」という用語は、任意の安定な単環式または多環式系の一部分である環[ここで、このような環は3~約12個の炭素原子を有するが、ヘテロ原子は有さず、このような環は少なくとも部分的に不飽和(ただし、いずれのアリール環も除外する)である]を指すことが意図される。シクロアルキルの例には、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、ビスシクロアルキル([2.2.2]ビスシクロオクタンまたは[3.3.0]ビスシクロオクタンなどのビスシクロオクタン、[4.3.0]ビスシクロノナンなどのビスシクロノナン、および[4.4.0]ビスシクロデカン(デカリン)などのビスシクロデカンを含む)、またはスピロ化合物が含まれる。シクロアルケニルの例には、以下に限定されないが、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルが含まれる。明確にさせるために、置換基が上記のような多環式環系であり、ここで、1つの環が少なくとも部分的に不飽和である場合、このような置換基は、置換が少なくとも部分的に不飽和な環によって起こる場合、「シクロアルケニル」と呼ばれ、置換が完全に飽和な環によって起こる場合、「シクロアルキル」と呼ばれる。

10

20

【0050】

「C_{x-y}-」という用語は、本明細書に定義されるような基と組み合わせて用いられた場合、置換基を除いて、それぞれの基に存在している炭素原子の範囲を示すことが意図される。例えば、「C₁₋₆-アルキル」という用語は、1個の炭素原子(すなわち、メチル基)から6個の炭素原子(例えば、n-ヘキシル)を有するアルキル基を指し; 「C₃₋₆-シクロアルキル」という用語には、シアノシクロヘキサンが含まれ、これは、置換C₆-シクロアルキルであるが、C₇-シクロアルキルではない。なぜなら、この置換基は本質的にシクロアルキルではないからである。

【0051】

本明細書において用いられるように、「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、任意の安定な単環式または多環式環系の部分である環(ここで、このような環は3から約12個の原子を有し、このような環は炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子、特にN、OおよびSからなる群から独立に選択される少なくとも1個のヘテロ原子からなる)を指し、ヘテロシクロアルキルは完全に飽和であるような環を指し、ヘテロシクロアルケニルは、少なくとも部分的に不飽和(ただし、いずれのアリール環またはヘテロアリール環も除外する)である環を指す。明確にさせるために、置換基が上記のような多環式環系であり、ここで1つの環が少なくとも1個のヘテロ原子を含む場合、このような置換基は、置換がヘテロ原子(1又は複数、すなわち複数可)を含む環を介して起こる場合、「ヘテロシクロアルキル/-アルケニル」と呼ばれる。ヘテロシクロアルキル基およびヘテロシクロアルケニル基は、炭素環原子を介して他の基に連結されていてもよく(それぞれ、「Cで連結したヘテロシクロアルキル(C結合ヘテロシクロアルキル)」および「Cで連結したヘテロシクロアルケニル(C結合ヘテロシクロアルケニル)」)、または窒素原子を介して他の基に連結されていてもよい(それぞれ「Nで連結したヘテロシクロアルキル(N結合ヘテロシクロアルキル)」および「Nで連結したヘテロシクロアルケニル(N結合ヘテロシクロアルケニル)」)。窒素および硫黄などのヘテロ原子は、任意選択で酸化されて、それぞれ、N-オキシドまたはスルホキシドおよびスルホンを形成してもよい。特定の実施形態において、複素環中の窒素は、四級化されていてもよい。特定の実施形態において、複素環中のS原子およびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していない。特定の実施形態において、複素環中のS原子の総数は1以下である。

30

40

【0052】

50

非置換ヘテロシクロアルキルの例には、以下に限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル(ピペリジニル部分を介して連結される場合)、またはイミダゾリジニルが含まれる。ヘテロシクロアルケニルの例には、以下に限定されないが、ピロリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラニル、イミダゾリニル、インドレニル(その5員環を介して連結される場合)、インドリニル(その5員環を介して連結される場合)、オクタヒドロイソキノリニル(ピペリジニル部分を介して連結される場合)、テトラヒドロイソキノリニル(ピペリジニル部分を介して連結される場合)、またはテトラヒドロキノリニル(ピペリジニル部分を介して連結される場合)が含まれる。また、ヘテロ原子含有環を介して連結される場合のそれぞれにおいて、例えば、任意の上記複素環を含む縮合環化合物およびスピロ化合物も含まれる。また、置換ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルケニルも含まれ、ここで、置換は、複素環の任意のヘテロ原子または炭素原子において、本明細書に記載される1個以上の置換基によって起こることがあり、ここで、このような置換は安定な構造をもたらす。置換ヘテロシクロアルキルの例には、以下に限定されないが、2-ピロリドニル、4-ピペリドニル、または4-アルキル-ピペラジニルが含まれる。置換ヘテロシクロアルケニルの例には、以下に限定されないが、マレインイミドまたは1,4-ジヒドロピリジニルが含まれる。

【0053】

「アリール」という用語は、任意の安定な単環式系または多環式系の一部分である環または環系(ここで、このような環または環系は、3から約20個の炭素原子を有するが、ヘテロ原子は有さず、この環または環系は「 $2n+2$ 電子規則」によって定義されるような芳香族部分からなる)を意味することが意図される。明確にさせるために、置換基が上記のような多環式系であり、ここで1つの環または環系が本明細書に定義されたような芳香族部分からなる場合、このような置換基は、置換が芳香族部分を介して起きている場合、「アリール」と呼ばれる。これには、例えば、アントラセン、フェナントレン、もしくはナフタレン環系を形成するために、1つ以上のアリール、例えば、他のベンゼン環、または例えば、インダニル、フルオレニルもしくはテトラヒドロナフチル(テトラリン)を形成するために1つ以上のシクロアルキル部分に縮合した、あるいはヘテロシクロアルキル環に縮合した、フェニル環およびベンゼン環が含まれる(ただし、それぞれの場合に、このような縮合系は、芳香族部分を介して置換基として連結されていることを条件とする)。

【0054】

本明細書において用いられるように、「ヘテロアリール」という用語は、任意の安定な単環式または多環式系の一部分である環または環系(ここで、このような環または環系は、3から約20個の原子を有し、この環または環系は、「 $2n+2$ 電子規則」によって定義されるような芳香族部分からなり、炭素原子および1個以上の窒素、硫黄、および/または酸素のヘテロ原子を含む)を指す。明確にさせるために、置換基が上記のような多環式系であり、ここで1つの環または環系が本明細書に定義されるようなヘテロ原子を含む芳香族部分からなる場合、このような置換基は、置換がヘテロ原子を含む芳香族部分を介して起きている場合、「ヘテロアリール」と呼ばれる。特定の実施形態において、ヘテロアリール中のN、SおよびO原子の総数は1から約4個である。特定の実施形態において、芳香族ヘテロアリール中のSおよびO原子の総数は1以下である。特定の実施形態において、複素環中の窒素は四級化されていても、N-オキシドに酸化されていてもよい。ヘテロアリール部分は、環1つ当たり3から約12員を含みうる。ヘテロアリールの例には、以下に限定されないが、1H-インダゾリル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4H-キノリジニル、6H-1,2,5-チアアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、P-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、2H,6Hジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル

、イソインドリニル、イソインドリル、イドキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル、フェナントトリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、

プテリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジニル、オキソピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、キサントニルが含まれる。好ましい複素環には、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、またはイサチノイルおよびそれらの置換形が含まれる。

【0055】

ヘテロアリアルという用語には、例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルに縮合した上記ヘテロアリアルを含む縮合ヘテロアリアル(ただし、それぞれの場合に、このような縮合系が少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香族部分を介して置換基として連結されていることを条件とする)、またはアリアルもしくは他のヘテロアリアルに縮合したものも含まれる。

【0056】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリアルおよびヘテロアリアル基ならびに部分構造中に少なくとも1個の水素を含む任意の他の部分構造は、1個以上の置換基により任意選択で置換されていてもよい。「置換された」は、「置換された」を用いる表現中に示された原子または基上の1個以上の水素が、示された基(複数可)からの選択で置き換えられていることを示すことが意図され、ただし、示された原子の標準原子価、または置換されている基の適当な原子の標準原子価を超えておらず、その置換が安定な化合物を生じること条件とする。「任意選択で置換されてもよい」という用語は、所与の化合物、または化合物の部分構造が、非置換であるか、または本明細書で定義されるような1個以上の置換基で、上記に定義されるように、置換されているかのいずれかであることを意味する。置換基がケトまたはオキソ(すなわち、=O)基、チオまたはイミノ基などである場合、その原子上の2個の水素が置換されている。ケト/オキソ置換基は、芳香族部分の直接の置換基ではない。例示的な置換基には、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、カルボキシル、アルコキシ、アリアルオキシ、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン、(チオ)エステル、シアノ、ホスホリル、アミノ、イミノ、(チオ)アミド、スルフヒドリル、アルキルチオ、アシルチオ、スルホニル、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、アジド、ハロアルキル[ペルフルオロアルキル(トリフルオロメチルなど)を含む]、ハロアルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホノアミノ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ(例えば、アルキル、アリアル、またはヘテロアリアルによって任意選択で一置換または二置換されてもよい)、イミ

ノ、カルボキシアミド、カルバモイル(例えば、アルキル、アリール、またはヘテロアリールによって任意選択で一置換または二置換されてもよい)、アミジノ、アミノスルホニル、アシルアミノ、アロイルアミノ、(チオ)ウレイド、アリール(チオ)ウレイド、アルキル(チオ)ウレイド、シクロアルキル(チオ)ウレイド、アリールオキシ、アラルコキシ、または $-O(CH_2)_n-OH$ 、 $-O(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-O(CH_2)_nCOOH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $-C(O)O(CH_2)_nR$ 、 $-(CH_2)_nN(H)C(O)OR$ 、もしくは $-N(R)S(O)_2R$ が含まれ、ここで、 n は1~4であり、 R は、水素、-アルキル、-アルケニル、-アルキニル、-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-(Cで連結したヘテロシクロアルキル)、-(Cで連結したヘテロシクロアルケニル)、アリール、およびヘテロアリールから独立に選択され、多置換が許容される。例えば、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルなどの置換基、または例えば、 $-OH$ 、 $-NHR$ などの官能基は、必要に応じて、それ自体置換されることが当業者によって理解されるであろう。その置換部分それ自体が、必要な場合には同様に置換されることが当業者によって理解されるであろう。置換アリール基の例には、*p*-トリル、4-メトキシフェニル、4-*tert*-ブトキシフェニル、3-メチル-1-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノフェニル、3-アセトアミドフェニル、4-アセトアミドフェニル、2-メチル-1-アセトアミドフェニル、2-メチルアミノフェニル、3-メチル-1-アミノフェニル、2-アミノ-1-メチルフェニル、2,4-ジメチル-1-アミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-メチル-1-ヒドロキシフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-アミノ-1-ナフチル、2-メチルアミノナフチル、6-アミノナフチル、4,6-ジメトキシナフチルなどが含まれる。

10

20

【0057】

アミンまたは窒素含有複素環などの窒素含有部分構造は、四級アミンまたはN-オキシドの形成により、同様に置換されていてもよい。

【0058】

アルキル鎖の両末端で置換されている二価アルキル基は、「アルキレン」基、例えば、メチレン($-CH_2-$)、またはエチレン($-CH_2-CH_2-$)とも呼ばれうる。

【0059】

「アルケニレン」および「アルキニレン」という用語は、アルキレンに関して上記されたように、それぞれ少なくとも1個の二重結合および三重結合を有する対応する二価の基を指す。これらの基は、分枝であってもなくてもよい。アルケニレン基の例には、エテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、2-メチル-1-プロペニレン、2-メチル-2-プロペニレンなどが含まれる。アルキニレン基の例には、エチニレン、1-プロピニレン、2-プロペニレンなどが含まれる。さらに、この用語は、非置換および置換のアルケニレン基およびアルキニレン基の両方を含むことが意図される。置換アルケニレン基および置換アルキニレン基は、上記に示されるような置換基によって置き換えられた1個以上の水素置換基を有するアルケニレン部分およびアルキニレン部分を指す。

30

【0060】

アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは同様の基が同一部分に両末端で連結されている場合、環状構造が生じ、ここで、前記部分の2個の水素は、そのアルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは同様の基の2つの末端で置き換えられており、したがって、テトラリン、マクロ環またはスピロ化合物におけるような環状構造を生じる。

40

【0061】

アルコキシ/アリールオキシ基で置換されているアルキル/アリール基は、「エーテル」、例えば、ジメチルエーテルまたはメチルフェニルエーテルと呼ばれることもある。

【0062】

「アシル」という用語は、一般式 $-C(=O)-$ (シクロ)アルキルで表される基を指す。

【0063】

「アロイル」という用語は、一般式 $-C(=O)-$ アリールで表される基を指す。

【0064】

50

「アミド(amide)」および「アミド(amido)」という用語は、アミノ置換カルボニルとして技術的に認識されており、一般式-C(=O)NR₂で表されうる部分を含む。アミドの好ましい実施形態には、不安定でありうるイミドは含まれない。

【0065】

「アルコキシ」/「アリアルオキシ」という用語は、それに結合した酸素を有するアルキル/アリアル基を指す。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが含まれ、代表的なアリアルオキシ基はフェノキシである。「低級アルコキシ」という用語は、酸素原子に結合した低級アルキル基を指す。

【0066】

「ポリエーテル」という用語は、酸素原子によって連結され且つ分離された2個以上のアルキル基を指す。代表的なポリエーテルは、-O-(CH₂)₂-O-CH₃である。

10

【0067】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードの置換基を指す。

【0068】

本明細書で用いられるような「立体異性体」および「互変異性体」という用語には、本発明の化合物の可能な立体異性型および互変異性型全てが含まれる。本発明の化合物が1つ以上のキラル中心を有する場合は、可能なエナンチオマー型およびジアステレオマー型の全てが含まれる。

【0069】

本発明は、本化合物上に存在する原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子である。一般的な例として、かつ限定なしに、水素の同位体には、三重水素および重水素が含まれる。炭素の同位体には、¹²Cおよび¹⁴Cが含まれる。

20

【0070】

本明細書で用いられるように、「代謝産物」という用語は、代謝によって、または代謝過程によって産生される任意の物質を指す。本明細書において用いられるように、代謝は、細胞、組織、系、身体、動物、個体、患者またはヒトにおいて、その中で生じる分子または化合物の変換に関する物理的/化学的/生化学的/薬理的な様々な反応を指す。

【0071】

本明細書で用いられるように、「IC₅₀」という用語は、測定可能な活性、表現型または応答、例えば、腫瘍細胞などの細胞の成長または増殖が50%阻害される濃度を指す。IC₅₀値は、例えば、目視によってまたは適当な曲線のあてはめもしくは統計ソフトウェアを用いることによって、適当な用量-応答曲線から推定できる。より正確には、IC₅₀値は非線形回帰分析を用いて決定できる。

30

【0072】

本明細書で用いられるように、「個体」は、多細胞生物、例えば、霊長類を含む、哺乳動物などの動物を意味する。ヒトなどの霊長類に加えて、様々な他の哺乳動物が、本発明の1種以上の化合物を用いる方法によって治療されうる。例えば、限定されないが、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたはその他のウシ科、ヒツジ科、ウマ科、イヌ科、ネコ科、齧歯類、もしくはネズミ科の種を含む哺乳動物が用いられうる。

40

【0073】

本明細書で用いられるように、「増殖性障害」または「増殖性疾患」には、細胞の成長、分化、または増殖の過程に影響を与える疾患または障害が含まれる。

【0074】

本明細書で用いられるように、「細胞の成長、分化または増殖の過程」は、細胞が、数、大きさまたは内容で増加する、細胞が他の細胞のものと異なる特殊化した一組の特徴を発達させる、または細胞が特定の位置または刺激に、より近接してまたはそこからさらに移動する過程である。細胞の成長、分化、または増殖の過程には、細胞のアミノ酸輸送お

50

よび分解ならびにその他の代謝過程が含まれる。細胞増殖性障害は、異常調節された、細胞の成長、分化、増殖または移動を特徴としうる。細胞増殖性障害には、発癌性の疾患または障害が含まれる。

【0075】

本明細書で用いられるように、「発癌性の疾患または障害」には、腫瘍の発生またはそれを発生させる傾向をもたらす、異常調節された、細胞の成長、増殖、分化、接着、または移動を特徴とする疾患または障害が含まれる。本明細書で用いられるように、「腫瘍」には、組織の良性または悪性の塊が含まれる。細胞成長または増殖の疾患の例には、以下に限定されないが、腫瘍、癌、自己免疫疾患、ウイルス疾患、真菌症、神経変性障害および心血管疾患が含まれる。

10

【0076】

本明細書で用いられるように、「抗癌剤」または「増殖抑制剤」という用語は、それぞれ、抗癌特性および増殖抑制特性を有する化合物を指す。これらの化合物には、以下に限定されないが、アルトレタミン、ブスルファン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イフォスファミド、メクロルエタミン、メルファラン、チオテバ、クラドリピン、フルオロウラシル、フロックスウリジン、ゲムシタピン、チオグアニン、ペントスタチン、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、シタラピン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、LA-12、イプロプラチン、テトラプラチン、ロバプラチン、JM216、JM335、サトラプラチン、フルダラビン、アミノグルテチミド、フルタミド、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール、酢酸シプロテロン、タモキシフェン、アナストロゾール、ピカルタミド、デキサメタゾン、ジエチルスチルベストロール、プレドニゾン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、イオソキサントロン、マイトマイシン-C、プリカマイシン、バクリタキセル、ドセタキセル、トボテカン、イリノテカン、9-アミノカンプトテカン、9-ニトロカンプトテカン、GS-211、JM118、エトポシド、テニポシド、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、プロカルバジン、アスパラギナーゼ、ペガスパルガーゼ、オクトレオチド、エストラムスチン、およびヒドロキシウレアが含まれる。前記用語にはまた、以下に限定されないが、非小分子治療薬、例えば、抗体[例えば、国際公開第01/87337号および国際公開第01/97338号に記載されるような1D09C3および他の抗-HLA-DR抗体、米国特許第5,736,137号、同第5,776,456号、同第5,843,437号に記載されるリツキサン、4D5、Mab225、C225、ダクリツマブ(ゼナパックス)、アンテグレン、CDP870、CMB-401、MDX-33、MDX-220、MDX-477、CEA-CIDE、AHM、ピタキシン、3622W94、テレックス、5G1.1、IDEC-131、HU-901、マイロターゲット、ザミル(Zamyil)(SMART M195)、MDX-210、フミカデ、リンホCIDE、ABX-EGF、17-1A、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標)、rhuMAb)、エプラツズマブ、セツキシマブ(Erbitux(登録商標))、ペルツズマブ(Omnitarg(登録商標))、2C4]、R3、CDP860、ベバシズマブ(Avastin(登録商標))、トシツモバブ(Bexxar(登録商標))、イブリツモマブチウキセタン(Zevalin(登録商標))、M195、1D10、Hu1D10(Remitogen(登録商標)、アボリズマブ)、ダントン/DN1924、「HD」抗体(例えば、HD4またはHD8)、CAMPATH-1およびCAMPATH-1H]またはその他の変異体、断片、結合体(conjugate)、誘導体および修飾体、あるいは改善されたまたは最適化された特性を有する他の等価組成物、およびタンパク質またはペプチド、例えば、Trends in Biotechnology(2003年)、21(2)、556~562頁に記載されるものが含まれる。

20

30

40

【0077】

本明細書で用いられるように、「炎症性障害」または「炎症性疾患」には、炎症性過程によって引き起こされる、またはそれを伴う疾患または障害が含まれる。これには、以下に限定されないが、関節炎(以下に限定されないが、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデスおよび若年性関節炎、骨関節炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態を含む)；肺疾患または肺炎症(成人呼吸窮迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺病、および慢性肺炎症性疾患を含む)；ウイルスおよび細菌感染(敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、感染または悪性腫瘍に

50

続発する悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に続発する悪液質、AIDS、ARC(AIDS関連複合症)、肺炎、およびヘルペルウイルスを含む)；骨吸収疾患(例えば、骨粗鬆症)、内毒素性ショック、毒素性ショック症候群、再灌流傷害、自己免疫疾患(移植片対宿主反応および同種移植片拒絶反応を含む)、心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、血栓症、鬱血性心不全、および心臓再灌流傷害を含む)、腎臓再灌流傷害、肝疾患および腎炎、ならびに感染による筋肉痛；アルツハイマー病、インフルエンザ、多発性硬化症、癌、糖尿病、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚関連状態(例えば、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、ケロイド形成、および瘢痕組織形成)；胃腸状態(例えば、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群および潰瘍性大腸炎)；眼疾患(例えば、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼羞明、および眼組織への急性傷害)；血管形成(新形成を含む)；転移；眼科状態(例えば、角膜移植片拒絶反応、眼新血管形成、網膜新血管形成(傷害または感染後の新血管形成を含む)、糖尿病性網膜症、水晶体後方線維増殖症および血管新生緑内障)；潰瘍性疾患(例えば、胃潰瘍)；病的であるが、悪性ではない状態(例えば、乳児血管腫を含む血管腫)、鼻咽頭の血管線維種および阻血性骨壊死；糖尿病性腎症および心筋症；ならびに女性生殖器系の障害(例えば、子宮内膜症)などの疾患または障害が含まれる。

10

【0078】

本明細書で用いられるように、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、酸または塩基とその塩を作ることによって変更されている、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、以下に限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが含まれる。この薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来型の非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来型の非毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸由来のもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。

20

【0079】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来化学的方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成されうる。一般に、このような塩は、水もしくは有機溶媒、またはこの2つの混合物中でこれらの化合物の遊離の酸または塩基形を化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって調製することができ；一般に、エーテル、EtOAc、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1990年、1445頁に見られ、この開示は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0080】

本明細書に含まれる化合物の所望の生物活性を保持し、望ましくないまたは毒物の作用を最小でしか、あるいはまったく示さない全ての塩が、本発明に含まれることが意図される。薬学的に許容される塩には、薬学的に許容される有機または無機の酸および塩基由来のものが含まれる。非薬学的に許容される酸および塩も、例えば、目的化合物の合成および/または精製においてのように、本明細書において用途が見いだされる。したがって、全ての「塩」も、本発明の範囲内に包含される。

40

【0081】

好適な塩の非限定的な例には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、重炭酸、炭酸に由来するもの；および有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、アスコルビン酸、クエン酸、安息香酸、タンニン酸、パモン酸(palmoic acid)、アルギニン酸、ポリグルタミン酸、トシル酸(tosic acid)、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、 α -ケトグルタル

50

酸、 α -グリセロリン酸およびポリガラクトロン酸などと形成される塩が含まれる。好適な塩には、アルカリ金属、例えば、リチウム、カリウムおよびナトリウム由来、アルカリ土類金属、例えば、カルシウムおよびマグネシウム由来、ならびに当業者によく知られている他の酸由来のものが含まれる。他の好適な塩には、金属カチオン、例えば、亜鉛、ビスマス、バリウム、もしくはアルミニウム由来のもの、またはアミン、例えば、アンモニア、*N,N*-ジベンジルエチレン-ジアミン、*D*-グルコサミン、テトラエチルアンモニウム、もしくはエチレンジアミンから形成されるカチオンを有するものが含まれる。さらに、好適な塩には、酸および塩基の組合せ由来のもの、例えば、タンニン酸亜鉛の塩などが含まれる。

【0082】

「薬学的に許容される」という語句は、正常な医学判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、または合理的な利益/危険比に相応する他の問題もしくは合併症を有することなく、ヒトおよび動物の組織と接触させた状態での使用に好適であるそれらの化合物、材料、組成物、および/または剤形を指すために本明細書で用いられる。

【0083】

本明細書で用いられるように、「プロドラッグ」という用語は、本明細書に定義された通りの化合物などの薬理的に活性な親薬剤に *in vivo* で変換される薬剤を指す。「プロドラッグ」という用語には、このようなプロドラッグが動物に投与された場合、本発明の活性親薬剤を *in vivo* で放出する任意の共有結合性の担体が含まれる。プロドラッグは、医薬品の多くの望ましい品質(例えば、溶解性、生体利用率、製造、輸送、薬力学など)を増強することが知られているので、本発明の化合物はプロドラッグの形態で送達されうる。プロドラッグは、例えば、その親薬剤が生体利用されない場合でさえ、経口投与で生体利用されうる。したがって、本発明は、現在特許請求の範囲に記載した化合物のプロドラッグ、それを送達する方法、およびそれを含む組成物に及ぶことが意図される。本発明のプロドラッグはその化合物に存在する官能基を修飾することによって調製され、その修飾は、その修飾が日常的な操作または *in vivo* でのいずれかにおいてその親化合物に切断されるようなものである。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基が、本発明のプロドラッグが哺乳動物対象に投与された場合に開裂してそれぞれ遊離のヒドロキシル、遊離のアミノ、または遊離のスルフヒドリル基を形成する任意の基と結合している、本発明の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、以下に限定されないが、本発明の化合物中のアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメート、およびベンゾエート誘導体が含まれる。

【0084】

一般的に言って、プロドラッグは、投与後に生理学的に活性な種への変換または代謝を受ける、それ自体が薬剤であるものの誘導体である。この変換は、生理学的環境における加水分解などのように自然発生的なものであってもよいし、または酵素で触媒されていてもよい。プロドラッグには、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、エステル化、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、および/または脱リン酸化されて、活性化合物を生成しうる化合物が含まれる。

【0085】

一般にプロドラッグを扱っている豊富な科学文献の中から、上述の例が引用される： Gangwarら、「Prodrug, molecular structure and percutaneous delivery」、*Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, [Symp.] Meeting Date 1976年、409~21頁(1977年)； NathwaniおよびWood、「Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use」、*Drugs* 45(6)： 866~94頁(1993年)； SinhababuおよびThakker、「Prodrugs of anticancer agents」、*Adv. Drug Delivery Rev.* 19(2)： 241~273頁(1996年)； Stellaら、「Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?」、*Drugs* 29(5)： 455~73頁(1985年)； Tanら、「Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology,

10

20

30

40

50

structure-activity relationships and pharmacokinetics」、Adv. Drug Delivery Rev. 39(1~3): 171~151頁(1999年); Design of Prodrugs(Bundgaard H. 編)1985年Elsevier Science Publishers B.V.(Biomedical Division)、第1章; Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities(Hans Bundgaard); Bundgaardら、Int. J. of Pharmaceutics 22(1984年)45~56頁(Elsevier); Bundgaardら、Int. J. of Pharmaceutics 29(1986年)19~28頁(Elsevier); Bundgaardら、J. Med. Chem. 32(1989年)2503~2507頁; Chem. Abstracts 93、137935y(Bundgaardら); Chem. Abstracts 95、138493f(Bundgaardら); Chem. Abstracts 95、138592n(Bundgaardら); Chem. Abstracts 110、57664p(Almingerら); Chem. Abstracts 115、64029s(Buurら); Chem. Abstracts 115、189582y(Hansenら); Chem. Abstracts 117、14347q(Bundgaardら); Chem. Abstracts 117、55790x(Jensenら); およびChem. Abstracts 123、17593b(Thomsenら)。

【0086】

化合物を「投与した」、「投与」または「投与する」という用語は、本発明の任意の化合物を、治療を必要とする、動物を含めた個体に、そのような個体をそのような化合物と接触させる、あるいはまた、そのような個体をそのような化合物に暴露させることによって提供することを意味すると理解される。

【0087】

「in vitro」という用語は、人工的な条件における、身体の外での生物学的実体、生物学的過程、または生物学的反応を指す。例えば、in vitroで生育された細胞は、身体の外での環境において、例えば、試験管、培養トレイまたはマイクロタイタープレートにおいて生育された細胞と理解されるべきである。

【0088】

「治療有効量」という用語は、例えば、増殖性障害もしくは疾患(例えば、癌または腫瘍)などの障害もしくは疾患の作用/症状を低減させること、または増殖している細胞、例えば、腫瘍細胞を死滅させるもしくはその増殖を阻害することが、研究者、科学者、薬理学者、薬剤師、獣医師、医師、または他の臨床医によって探求されている細胞、組織、系、身体、動物、個体、患者もしくはヒトの生物学的、生理学的、薬理的、治療的または医療的な応答を導き出す対象化合物の量を意味する。治療有効量は、「投薬量」の項において以下に記載されるものを含む標準手順によって決定される。

【0089】

「さらに治療された」、「さらに投与する」、または「さらに投与された」という用語は、異なる治療薬または化合物と一緒に、選択的に、または間欠的に投与されることを意味する。このようなさらなる投与は、時間的にまたは空間的に分離されていてもよく、例えば、異なる時間で、異なる日に、または異なる投与様式もしくは投与経路を介してであってもよい。

【0090】

〔本発明の化合物〕

本発明の1つの態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、および R^{12} のいずれか1個における1個以上の水素原子は、置換基 R^6 で独立に置換されており、 R^6 は、以下のリストから独立に選ばれる： $Y-R^{14}$ および R^{15} ； R^{14} は、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})N(R^{13})_2$ 、 $-N=C(R^{13})_2$ 、および $-N=NR^{13}$ から独立に選択され； R^{15} は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および $=Z$ から独立に選択され； Y は、結合、 $-C(=Z)-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(=Z)-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})-C(=Z)-$ 、 $-N(R^{13})-N(R^{13})-C(=Z)-$ 、 $-N(R^{13})-S(O)_n-$ 、 $-S-$ 、および $-S(O)_n-$ から独立に選択され、 $n=1$ または 2 であり；ただし、 Y が結合である場合は、 R^{14} は水素ではないことを条件とし； Z は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{12}$ 、 $=N-OR^{13}$ 、および $=N-N(R^{11})_2$ から独立に選択される。

