

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7531595号
(P7531595)

(45)発行日 令和6年8月9日(2024.8.9)

(24)登録日 令和6年8月1日(2024.8.1)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 1 6
A 6 1 K	31/519(2006.01)	C 0 7 D	471/04 C S P
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
請求項の数 14 (全64頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-545902(P2022-545902)	(73)特許権者	304039548
(86)(22)出願日	令和2年7月14日(2020.7.14)		コリア・インスティテュート・オブ・サ
(65)公表番号	特表2023-507669(P2023-507669		イエンス・アンド・テクノロジー
	A)		大韓民国, ソウル 1 3 6 - 7 9 1 , ソ
(43)公表日	令和5年2月24日(2023.2.24)		ンブック・ク, ファランノ 1 4 - ギル 5
(86)国際出願番号	PCT/KR2020/009259	(74)代理人	100108453
(87)国際公開番号	WO2021/145521		弁理士 村山 靖彦
(87)国際公開日	令和3年7月22日(2021.7.22)	(74)代理人	100110364
審査請求日	令和4年7月27日(2022.7.27)		弁理士 実広 信哉
(31)優先権主張番号	10-2020-0005292	(74)代理人	100133400
(32)優先日	令和2年1月15日(2020.1.15)		弁理士 阿部 達彦
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)	(72)発明者	テ・ボ・シム
前置審査			大韓民国・ソウル・0 2 7 9 2・ソンプ
		(72)発明者	ク・グ・ファラン・ロ・1 4 - ギル・5
			チャン・スン・パク
			最終頁に続く

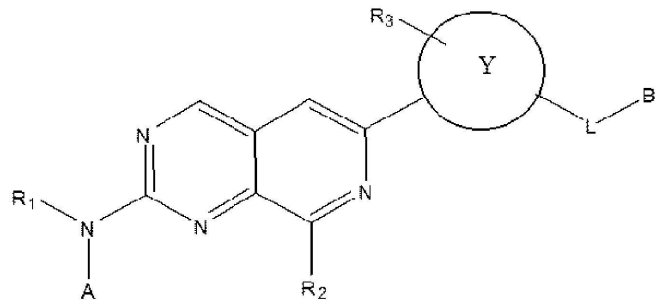
(54)【発明の名称】 ピリド [3 , 4 - D] ピリミジン誘導体およびこれを含む治療用薬学組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 1 で表されるピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物：

【化 1】



化学式 1

前記化学式 1 において、

B は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基；または - C (O) - (C₁ - C₁₃ アルキル) であり；

A は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル

基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基； $-C(O)- (C_1 - C_{13}$ アルキル)；またはAは、 R_1 に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ または SO_2 の少なくとも1種を任意に含むことができ、 $C_1 - C_{13}$ アルキル基、 $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも1種で任意に置換されていてもよい4～7員(membere red)の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R_1 は、水素； $C_1 - C_{13}$ アルキル基； $C_3 - C_{10}$ シクリル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基であるか；または R_1 は、Aに連結された窒素原子と共に、N、O、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ または SO_2 の少なくとも1種を任意に含むことができ、 $C_1 - C_{13}$ アルキル基、 $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも1種で任意に置換されていてもよい4～7員(membere red)の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

10

R_2 は、水素；ハロゲン基； $C_1 - C_6$ アルキル基； $C_1 - C_6$ アルケニル基； $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基；または $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基であり；

R_3 は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基； $C_1 - C_6$ アルキル基； $C_1 - C_6$ アルケニル基； $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基；または $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基であり；

Yは、 $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基；または窒素(N)、酸素(O)