【0091】

別の態様において、本発明は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、および R^{12} のいずれか

1個における1個以上の水素原子は、置換基 R^7 で独立に置換されており、 R^7 は R^6 から独立に選ばれており、ここで、 R^6 の1個以上の水素は以下のリスト： $Y-R^{14}$ および R^{15} から独立に選ばれた置換基で置換されている。

【0092】

本発明の1つの態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、 R^1 は水素であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 W 、および X は、上記に定義された通りである。

【0093】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、 V は結合である。

10

【0094】

特定の実施形態において、 R^2 は、0、1、2、3、4または5個の置換基 R^8 で置換された、-アリアルおよび-ヘテロアリアルから選択され、ここで、 R^8 は独立に R^6 および R^7 から選択され、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W 、および X は上記に定義された通りである。

【0095】

特定の実施形態において、 R^2 は、3位または4位の(すなわち、メタ位またはパラ位の)1個の置換基 R^8 で置換された-フェニルである。

【0096】

特定の実施形態において、 R^8 は、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-S-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{1-3}$ -アルキル-OH、 $-SO_2-NH_2$ 、および $-N$ で連結したヘテロシクロアルキルから独立に選択される。特定の実施形態において、 R^8 は、 $-N$ で連結したヘテロシクロアルキルおよび $-(CH_2)_n-N$ で連結したヘテロシクロアルキルから独立に選択され、その N で連結したヘテロシクロアルキルがモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニルおよびアゼチジンから選択され、その-ヘテロアリアルがピロール、ピラゾールおよびトリアゾールから選択される実施形態を含む。特定の実施形態において、そのアルキル、 N で連結したヘテロシクロアルキルまたは-ヘテロアリアルは、1または2個の置換基で置換されている。より特定の実施形態において、 n は0または1である。

20

【0097】

特定の実施形態において、 R^2 は、4位の(すなわち、パラ位の) R^8 で置換された-フェニルであり、 R^2 が1個の R^8 で置換されている実施形態を含む。特定の実施形態において、 R^8 は、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-S-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{1-3}$ -アルキル-OH、 $-SO_2-NH_2$ 、 CN 、ハロゲン(例えば、塩素またはフッ素)、 $-(CH_2)_n-N$ で連結したヘテロシクロアルキルおよび $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリアル(n は、0、1、2、3、4または5から選択される)から独立に選択され、その N で連結したヘテロシクロアルキルがモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびアゼチジンから選択され、その-ヘテロアリアルがピロール、ピラゾールおよびトリアゾールから選択される実施形態を含む。特定の実施形態において、そのアルキル、 N で連結したヘテロシクロアルキルまたは-ヘテロアリアルは1または2個の置換基で置換されている。より特定の実施形態において、 n は0または1であり、 R^8 が、1または2個の置換基により任意選択で置換されていてもよい、モルホリニルおよびピペラジニルから選択される $-(CH_2)_n-N$ で連結したヘテロシクロアルキルである実施形態を含む。

30

40

【0098】

特定の実施形態において、 R^2 は2個の置換基 R^8 で置換されており、 R^2 が-フェニルである実施形態を含む。特定の実施形態において、 R^2 は3位および4位の(すなわち、メタ位およびパラ位の)2個の置換基 R^8 で置換された-フェニルである。特定の実施形態において、4位の(すなわち、パラ位の) R^8 は、1または2個の置換基により任意選択で置換されてもよい、モルホリニルおよびピペラジニルから選択される $-(CH_2)_n-N$ で連結したヘテロシクロアルキルであり、ここで、 n は0または1である。特定の実施

50

形態において、3位の(すなわち、メタ位の) R^8 は、-CN、ハロゲン(例えば、塩素またはフッ素)、 $-O-C_{1-3}$ -アルキルおよび $-C_{1-3}$ -アルキル-OHから選択される。

【0099】

特定の実施形態において、 R^2 は、0、1、2または3個の置換基 R^8 で置換された5員のヘテロアリアルであり、ここで、 R^8 は、 R^6 および R^7 (両方とも上記に定義された通りである)から独立に選択され、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W、およびXは上記に定義された通りである。

【0100】

特定のこのような実施形態において、 R^2 はピロリル、例えば、ピロール-3-イルである。特定の実施形態において、 R^2 はN-アルキル-ピロール-3-イルである。さらなる実施形態において、 R^2 は、以下のリスト： $-C(=Z)-OR^{13}$ 、 $-C(=Z)-N(R^{13})_2$ 、および $-C(=Z)-N(R^{13})N(R^{13})_2$ (Zおよび R^{13} の両方は上記に定義された通りである)、から選ばれた置換基によって5位で(すなわち、ピロール環窒素に隣接して)置換されたN-アルキル-ピロール-3-イルである。特定のこのような実施形態において、 R^2 は、以下のリスト： $-C(=O)-OR^{13}$ 、および $-C(=O)-N(R^{13})_2$ 、から取られた置換基により5位で(すなわち、ピロール環窒素に隣接して)置換されたN-アルキル-ピロール-3-イルである。

10

【0101】

特定の実施形態において、 R^2 は、0、1、2または3個の置換基 R^8 で置換された-ピリジルであり、ここで、 R^8 は、 R^6 および R^7 (両方とも上記に定義された通りである)から独立に選択され、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W、およびXは上記に定義された通りである。

20

【0102】

特定の実施形態において、 R^2 は、4位の1個の置換基 R^8 で置換された-ピリド-2-イルであり、これは $-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-S-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{1-3}$ -アルキル-OH、 $-SO_2-NH_2$ 、および-Nで連結したヘテロシクロアルキルから独立に選択され、 R^8 が、 R^6 および R^7 から独立に選択される0、1、2または3個の置換基を有するピペラジニルである場合を含む。

【0103】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、 R^3 は水素であり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、V、W、およびXは上記に定義された通りである。

【0104】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、Wは結合である。

30

【0105】

特定の実施形態において、 R^4 は、-アリアルおよび-ヘテロアリアルから選択され、0、1、2、3、4、または5個の置換基 R^9 で置換されており、ここで、 R^9 は、 R^6 および R^7 から独立に選択され、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、V、およびXは上記に定義された通りである。

【0106】

特定の実施形態において、 R^4 は、0、1、2、3、4、または5個の置換基 R^9 で置換された-フェニルである。

【0107】

特定の実施形態において、 R^4 は、2位または3位の(すなわち、オルト位またはメタ位の)1個の置換基 R^9 で置換されている-フェニルであり、 R^8 が、-メチル、-O-Me、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-NH-C(=X)-R^{13}$ およびハロゲンから選択される実施形態を含む。

40

【0108】

特定の他の実施形態において、 R^4 は、2位と5位または2位と6位の2個の置換基 R^9 で置換されている-フェニルであり、前記2個の置換基 R^9 が、-メチル、-O-Me、 $-CF_3$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 $-NH-C(=X)-R^{13}$ およびハロゲンから独立に選択される実施形態を含み、例えば、ここで、 R^4 は、2位と6位の2個の-CI置換基で置換されている-フェニルである(すなわち、 R^4 は2,6-ジクロロフェニルである)。

【0109】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性

50

型もしくは立体異性型に関し、ここで、 R^3 は、Hおよび $C_1 \sim 3$ -アルキル(例えば、メチル)から選択され、 $W-R^4$ は、H、 $C_1 \sim 3$ -アルキルおよび $-C(=O)-C_1 \sim 3$ -アルキルから選択され、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 V 、および X は上記に定義された通りである。特定の実施形態において、 $W-R^4$ は、 $-H$ 、 $-メチル$ および $C(=O)CH_3$ から選択される。特定の実施形態において、 R^3 および $W-R^4$ は両方とも水素である。代替の実施形態において、 R^5 は、分枝の $C_4 \sim C_6$ -アルキルまたは $C_5 \sim C_7$ -シクロアルキルから選択される。特定のこのような実施形態において、 R^5 は、 tBu 、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択され、 R^3 および $W-R^4$ が両方とも水素である実施形態を含む。

【0110】

本発明の代わりの態様において、 $W-R^4$ は、臭素を含めてハロゲンであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 V 、および X は上記に定義された通りである。

10

【0111】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、一緒になった $-W-R^4$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-メチル$ 、 $-CF_3$ 、 $-エチル$ 、 $-プロピル$ 、 $-ブチル$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 O -シクロプロピル、 O -シクロブチル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-シクロブチル$ 、 $-アジリジニル$ 、 $-アゼチンジニル$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)C(=O)H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ および $-S(=O)_2NH(CH_2CH_2CH_3)$ から選択され、ここで、前記基の1または2個の水素は、以下のリスト： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-メチル$ 、 $-CF_3$ 、 $-エチル$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-シクロブチル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Me)Et$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NMe_2$ 、 $-C(=O)NMeEt$ 、 $-C(=O)NHMe$ 、 $-C(=O)NHEt$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ から独立に選択される置換基により任意選択で置き換えられていてもよく、ここで、 X は O であり、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および V は上記に定義された通りであり；ただし、一緒になった場合前記 $-W-R^4$ 中の炭素の総数は4個の炭素を超えないことを条件とする。このような態様の特定の実施形態において、 R^3 は、Hおよび $C_1 \sim 3$ -アルキル(例えば、メチル)から選択され、 $W-R^4$ は、 $-H$ 、任意選択で置換されてもよい $-メチル$ 、 $-エチル$ 、 $-プロピル$ 、および任意選択で置換されてもよい $-C(=O)CH_3$ から選択され、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 V 、および X は上記に定義された通りである。特定の実施形態において、 $W-R^4$ は、 H 、 $-メチル$ および $-C(=O)CH_3$ から選択される。特定の実施形態において、 R^3 および $W-R^4$ は、両方とも水素である。他の実施形態において、 R^5 は、分枝の $C_4 \sim C_6$ -アルキルまたは $C_5 \sim C_7$ -シクロアルキルから選択される。特定のこのような実施形態において、 R^5 は、 tBu 、シクロペンチル、およびシクロヘキシルから選択され、 R^3 および $W-R^4$ が両方とも水素である実施形態を含む。

20

30

【0112】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物、またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、これは前の段落に(またはそこに列挙される実施形態に)定義されるような化合物ではなく、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 W 、および X は、別に本明細書で定義された通りである。

40

【0113】

実際、特定のキナーゼクラスまたはキナーゼに対する本発明の化合物の特異性は、ピリドピリミドン骨格に結合した置換基の修飾によって変化させることが本発明に照らして当業者によく理解されるであろう(例えば、「背景技術」中に引用した特許出願またはMcInnesら、「Strategies for the Design of Potent and Selective Kinase Inhibitors」、Current Pharmaceutical Design、第11巻、第14号、2005年5月、1845~1863頁(19頁)を参照されたい)。例えば、上記特定の実施形態について記載したように、 R^3 および $W-R^4$ に小さい基または水素を有することによって、CDK類に対する特異性は増加されうる。

【0114】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性

50

型もしくは立体異性型に関し、ここで、Xは=Oであり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、V、およびWは、上記に定義された通りである。

【0115】

本発明の別の態様は、式(1)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、ここで、R⁵は、それぞれの場合に、0、1、2、または3個の置換基R¹⁶で置換されたフェニルおよびR¹⁰から選択され、ここで、R¹⁶はR⁶およびR⁷から独立に選択され、R¹、R²、R³、R⁴、V、WおよびXは上記に定義された通りである。

【0116】

特定の実施形態において、R⁵は、0、1または2個の置換基R¹⁶で置換された-C₁₋₆-アルキル、または-C₁₋₄-アルキルであり、R⁵が-メチル、-ブチルまたは-t-ブチルである実施形態を含む。特定の他の実施形態において、R⁵は、0、1または2個の置換基R¹⁶で置換された-C₁₋₅-シクロアルキルであり、R⁵が-シクロペンチルである実施形態を含む。

10

【0117】

当業者は、本明細書に開示されるような化合物の可変の部位の個々の可能な残基(すなわち、R¹、R²、R³、R⁴、ならびにV、WおよびX)の特定の組合せの全てが、本発明の範囲内にあることを理解するであろう。

【0118】

本発明の1つの実施形態において、本発明の化合物は、190から1000、特に270から800、より特に370から600、およびさらにより特に400から550の分子量を有する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1つ以上の以下の特徴を有する：(i)5個以下の水素結合ドナー、(ii)10個以下の水素結合アクセプター、および(iii)10個以下の回転可能結合(末端原子への結合を除く)。特定の実施形態において、式(1)の化合物は、500未満の分子量、5個以下の水素結合ドナー、10個以下の水素結合アクセプター、および-2から5のcLogP値を有することによってLipinskiの「5のルール」(Lipinski, Adv. Drug Del. Rev., 1997年; 23: 3)に従う。

20

【0119】

本発明の1つの実施形態において、本発明の化合物は、B-Rafの活性の阻害剤である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1 μM未満のIC₅₀値(このようなIC₅₀値は、以下に示される実施例に説明されるB-Raf阻害アッセイによって決定される)でB-Raf活性を阻害する。特定の実施形態において、IC₅₀値は0.5 μM未満、0.2 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満である。

30

【0120】

本発明の別の実施形態において、本発明の化合物は、p38の活性の阻害剤である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1 μM未満のIC₅₀値でp38活性を阻害する。特定の実施形態において、IC₅₀値は、0.5 μM未満、0.2 μM未満、0.1 μM未満、または0.01 μM未満である。

【0121】

本発明の1つの実施形態において、本発明の化合物は、90%を超える、95%を超える、98%を超える、または99%を超える純度を有する。このような化合物は、2つ以上の多形を含む1つ以上の結晶形で存在してもよく、乾燥固体としてまたは規定量の溶媒を含む溶媒和物(規定量の水を含む水和物を含む)として存在してもよい。

40

【0122】

別の実施形態において、本発明の化合物は、合成化学スキームの計画されかつ熟慮した生成物であり、すなわち、本発明の化合物は、反応容器中で行われる特定の計画された化学工程によって生成され、分解、代謝もしくは発酵によって生成されず、または他の化合物の合成における不純物もしくは副生成物として生成されない。

【0123】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、例えば、少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%(例えば、少なくとも97%、少なくとも98%またはさらに少なくとも99%)の純度を有するように精製または単離される。本明細書で用い

50

られるように、純度は、絶対純度または相対純度を指しうる。絶対純度は、1つ以上の精製段階前または後のいずれかで、合成化学スキームの生成物として得られる本発明の化合物の量を指す。相対純度は、1種以上の不純物、例えば、副生成物、分解生成物(例えば、代謝産物、酸化または加水分解の生成物など)、および/または例えば、合成化学スキームの生成物に存在しうる、本発明の化合物を形成するために分解する化合物(例えば、前駆体またはプロドラッグ)と比べた、本発明の化合物の量を指す。したがって、絶対純度は、他のもの全てと比べた化合物の量を指すが、相対純度は一般に、関係のない化合物、例えば、賦形剤、安定剤、または共同投与のための他の薬剤の添加によって影響されない。純度は、他のものとは比べた1つの化合物の質量比、容量比またはモル比に基づいて評価されうる。純度は、元素存在率、UV-可視分光分析、HPLC、GC-MS、NMR、質量分析、および薄層クロマトグラフィーを含む種々の分析技術によって、好ましくは、HPLC、GC-MS、またはNMRによって測定されうる。

10

【0124】

本発明のさらに別の態様は、上記化合物のプロドラッグに関する。

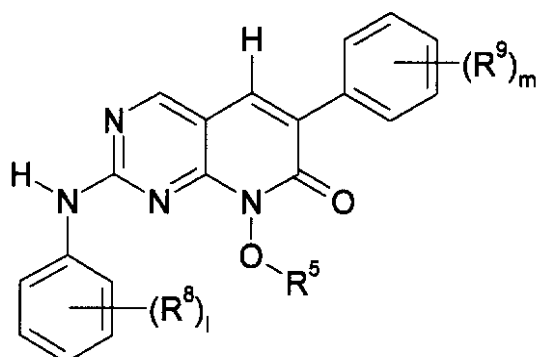
【0125】

〔特定の実施形態〕

特定の態様において、本発明は、下記式(1a)

【0126】

【化3】



(1a)

20

30

【0127】

の構造によって表される化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関し、上記式中、lおよびmは、0、1、2、3、4、および5から独立に選択され；

R⁵は、0、1、2または3個の置換基R¹⁶で置換されたC₁-₆-アルキルであり、ここで、R⁸およびR⁹は上記に定義された通りである。

【0128】

特定の実施形態において、lは1または2であり、特定の実施形態において、lは1であり、両方の場合において、R⁸は、任意選択で置換されていてもよい-O-C₁-₃-アルキル、任意選択で置換されていてもよい-S-C₁-₃-アルキル、任意選択で置換されていてもよい-C₁-₃-アルキル-OH、-SO₂-NH₂、および任意選択で置換されていてもよい-Nで連結したヘテロシクロアルキル、から独立に選択される実施形態を含み、lが1であり、R⁸が上記フェニル基の3位または4位にある実施形態を含む。このような実施形態には、以下に限定されないが、R⁸が、そのフェニル環の3位にある-Ome、-O-CH₂-CH₂-NMe₂または-CH₂-OHであるか、またはR⁸が、そのフェニル環の4位にある4-メチル-ピペラジンである式(1a)で表される化合物が含まれる。

40

【0129】

他の特定の実施形態において、lは1または2であり、R⁸は、-O-C₁-₃-アルキル、-S-C₁

50

-₃-アルキル、-C₁₋₃-アルキル-OH、-SO₂-NH₂、CN、ハロゲン(例えば、塩素またはフッ素)、-(CH₂)_n-Nで連結したヘテロシクロアルキルおよび-(CH₂)_n-ヘテロアリアルから独立に選択され、nは、0、1、2、3、4または5から選択され、そのN連結ヘテロシクロアルキルがモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびアゼチジンから選択され、そのヘテロアリアルがピロール、ピラゾールおよびトリアゾールから選択される実施形態を含む。特定のこのような実施形態において、そのアルキル、Nで連結したヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルは、1または2個の置換基で置換されている。より特定の実施形態において、nは0または1であり、R⁸が、1または2個の置換基により任意選択で置換されていてもよい、モルホリニルおよびピペラジニルから選択される-(CH₂)_n-Nで連結したヘテロシクロアルキルである実施形態を含む。

10

【0130】

特定の他の実施形態において、1は2であり、3位および4位の(すなわち、メタ位およびパラ位の)R⁸を有する。特定のこのような実施形態において、4位の(すなわち、パラ位の)R⁸は、1または2個の置換基で任意選択で置換されていてもよい、モルホリニルおよびピペラジニルから選択される-(CH₂)_n-Nで連結したヘテロシクロアルキルであり、ここで、nは0または1である。特定のこのような実施形態において、3位の(すなわち、メタ位の)R⁸は、-CN、ハロゲン(例えば、塩素またはフッ素)、-O-C₁₋₃-アルキルおよび-C₁₋₃-アルキル-OHから選択される。

【0131】

特定の実施形態において、mは1または2であり、R⁹が任意選択で置換されていてもよい-C₁₋₆-アルキル、任意選択で置換されていてもよい-C₂₋₆-アルケニル、任意選択で置換されていてもよい-C₂₋₆-アルキニル、任意選択で置換されていてもよい-O-C₁₋₆-アルキル、-CF₃、-N(R¹³)₂、-NH-C(=X)-R¹³、-NO₂、およびハロゲンから独立に選択される実施形態を含み、mが2であり、R⁹が上記フェニル環の2位と5位、または2位と6位にある実施形態を含む。このような実施形態には、以下に限定されないが、両方のR⁹が、メチル、-O-Me、-CF₃、-N(R¹³)₂、-NH-C(=X)-R¹³およびハロゲンから独立に選択された、例えば、両方のR⁹がそのフェニル環の2位と6位の-CI置換基である式(1a)で表される化合物が含まれる。さらなるこのような実施形態には、以下に限定されないが、両方のR⁹が、そのフェニル環の2位と6位に置換した-CIもしくは-Fから独立に選択されるか、または2位のR⁹が塩素であり、5位のR⁹が-NH-C(=X)-R¹³(上記に定義された通りのXおよびR¹³を有する)である式(1a)で表される化合物が含まれる。特定の他の実施形態において、mは1であり、R⁹は上記フェニル環の2位または3位に(すなわち、オルト位またはメタ位に)ある。このような実施形態には、以下に限定されないが、R⁹が、メチル、-O-Me、-CF₃、-N(R¹³)₂、-NH-C(=X)-R¹³およびハロゲンから選択される、例えば、R⁹が、フェニル環の2位の-CIもしくは-Fであり、またはR⁹が3位の-NH-C(=X)-R¹³(上記に定義された通りのXおよびR¹³を有する)である式(1a)で表される化合物が含まれる。

20

30

【0132】

特定の実施形態において、R⁵は、0または1個の置換基R¹⁶で置換された-C₁₋₄-アルキルであり、R⁵がメチルである実施形態を含む。

【0133】

式(1)の特定の実施形態において、本化合物は、

- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルチオフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-ピリド[2,

40

50

3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン、

6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-((4-メトキシカルボニル-3-メチルピロール-3-イル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピリド-4-イルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(ピロリジン-1-イル)メチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-5-(ピリド-4-イルカルボニルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-

10

20

30

40

50

ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-5-(ピリド-3-イルカルボニルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-5-(ジメチルアセチルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(4-アミノブトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-5-((3-トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-5-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-5-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(4-アミノブトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(4-アミノブトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-ジメチルメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-6-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-((2-メチル-5-ヒドロキシメチルフェニル)-アミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルピペラジノ-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-メトキシエチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-シクロプロピルメトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-(2-メトキシフェニル)-フェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロプロピルメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、および

2-(5-カルボキシ-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(3-アミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

10

20

30

40

50

8-(5-アミノペンチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(3-アセチルアミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(2-(2-アミノエチルオキシ)エチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-5-アセチルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,5-ジメトキシフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-メトキシ-2-フェニルアミノ-6-フェニルアミノカルボニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(3-アセチルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-(1,1-ジメチル)エチルオキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-(3-アミノスルホニルフェニル)-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-(1-メチルエチル)オキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(4-アミノブチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(2-アミノエチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(3-アミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ヒドロキシエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メチルアミノエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ジメチルアミノプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(メトキシカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-シクロプロピルカルボニルアミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

10

20

30

40

50

- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(イソオキサゾール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-(4-シアノフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピラゾール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(1-チア-3,4-ジアゾール-2-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ピロリジノエチル)オキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノ)エチル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノプロピル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-ブタ-2-エノイルアミノ-6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-(4-シアノメチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ホルホルノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ホルホルノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピロリジノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

10

20

30

40

50

- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピロリジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロ-フェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ))-6-(5-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-クロロ-フェニル)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-((2-(S)-2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)エチル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-オキソピロリジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-(5-(2-(2-(S)-2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)エチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-シクロプロピルアミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-3-イルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ピロリジノエチルアミノカルボニルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシエチルアミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシエチルアミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-エチルアミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ジエチルアミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(ピラゾール-1-イルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(メチルアミノスルホニルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-モルホリノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピ

- リド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(シクロプロピルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-テトラゾール-5-イルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 2-(3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピリミジン-4-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-モルホリノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-チアゾール-2-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-チオフェン-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 2-(5-N-(2-(ベンゾイルオキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-チオフェン-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-モルホリノフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-3-イルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-4-イルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(R)-ピロリジン-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-

- モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-
 -ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノ
 カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(S)-ピロリジン-3-イルメチル)オキシ-2-(4-
 モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-((2-ヒドロキシエチルアミノ)スルホニルメチル)フェ
 ニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-アミノ-ピリ
 ド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)チオフェニル)-アミノ-8-メ
 トキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(ピリジン-3-イルカルボニルオキシ
)エチル-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]
 ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニルフェニル)-アミノ
 -8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルイミノスルホニルフェニル)-アミ
 ノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピ
 リド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-メチ
 ル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イル
 メチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-ピリド
 [2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノメチルフ
 ェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-
 ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 2-(4-(4-ヒドロキシ-1-アザ-シクロブチル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロ
 フェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-(S)-ヒドロキシメチル-ピロリジノメチル)フェニ
 ル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-
 N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジ
 ン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-エトキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノ
 カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロブチルメチルオキシ-2-(4-モルホリノフェ
 ニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロペンチルメチルオキシ-2-(4-モルホリノフ
 ェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7
 -オン、
 2-(4-(1,3,4-トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル
)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-シクロプロピルメチルオキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル

-)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-(R)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3-(R)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3,3-ジフルオロピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-(2-メトキシ)エチル)ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-(4-プロモフェニル)アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 2-(4-アセチルフェニル)アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3,3-ジフルオロピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-モルホリノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
- 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-8-メ

- トキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルスルホニル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 2-(4-(1-アザシクロブチル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 2-(4-(メトキシイミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 2-(4-(ヒドロキシイミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(S)-1-メチル-ピロリジン-3-イル)メトキシ-2-(4-ホルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-シアノ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチル-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(ピリジン-3-イルカルボニルオキシ)エチル-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチル-1,4-ジアザシクロヘブチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、
 6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルスルホニルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

10

20

30

40

50

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-(ピペラジノカルボニル)-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-シクロペンチルオキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-シクロペンチルオキシ-2-(4-モルホリノフェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノ-フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-(4-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチル-4-ピペラジノ-フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

2-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(ピリド-3-イル)メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-シクロペンチルオキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-シクロペンチルオキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン、

8-シクロヘキシルオキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

8-シクロヘキシルオキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン、

8-シクロペンチルオキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-ブromo-8-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

6-(2-クロロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、および、

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

から選択され、ここで、このような化合物は、下記表1に開示されるような構造を有する。上記に与えられた化学名および表1に示される対応する構造間に不一致がある場合、その構造が正しいと見なされるべきであり、化学名はそれに応じて修正されなければならない。

【0134】

〔製剤、投薬量および利用〕

本発明は、上に記載された化合物またはそのプロドラッグ、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤もしくは担体を含む医薬組成物(治療有効量のこのような化合物またはプロドラッグを含む医薬組成物を含む)をさらに提供する。

【0135】

〔製剤〕

本発明の組成物は、個体の身体において、上記活性成分と、薬剤の作用部位、例えば、細胞との接触を生じさせる任意の手段によって、必要とする個体を治療するために製剤化および投与されうる。それらは、個別の治療活性成分としてまたは治療活性成分の組合せ

においてのいずれかで、医薬品に関連して使用可能な任意の従来的手段によって投与される。それらは単独で投与されるが、一般に、選択された投与経路および標準薬務に基づいて選択される薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体と一緒に投与される。

【0136】

治療有効量より少ないいずれかの上記化合物またはそのプロドラッグを含む医薬組成物は、別の医薬組成物、例えば、抗癌剤と組み合わせて使用される場合など、このような組合せが治療的に有効であるように使用されることもでき、または予防的治療に有用でありうる。

【0137】

本発明による使用のための医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体を用いて、従来の方法で製剤化される。本発明の医薬組成物は、全身および局所(topical or localized)投与を含めた様々な投与経路のために製剤化される。技法および製剤は一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences、Meade Publishing Co.、Easton、PAに見いだすことができる。下記に詳細に説明するように、本発明の医薬組成物は、固体または液体形態[以下に適用されるものを含む：(1)経口投与(例えば、飲薬(drench)(水性または非水性の溶液または懸濁液)、錠剤、カプセル、巨丸剤、粉末、顆粒、舌への適用用ペースト)；(2)非経口投与(例えば、滅菌の溶液または懸濁液として、例えば、皮下、筋内または静脈内注射による)；(3)局所適用(例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏またはスプレーとして)；あるいは(4)腔内または直腸内(例えば、ベッサリー、クリームまたは泡状物として)]での投与のために特に製剤化される。特定の実施形態において、本医薬製剤は、非発熱性であってよく、すなわち、患者の体温を実質的に上昇させない。

10

20

【0138】

湿潤剤、乳化剤および潤滑剤、例えば、ラウシル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および酸化防止剤も本組成物中に存在しうる。

【0139】

薬学的に許容される酸化防止剤の例には、(1)水溶性酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど)；(2)油溶性酸化防止剤(例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど)；および(3)金属キレート剤(例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸など)が含まれる。

30

【0140】

本発明の製剤には、経口、鼻腔、局所(口腔および舌下を含む)、直腸、腔および/または非経口投与に適したものが含まれる。この製剤は、単位剤形中に都合よく存在することができ、薬学業界でよく知られている任意の方法によって調製される。単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、特定の投与方式のみならず、治療されている宿主に依存して変わる。単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は一般に、治療効果を生じる阻害剤の量である。一般に、100パーセントの中で、この量は、約1パーセントから約99パーセント、好ましくは約5パーセントから約70パーセント、最も好ましくは約10パーセントから約30パーセントの活性成分の範囲である。

40

【0141】

これらの製剤または組成物を調製する方法には、本発明の化合物と担体、および任意選択で1種以上の補助成分を会合させる段階が含まれる。一般に、この製剤は、本発明の化合物と液体担体、もしくは微粉化固体担体、または両方と均一および密接に会合させ、次いで、必要に応じて、その生成物を成形することによって調製される。

【0142】

全身投与のために、筋内、静脈内、腹腔内、および皮下(それぞれ、i.m.、i.v.、i.p.

50

、およびs.c.)を含む注射が好ましい。本明細書で用いられるような「全身投与」、「全身的に投与された」、「末梢投与」、および「末梢的に投与された」という語句は、中枢神経系に直接という以外の、化合物、薬剤、又はその他の物質の投与であって、それが患者の系内に入り、それによって、代謝およびその他の同様な過程を受ける投与、例えば、皮下投与、を意味する。

【0143】

注射のために、本発明の医薬組成物は、液体溶液中で、好ましくはハंकス液またはリンゲル液などの生理学的に適合する緩衝液中で製剤化されうる。さらに、本医薬組成物は、固体形態で製剤化されて、使用直前に再溶解または懸濁されうる。凍結乾燥形態も含まれる。

10

【0144】

経口投与に好適であるように製剤化されうる本発明の医薬組成物は、カプセル、カシエ、サシエ、丸薬、錠剤、ロゼンジ(フレーバー主成分、通常ショ糖およびアカシアまたはトラガントを用いる)、粉末、顆粒の形態で、または水性もしくは非水性液体の溶液または懸濁液として、または水中油もしくは油中水の液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップとして、またはトローチ(ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシアなどの不活性基剤を用いる)として、および/またはうがい薬などとしてあることができ、それぞれ、活性成分として所定量の本発明の化合物を含む。本発明の化合物は、巨丸剤、舐剤またはペーストとしても投与されうる。

20

【0145】

経口(p.o.)投与のための固体剤形(カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒など)での本発明の医薬組成物の製剤化において、活性成分としての本発明の化合物は、1種以上の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および/または以下のいずれかと混合される：(1)フィラーまたは増量剤(例えば、デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸)；(2)結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギニン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖および/またはアカシアなど)；(3)保湿剤(例えば、グリセロール)；(4)崩壊剤(例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギニン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム)；(5)溶液抑制剤(例えば、パラフィン)；(6)吸収促進剤(例えば、四級アンモニウム化合物)；(7)湿潤剤(例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど)；(8)吸収剤(例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ)；(9)潤滑剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物など)；および(10)着色剤。カプセル、錠剤および丸薬の場合において、本医薬組成物は、緩衝剤も含みうる。同様の種類の固体組成物は、乳糖(lactose or milk sugar)、高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いる軟質および硬質充填ゼラチンカプセルのフィラーとしても用いることができる。

30

【0146】

ゼラチンカプセルは、活性成分としての本発明の化合物および粉末担体、例えば、乳糖、デンプン、セルロース誘導體、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含む。同様の担体を使用して、圧縮錠を作製することもできる。錠剤およびカプセルの両方は、数時間にわたって薬剤の継続的放出をもたらすために持続放出製品として製造できる。圧縮錠は、いずれの不快な味も隠蔽し、環境から錠剤を保護するために糖衣コーティングまたはフィルムコーティングされうる、または胃腸管における選択的崩壊のために腸溶性コーティングされうる。同様の種類の固体組成物は軟質および硬質充填ゼラチンカプセルにおいてフィラーとしても用いられ；この関連の好ましい材料には、乳糖(lactose or milk sugar)ならびに高分子量ポリエチレングリコールも含まれる。好ましい製剤は、軟質ゼラチンカプセルにおいて、油、例えば、オリーブ油、ミグリオール(Miglyol)、またはキャプムル(Capmul)中の溶液または懸濁液である。酸化防止剤は、必要に応じて、長期分解を防止するために添加されうる。

40

50

【0147】

錠剤は、任意選択で1種以上の補助成分とともに、圧縮または成形によって作製される。圧縮錠は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、錠剤分解物質(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性剤または分散剤を用いて調製される。成形錠は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末阻害剤の混合物を好適な機械で成形することによって作製される。

【0148】

本発明の医薬組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬製剤技術においてよく知られている他のコーティングを用いて任意に得られ又は調製される。それらは、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすための様々な比率のヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリックス、リポソーム、および/またはミクロスフェアを用いて、製剤中の活性成分の遅延または制御放出を与えるようにする製剤であってもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルターによる過によって、あるいは、滅菌水に溶解される滅菌用固体組成物の形態の滅菌剤もしくはなんらかのその他の滅菌注射媒体を、使用直前に混合することによって滅菌できる。これらの組成物は、不透明化剤を任意選択で含んでもよく、任意選択で遅延方式で、胃腸管の特定の部分において活性剤(複数可)のみを、または優先的に放出する組成物からなってもよい。使用される埋め込み組成物の例は、ポリマー物質およびワックスが含まれる。活性成分は、必要に応じて、1種以上の上記賦形剤とともに、マイクロカプセル化形態であることもできる。

10

20

【0149】

本発明の医薬組成物の経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳化剤、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、当分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実、ラッカセイ、コーン、胚芽、オリーブ、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含みうる。

30

【0150】

不活性希釈剤のほかに、経口投与のための医薬組成物には、アジュバント(例えば、湿潤剤)、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、および保存剤も含まれる。

【0151】

本発明の医薬組成物に加えて、懸濁剤は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁化剤を含みうる。

40

【0152】

口腔投与のために、本医薬組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態を取りうる。

【0153】

吸入による投与のために、本発明の医薬組成物は、好適な推進剤、例えば、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスを使用して、加圧パックまたは噴霧器からのエアロゾルスプレー提示の形態で都合よく送達される。加圧エアロゾルの場合に、投薬量単位は計量された量を送達するための弁を備えることによって決定できる。例えば、吸入器(inhaler又はinsufflator)での使用のためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、治療薬および乳糖

50

またはデンプンなどの好適な粉末基剤の粉末混合物を含んで製剤化されうる。

【0154】

本医薬組成物は、例えば、ポーラス注入または持続注入による注入による非経口投与のために製剤化されうる。注入のための製剤は、添加した保存剤とともに、単位剤形で、例えば、アンプルでまたは多回投与容器で提示されうる。本医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液などの形態をとってもよいし、懸濁化剤、安定剤および/または分散剤などの製剤化剤を含んでもよい。他に、本活性成分は、使用前に好適なビヒクル、例えば、滅菌の発熱性なしの水と一緒に構成のために粉末形態であってもよい。

【0155】

本明細書で用いられるような「非経口投与」および「非経口的に投与された」の語句は、経腸および局所投与以外の、通常、注入による投与の方式を意味し、静脈内、筋内、動脈内、鞘内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内および胸骨内注入(injection及びinfusion)を含むがこれらに限定されない。

【0156】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、使用直前に滅菌注入溶液もしくは分散剤(これらは、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にさせる溶質または懸濁化剤もしくは増粘剤を含みうる)に再構成されうる、1種以上の薬学的に許容される滅菌の等張性水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、または滅菌粉末と組み合わせて、1種以上の本発明の阻害剤を含む。

【0157】

本発明の医薬組成物に用いられうる好適な水性および非水性の担体の例には、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、およびそれらの好適な混合物、植物油(例えば、オリーブ油)、ならびに注入可能な有機エステル(例えば、オレイン酸エチル)が含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料を用いて、分散液の場合は所要の粒径の維持によって、および表面活性剤を用いて維持されうる。

【0158】

これらの医薬組成物は、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤も含みうる。微生物の作用の阻止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確保されうる。その医薬組成物中に等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含めることが望ましいこともある。さらに、注入可能な医薬形態の持続性吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよび/またはゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによって生じさせうる。

【0159】

前述した製剤に加えて、本医薬組成物は、デポー製剤として製剤化されることもできる。このような長時間作用性製剤は、埋込み(例えば、皮下にまたは筋内に)によって、または筋内注射によって投与されうる。したがって、例えば、本医薬組成物は、好適なポリマー物質もしくは疎水性物質(例えば、許容可能な油中の乳濁液など)またはイオン交換樹脂と一緒に、あるいはやや溶けにくい誘導体として、例えば、やや溶けにくい塩として製剤化されうる。

【0160】

全身投与は、経粘膜的または経皮的手段によることもできる。経粘膜または経皮投与のために、浸透されるべき障壁に対する適切な浸透剤が製剤中に用いられる。このような浸透剤は当分野で一般に知られており、例えば、経粘膜投与のために胆汁塩およびフシジン酸誘導体が含まれる。さらに、界面活性剤が浸透を容易にするために使用されうる。経粘膜投与は、鼻スプレーによってもよいし、坐薬を使用してもよい。局所投与のために、本発明の医薬組成物は、当分野で一般に知られているような軟膏(ointment、salves)、ゲル、またはクリームに製剤化される。洗浄溶液は、治癒を促進すべく傷害または炎症を治療

10

20

30

40

50

するために局所的に使用されうる。

【0161】

一部の場合には、阻害剤の治療効果を長引かせるために、皮下または筋内注射からの阻害剤の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水への低い溶解性を有する結晶性または非晶質物質の液体懸濁液を用いて達成されうる。したがって、この阻害剤の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは、そしてまた、結晶サイズおよび結晶形態に依存しうる。他に、非経口的に投与された阻害剤形態の吸収遅延は、油ビヒクル中にこの阻害剤を溶解させ、または懸濁させることによって達成される。

【0162】

本発明の医薬組成物は、坐薬として直腸または腔投与のために製剤化することができ、これは1種以上の本発明の化合物を1種以上の好適な非刺激性の賦形剤または担体(例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックスまたはサリチレートを含む)と混合することによって調製することができ、これは、室温で固体であるが、体温で液体であり、したがって、直腸または腔腔において溶解し、活性阻害剤を放出する。

10

【0163】

腔投与に好適である本発明の医薬組成物の製剤には、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡状物または適当であることが当分野で知られているような担体を含むスプレー製剤も含まれる。

【0164】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が含まれる。このような化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体と、および必要とされうる任意の保存剤、緩衝剤、または推進剤と混合されうる。

20

【0165】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物脂肪および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含みうる。

【0166】

粉末およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えば、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含みうる。スプレーは、通常の推進剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素(例えば、ブタンおよびプロパン)をさらに含みうる。

30

【0167】

経皮パッチは、身体への本発明の化合物の制御された送達を与える追加の利点を有する。このような剤形は、適当な媒体中に本発明の阻害剤を溶解または分散させることによって作製されうる。吸収促進剤も、皮膚を通る薬剤の流れを増加させるために使用されうる。このような流れの速度は、速度制御膜を備えるか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に本発明の化合物を分散させることによって制御されうる。

【0168】

眼科用の製剤、眼軟膏、粉末、溶液なども、本発明の範囲内にあることが意図されている。

40

【0169】

本医薬組成物は、所望する場合は、活性成分を含む1以上の単位剤形を含みうる包装またはディスペンサー装置で提示されうる。この包装は、例えば、金属またはプラスチックホイル、例えば、ブリスター包装を含みうる。この包装またはディスペンサー装置は、投与のための説明書を伴ってもよい。他の実施形態において、包装またはディスペンサーは、外側の段ボール箱中にさらに包装されうる。

【0170】

本発明の医薬組成物は、持続放出(sustained及び/又はtimed release)製剤として製剤

50

化されることもできる。このような持続放出製剤は、当業者によく知られている持続放出手段または送達装置、例えば、米国特許第3,845,770号；同第3,916,899号；同第3,536,809号；同第3,598,123号；同第4,008,719号；同第4,710,384号；同第5,674,533号；同第5,059,595号；同第5,591,767号；同第5,120,548号；同第5,073,543号；同第5,639,476号；同第5,354,556号；および同第5,733,566号に記載されたものによって作製することができ、それらの開示はそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる。本発明の医薬組成物は、様々な割合で所望の放出プロファイルを与えるために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェアなど、またはそれらの組合せを用いて1種以上の活性成分の遅延または持続放出を与えるために使用してもよい。本明細書に記載されるものを含めた、当業者に知られている好適な持続放出製剤は、本発明の医薬組成物と一緒に使用するために容易に選択されうる。したがって、経口投与に好適な単一単位剤形、例えば、以下に限定されないが、持続放出に適応した錠剤、カプセル、ジェルカップ、カプレット、粉末などは、本発明に包含される。

10

【0171】

注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に対象阻害剤のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。薬剤対ポリマーの比、および用いられる特定のポリマーの性質に依存して、薬剤放出の速度は制御されうる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が含まれる。デポー注射用製剤は、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬剤を取り込むことによって調製される。

20

【0172】

本発明の化合物がヒトおよび動物などの個体に医薬品として投与される場合、それらは、それ自体で、または薬学的に許容される担体と組み合わせて、例えば、0.1から99.5%(特定の形態において、0.5から90%)の活性成分を含む医薬組成物として与えられうる。

【0173】

本発明は、所定量、例えば治療有効量の、少なくとも1種の本明細書に開示される化合物またはそれらのプロドラッグ、互変異性型、薬学的に許容される塩、N-オキシドもしくは立体異性型を投与することによって、癌を含む増殖性、変性および他の障害または疾患を治療する新規な方法を提供する。本発明は、これらの化合物および別の抗癌剤もしくは腫瘍抑制剤の少なくとも1種の治療的に有効な組合せを投与することによって、癌を含む増殖性、変性または他の障害もしくは疾患を治療する方法をさらに提供する。

30

【0174】

本発明の化合物は、個体に投与後、本明細書に定義された通りの化合物などの親化合物を直接または間接に与えることができ、またはそれ自体活性を示す塩またはプロドラッグとして投与されうる。非限定的な例には、他に「生理学的に許容される塩」と呼ばれる、薬学的に許容される塩が含まれる。さらに、化合物にされた修飾は、その生物活性に影響を与えることができ、一部の場合には、親化合物を超えて活性を増加させる。この活性は、本化合物の塩またはプロドラッグ形態を調製し、本明細書に記載した方法または当業者に知られている他の方法を用いることによってその活性を試験することによって評価できる。

40

【0175】

当業者に明らかであるように、所与の目的化合物のプロドラッグの使用によって、このようなプロドラッグを投与された、またはそれで治療された動物などの個体は、その対象化合物にさらされ、したがって、それを間接的に投与される。このような操作は、癌を含む増殖性疾患または障害などの疾患に関連したそれらの細胞を、対象化合物に暴露しうる。

【0176】

本発明の化合物は、不斉に置換された炭素原子を含むことができ、光学活性体またはラ

50

セミ体に単離されうる。ラセミ体の分割によるか、または光学活性出発物質からの合成による光学活性体の調製の仕方は、当分野でよく知られている。特定の立体化学または異性体が特に示されない限り、ある構造のキラル体、ジアステレオマー体、ラセミ体の全ておよび幾何異性体の全てが意図される。本発明の化合物を調製するために用いられる全ての工程およびそこで製造される中間体は、本発明の一部であると考える。

【0177】

〔投薬量〕

例えば、癌または腫瘍の症状の改善をもたらすために十分な、または医師、薬剤師または看護師などのヘルスケア専門家によって合理的に予想される、化合物の治療有効量である投与された投薬量は、特定の活性成分の薬力学的特性およびその投与方式および経路； レシピエントの年齢、性別、健康および体重； 症状の性質および程度； 同時治療の種類、治療の頻度ならびに所望される効果などの公知の要因に依存して当然変わる。

10

【0178】

本対象化合物は、予防的治療においても投与されうる。本化合物が、望ましくない状態(例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態)の臨床症状(clinical manifestation)前に投与される場合、その治療は予防的である(すなわち、それは、望ましくない状態を開始、進展またはさらに進展させることに対して個体を保護する)。対象化合物は、癌などの状態、障害もしくは疾患、または心不全もしくは任意の他の病状などの症候群複合体を予防するためにも投与されうる。これには、その意図が本化合物を受けていない個体に比べて個体における病状の頻度を減少させ、またはその発症、その症候を遅延させることである化合物の投与が含まれる。したがって、癌の予防には、例えば、非治療対照集団に比べて予防的治療を受けている患者の集団において、検出可能な癌性増殖、腫瘍または悪性腫瘍の数を減少させること、非治療対照集団に対して治療集団における検出可能な癌性増殖の出現を遅延させること、および/または疾患進行を遅延させること、ならびに/あるいは、患者の生活の質を改善すること(例えば、統計的および/または臨床的に有意な量で)が含まれる。

20

【0179】

本発明の医薬組成物の毒性および治療効果は、例えば、LD₅₀(集団の50%に致死的な用量)およびED₅₀(集団の50%における治療有効な用量)を決定するための、細胞培養または実験動物における標準的な医薬操作によって決定されうる。毒性効果および治療効果の間の用量比は治療指数であり、比LD₅₀/ED₅₀として表されうる。大きな治療指数を示す治療剤は、多くの状況に対して有用である。特定の状況においては、衰弱させるかまたは毒性の副作用を示すと思われる治療組成物でさえ使用することができ、侵されていない細胞に対する潜在的な損傷を最小化するために侵された組織の部位にこのような治療剤を標的化し、それにより、副作用を減少または局在化させる送達系を設計するために注意が払われる状況を含む。

30

【0180】

細胞培養アッセイおよび動物試験から得られるデータは、ヒトにおける使用のために一連の投薬量を製剤化するのに用いられうる。投薬量は、毒性を少ししかまたはまったく有しないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にあるのが好ましい。投薬量は、用いられる剤形および利用される投与経路に応じてこの範囲内で変わりうる。本発明の方法で使用される任意の薬剤のために、治療有効用量は細胞培養アッセイから最初に推定されうる。用量は、細胞培養で決定された通りのIC₅₀(すなわち、症状の半最大阻害または生物活性の阻害を達成する試験治療薬の濃度)を含む循環血漿濃度範囲を達成するために動物モデルで製剤化されうる。このような情報を用いて、ヒトに有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高性能液体クロマトグラフィーによって測定されうる。

40

【0181】

治療剤の適切な用量は、当業者、例えば、医師に知られているいくつかの要因に左右される。対象化合物の用量(複数可)は、例えば、治療されている対象または試料の同一性、サイズ、および状態に応じて、該当する場合には、この組成物が投与される経路、および

50

その治療が、標的、例えば、細胞、核酸またはポリペプチド(それらによって疾患原因、症状または作用が介在される)の治療上の標的に対して有することを開業医が望む効果にさらに依存して変わる。

【0182】

例示的な用量には、対象または試料質量の1キログラム当たりの本発明の化合物のミリグラムまたはマイクログラム量、例えば、1キログラム当たり約1マイクログラムから1キログラム当たり約500ミリグラム、1キログラム当たり約100マイクログラムから1キログラム当たり約50ミリグラム、または1キログラム当たり約1ミリグラムから1キログラム当たり約5ミリグラムが含まれる。

【0183】

当業者は、用量が身体表面基準でも計算されうることを理解するであろう。70kgの人は、約1.8平方メートルの身体表面積を有し、用量は、対象または試料の身体表面積当たりの本化合物のミリグラムまたはマイクログラム量、例えば、1平方メートル当たり約50マイクログラムから1平方メートル当たり約15グラム、1平方メートル当たり約5ミリグラムから1平方メートル当たり約1.5グラム、または1平方メートル当たり約50mgから1平方メートル当たり約150ミリグラムとして表されうる。

【0184】

〔利用〕

本発明は、治療のために上記の通りの化合物をさらに提供する。他の態様において、本発明は、予防的使用のために本発明の化合物を提供する。

【0185】

特定の実施形態において、前記治療または予防的使用は、腫瘍または癌などの増殖性障害または疾患の治療または予防である。特定の実施形態において、前記治療は、例えば、B-Rafまたはその突然変異体の活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療可能な癌の治療である。

【0186】

特定の他の実施形態において、前記治療または予防的使用は、炎症性障害または疾患の治療または予防である。特定の実施形態において、前記治療は、p38またはそのアイソフォームの活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療可能な炎症性障害または疾患の治療である。

【0187】

したがって、本発明は、増殖性障害または疾患、または炎症性障害または疾患の群から選択される疾患状態を有する哺乳動物などの個体を治療する方法であって、前記個体に上記の通りの本発明の治療有効量の化合物、プロドラッグ、または医薬組成物を投与する段階を含む方法をさらに提供する。特定の実施形態において、前記個体はヒトである。特定の実施形態において、前記増殖性障害または疾患は癌である。特定の実施形態において、前記治療は、B-Rafまたはその突然変異体の活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる癌の治療である。特定の実施形態において、前記治療は、p38またはそのアイソフォームの活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる炎症性障害または疾患の治療である。

【0188】

本発明はまた、哺乳動物、特にヒトを含む動物などの個体の予防的治療のための方法であって、その意図が、本組成物を受けていない対象に比べて、対象における癌などの病状の頻度を減少させる、発症、または症状を遅延させることである方法を提供する。

【0189】

さらなる態様において、本発明は、家畜哺乳類、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ウシ、齧歯類、およびヒトを含む哺乳類などの、疾患を患っている個体を治療または予防する方法であって、治療有効量を含む量の対象化合物に前記個体を暴露する段階を含む方法を提供する。特定の実施形態において、疾患は、癌または腫瘍などの増殖性障害または疾患であ

10

20

30

40

50

る。さらに別の実施形態において、癌に含まれる腫瘍細胞を含む前記増殖性障害または疾患関連細胞は、対象化合物に暴露される。特定の実施形態において、前記化合物、またはそのプロドラッグは、前記個体に投与される。特定の実施形態において、前記治療は、B-Rafまたはその突然変異体の活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる癌の治療である。特定の実施形態において、疾患は炎症性障害または疾患である。さらに別の実施形態において、前記炎症性障害または疾患関連細胞は、上記対象化合物に暴露される。特定の実施形態において、前記化合物、またはそのプロドラッグは前記個体に投与される。特定の実施形態において、前記治療は、p38またはそのアイソフォームの活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる炎症性疾患または障害の治療である。

10

【0190】

さらなる態様において、本発明は、細胞を死滅又は細胞の増殖または成長を阻害する方法であって、その細胞を本発明の化合物と接触させる段階を含む方法を提供する。1つの実施形態において、その細胞はin-vitroで培養されるが、他の実施形態において、その細胞は個体中に存在する。特定の実施形態において、細胞は癌細胞、例えば、B-Rafまたはその突然変異体の活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる腫瘍由来の癌細胞を含む、腫瘍細胞系由来の細胞または腫瘍に含まれる細胞である。

【0191】

本発明のさらに別の態様は、B-Rafまたはその突然変異体の活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる癌を含めた、癌を含む増殖性障害または疾患の治療または予防のための薬剤の調製のための上記の通りの化合物、またはそのプロドラッグの使用に関する。さらに、本発明は、B-Rafまたはその突然変異体の活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる癌を含めた、癌を含む増殖性障害または疾患の治療のための、上記の通りの化合物、またはそのプロドラッグ、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤もしくは担体を含む医薬組成物に関する。

20

【0192】

本発明のさらに別の態様は、p38またはそのアイソフォームの活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる炎症性障害または疾患を含めた、炎症性障害または疾患の治療または予防のための薬剤の調製のための上記の通りの化合物、またはそのプロドラッグの使用に関する。さらに、本発明は、p38またはそのアイソフォームの活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる炎症性障害または疾患を含めた、炎症性障害または疾患の治療のための、上記の通りの化合物、またはそのプロドラッグ、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤もしくは担体を含む医薬組成物に関する。

30

【0193】

上記の対象化合物は、増殖性障害または疾患、および炎症性障害または疾患を含めた、様々な障害または疾患を治療するために有用である。「増殖性障害または疾患」という用語は、技術的に認識もされており、個体の細胞のサブセットの異常なまたはさもなければ望ましくない増殖により特徴づけられる仕方で動物などの個体を侵す障害または疾患を含む。癌および腫瘍は増殖性障害または疾患である。腫瘍を含むまたは腫瘍由来の細胞は一般に、増殖性細胞、典型的に過剰増殖性細胞であることが理解され、他の状況においては、腫瘍細胞は異形成でありうるか、または増殖してしまっている可能性がある。特定の実施形態において、前記治療は、B-Rafまたはその突然変異体の活性の阻害などの、プロテインキナーゼまたはその突然変異体の活性の阻害によって治療されうる癌の治療である。

40

【0194】

本発明の開示を読んだ後、本対象化合物を含む方法、医薬組成物および包装医薬品は、他の増殖性障害もしくは疾患の治療、または腫瘍細胞を含む増殖性細胞を死滅させもしくは阻害するための治療に有用であることは当業者に明らかであろう。

50

【0195】

本発明の化合物は、癌、良性前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポーシス、神経線維腫症、乾癬、真菌感染、内毒素ショック、肥厚性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、アテローム性動脈硬化症関連の血管平滑筋細胞増殖、乾癬、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、血管形成または血管手術後の再狭窄、ならびに他の術後狭窄および再狭窄を含む過剰増殖性疾患などの異常細胞増殖を特徴とする疾患過程の治療に有用でありうる。例えば、米国特許第6,114,365号および同第6,107,305号を参照されたい。

【0196】

本明細書に開示した化合物は、増殖性または過剰増殖性障害または疾患、例えば、癌、自己免疫疾患、ウイルス病、真菌病、神経変性疾患および心臓血管疾患の治療に有用であることが予期される。

10

【0197】

特定の実施形態において、腫瘍は固形腫瘍であってよく、これは血液、骨髄、またはリンパ系以外の身体組織の癌である。他の実施形態において、腫瘍は、白血病およびリンパ腫などの血液腫瘍でありうる。白血病は、悪性に変化した白血球細胞の増殖を特徴とする悪性疾患のための総称である。リンパ組織から生じる疾患はリンパ腫と呼ばれる。

【0198】

固形腫瘍は、肝癌、胃癌、結腸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、直腸癌、骨癌、甲状腺癌、皮膚癌(扁平上皮癌を含む)、食道癌、腎臓癌、膀胱癌、胆癌、子宮頸癌、卵巣癌、肺癌、気管支癌、小および非小細胞肺癌、胃癌、ならびに頭部および頸癌から選択されうる。

20

【0199】

血液腫瘍は、白血病、例えば、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性リンパ性白血病、急性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性顆粒球性白血病(CGL)、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病、普通型急性リンパ芽球性白血病、好酸球性白血病、赤白血病、節外性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、単球性白血病、前リンパ球性白血病でありうる。

【0200】

血液腫瘍はまた、リンパ腫、例えば、B細胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、高悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、低悪性リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、T細胞性リンパ腫、末梢T細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、本態性血小板血症、ヘアリー細胞リンパ腫、髄外骨髄腫、顆粒球性肉腫でありうる。

30

【0201】

血液腫瘍はまた、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、ならびに前骨髄球性白血病を含む、骨髄性血統の腫瘍でありうる。

【0202】

腫瘍はまた、間葉起源のもの、例えば、線維肉腫および横紋筋肉腫でありうる。さらに、腫瘍は、中枢および末梢神経系の腫瘍、例えば、星細胞腫、神経芽細胞腫、膠腫、およびシュワン細胞腫であることができ；そして腫瘍は、他の腫瘍、例えば、黒色腫、精上皮腫、悪性奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺濾胞癌、およびカボジ肉腫でありうる。

40

【0203】

他の抗癌剤または増殖抑制剤を用いた治療に対して抵抗性または難治性である腫瘍はまた、本発明の方法および医薬組成物を用いた治療から利益を得ることができる。

【0204】

本明細書に開示した化合物はまた、癌の化学的予防に有用でありうる。化学的予防は、変異原性事象を開始することをブロックすることによってか、または既に損傷または抑制腫瘍再発を受けている腫瘍の増殖をブロックすることによるなどの、前癌状態の細胞の進行をブロックすることによってのいずれかで、浸潤性癌の進展を阻害することと定義され

50

る。

【0205】

本明細書に開示された化合物はまた、腫瘍血管新生および転移を阻害するのに有用でありうる。

【0206】

本発明の化合物はまた、放射線治療などの公知の抗癌治療と、または抗癌剤、増殖抑制剤、細胞増殖抑制剤もしくは細胞毒性薬と併用して(一緒にまたは順次に投与されて)有用でありうる。本発明の化合物と併用して使用されうる他の抗癌剤および増殖抑制剤には、本明細書に記載されたものが含まれる。併用療法において、本発明の化合物は、さらに、本明細書に開示される任意の他の抗癌剤および増殖抑制剤と一緒に投与されうる。

10

【0207】

固定用量として製剤化される場合、そのような組合せ製品は、本明細書に記載された投薬量範囲内の本発明の化合物と、その許容投薬量範囲内のその他の医薬活性剤またはその他の治療とを用いる。例えば、cdc2阻害剤オロムシンは、アポトーシスを誘導するのに知られている細胞毒性薬と相乗的に作用することが見いだされている(J. Cell Sci., 108、2897頁(1995年))。本明細書に記載した化合物はまた、組合せ製剤が不適切な場合、公知の抗癌剤または増殖抑制剤とともに順次投与されうる。本発明は、投与の順序において限定されない。すなわち、本明細書に記載した化合物は、公知の抗癌剤または増殖抑制剤の投与前または後のいずれかに投与されうる。例えば、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤フラボピリドールの細胞毒活性は、抗癌剤を伴う投与の順序によって影響される(Cancer Research, 57、3375頁(1997年))。

20

【0208】

〔本発明のさらなる態様〕

別の態様において、本発明は医薬包装物(医薬パッケージ)を提供し、ここで、前記包装物には、本発明のいずれかの式の化合物が含まれる。特定の実施形態において、その包装物は、前記組成物が、ヒトを含めた、それを必要とする個体の治療に使用されうることを示す説明書を含む。特定の他の実施形態において、その医薬包装物には、抗癌剤または増殖抑制剤などの別の医薬成分と一緒に製剤化された1種以上の本発明の化合物が含まれる。この場合、本発明の化合物(複数可)および他の医薬成分は、別個にかつ個々の投薬量で製剤化してもよい。

30

【0209】

本発明の化合物と一緒にまたは別個に製剤化されうるその他の医薬成分には、上記などの他の抗癌剤および増殖抑制剤が含まれるがそれらに限定されない。特定のなおさらなる実施形態において、医薬包装物は、このような治療を必要とする患者を治療するための説明書を含む。さらに別の態様において、本発明は、腫瘍または癌などの増殖性障害または疾患を患う個体を治療するための医薬包装物を提供し、ここで、前記包装物には、少なくとも1種の本発明の化合物が含まれる。特定のなおさらなる実施形態において、この医薬包装物は、障害を治療するための説明書を含む。

【0210】

本明細書で用いられるように、「医薬包装物(医薬パッケージ)」または「医薬パック」という用語は、個々の用量の薬剤を保存および分配するための任意の包装システムを指す。この医薬包装物は、治療期間に適合し、または患者が投薬計画を順守するのを容易にする量で十分な1日投薬量単位を含むのが好ましい。特定の実施形態において、この医薬パックは、活性成分、例えば、本発明の化合物を含む1個以上の容器を含む。このような容器は、瓶、バイアル、注射器、またはカプセルなどの容器であることができ、または丸薬などの単位剤形であってもよい。活性成分は、薬学的に許容される形態で容器中に提供されてもよいし、例えば、凍結乾燥粉末として提供されてもよい。さらなる実施形態において、医薬パックは、投与のための活性成分を調製するための溶媒をさらに含んでもよい。特定の実施形態において、活性成分は、注射器などの送達装置で既に提供されてもよく、または好適な送達装置が、パック中に含まれていてもよい。医薬包装物は、丸

40

50

薬、液体、ゲル、錠剤、糖衣錠または任意の他の好適な形態の医薬製剤を含んでもよい。この包装物は、任意の数の1日医薬投薬量単位を含んでもよい。この包装は任意の形状であることができ、単位剤形は、円、三角、台形、六角形または他のパターンなどの任意のパターンで配列されうる。例えば、医師、薬剤師または患者の助けとなるように、色分け、ラベル、印刷、エンボス加工、折り線またはパターンを用いることによってなどの、このような用量またはサブユニットを識別することによって、1つ以上の用量またはサブユニットを示すことができる。この医薬包装物はまた、患者、医師、薬剤師または任意の他の関連する人のための説明書を含みうる。

【0211】

一部の実施形態は、本明細書に開示した化合物を含む、2種以上の活性成分の投与を含む。このような投与は、同時にまたは順次に生じうる。活性成分は、1投与が両方の成分を送達するように一緒に製剤化されうる。他に、活性成分は、別個に製剤化されうる。医薬包装物は、単一の製剤において、本発明の化合物および他の医薬成分を含むことができ、すなわち、それらは、一緒に製剤化されるか、または個々の製剤において本発明の化合物および他の医薬成分を含むことができ、すなわち、それらは、別個に製剤化される。それぞれの製剤は、個々の投薬量で(ほぼ等しいまたは等しくない量で)本発明の化合物および他の医薬成分を含みうる。本発明の化合物および他の医薬成分の投与は、その組合せの治療有効量をもたらす濃度を生じさせる。

10

【0212】

本明細書に用いられるように、「説明書」という用語は、関連資料またはキットもしくは包装医薬品の組み立て、準備もしくは使用に関する手順を説明する製品ラベルおよび/または文書あるいは他の情報を意味する。これらの資料には、以下の任意の組合せが含まれうる：背景情報、従うべき工程または手順、成分のリスト、推奨投薬量、起こりうる副作用に関する警告、薬剤を投与するための説明書、技術サポート、および任意の他の関連文書。説明書は、包装ラベルまたは添付文書などの印刷形態で供給されうる。包装された医薬品または医薬組成物のための説明書は、例えば、添付文書として、配送カートンまたは製品包装物に挿入することができ、このような文章は、米国の食品医薬品局(FDA)などの管轄規制当局によって認可されている。代替的にまたは補完的に、説明書はまた、電子形態、例えば、コンピュータ可読記憶媒体(コンピュータ可読のメモリ装置、集中データベースなど)、磁気媒体(ハードディスク、フロッピーディスク(登録商標)、および磁気テープなど)；光学媒体(コンパクトディスク、CD-ROMおよびホログラフィック装置など)；磁気光学媒体(フロプティカルディスクなど)；およびプログラムコードを記憶し、実行するように特に構成されているハードウェア装置[アプリケーション特有の集積回路(ASIC)、プログラム可能な論理回路(PLD)ならびにROM(読み出し専用メモリ)装置およびRAM(ランダムアクセスメモリ)装置など]の上で保存されうる。説明書は、より詳細な説明書がダウンロードされうるインターネットウェブサイトのウェブアドレス、または記録された提示物を含みうる。説明書は、1つまたは複数の文書または将来の最新版を含みうる。

20

30

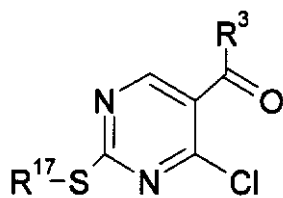
【0213】

本発明はさらに、本発明の化合物を合成する方法であって、下記式(II)で表される構造を有する化合物を、下記式(III)で表される構造を有する化合物と反応させる段階を含む方法に関する。

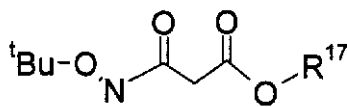
40

【0214】

【化4】



(II)



(III)

10

【0215】

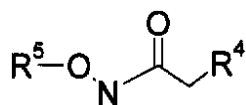
上記式中、R¹⁷は、-C₁-₆-アルキル、-CH₂-アリール、または-アリールから独立に選択され、R³は上で定義された通りである。

【0216】

本発明はさらに、本発明の化合物を合成する方法であって、上記の通りの式(II)で表される構造を有する化合物を、下記式(IV)で表される構造を有する化合物と反応させる段階を含む方法に関する。

【0217】

【化5】



(IV)

20

【0218】

式(IV)中、R⁴およびR⁵は上記の通りである。

【0219】

特定の実施形態において、一緒になった場合、-O-R⁵は、C₁-₈-アルコキシまたは総数で2から8個の炭素原子を含むO連結ポリエーテル(Oで連結したポリエーテル)ではない。特定のこのような実施形態において、R⁵は、アルキルまたはアルコキシ置換アルキルではない。

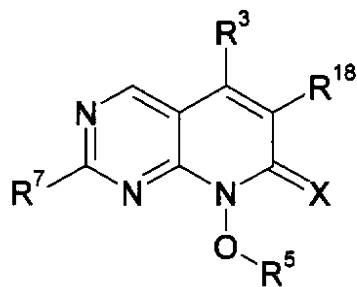
30

【0220】

さらに、本発明は、下記式(V)で表される構造を有する化合物またはその任意の互変異性型もしくは立体異性型に関する。

【0221】

【化6】



(V)

40

【0222】

上記式中、R⁷は、-S(O)_m-R¹⁷ (mは0、1または2である)、および-N(R¹)-V-R²から選択され

50

;

R^{18} は、 $-W-R^4$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^{17}$ 、および $-Br$ のリストからとられ；

R^{17} は、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-CH_2$ -アリール、またはアリールから独立に選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W 、および X は、上記の通りであり、ただし、 R^7 が $-N(R^1)-V-R^2$ である場合は、 R^{18} は $-W-R^4$ ではないことを条件とする。

【0223】

さらなる特定の実施形態において、一緒になった場合、 $-O-R^5$ は、 C_{1-8} -アルコキシまたは総数で2から8個の炭素原子を含む0連結ポリエーテルではない。特定のこのような実施形態において、 R^5 はアルキルまたはアルコキシ置換アルキルではない。

【実施例】

10

【0224】

〔実施例〕

本発明の範囲内の化合物からの選択物を表1に列挙する。表1の化合物は、以下の実施例1から実施例10にしたがって合成し、これらの化合物の驚くべき生化学アッセイにおける阻害活性及び細胞アッセイにおける増殖抑制活性を、実施例11から実施例13によって決定して、それぞれ、表2および表3に示す。

【0225】

A. 合成

本発明の化合物は、スキーム1またはスキーム2に示す合成手順で調製しうる。例えば、実施例1～実施例7は、スキーム1の合成段階を詳細に示す。スキーム1に示したように、8-オキシピリド[2,3-d]ピリミドン類は、マロネート誘導体および6-クロロ-5-ホルミル-2-メチルチオピリミジンから1段階で形成しうる。実施例8～実施例10の化合物は、スキーム2の合成段階を詳細に示す。スキーム2に示したように、8-オキシピリド[2,3-d]ピリミドン類は、フェニル酢酸ヒドロキシルアミド誘導体および6-クロロ-5-ホルミル-2-メチルチオピリミジンから1段階で形成しうる。当業者は、合成の別の経路を同様に採用しうることを理解するであろう。特に、合成のその他の経路は実際に、本発明の特定の態様に適用しうる。当業者には、一般的な教科書、例えば、March's Advanced Organic Chemistry (Michael B. Smith & Jerry March, Wiley-Interscience, 2000年)、The Practice of Medicinal Chemistry (Camille G. Wermuth, Academia Press, 2003年)およびProtective Groups in Organic Synthesis (Theosora W. Greene & Peter G.M. Wuts; John Wiley & Sons Inc, 1999年)が参照される。

20

30

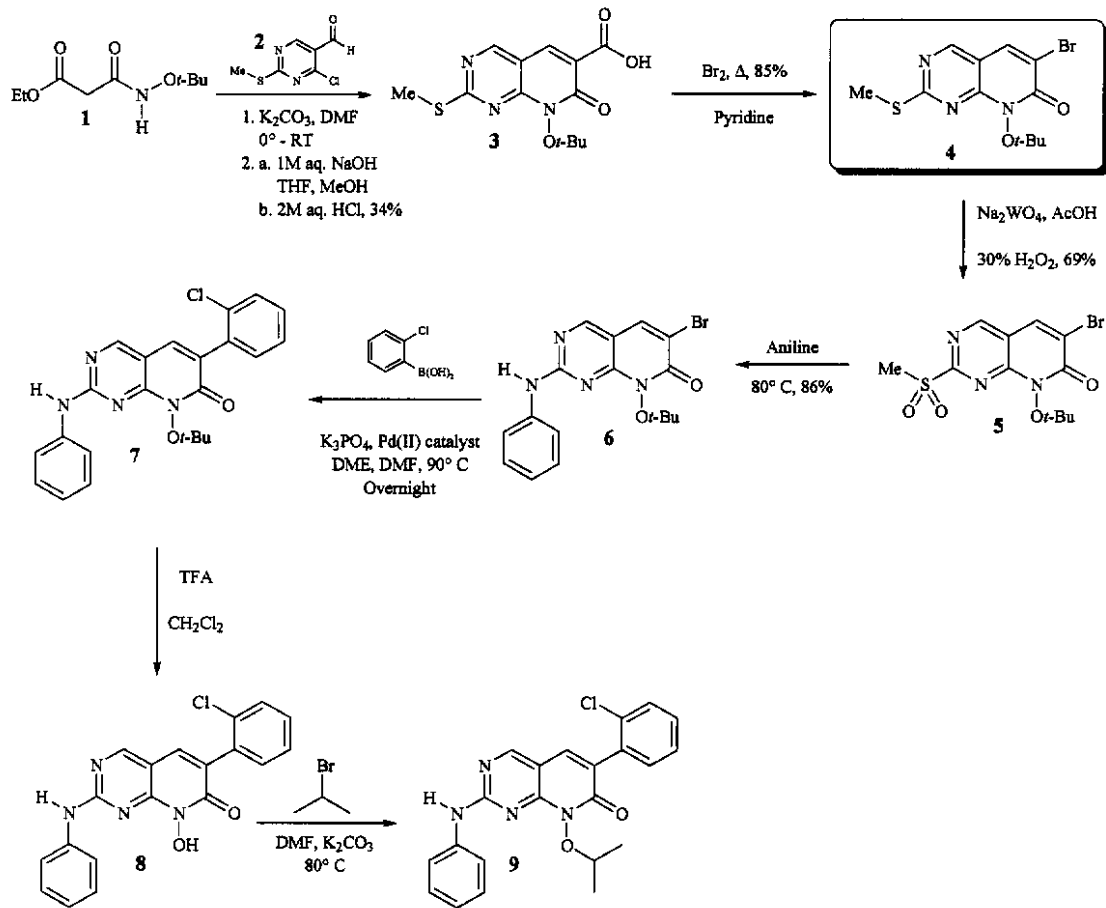
【0226】

A: 8-ヒドロキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン誘導体の合成(実施例1～実施例8)

【0227】

【化7】

スキーム 1:



10

20

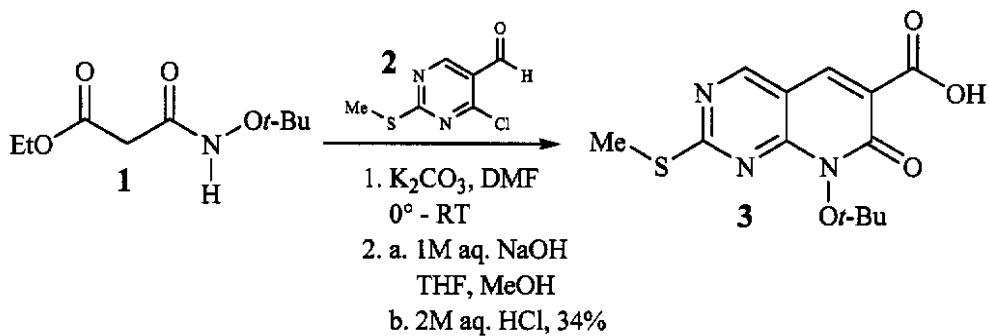
30

【0228】

(実施例1)

【0229】

【化8】



40

【0230】

エステル1(5.83g、28.6ミリモル)およびアルデヒド2(4.50g、23.9ミリモル)を300mLの無水DMF中で混合し、0 に冷却した。炭酸カリウム(9.90g、71.7ミリモル)を添加し、反応物を0 で1時間攪拌し、その後、室温まで1.5時間加温した。DMFの半分を真空下で除去し、残部を500mLの酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に注いだ。有機層を500mLの水で2回洗浄した。次いで、水層を250mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、500mLのブラ

50

インで洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して9.29gの粗生成物を得た。シリカゲルを通してこの物質をろ過し、5%メタノール/塩化メチレンで溶出して、6.77gのわずかに不純な生成物を得た。

【0231】

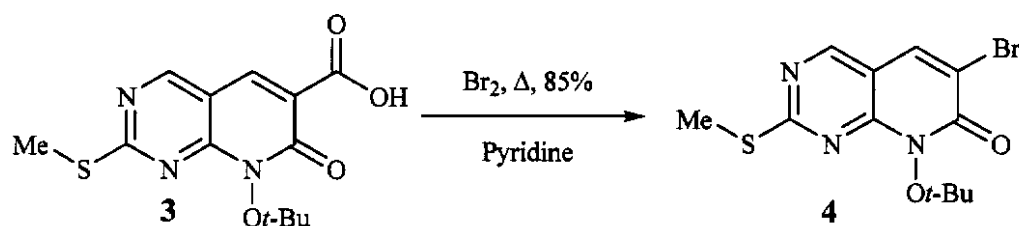
次いで、この物質を200mLの1：1のTHF：MeOHに溶解し、その後、30mLの1M NaOH水溶液(30.0ミリモル)を添加した。反応物を10分間攪拌し、30mLの1M HCl水溶液でクエンチし、次いで、真空下で濃縮した。この粗スラリーを50mLの無水エタノールと一緒に粉碎し、ろ過した。その固形物を冷たい無水EtOHおよびEt₂Oで洗浄して、2.53g(全収率35%)のきれいな生成物3を得た。

【0232】

(実施例2)

【0233】

【化9】



10

20

【0234】

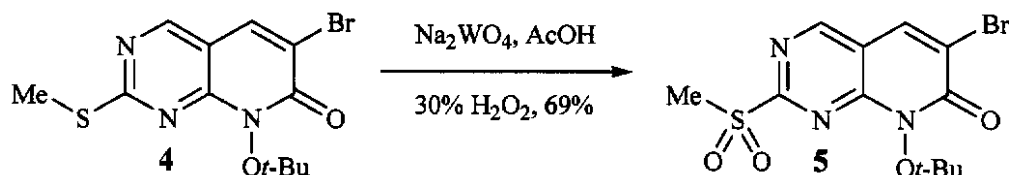
酸3(2.53g、8.17ミリモル)を150mLの無水ピリジン中に室温に入れ、その後、臭素(0.42 mL、8.17ミリモル)を入れた。この混合物を室温で15分間攪拌し、次いで、80℃に30分間で加熱した。この溶液を短時間加熱還流させ、次いで、室温まで冷却させた。ピリジンを真空下で除去した。その固形物を酢酸エチル/ジエチルエーテルの1：1混合物と一緒に粉碎し、ろ過した。この母液を濃縮して、2.05gの生成物4を得た。この固形物を酢酸エチルで溶解し、1M HCl水溶液で洗浄して、抽出後さらなる0.81gの生成物を得た。

【0235】

(実施例3)

【0236】

【化10】



30

40

【0237】

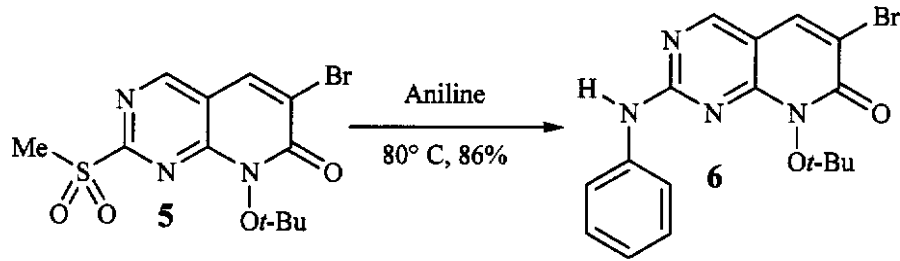
臭化物4(2.04g、5.92ミリモル)を50mLの氷酢酸中でスラリー化し、その後、Na₂WO₄(195 mg、0.59ミリモル)および30% H₂O₂(2.30mL、20.72ミリモル)を添加した。そのスラリーを室温で一晩攪拌した。次いで、この溶液をほぼ25mLの酢酸まで濃縮し、75mLの水で希釈した。その固形物をろ過し、水で洗浄した。このろ過ケーキを空気乾燥させて、1.53g(69%収率)の生成物5を得た。

【0238】

(実施例4)

【0239】

【化11】



【0240】

10

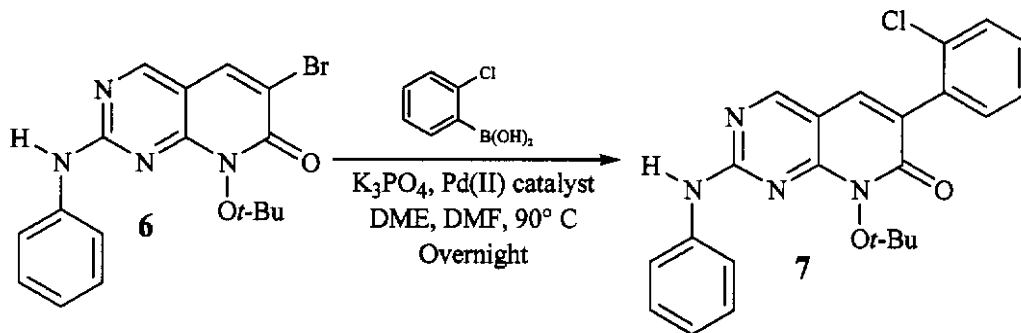
臭化物5(1.53g、4.06ミリモル)を20mLのアニリン中に入れ、2時間、80 に加熱した。反応物を冷却し、20mLの水酢酸および100mLの2M HCl水溶液で希釈した。その固形物をろ過し、水で洗浄した。このろ過ケーキを空気乾燥させて、1.36gの生成物6(86%収率)を得た。

【0241】

(実施例5)

【0242】

【化12】



20

【0243】

30

臭化物6(1.29g、3.31ミリモル)、2-クロロフェニルボロン酸(570mg、3.65ミリモル)、 K_3PO_4 (1.55g、7.28ミリモル)、およびジクロロメタン(270mg、0.33ミリモル)と一緒に[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体を固体として混合し、アルゴン下に置いた。次いで、アルゴンを、無水DMF(25mL)およびDME(25mL)の1:1混合物に通して15分間バブリングさせた。次いで、この溶媒を固体混合物に添加し、溶液を90 に一晩加熱した。この溶液を冷却し、250mLの酢酸エチルで希釈し、250mLの飽和 NaHCO_3 水溶液および250mLのブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、2.08gの粗生成物を得た。この物質を5%メタノール/塩化メチレンで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1.54g(100%)の生成物を得た。

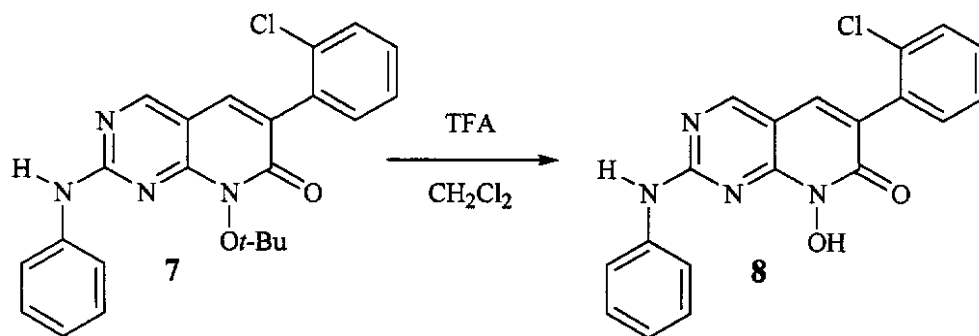
【0244】

40

(実施例6)

【0245】

【化13】



10

【0246】

化合物7(1.54g、3.65ミリモル)を40mLの塩化メチレンとトリフルオロ酢酸の1：1混合物中に溶かした。この溶液を室温で24時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。次いで、50mLの無水トルエンを添加し、その溶液を真空下で再度濃縮して、1.94gの生成物を得て、これをさらに精製することなく直接使用した。

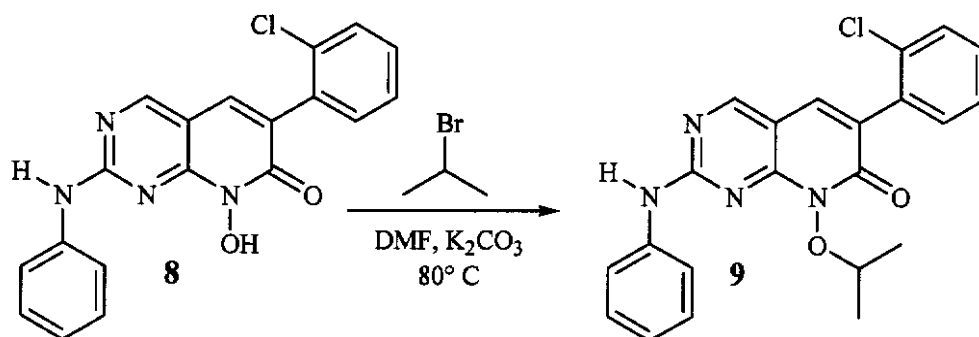
【0247】

(実施例7)

【0248】

20

【化14】



30

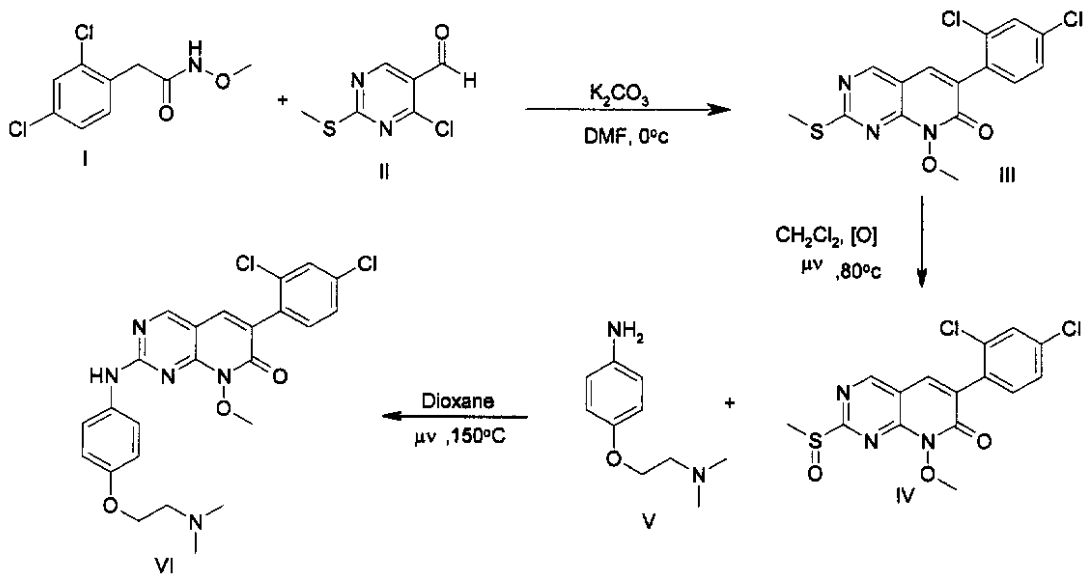
【0249】

化合物8(205mg、0.56ミリモル)を2-プロモプロパン(0.07mL、0.70ミリモル)を含むDMF中に入れ、その後、K₂CO₃(232mg、1.68ミリモル)を添加した。反応物を80 に2時間加熱した。この溶液を冷却し、ろ過して固体炭酸塩を除去し、逆相分取クロマトグラフィーによって精製した(精製後63.8mg単離)。

【0250】

【化15】

スキーム2:



10

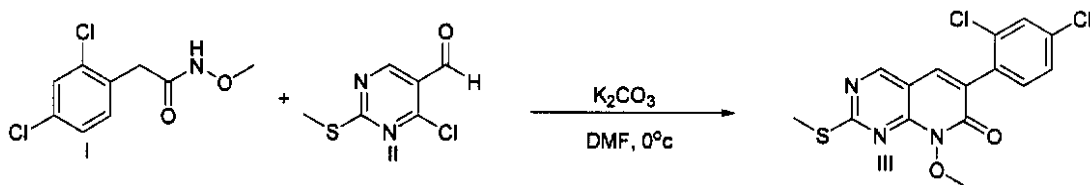
【0251】

20

(実施例8)

【0252】

【化16】



30

【0253】

化合物I(2.97g、12.7ミリモル)および化合物II(2.0g、10.6ミリモル)の氷冷DMF溶液(200mL)に炭酸カリウム(2.2g、15.9ミリモル)を添加した。2時間攪拌後、反応物を水(500mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出し、炭酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。白色固体をエーテルと一緒に粉碎し、真空ろ過によって収集し、III(2.0g、55%)を得た。

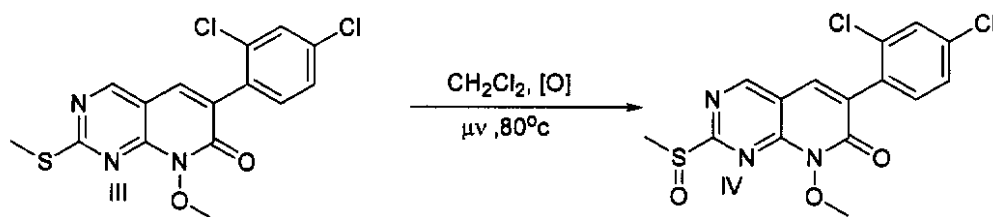
【0254】

(実施例9)

【0255】

【化17】

40



【0256】

化合物III(300mg、0.81ミリモル)および(+)-(8,8-ジクロロカンファースルホニル)-オ

50

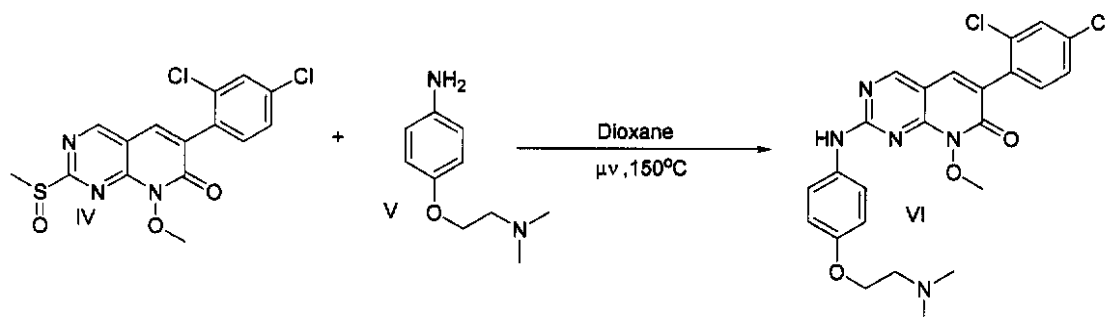
キサジリジン(730mg、2.44ミリモル)のジクロロメタン溶液(9mL)に、UVを80 で90分間照射した。溶媒を除去し、固形物をシリカ(2%メタノール/ジクロロメタン)上でフラッシュクロマトグラフィーにかけ、IV(300mg、95%)を回収した。

【0257】

(実施例10)

【0258】

【化18】



10

【0259】

化合物IV(175mg、0.46ミリモル)および化合物V(829mg、4.6ミリモル)のジオキサン溶液(0.9mL)に、UVを150 で10分間照射した。溶媒を減圧下で除去し、粗VIをDMSO(4mL)に溶解した。DMSO溶液を分取HPLC上で精製し、TFA塩としてVI(140mg)を回収した。

20

【0260】

B：生物活性アッセイ(実施例11～実施例13)

本発明の化合物の生物活性および利用性を、下記により詳細に説明したものを含む1つ以上のアッセイによって示す。

【0261】

(実施例11：キナーゼ活性の阻害についてのIC₅₀値の決定)

発明者らは、IC₅₀値を決定することによって本発明の化合物のプロテインキナーゼに対するin vitro阻害活性の特性分析を行った(表2を参照されたい)。

【0262】

30

a) C-Raf (MAPKアッセイ)

[キナーゼ： C-Raf] Raf-1(切断された)、活性(Upstate；カタログ番号14-352)

反応容積： 40 μl

反応時間： 60分

反応温度： 室温

アッセイプレート： 96ウェルU底プレート(Greiner、650161)

マルチスクリーン-PHプレート： 96ウェルMAPKフィルタープレート(Millipore、MAPHNO

B50)

フィルター洗浄溶液： 0.75% H₃PO₄

シンチレーション液体： Supermix Liquid Scintillator(PerkinElmer、1200-439)

40

[対照：]

陰性対照(C-)： 100mM EDTA、阻害剤なし

陽性対照(C+)： 阻害剤なし

[反応緩衝液(最終濃度)：]

20mM トリス、pH7.5

2mM MnCl₂

1mM DTT

0.01% Tween20

[最終アッセイ濃度：]

キナーゼ： 滴定実験で測定して10%ATP代謝回転を生ずる濃度のキナーゼを使用

50

ATP : 5.78 μ M

アデノシン5'-[^{-33}P]三リン酸 : 12.5 $\mu\text{Ci/ml}$ (Amersham Biosciences, BF1000)

基質 : ミエリン塩基性タンパク質 (Myelin Basic Protein) 57.8 μM (Invitrogen, 13228-010)

【 0 2 6 3 】

[ピペットで取る順序:]

- 1) 3倍濃度の反応緩衝液中の4倍濃度の基質 + 4倍濃度のATPをアッセイプレートの各ウェルに10 μ l加える。
- 2) H_2O 中4%のDMSO中4倍濃縮阻害剤をC-ウェルおよびC+ウェルを除く各ウェルに10 μ l加える (開始点 : 最終阻害剤濃度10 μM ; 希釈列に基づいた IC_{50} 決定)。
- 3) H_2O 中4%のDMSOをC-およびC+のウェルに10 μ l加える。
- 4) H_2O 中500mMのEDTAをC-ウェルに10 μ l加える。
- 5) H_2O 中50 $\mu\text{Ci/ml}$ のアデノシン5'-[^{-33}P]三リン酸を各ウェルに10 μ l加える。
- 6) 反応緩衝液中4倍濃縮キナーゼを各ウェルに10 μ l加える。
- 7) 室温で1時間インキュベートする。
- 8) H_2O 中50mMのEDTAをC-ウェルを除く各ウェルに10 μ l加える。
- 9) 0.75% H_3PO_4 を各ウェルに200 μ l加えることによってMAPHプレートを準備する。
- 10) Millipore真空ステーションを用いて0.75% H_3PO_4 を排出する。
- 11) 0.75% H_3PO_4 をMAPHフィルタープレートの各ウェルに60 μ l加える。
- 12) 1ウェル当たり30 μ lの試料をアッセイプレートからMAPHフィルタープレートの対応するウェルに移す。
- 13) 室温で30分間インキュベートする。
- 14) Millipore真空ステーションを用いてMAPHフィルタープレートの各ウェルを200 μ lの0.75% H_3PO_4 で3回洗浄する。
- 15) 20 μ lのシンチレーション液体をMAPHフィルタープレートの各ウェルに加える。
- 16) MAPHフィルタープレートを密封する。
- 17) MAPHフィルタープレートを30分間暗所に保管する。
- 18) シンチレーション計数器 (MicroBeta、Perkin-Elmer)を用いて放射能を定量する。

【 0 2 6 4 】

b) C-Raf (IMAPアッセイ)

[キナーゼ : C-Raf] Raf-1(切断した)、活性 (Upstate ; カタログ番号14-352)

IMAPアッセイ :

反応容積 : 8.0108 μ l

反応時間 : 60分

反応温度 : 室温

IMAPインキュベーション時間 : 60分

アッセイプレート : 384ウェルU底、PP、黒、低容積 (Corning、3676)

化合物プレート : 384ウェルU底、PS (Falcon、3995)

IMAP Binding Buffer A : Molecular Devices、R7282

IMAP Binding Buffer B : Molecular Devices、R7283

IMAP Binding Reagent : Molecular Devices、R7207

[対照:]

陰性対照 (C-) : キナーゼなし、阻害剤なし

陽性対照 (C+) : 阻害剤なし

反応緩衝液 : 20mM HEPES、pH7.5

1mM DTT

10mM MnCl_2

0.01% Brij35

【 0 2 6 5 】

[最終アッセイ濃度:]

10

20

30

40

50

キナーゼ： 滴定実験で決定して50%基質代謝回転を生じる濃度のキナーゼ
c-Raf (Upstate 14-352)

ATP： 4.87 μ M

基質： 5FI-SGQLIDSMANSFV-NH₂ 400nM(jpt Peptide Technologies GmbH, Berlin, Germany)

[IMAP Binding Solution:] 75%IMAP Binding Buffer A
25%IMAP Binding Buffer B
IMAP Binding Reagent 1: 800

【 0 2 6 6 】

[ピペットで取る順序:]

10

1) (1倍濃縮反応緩衝液中の1.33倍濃縮基質+1.33倍濃縮ATP)をアッセイプレートの各ウェルに6 μ l加える。

2) 100%DMSO中740倍濃縮阻害剤をピンツール(pintool)(CyBio, Jena, Germany)を用いてC-ウェルおよびC+ウェルを除く各ウェルに10.8nl加える(開始点:最終阻害剤濃度10 μ M;希釈列に基づいたC₅₀決定)。

3) ピンツールを用いて100%DMSOをC-ウェルおよびC+ウェルに10.8nl加える。

4) 反応緩衝液をC-ウェルに2 μ l加える。

5) 反応緩衝液中4倍濃縮キナーゼをC-ウェルを除く各ウェルに2 μ l加える。

6) 反応時間に従って室温でインキュベートする。

7) IMAP binding solutionを各ウェルに15 μ l加える。

20

8) IMAPインキュベーション時間に従って室温でインキュベートする。

9) 蛍光偏光を測定する(Analyst GT, Molecular Devices)

【 0 2 6 7 】

c)B-Raf

[キナーゼ: B-Raf delta1-415(例えば、Upstateカタログ番号14-530)]

反応容積: 40 μ l

反応時間: 60分

反応温度: 室温

アッセイプレート: 96ウェルU底プレート(Greiner, 650161)

マルチスクリーン-PHプレート: 96ウェルMAPHフィルタープレート(Millipore, MAPHNO B50) 30

フィルター洗浄溶液: 0.75%H₃PO₄

シンチレーション液体: Supermix Liquid Szintillator(PerkinElmer, 1200-439)

[対照:]

陰性対照(C-): 100mM EDTA、阻害剤なし

陽性対照(C+): 阻害剤なし

[反応緩衝液:] 20mM Mops、pH7.0

10mM MgCl₂

0.4mM MnCl₂

100mM NaCl

1mM DTT

0.01%NP40

40

【 0 2 6 8 】

[最終アッセイ濃度:]

キナーゼ: 滴定実験で決定して50%基質代謝回転を生じる濃度のキナーゼ

ATP: 27.15 μ M

アデノシン5'-[-³³P]三リン酸: 12.5 μ Ci/ml(Amersham Biosciences, BF1000)

基質: MEK1不活性2 μ M(Upstate 14-420)

【 0 2 6 9 】

[ピペットで取る順序:]

50

- 1) 3倍濃縮反応緩衝液中4倍濃縮基質をアッセイプレートの各ウェルに10 μ l加える。
- 2) H₂O中の4%DMSO中4倍濃縮阻害剤をC-ウェルおよびC+ウェルを除いて各ウェルに10 μ l加える(開始点:最終阻害剤濃度10 μ M;希釈列に基づいたIC₅₀決定)。
- 3) H₂O中の4%DMSOをC-ウェルおよびC+ウェルに10 μ l加える。
- 4) H₂O中の500mMのEDTAをC-ウェルに10 μ l加える。
- 5) (H₂O中50 μ Ci/ml アデノシン5'-[γ -³³P]三リン酸+4倍の冷ATP)を各ウェルに10 μ l加える。
- 6) 反応緩衝液中の4倍濃縮キナーゼを各ウェルに10 μ l加える。
- 7) 室温で1時間インキュベートする。
- 8) H₂O中の50mMのEDTAをC-ウェルを除く各ウェルに10 μ l加える。 10
- 9) 0.75%H₃PO₄を各ウェルに200 μ l加えることによってMAPHプレートを準備する。
- 10) Millipore真空ステーションを用いて、0.75%H₃PO₄を排出する。
- 11) 60 μ lの0.75%H₃PO₄をMAPHフィルタープレートの各ウェルに加える。
- 12) 1ウェル当たり30 μ lの試料をアッセイプレートからMAPHフィルタープレートの対応するウェルに移す。
- 13) 室温で30分間インキュベートする。
- 14) Millipore真空ステーションを用いて、MAPHフィルタープレートの各ウェルを200 μ lの0.75%H₃PO₄で3回洗浄する。
- 15) シンチレーション液体をMAPHフィルタープレートの各ウェルに20 μ l加える。
- 16) MAPHフィルタープレートを密封する。 20
- 17) MAPHフィルタープレートを暗所で30分保存する。
- 18) シンチレーション計数器(MicroBeta、Perkin-Elmer)を用いて放射能を定量化する。

【0270】

d) 他のキナーゼ

本発明の化合物は、標準キナーゼ阻害アッセイを用いることによって、同様に、p38およびKDRを含む他のキナーゼの阻害剤であることを示す。

【0271】

国際公開第06/002119号に記載されるものなどの当分野で公知のアッセイを用いて、チロシンキナーゼおよびセリン-トレオニンキナーゼを含む他のキナーゼに対する阻害活性について、本発明の化合物を試験する。様々なキナーゼ酵素またはキナーゼファミリー間の特定の化合物または化合物群の選択性を、このようなアッセイから得られるIC₅₀の比較によって調べる。 30

【0272】

(実施例12:癌細胞系の増殖に対する本発明の化合物のIn vitro増殖抑制活性)

発明者らは、本発明の化合物がHT-29腫瘍細胞の増殖を阻害するのに有用であるという驚くべき結果を観察した(表3を参照されたい)。

【0273】

3,000~15,000個細胞/ウェルを、IC₅₀を決定するために適切な様々な濃度で試験化合物に72時間暴露し、表3に示したIC₅₀値を見積もるために、Shekanら(J Natl Cancer Inst(1990年)82、1107~112頁)に従ってSRBアッセイを用いて細胞増殖を測定した。簡単に説明すると、細胞を化合物添加24時間前に96ウェルディッシュにプレATINGした。最終濃度10%まで冷TCAを添加してアッセイを終了し、このプレートを4で1時間インキュベートした。次いで、プレートを水で5回洗浄し、各ウェルに100 μ lのスルホローダミンB溶液(4%)を加えた。次いで、プレートを室温で10分間インキュベートし、その後、1%酢酸で洗浄して非結合染料を除去した。結合染料を10mM Trizma塩基で可溶化して、吸光度をOD570で読んだ。化合物の阻害活性を溶媒(DMSO)で処理した細胞と比較した細胞増殖の阻害%として計算した。表3は、化合物がHT-29細胞に対して明らかで、顕著な増殖抑制活性を実証したことを示した本発明の特定の化合物について細胞増殖の阻害に関するIC₅₀値を示す。 40

【0274】

(実施例13：異種移植片腫瘍モデルにおける化合物の活性)

このアッセイで、発明者らは、in-vivo異種移植片モデルにおける腫瘍細胞に対する本発明の化合物の活性を実証した。

【0275】

方法：

[化合物の調製]

i.p.投与のために、化合物4および化合物24(表1参照)を生体適合性ビヒクル中に調合した(化合物4：10%DMA/50%PEG300/水中；化合物24：5%クレモフォルEL/5%エタノール/90%生理食塩水中)。全ての調製は新たに行い、注入容量を体重に合わせた(結果として40~80mg/kgマウスの化合物投薬量になった)。

10

【0276】

[マウス/飼育]

マウスをCharles River Laboratory(CRL)から入手して、静的マイクロアイソレータに収容し、水および照射された標準齧歯動物食餌(Purina Pico-Lab Rodent Diet 20)を自由に与えた。

【0277】

[標準プロトコル]

胸腺欠損マウスにおける実験

CRLからの胸腺欠損nu/nu雌マウス(6~8週齢)を少なくとも4日間順応させた。ヒトHT-29細胞(ATCC)結腸癌腫細胞株を、10%FCSおよび1%Pen/Strepを補給したMcCoy's媒体(ATCC)中で培養した。約80%コンフルエンスを有する細胞の第2継代をこの試験に用いた。簡単に説明すると、0日目に、軽い麻酔下で下側右脇腹への皮下注射によって0.1ml(総数 5×10^6 個細胞)のHT-29細胞懸濁液(Matrigelと1:1で混合したサプリメントなしのMcCoy's媒体中 50×10^6 個細胞/ml)をマウスに接種した。平均腫瘍質量が100mgを超えたとき(7日目)、(平均約182mg)の適当な腫瘍の大きさを有する70匹の動物を選択し、7群(各10匹)にランダムに分けた。

20

【0278】

腫瘍増殖および体重をモニターし、週2回記録する。腫瘍は、デジタルキャリパーで腫瘍の長さおよび幅を決定することによって測定する。腫瘍質量は、以下の式を用いて見積もる：腫瘍質量(mg)=($W^2 \times l$)/2 (式中、腫瘍のw=幅およびl=長さ(mm))。

30

【0279】

腫瘍増殖阻害(TGI)%は、以下の通り計算する：TGI%=100(1-T/C) (式中、Tは所定の日に化合物で処置された群の平均腫瘍サイズであり、Cは同日のビヒクル対照群の平均腫瘍サイズである)。

【0280】

中毒死は、進行疾患状態によるのではなく、化合物処置により引き起こされた死と定義する。動物が最終化合物処置後に1週以内に死亡し、かつ腫瘍サイズが1000mgに達しなかった場合、死は中毒性と考え、この時点以後の腫瘍に関連しない死は記録するが、中毒死とは考えない。

【0281】

群1はビヒクルのみ(10%DMA/50%PEG300/40%重水素減少水(ddwater)、po)で処置し、群2から群4は化合物4(5日間で40、60および80mg/kg用量投薬)で処置し、群5から群7は化合物24(10日間で40、60および80mg/kg用量投薬)で処置した。

40

【0282】

腫瘍が 1000mm^3 の終点体積に達したとき、マウスを犠牲にした。治療効果は、Log Cell Kill(LCK)として決定した。LCKは、治療開始後に推定上殺されている腫瘍細胞のパーセント割合を決定する計算であり、効果の定量的測定値として用いることができる：LCK=(T-C)/(3.32)(Td) (式中、Tは、マウスの処置群の腫瘍が1000mgサイズに達するのに必要な平均時間であり；Cは、対照群の腫瘍が1000mgサイズに達するのに必要な平均時間であり；Tdは、指数増殖時の対照群の腫瘍の片対数増殖プロットからの線形回帰分析から見積もっ

50

た腫瘍が2倍になる時間(Tumor Doubling time)であり;3.32は、細胞群が1-log10単位増加するのに必要な2倍増の回数である。各LCK単位は、細胞死滅の1-log10単位を表す(例えば、1LCK=90%死滅、2LCK=99%死滅など)。

【0283】

[結果]

化合物4および化合物24について中毒死はまったく観察されなかった。両方の化合物とも、試験した全ての投薬量において0.4を超えるLCK値を示した。

【0284】

さらなる異種移植片実験を上述のように行い、化合物91、98、104、111、121、136および143を含む本発明の化合物を調査した。化合物は、20、40および80mg/kgの量で投薬する化合物91を除いて、30、60および90mg/Kgで投薬した。陽性対照(ポジティブコントロール)として、Raf阻害剤であるソラフィニブ(NEXAVAR)を60mg/Kgで投薬した。これらの実験において、化合物はqdx10スケジュールとして投与した。

10

【0285】

全ての化合物は、最小用量で0.2~0.9、および最高用量で0.3~1.3のLCKを示した。陽性対照と比べた場合、化合物は、陽性対照の約1/2から陽性対照とほぼ同じLCK値のLCKを示した。これらのモデル実験におけるこれらの化合物の活性は、TGI(ビヒクル対照の腫瘍増殖と比較して)を考慮することによってさらに実証され、化合物は、より高濃度で50%を超えるTGIを典型的に示し、および一部の場合に80%から95%のTGIであった。これらの最適化されていない製剤および投薬量条件下では、いくつかの化合物は、典型的には化合物のより高い投薬量で、個別のマウスの中毒死を示した。

20

【0286】

C: 薬剤候補の選択および開発
(実施例14)

さらなる実験に入り、癌などの障害および疾患の治療のための治療組成物における使用の適切性を評価するべく最も適切な化合物を選択するために、さらなるデータを収集した。このようなデータには、IC₅₀で測定した、キナーゼなどの標的分子のin vitro阻害、または一団の腫瘍細胞株(複数)にわたっての増殖の阻害、ならびにin vivo動物モデルからの腫瘍増殖の阻害または減少データおよび生存データが含まれる。さらに、このような実験には、対象化合物の作用の機構の解明および/または決定、対象化合物の標的または標的プロファイル、ならびに対象化合物の他の特性(例えば、その化合物の標的(1又は複数)または標的(1又は複数)上の化合物の結合部位への結合親和性、および薬物動態特性など)も含まれる。このような実験には、薬剤-標的相互作用の分子モデリングおよび投与後に形成される代謝産物の同定も含まれる。

30

【0287】

標的阻害のIC₅₀、細胞増殖の阻害、様々な腫瘍細胞株にわたるスペクトル、腫瘍増殖の阻害または腫瘍減少データおよび/または動物-生存データ、および/または他の特徴(ADME、薬物動態学および薬力学特性を含む)について最も適切な結果を示す化合物を選択して、さらなる試験に入ることができる。このような試験には、例えば、動物における治療プロファイリングおよび毒物学、ヒトにおける第I相臨床試験およびその他の臨床試験が含まれる。

40

【0288】

当業者は、本発明が、その目的を実施し、述べたその結果および利点、ならびにそれにある固有のものを得るためによく適合していることを容易に理解する。本明細書に記載された方法および反応剤は、好ましい実施形態の代表的なものであり、例示的であり、本発明の範囲への限定として意図されていない。そこにおける変更および他の使用は当業者が思いつくであろう。これらの変更は本発明の精神の範囲内に包含され、請求の範囲の範囲によって定義される。

【0289】

当業者は、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態の多くの等価物を認め、また

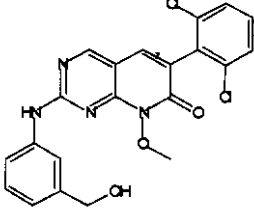
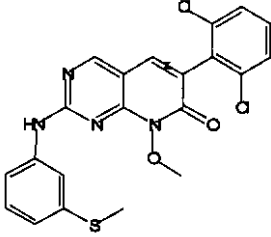
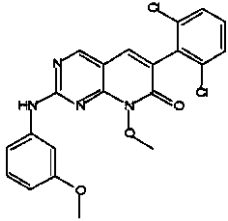
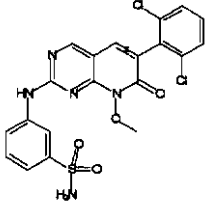
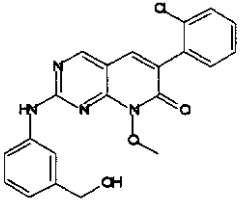
50

は単なる日常的な実験を用いて確認することができるであろう。このような等価物は、以下の請求の範囲によって包含されることが意図される。当業者は、本明細書に記載された実施形態の組合せ、態様の組合せまたは請求の範囲の特徴の全てが本発明の範囲内にあることも理解するであろう。

【0290】

【表1-1】

表1：本発明の化合物の例

化合物番号	構造	化合物名
1		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
2		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルチオフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
3		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
4		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
5		6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

10

20

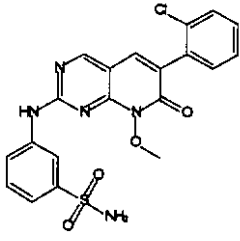
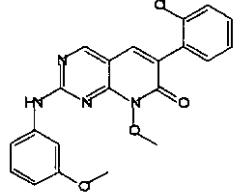
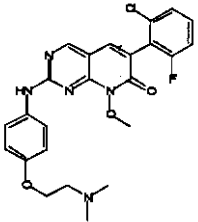
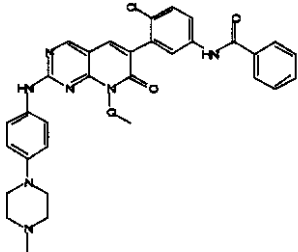
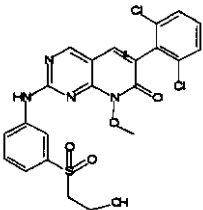
30

40

【0291】

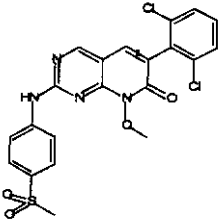
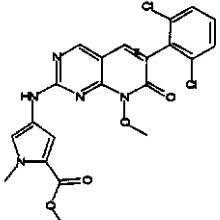
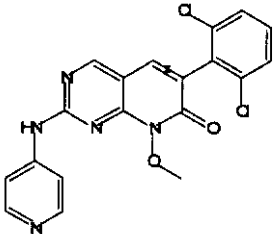
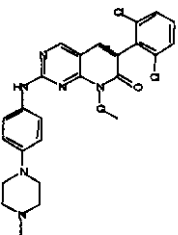
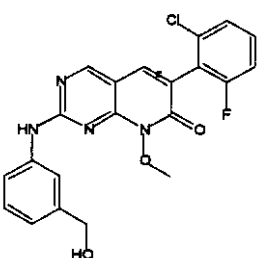
50

【表 1 - 2】

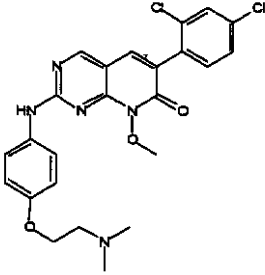
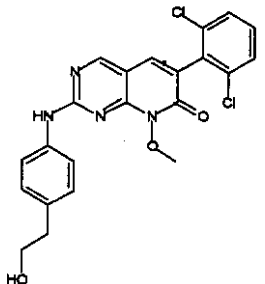
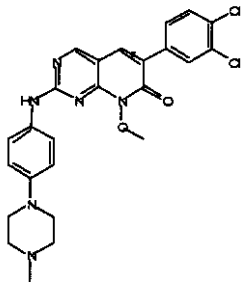
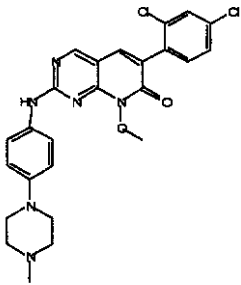
6		6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
7		6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
8		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
9		6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
10		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【 0 2 9 2 】

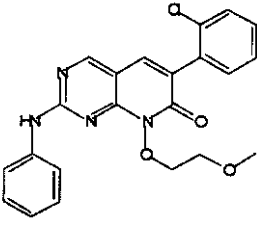
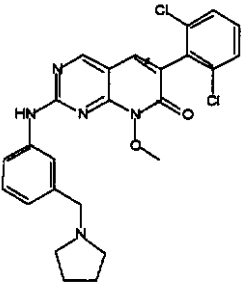
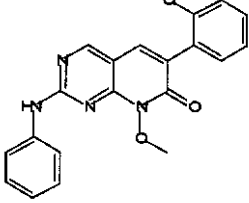
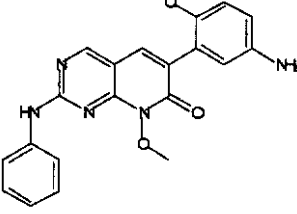
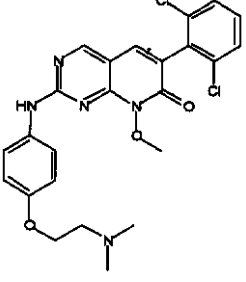
【表 1 - 3】

11		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
12		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-((4-メトキシカルボニル-3-メチルピロール-3-イル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
13		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピリド-4-イルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
14		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
15		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

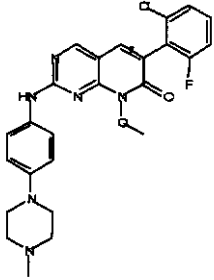
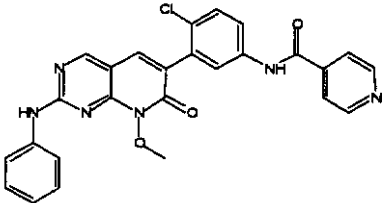
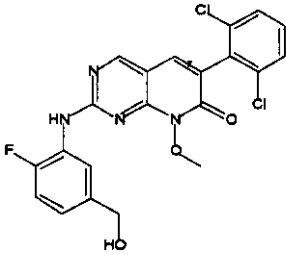
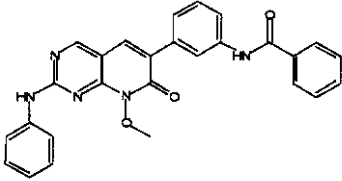
【表 1 - 4】

16		6-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン	10
17		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
18		6-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
19		6-(2,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 5】

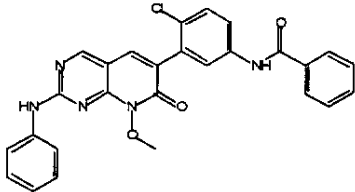
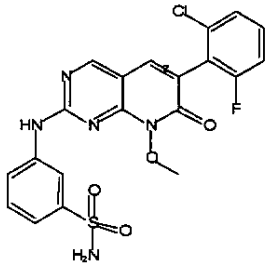
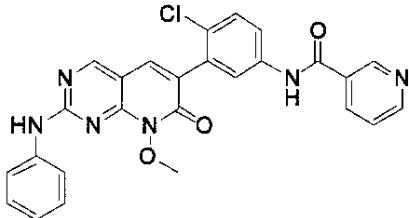
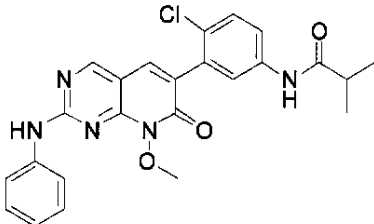
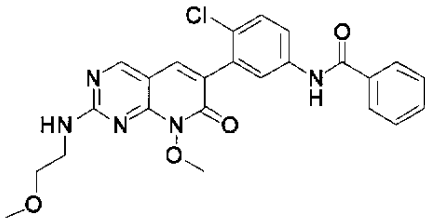
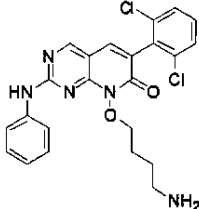
20		6-(2-クロロフェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
21		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(ピロリジン-1-イル)メチルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
22		6-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
23		6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
24		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン	

【表 1 - 6】

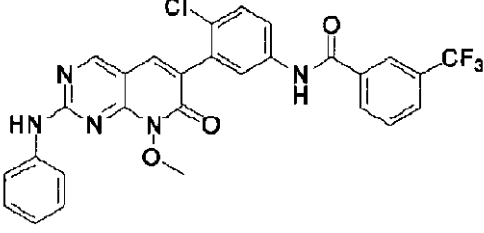
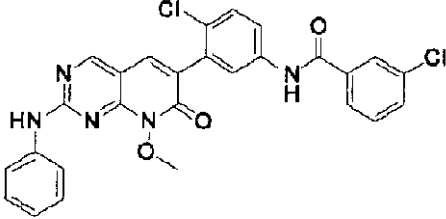
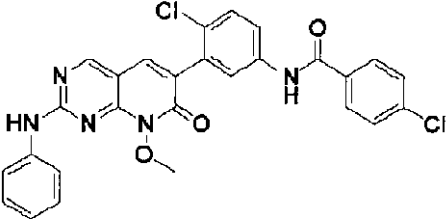
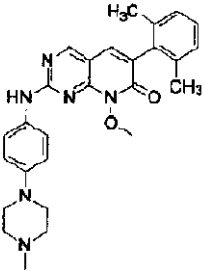
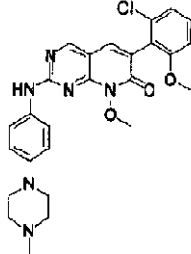
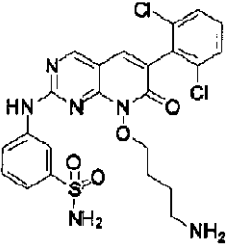
25		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
26		6-(2-クロロ-5-(ピリド-4-イルカルボニルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
27		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
28		6-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【 0 2 9 6 】

【表 1 - 7】

29		6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
30		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
31		6-(2-クロロ-5-(ピリド-3-イルカルボニルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	
32		6-(2-クロロ-5-(ジメチルアセチルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
33		6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
34		8-(4-アミノブトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【表 1 - 8】

35		6-(2-クロロ-5-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
36		6-(2-クロロ-5-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
37		6-(2-クロロ-5-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
38		6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
39		6-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
40		8-(4-アミノブトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

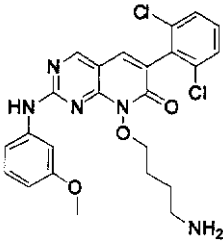
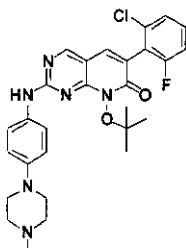
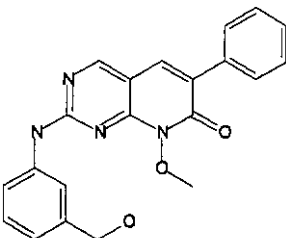
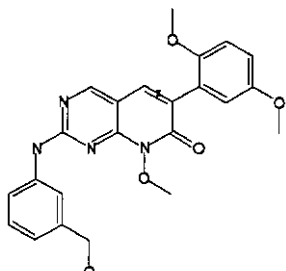
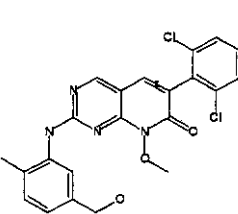
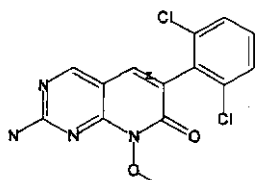
10

20

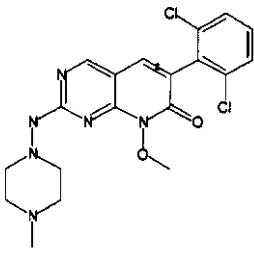
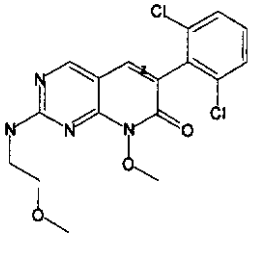
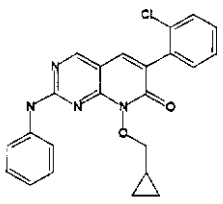
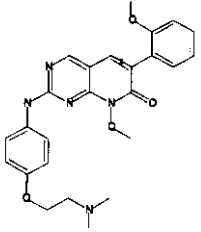
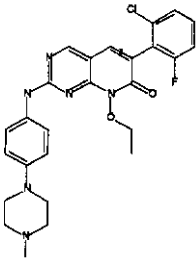
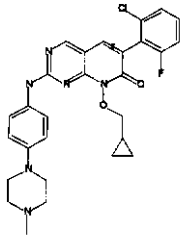
30

40

【表 1 - 9】

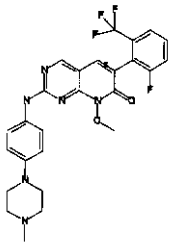
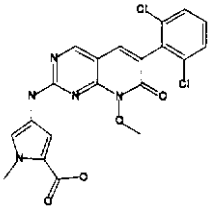
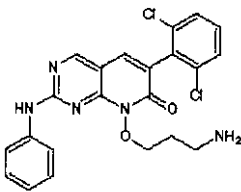
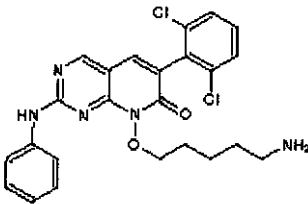
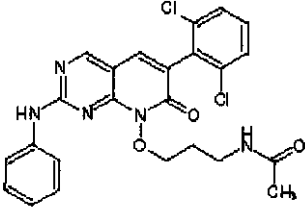
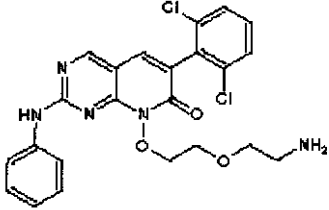
41		8-(4-アミノブトキシ)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
42		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-ジメチルメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
43		2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-6-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
44		6-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
45		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-((2-メチル-5-ヒドロキシメチルフェニル)-アミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	
46		2-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【表 1 - 10】

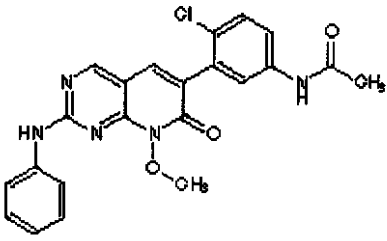
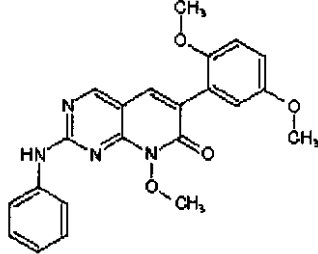
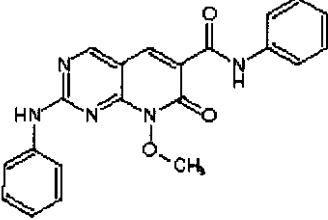
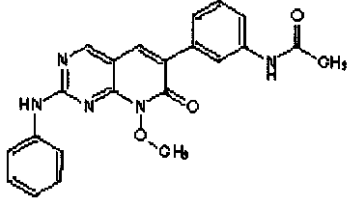
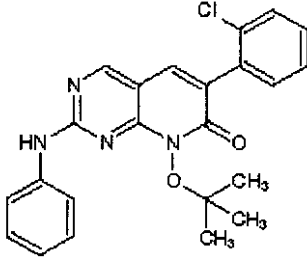
47		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルピペリジノ-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
48		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-メトキシエチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
49		6-(2-クロロフェニル)-8-シクロプロピルメトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
50		2-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-(2-メトキシフェニル)-フェニルアミノ)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
51		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
52		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロプロピルメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10

【0300】

【表 1 - 1 1】

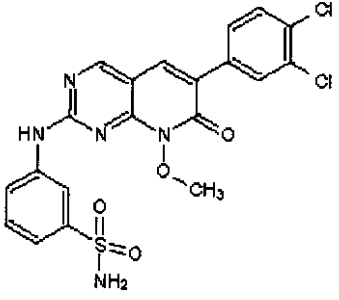
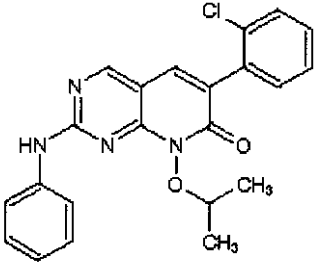
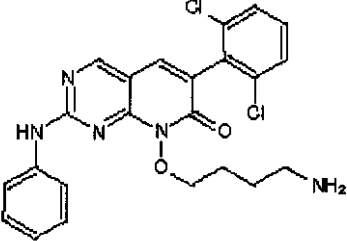
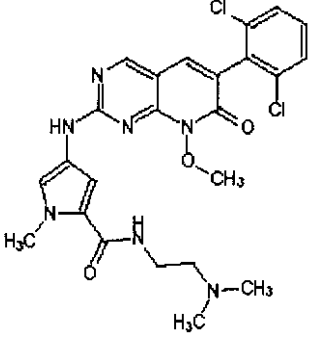
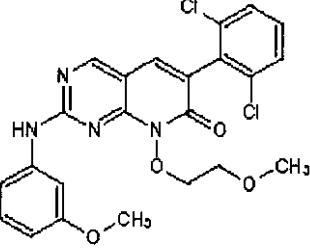
53		6-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
54		2-(5-カルボキシ-1-メチルピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
55		8-(3-アミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
56		8-(5-アミノペンチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
57		8-(3-アセチルアミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	
58		8-(2-(2-アミノエチルオキシ)エチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【表 1 - 1 2】

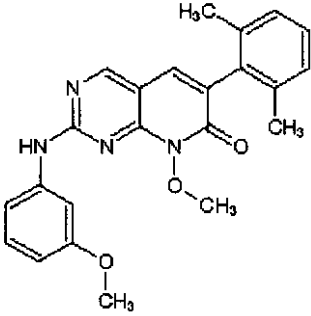
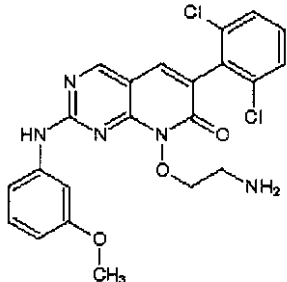
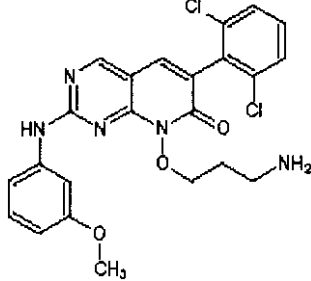
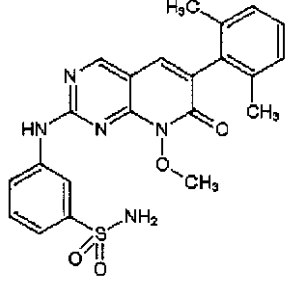
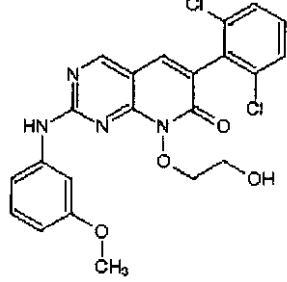
59		6-(2-クロロ-5-アセチルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
60		6-(2,5-ジメトキシフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
61		8-メトキシ-2-フェニルアミノ-6-フェニルアミノカルボニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
62		6-(3-アセチルアミノフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
63		6-(2-クロロフェニル)-8-(1,1-ジメチル)エチルオキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【 0 3 0 2 】

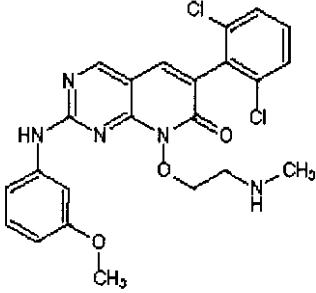
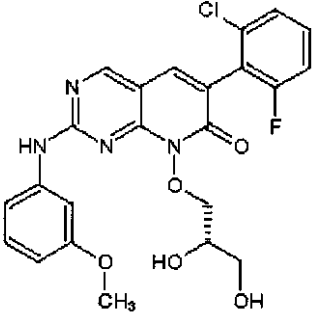
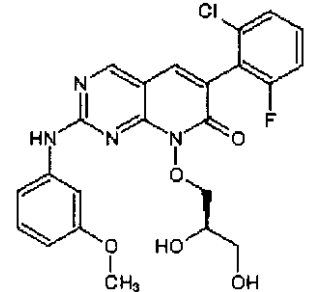
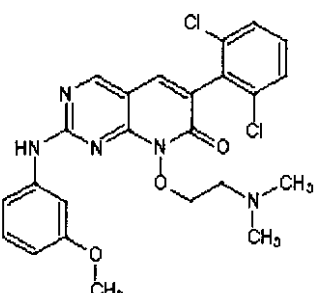
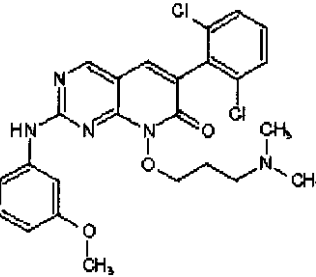
【表 1 - 13】

64		2-(3-アミノスルホニルフェニル)-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
65		6-(2-クロロフェニル)-8-(1-メチルエチル)オキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
66		8-(4-アミノブチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
67		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチルピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
68		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

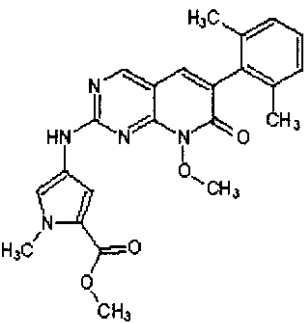
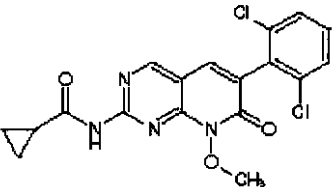
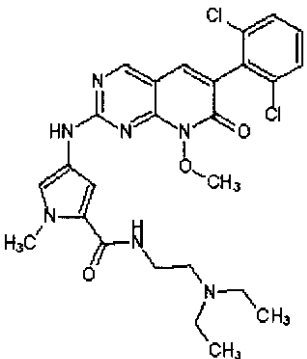
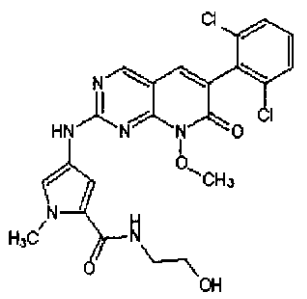
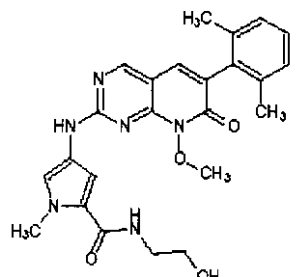
【表 1 - 1 4】

69		6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
70		8-(2-アミノエチル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
71		8-(3-アミノプロピル)オキシ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
72		6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(3-スルファモイルフェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
73		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ヒドロキシエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

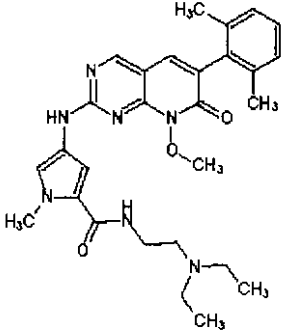
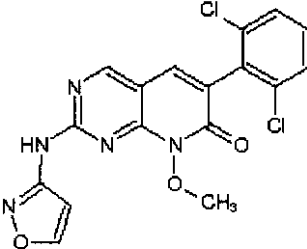
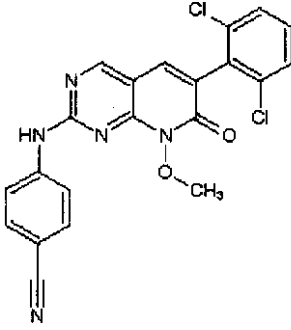
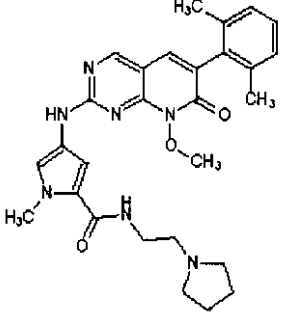
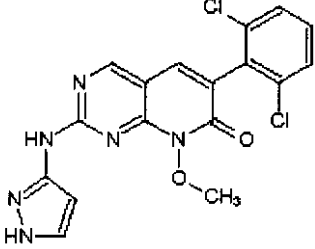
【表 1 - 15】

74		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メチルアミノエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
75		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
76		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
77		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
78		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-ジメチルアミノプロピル)オキシ-2-(3-メトキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

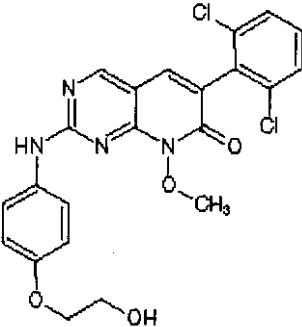
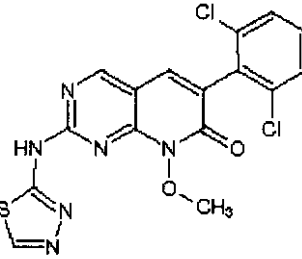
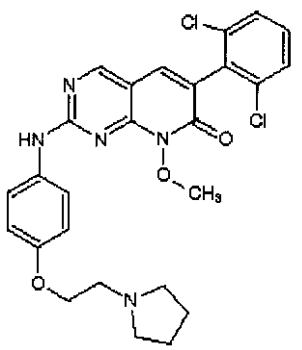
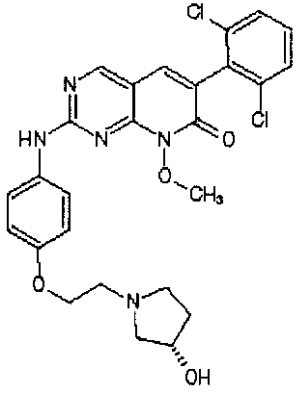
【表 1 - 16】

79		6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(メトキシカルボニル-1-メチルピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
80		2-シクロプロピルカルボニルアミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
81		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
82		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
83		6-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【表 1 - 17】

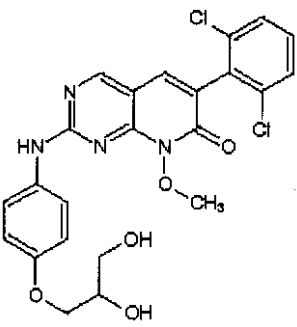
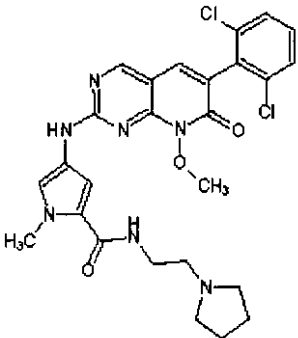
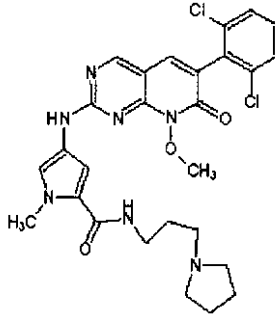
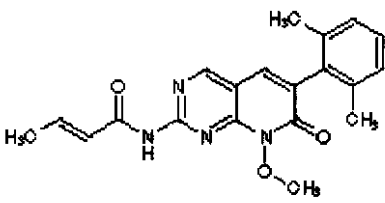
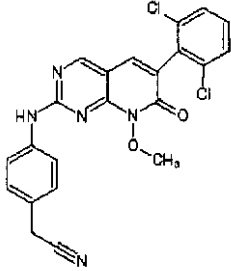
84		6-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
85		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(イソキサゾール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
86		2-(4-シアノフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
87		6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
88		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピラゾール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【表 1 - 18】

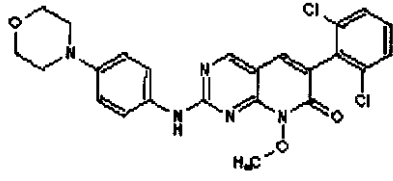
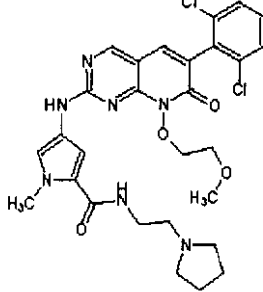
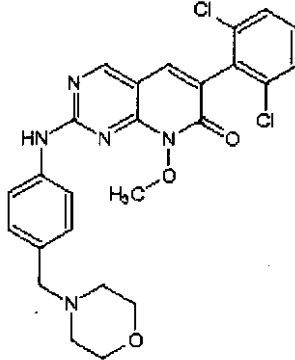
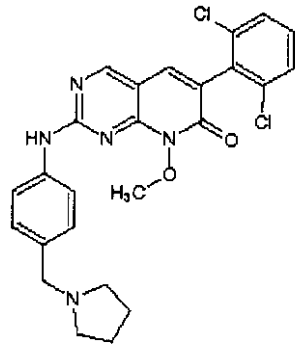
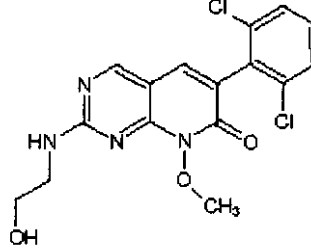
89		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
90		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(1-チア-3,4-ジアゾール-2-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
91		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ピロリジノエチル)オキシフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
92		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノ)エチル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【 0 3 0 8 】

【表 1 - 19】

93		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
94		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
95		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(2-ピロリジノプロピル)アミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
96		2-ブタ-2-エノイルアミノ-6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	
97		2-(4-シアノメチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 20】

98		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
99		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
100		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-モルホリノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
101		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピロリジノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
102		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

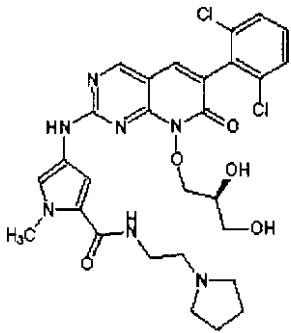
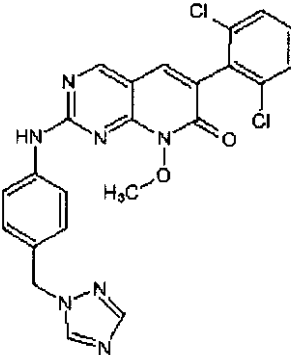
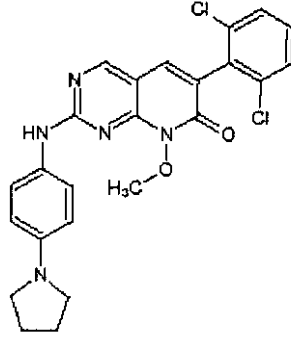
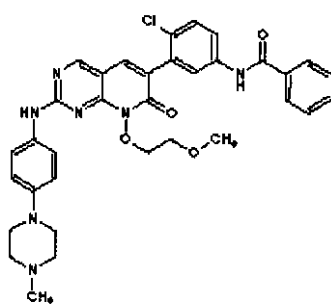
10

20

30

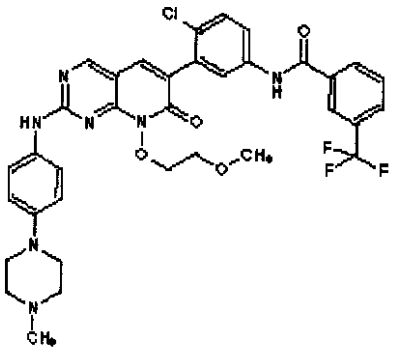
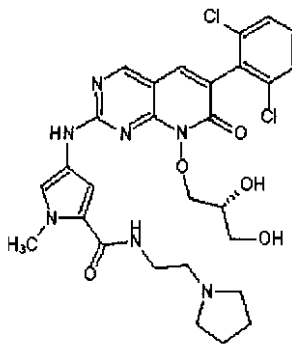
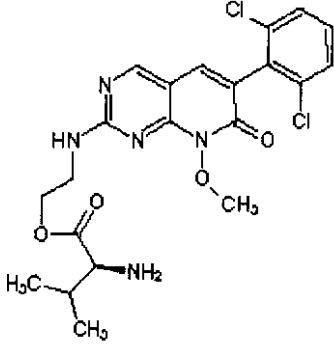
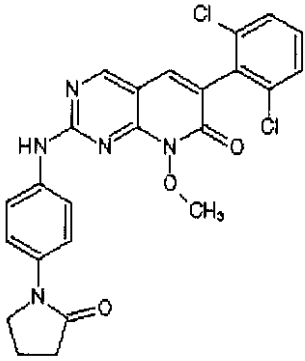
40

【表 1 - 2 1】

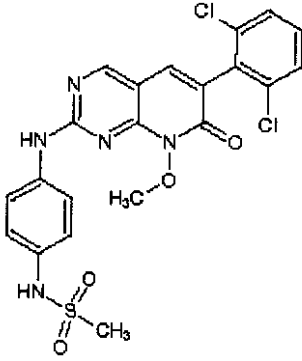
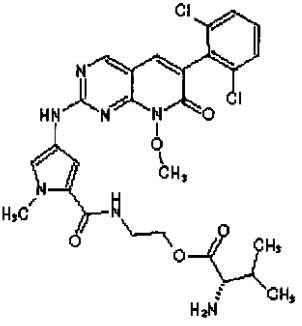
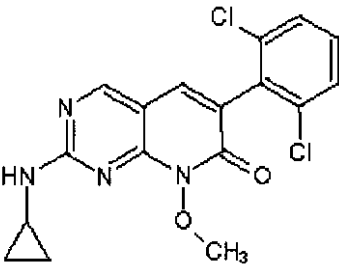
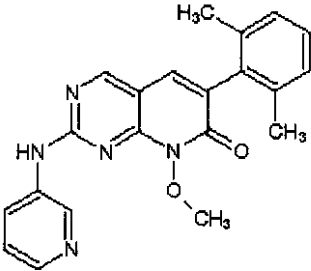
103		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
104		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
105		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピロリジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
106		6-(5-ベンゾイルアミノ-2-クロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【 0 3 1 1 】

【表 1 - 2 2】

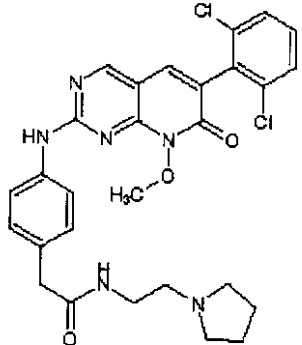
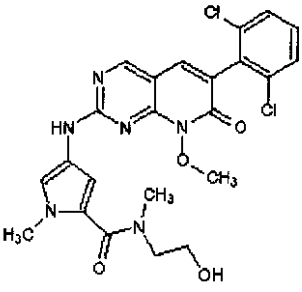
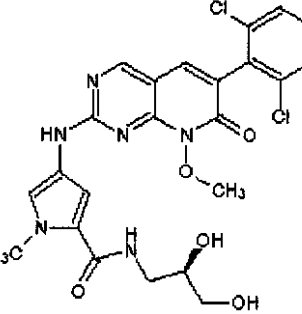
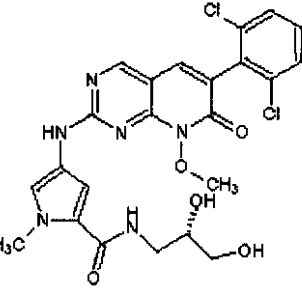
107		8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)-6-(5-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ-2-クロロフェニル)-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
108		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(5-(2-ピロリジノエチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
109		2-((2-(S)-2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)エチル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
110		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-オキソピロリジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 2 3】

111		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
112		2-(5-(2-(2-(S)-2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)エチル)アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
113		2-シクロプロピルアミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
114		6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-3-イルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

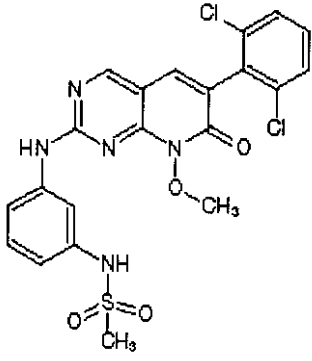
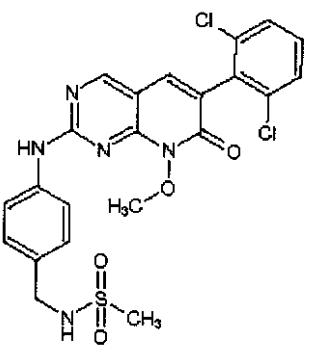
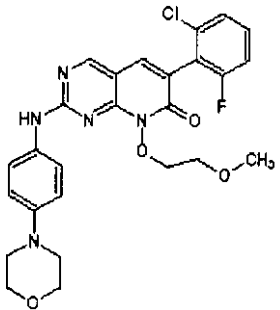
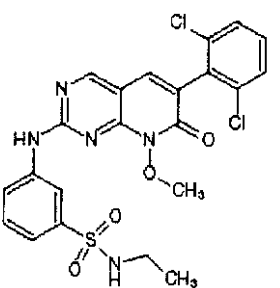
【 0 3 1 3 】

【表 1 - 2 4】

115		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(2-ピロリジノエチルアミノカルボニルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
116		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
117		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシエチルアミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
118		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシエチルアミノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

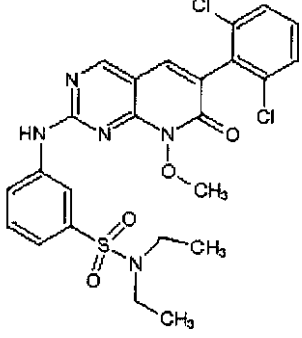
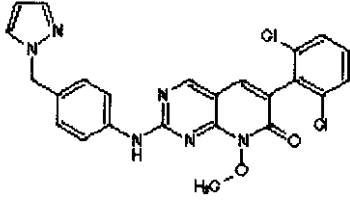
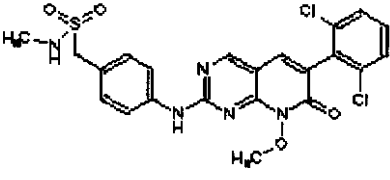
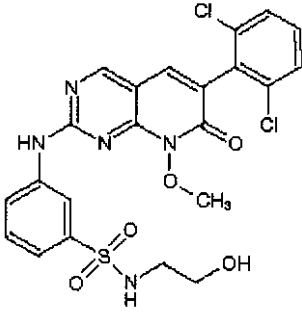
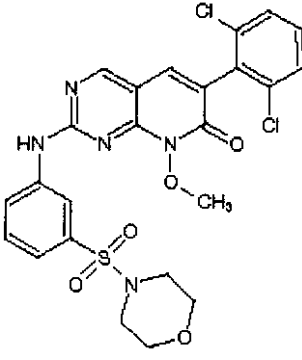
【 0 3 1 4 】

【表 1 - 25】

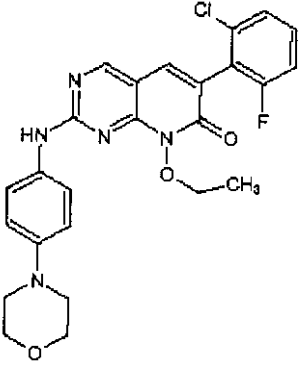
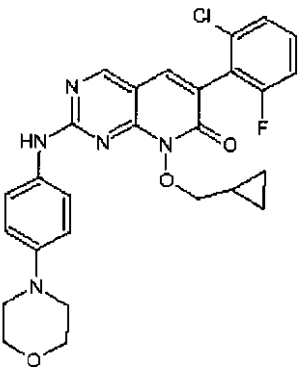
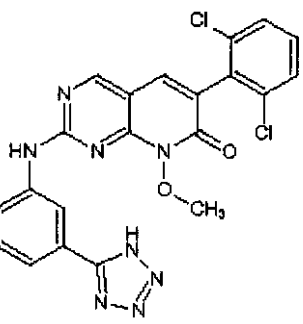
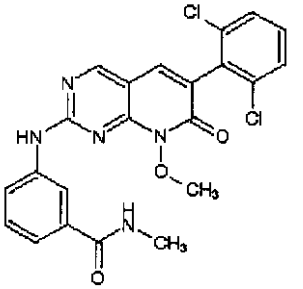
119		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
120		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
121		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
122		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-エチルアミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【0315】

【表 1 - 2 6】

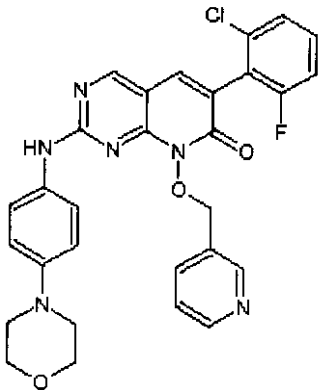
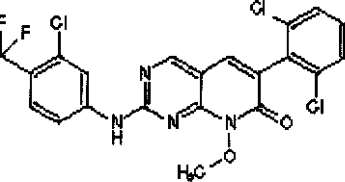
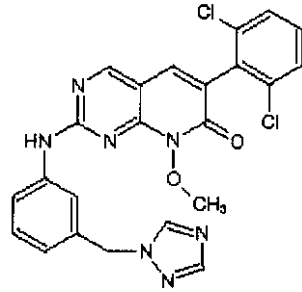
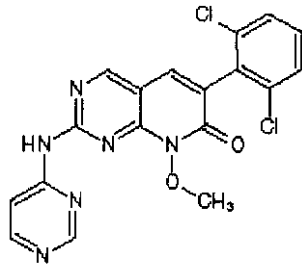
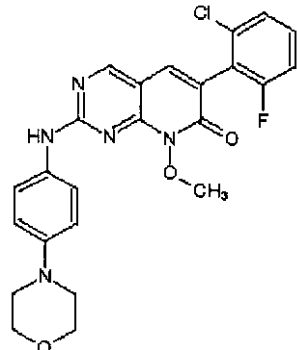
123		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ジエチルアミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
124		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(ピラゾール-1-イルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
125		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(メチルアミノスルホニルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
126		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
127		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-モルホリノスルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【表 1 - 27】

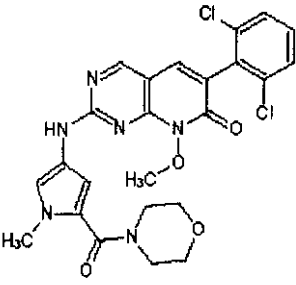
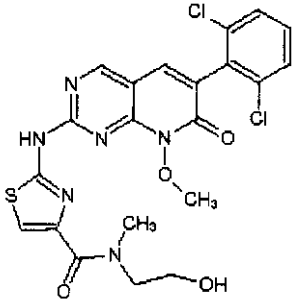
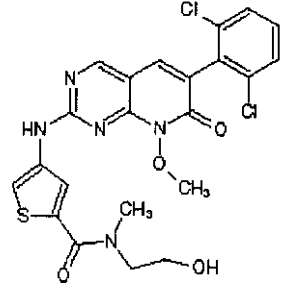
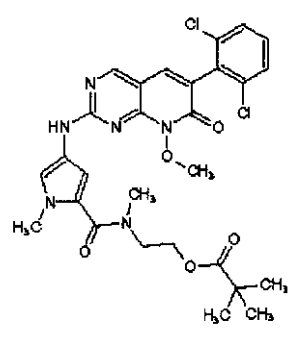
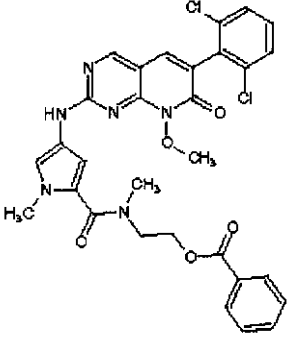
128		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
129		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(シクロプロピルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
130		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-テトラゾール-5-イルフェニル)-アミノ)-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
131		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-アミノ)-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【0317】

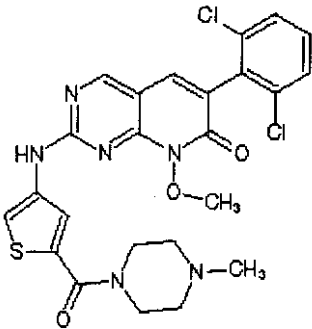
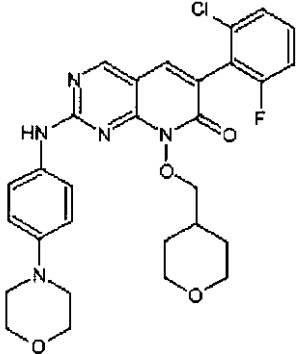
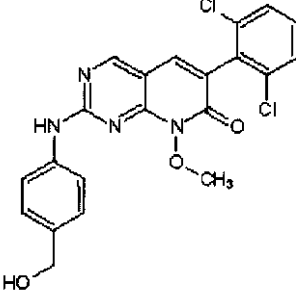
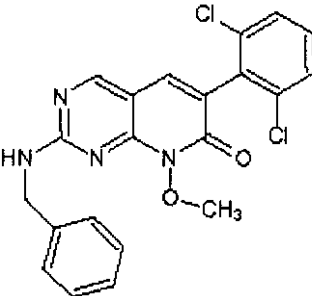
【表 1 - 28】

132		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
133		2-(3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
134		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
135		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(ピリミジン-4-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
136		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 29】

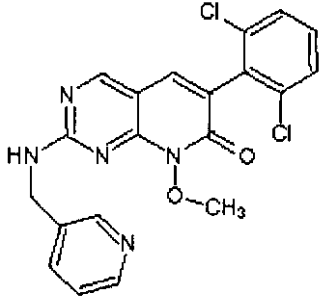
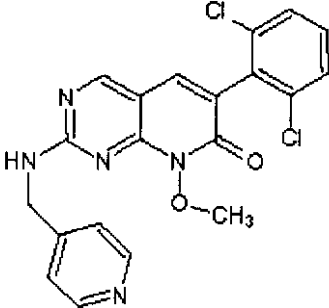
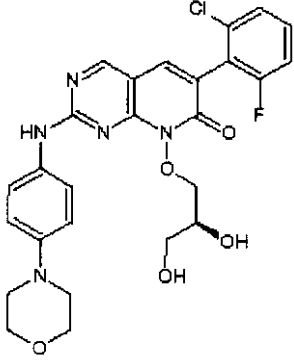
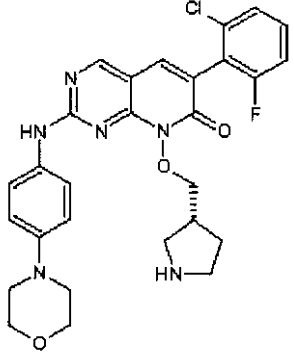
137		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-モルホリノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
138		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-チアゾール-2-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
139		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-チオフェン-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
140		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
141		2-(5-N-(2-(ベンゾイルオキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

【表 1 - 3 0】

142		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-チオフェン-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
143		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-モルホリノフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
144		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
145		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

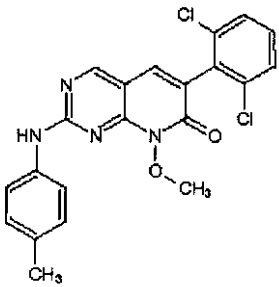
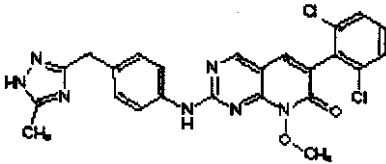
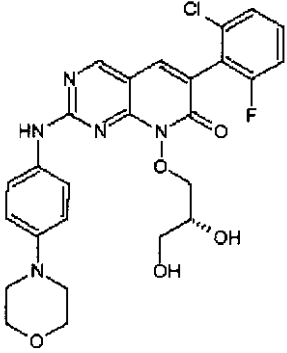
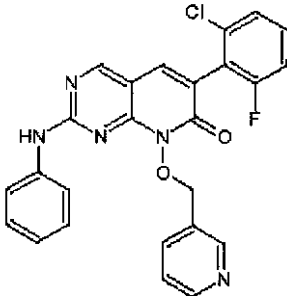
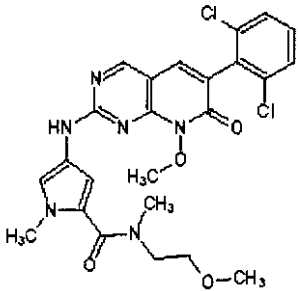
【 0 3 2 0 】

【表 1 - 3 1】

146		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-3-イルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
147		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-ピリド-4-イルメチルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
148		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
149		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(R)-ピロリジン-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

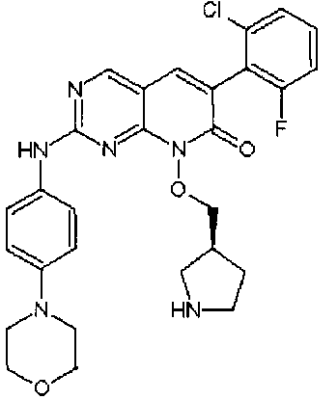
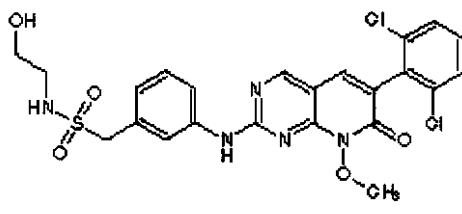
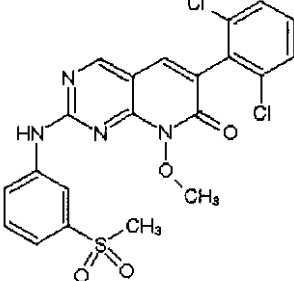
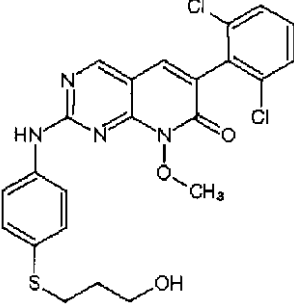
【 0 3 2 1 】

【表 1 - 3 2】

150		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
151		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
152		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
153		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
154		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	

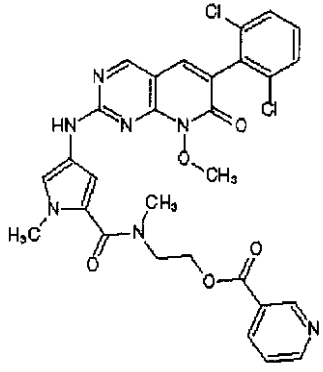
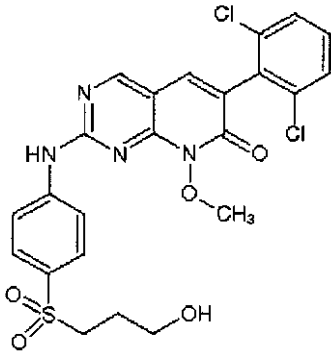
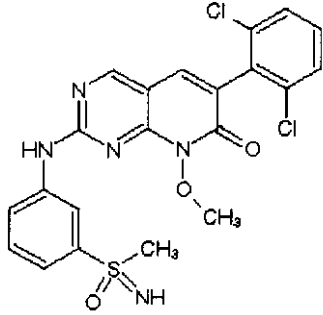
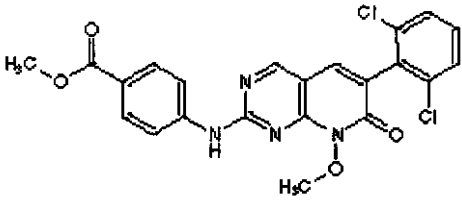
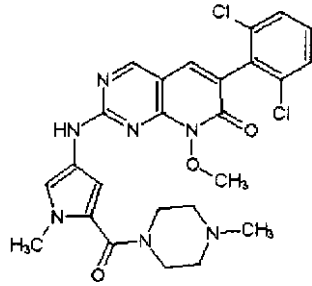
【 0 3 2 2 】

【表 1 - 3 3】

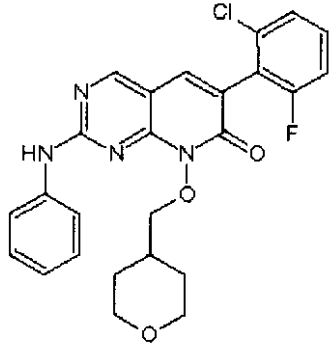
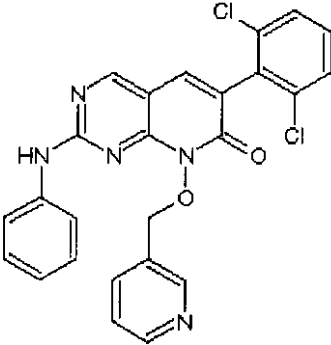
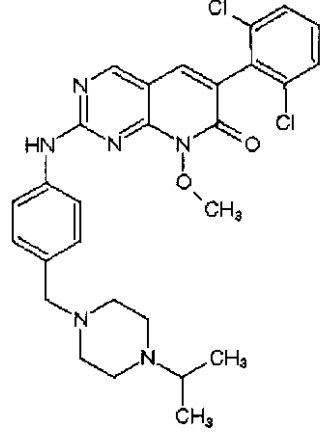
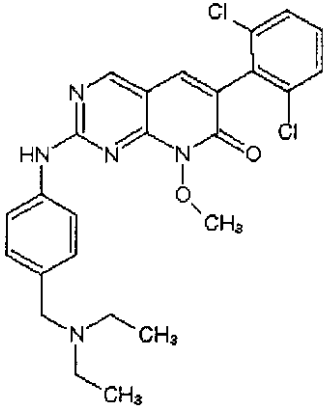
155		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(S)-ピロリジン-3-イルメチル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
156		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-((2-ヒドロキシエチルアミノ)スルホニルメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
157		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-アミノ-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
158		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)チオフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド [2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【 0 3 2 3 】

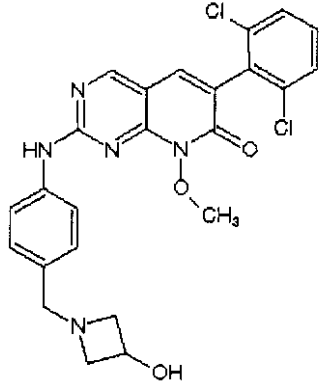
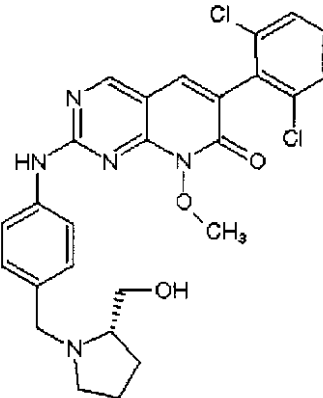
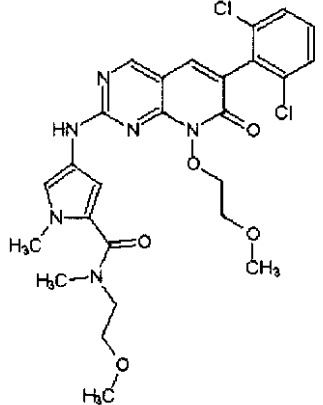
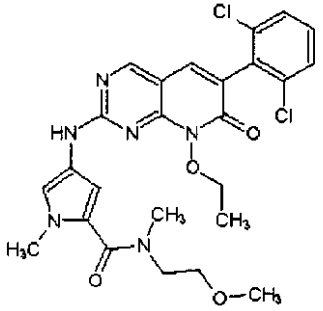
【表 1 - 3 4】

159		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(ピリジン-3-イルカルボニルオキシ)エチル-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
160		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
161		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メチルイミノスルホニルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
162		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
163		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

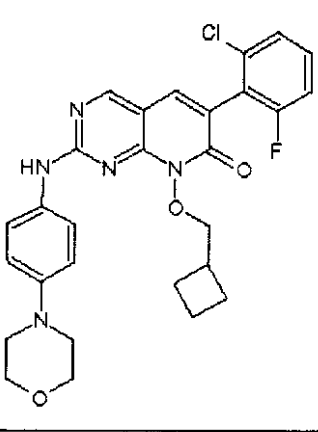
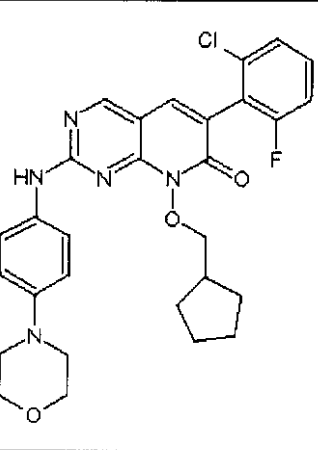
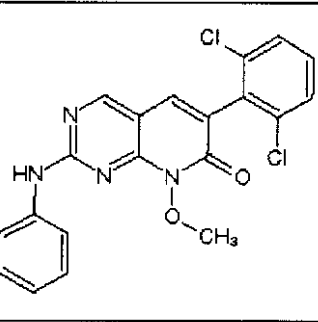
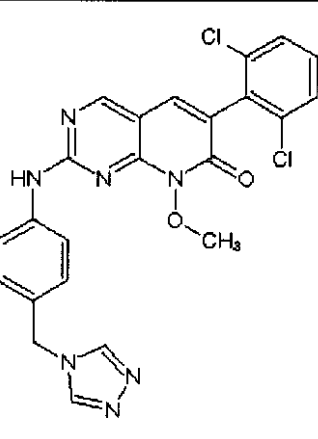
【表 1 - 3 5】

164		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
165		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(ピリド-3-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
166		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノメチルフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
167		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-ジエチルアミノメチルフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

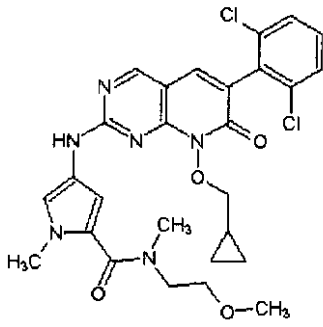
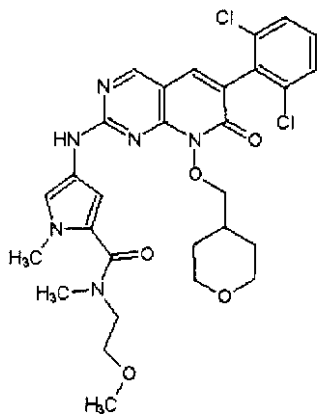
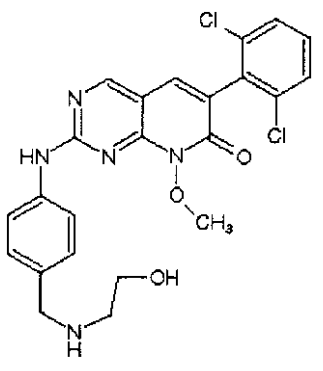
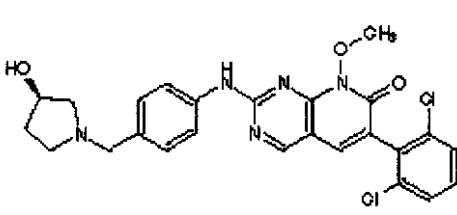
【表 1 - 3 6】

168		2-(4-(4-ヒドロキシ-1-アザシクロブチル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
169		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-(S)-ヒドロキシメチルピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
170		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチルピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
171		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-エトキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチルピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

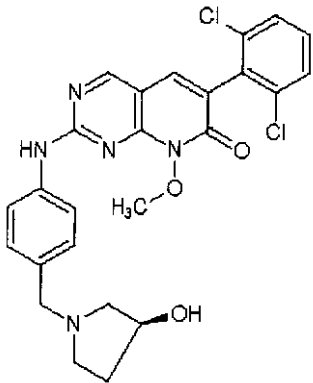
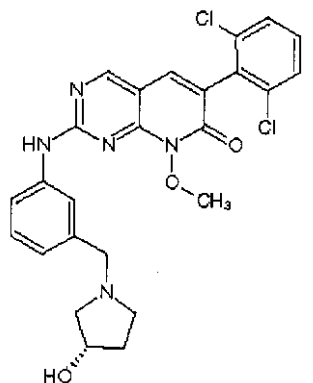
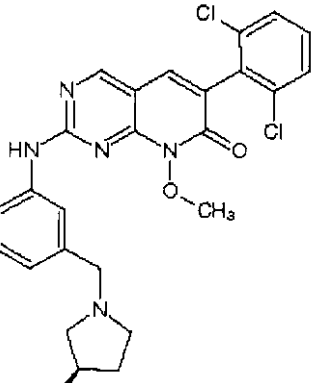
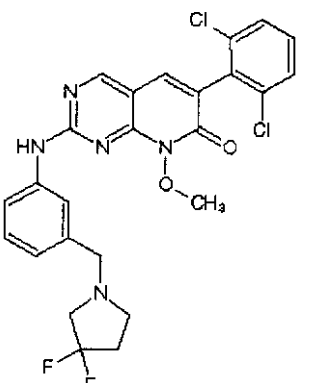
【表 1 - 3 7】

172		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロブチルメチルオキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
173		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-シクロペンチルメチルオキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
174		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
175		2-(4-(1,3,4-トリアゾール-1-イル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

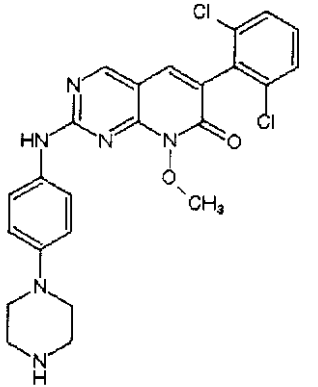
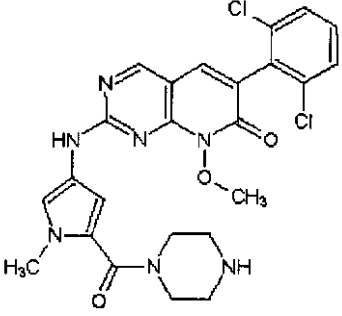
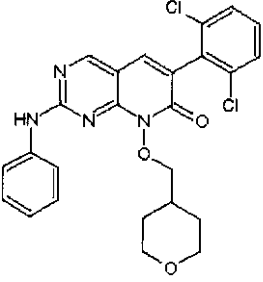
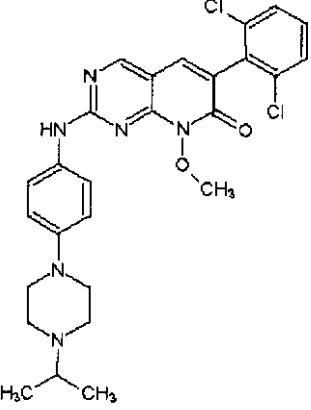
【表 1 - 3 8】

176		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-シクロプロピルメチルオキシ-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
177		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
178		2-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
179		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-(R)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

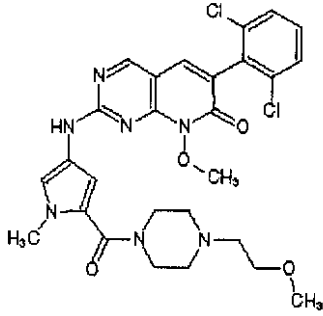
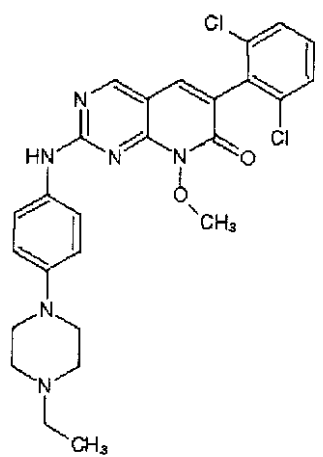
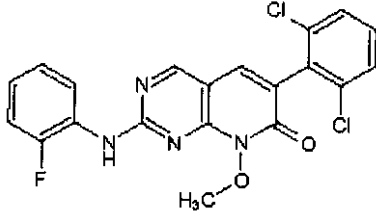
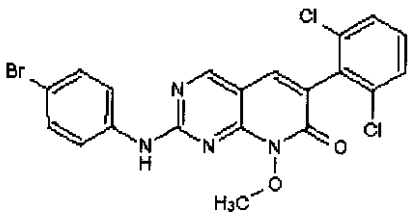
【表 1 - 3 9】

180		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
181		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3-(S)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
182		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3-(R)-ヒドロキシピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
183		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-(3,3-ジフルオロピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 40】

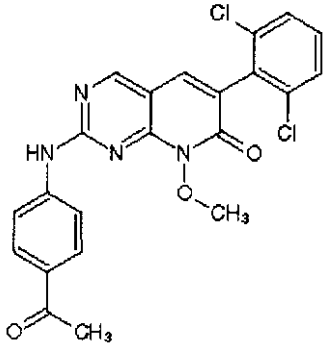
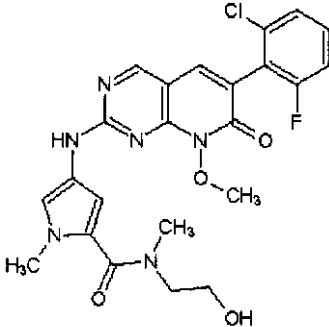
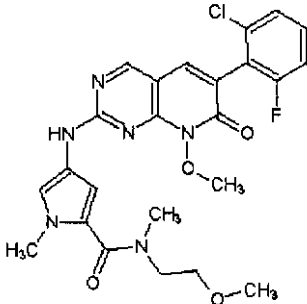
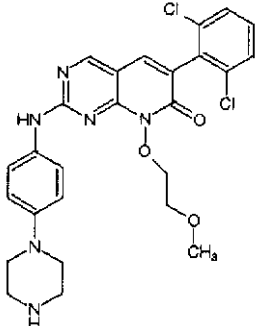
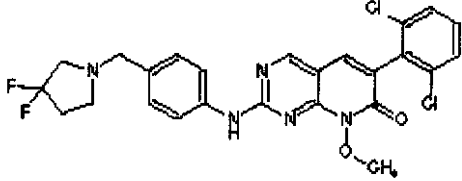
184		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
185		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
186		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-フェニルアミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
187		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 4 1】

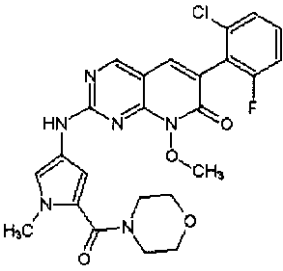
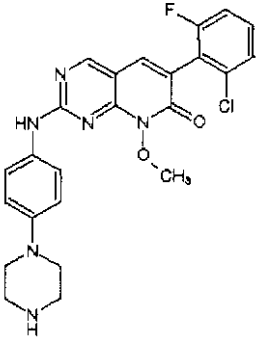
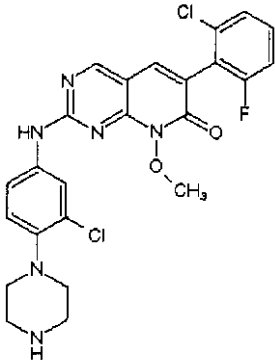
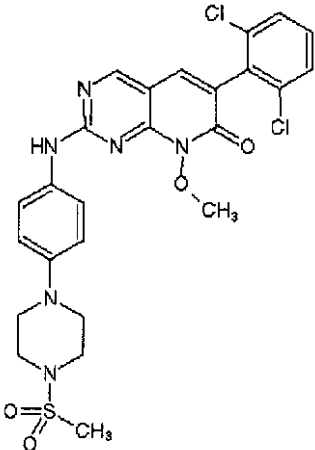
188		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-(2-メトキシ)エチル)ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
189		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
190		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
191		2-(4-ブロモフェニル)アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【 0 3 3 1 】

【表 1 - 4 2】

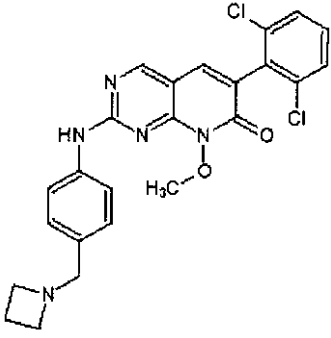
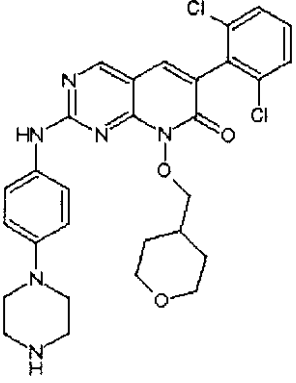
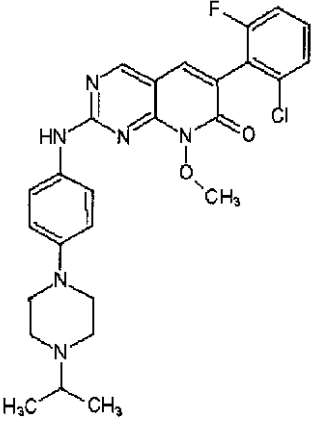
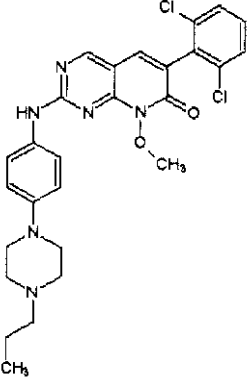
192		2-(4-アセチルフェニル)アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
193		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
194		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
195		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40
196		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(3,3-ジフルオロピロリジノメチル)フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	50

【表 1 - 4 3】

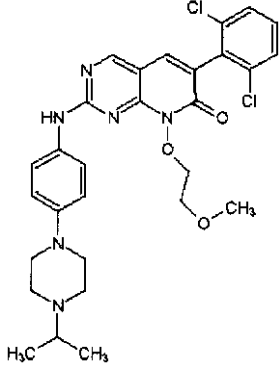
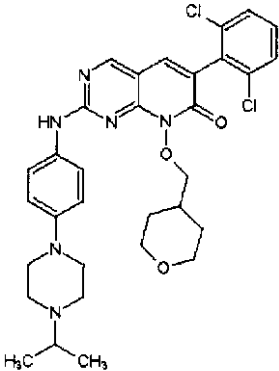
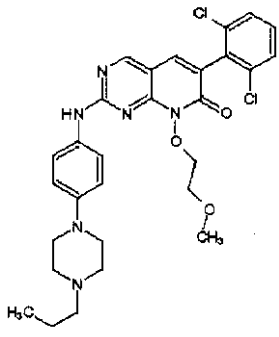
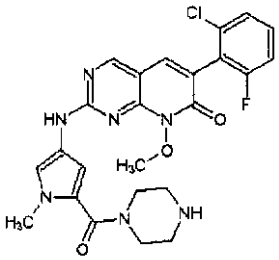
197		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-モルホリノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン	10
198		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン	20
199		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン	30
200		6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルスルホニル)ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン	40

【 0 3 3 3 】

【表 1 - 4 4】

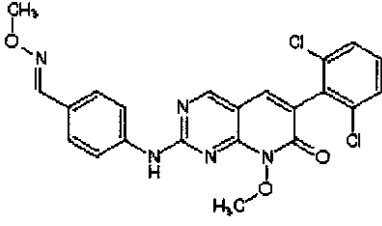
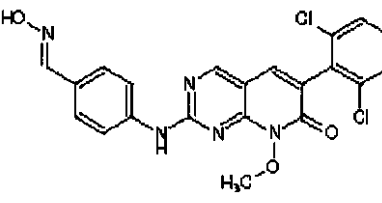
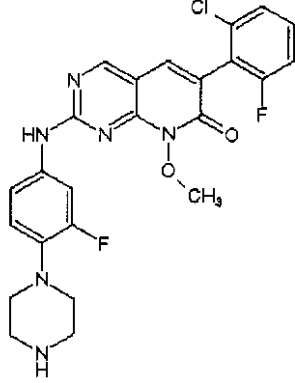
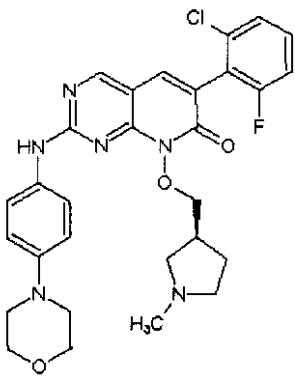
201		2-(4-(1-アザシクロブチル)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
202		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
203		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
204		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 4 5】

205		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
206		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(4-(4-(1-メチルエチル)ピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
207		2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
208		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-ピペラジノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【 0 3 3 5 】

【表 1 - 4 6】

209		2-(4-(メトキシイミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
210		2-(4-(ヒドロキシイミノ)メチルフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
211		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
212		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-(S)-1-メチル-ピロリジン-3-イル)メトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

10

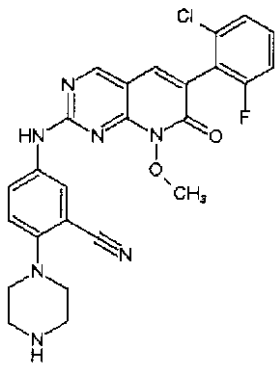
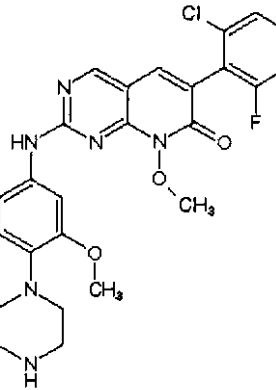
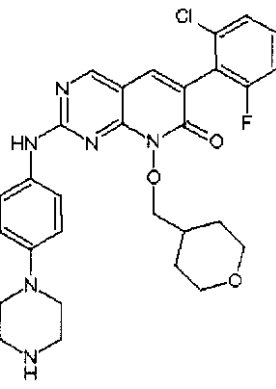
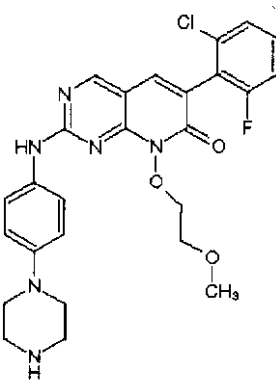
20

30

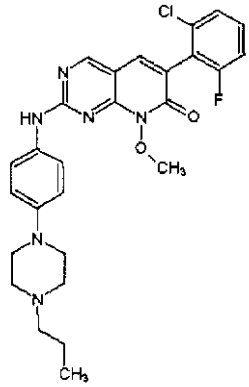
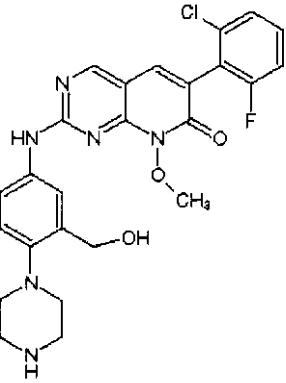
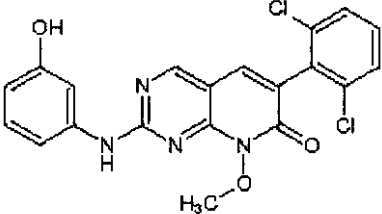
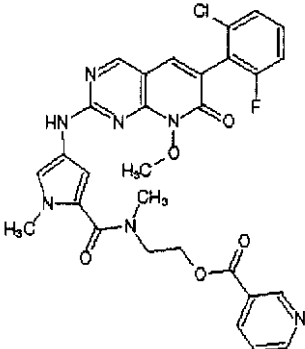
【 0 3 3 6】

40

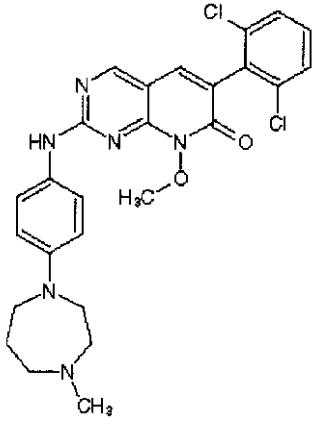
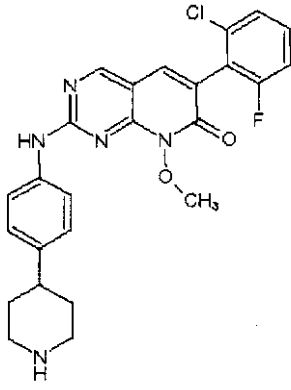
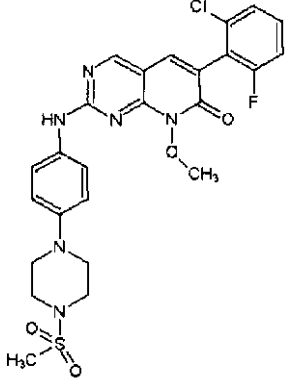
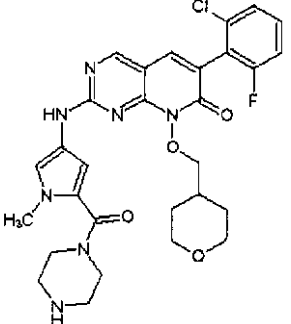
【表 1 - 47】

213		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-シアノ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
214		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
215		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
216		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

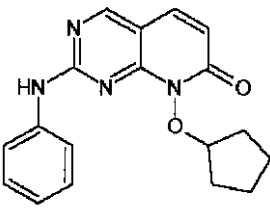
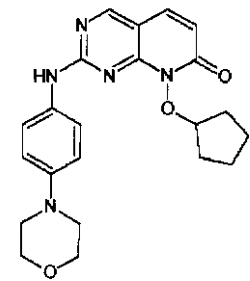
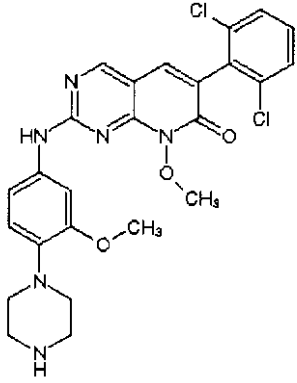
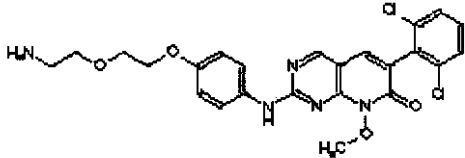
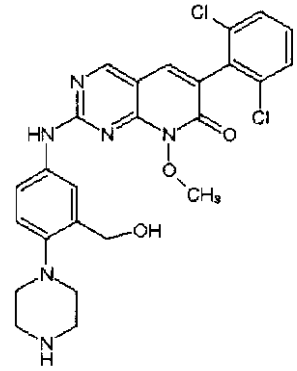
【表 1 - 4 8】

217		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-プロピルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
218		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-ヒドロキシメチル-4-ピペラジノフェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
219		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
220		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-N-(2-(ピリジン-3-イルカルボニルオキシ)エチル-N-メチル-アミノカルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 4 9】

221		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチル-1,4-ジアザシクロヘプテル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
222		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
223		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-2-(4-(4-メチルスルホニルピペラジノ)フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
224		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(5-(ピペラジノカルボニル)-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)オキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

【表 1 - 5 0】

225		8-シクロペンチルオキシ-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
226		8-シクロペンチルオキシ-2-(4-モルホリノフェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
227		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(3-メトキシ-4-ピペラジノ-フェニル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
228		2-(4-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシフェニル)-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
229		6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシメチル-4-ピペラジノ-フェニル)-アミノ-8-メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

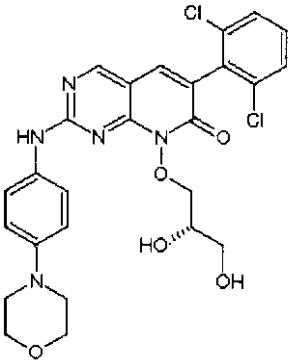
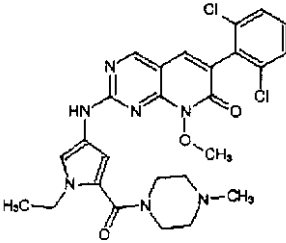
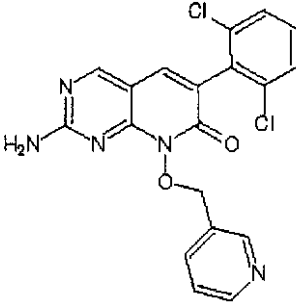
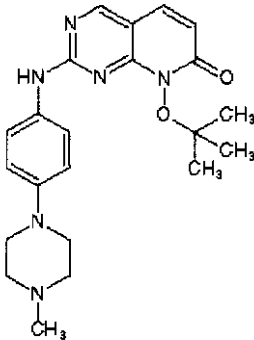
10

20

30

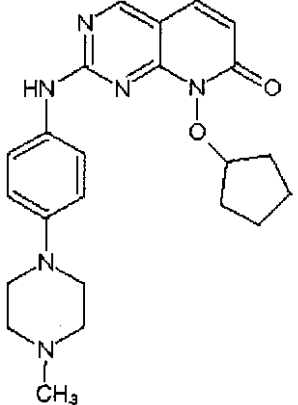
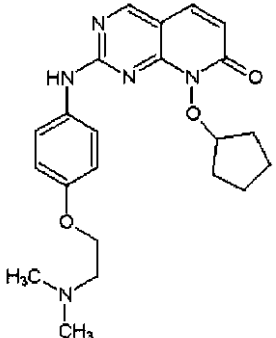
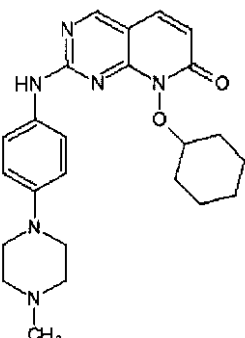
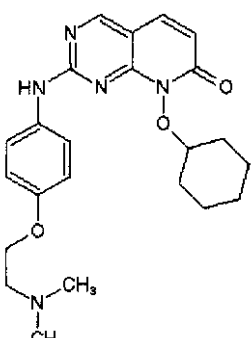
40

【表 1 - 5 1】

230		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-2-(4-モルホリノフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
231		6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メトキシ-2-(5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-メチル-ピロール-3-イル)-アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
232		2-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(ピリド-3-イル)メトキシ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
233		8-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	40

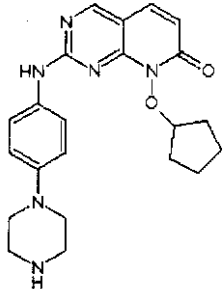
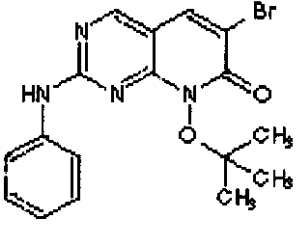
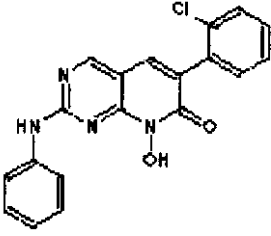
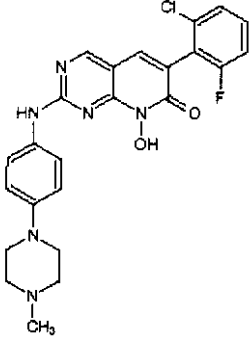
【 0 3 4 1 】

【表 1 - 5 2】

234		8-シクロペンチルオキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
235		8-シクロペンチルオキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン	20
236		8-シクロヘキシルオキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
237		8-シクロヘキシルオキシ-2-(4-(2-ジメ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-7-オン	40

【 0 3 4 2 】

【表 1 - 5 3】

238		8-シクロペンチルオキシ-2-(4-ピペラジノフェニル)アミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	10
239		6-ブロモ-8-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-フェニルアミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	20
240		6-(2-クロロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-フェニルアミノ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30
241		6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-2-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン	30

【 0 3 4 3 】

【表 2 A】

表 2 / 表 3 : 例示化合物の IC₅₀ 値 (第 2 及び 3 列) :

及び腫瘍細胞増殖の阻害 (第 4 列)

化合物番号	生化学 IC ₅₀ [μM] C-Raf	生化学 IC ₅₀ [μM] B-Raf	細胞の IC ₅₀ [・M] HT-29
1	< 0.1	< 0.1	< 1
2	< 0.5	< 0.1	< 1
3	< 0.1	< 0.1	< 1
4	< 0.1	< 0.5	< 1
5	< 0.1	< 0.5	< 1
6	< 0.1	< 0.5	< 1
7	< 0.1	< 1	< 1
8	< 0.1	< 0.1	< 1
9	< 0.1	< 0.5	< 1
10	< 0.1	< 0.1	< 1
11	< 0.1	< 0.1	< 1
12	< 0.1	< 0.5	< 1
13	< 0.1	< 0.1	< 1
14	< 0.1	< 0.1	< 1
15	< 0.1	< 0.1	< 1
16	< 0.5	< 0.5	< 1
17	< 0.1	< 0.1	< 1
18	< 1	< 1	< 10
19	< 0.1	< 0.5	< 1

10

20

30

40

【 0 3 4 4 】

【表 2 B】

20	< 0.1	< 0.5	< 1
21	< 0.1	< 0.5	< 1
22	< 0.1	< 0.5	< 10
23	< 0.1	< 0.5	<10
24	< 0.1	< 0.1	< 1
25	< 0.1	<0.1	< 1
26	< 0.5	< 0.5	< 10
27	< 0.1	> 1	< 10
28	< 0.1	> 10	< 1
29	< 0.1	< 0.5	< 10
30	< 0.1	< 0.1	< 1
31	< 0.1	> 1	< 10
32	< 0.1	> 1	< 10
33	< 0.1	< 0.5	< 10
34	< 0.1	< 1	< 1
35	< 0.5	> 1	< 1
36	< 0.1	> 1	< 10
37	< 0.1	> 1	< 10
38	< 0.1	< 0.1	< 1
39	< 0.1	< 0.5	< 1
40	< 0.1	< 0.1	> 10
41	< 0.1	< 0.5	< 1
42	< 0.5	> 1	< 1
43	< 0.1	< 5	< 10

10

20

30

40

【 0 3 4 5 】

【表 2 C】

44	< 0.1	< 5	> 10
45	< 0.1	< 0.5	< 10
46	< 0.1	< 0.5	< 10
47	< 10	< 10	n. d.
48	< 0.1	< 0.5	>10
49	< 0.1	> 1	< 10
50	< 1	> 1	< 10
51	< 0.1	< 0.1	< 1
52	< 0.1	< 0.1	< 1
53	< 1	< 1	< 1
54	< 0.1	< 0.5	< 10
55	< 0.5	< 0.5	< 1
56	< 0.1	< 0.5	< 1
57	< 0.1	< 1	< 1
58	< 0.5	< 0.5	< 1
59	< 0.1	< 0.5	< 10
60	< 0.5	< 10	< 10
61	> 10	> 10	< 10
62	< 0.1	< 10	< 10
63	< 10	< 10	> 10
64	< 0.5	< 0.5	< 10
65	n. d.	> 10	> 10
66	< 0.1	< 0.1	< 1
67	< 0.1	< 0.1	< 1

10

20

30

40

【 0 3 4 6 】

【表 2 D】

68	< 0.1	< 0.5	< 1
69	< 0.1	< 0.5	< 1
70	< 0.1	< 0.5	< 1
71	< 0.1	< 0.1	< 1
72	< 0.1	n. d.	< 1
73	< 0.1	< 0.1	< 1
74	< 0.5	< 0.1	< 1
75	< 0.1	< 0.1	< 1
76	n. d.	< 0.5	< 1
77	< 0.5	< 0.1	< 1
78	n. d.	< 0.5	< 1
79	n. d.	< 0.5	< 1
80	n. d.	> 1	> 10
81	n. d.	< 0.5	< 1
82	n. d.	< 0.5	< 1
83	n. d.	< 0.5	< 1
84	n. d.	< 0.5	< 1
85	n. d.	< 0.5	< 10
86	n. d.	< 1	< 1
87	n. d.	< 0.5	< 1
88	n. d.	< 0.5	< 10
89	n. d.	< 0.1	< 1
90	n. d.	< 0.5	< 10
91	n. d.	< 0.5	< 1

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】

【表 2 E】

92	n. d.	< 0.1	< 1
93	n. d.	< 0.5	< 1
94	n. d.	< 0.5	< 1
95	n. d.	< 0.5	< 1
96	n. d.	> 1	> 10
97	n. d.	< 0.1	< 1
98	n. d.	< 0.1	< 1
99	n. d.	< 0.5	< 1
100	n. d.	< 0.5	< 1
101	n. d.	< 0.1	< 1
102	n. d.	< 0.5	< 10
103	n. d.	< 0.5	< 1
104	n. d.	< 0.5	< 1
105	n. d.	< 0.5	< 10
106	n. d.	< 0.5	< 1
107	n. d.	< 0.1	< 1
108	n. d.	< 0.5	< 1
109	n. d.	< 0.5	< 10
110	n. d.	< 0.1	< 1
111	n. d.	< 0.1	< 1
112	n. d.	< 0.5	< 1
113	n. d.	< 0.5	< 10
114	n. d.	< 0.1	< 10
115	n. d.	< 0.5	< 1

10

20

30

40

【 0 3 4 8 】

【表 2 F】

116	n. d.	< 0.1	< 1
117	n. d.	< 0.1	< 10
118	n. d.	< 0.1	< 10
119	n. d.	< 0.1	< 1
120	n. d.	< 0.1	< 1
121	n. d.	< 0.1	< 1
122	n. d.	< 0.5	< 1
123	n. d.	> 1	< 10
124	n. d.	< 0.5	< 1
125	n. d.	< 0.1	< 1
126	n. d.	< 0.1	< 1
127	n. d.	< 0.5	< 1
128	n. d.	< 0.1	< 1
129	n. d.	< 0.1	< 1
130	n. d.	< 0.5	> 10
131	n. d.	< 0.1	< 1
132	n. d.	< 0.1	< 1
133	n. d.	> 1	< 10
134	n. d.	< 0.1	< 1
135	n. d.	< 0.5	< 10
136	n. d.	< 0.1	< 1
137	n. d.	< 0.1	< 1
138	n. d.	< 1	< 10
139	n. d.	< 0.1	< 1

10

20

30

40

【表 2 G】

140	n. d.	< 0.5	< 1
141	n. d.	< 0.5	< 1
142	n. d.	< 0.1	< 1
143	n. d.	< 0.1	< 1
144	n. d.	< 0.1	< 10
145	n. d.	< 10	< 10
146	n. d.	< 0.5	< 10
147	n. d.	< 0.5	< 10
148	n. d.	< 0.1	< 1
149	n. d.	< 0.1	< 1
150	n. d.	> 1	< 10
151	n. d.	< 0.5	< 1
152	n. d.	< 0.1	< 1
153	n. d.	< 0.5	< 1
154	n. d.	< 0.5	< 1
155	n. d.	< 0.1	< 1
156	n. d.	< 0.5	< 1
157	n. d.	< 0.1	< 1
158	n. d.	< 0.5	< 1
159	n. d.	< 0.5	< 1
160	n. d.	< 0.1	< 1
161	n. d.	< 0.1	< 1
162	n. d.	> 1	< 1
163	n. d.	< 0.5	< 1

10

20

30

40

【 0 3 5 0 】

【表 2 H】

164	n. d.	> 1	< 1
165	n. d.	< 0.5	< 1
166	n. d.	< 0.5	< 1
167	n. d.	< 0.5	< 1
168	n. d.	< 0.5	< 1
169	n. d.	< 0.5	< 1
170	n. d.	< 0.5	< 1
171	n. d.	< 0.5	< 1
172	n. d.	< 0.5	< 1
173	n. d.	< 0.5	< 1
174	n. d.	< 1	< 1
175	n. d.	< 0.5	< 1
176	n. d.	< 0.5	< 1
177	n. d.	< 0.5	< 1
178	n. d.	< 0.5	< 1
179	n. d.	< 0.1	< 1
180	n. d.	< 0.1	< 1
181	n. d.	< 0.5	< 1
182	n. d.	< 0.5	< 1
183	n. d.	> 1	< 1
184	n. d.	< 0.1	< 1
185	n. d.	< 0.1	< 1
186	n. d.	< 0.5	< 1
187	n. d.	< 0.5	< 1

10

20

30

40

【 0 3 5 1 】

【表 2 I】

188	n. d.	< 0.5	< 1
189	n. d.	< 0.5	< 1
190	n. d.	> 1	< 1
191	n. d.	> 1	< 10
192	n. d.	< 0.5	< 1
193	n. d.	< 0.1	< 1
194	n. d.	< 0.1	< 1
195	n. d.	< 0.5	< 1
196	n. d.	< 0.5	< 1
197	n. d.	< 0.5	< 1
198	n. d.	< 0.1	< 1
199	n. d.	< 0.1	< 1
200	n. d.	< 0.5	< 1
201	n. d.	< 0.5	< 1
202	n. d.	< 0.5	< 1
203	n. d.	< 0.1	< 1
204	n. d.	< 0.1	< 1
205	n. d.	< 0.1	< 1
206	n. d.	< 0.5	< 1
207	n. d.	< 0.5	< 1
208	n. d.	< 0.1	< 1
209	n. d.	< 1	< 1
210	n. d.	< 0.5	< 1
211	n. d.	< 0.1	< 1

10

20

30

40

【 0 3 5 2 】

【表 2 J】

212	n. d.	< 0.1	< 1
213	n. d.	< 0.1	< 1
214	n. d.	< 0.1	< 1
215	n. d.	< 0.1	< 1
216	n. d.	< 0.5	< 1
217	n. d.	< 0.5	< 1
218	n. d.	< 0.1	< 1
219	n. d.	< 0.5	< 10
220	n. d.	< 0.5	< 1
221	n. d.	< 0.1	< 1
222	n. d.	< 0.1	< 1
223	n. d.	< 0.1	< 1
224	n. d.	n. d.	< 1
225	n. d.	> 1	< 10
226	n. d.	> 1	< 10
227	n. d.	n. d.	< 1
228	n. d.	n. d.	n. d.
229	n. d.	n. d.	n. d.
230	n. d.	n. d.	n. d.
231	n. d.	n. d.	n. d.
232	n. d.	< 1	< 10
233	n. d.	> 1	n. d.
234	n. d.	n. d.	n. d.
235	n. d.	n. d.	n. d.

10

20

30

40

【表 2 K】

236	n. d.	n. d.	< 1
237	n. d.	n. d.	n. d.
238	n. d.	n. d.	n. d.
239	n. d.	> 10	> 10
240	n. d.	> 1	< 10
241	> 1	< 0.5	< 1

10

【 0 3 5 4 】

〔等価物〕

当業者は、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態の多くの等価物を認め、または単なる日常的な実験を用いて確認することができるであろう。このような等価物は、以下の請求の範囲によって包含されることが意図される。

【 0 3 5 5 】

上記に引用した参考文献および刊行物の全ては、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/IB2007/054209
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/519 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/062236 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN MARK ROBERT [US]; BOOTH RICHARD JOHN []) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application page 1, lines 3-6 page 4, line 1 - page 6, line 31 claims 1-15	1-52
A	US 5 620 981 A (BLANKLEY CLIFTON J [US] ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) cited in the application column 1, lines 7-11 claims 1-49	1-52
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 5 February 2008		Date of mailing of the international search report 19/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2007/054209

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/70741 A (WARNER LAMBERT CO [US]; BOOTH RICHARD JOHN [US]; DOBRUSIN ELLEN MYRA []) 27 September 2001 (2001-09-27) cited in the application page 1, lines 4-8 page 2, line 20 - page 6, line 18 claims 1-21	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2007/054209**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2007 /054209

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 39-46 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/054209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03062236	A1	31-07-2003	AP 1767 A 31-08-2007
			AT 314370 T 15-01-2006
			BR 0307057 A 26-10-2004
			CA 2473026 A1 31-07-2003
			CN 101001857 A 18-07-2007
			DE 60303009 T2 13-07-2006
			DK 1470124 T3 18-04-2006
			EP 1470124 A1 27-10-2004
			ES 2251677 T3 01-05-2006
			HR 20040660 A2 31-12-2004
			IS 7323 A 16-06-2004
			JP 2005519909 T 07-07-2005
			KR 20060111716 A 27-10-2006
			MA 27166 A1 03-01-2005
			MX PA04005939 A 25-01-2005
			NZ 534069 A 30-03-2007
			OA 12755 A 03-07-2006
			UA 79444 C2 25-06-2007
			UY 27617 A1 29-08-2003
			YU 59804 A 15-12-2006
ZA 200404840 A 27-07-2005			
US 5620981	A	15-04-1997	US 5733914 A 31-03-1998
			ZA 9603486 A 13-11-1996
WO 0170741	A	27-09-2001	AU 3302801 A 03-10-2001
			BG 107161 A 30-06-2003
			BR 0109056 A 03-06-2003
			CA 2401368 A1 27-09-2001
			CN 1422268 A 04-06-2003
			CZ 20022929 A3 12-02-2003
			EE 200200506 A 16-02-2004
			EP 1268476 A1 02-01-2003
			HR 20020798 A2 29-02-2004
			HU 0300136 A2 28-05-2003
			IS 6524 A 23-08-2002
			JP 2003528101 T 24-09-2003
			MA 26881 A1 20-12-2004
			MX PA02008535 A 13-12-2002
			NO 20024235 A 05-11-2002
			NZ 520962 A 26-09-2003
			OA 12227 A 18-03-2004
			PL 358271 A1 09-08-2004
			SK 12472002 A3 01-04-2003
ZA 200207110 A 04-12-2003			

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 31/5377

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

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 クリシュナ・マーティ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01810・アンドーヴァー・ブルーベリー・ヒル・ロード
 ・23

(72)発明者 レベッカ・カソーボン

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02467・チェスナット・ヒル・ゲリー・ロード・71

(72)発明者 アーサー・エフ・クルージ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01773・リンカーン・(番地なし)・ピー・オー・ボックス・6177

(72)発明者 チェイス・スミス

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01543・ルットランド・リンウッド・ドライブ・8

(72)発明者 ヨアキム・ヴォフト

ドイツ・D-81477・ミュンヘン・ミュンシINGER・シュトラッセ・8

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 HH02 HH03 HH06 HH09
 JJ04 KK01 LL07 PP03 PP06 PP07 PP09 PP10 PP12 PP15
 PP16 PP17
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 MA01 MA04 NA14 NA15 ZB26
 ZC20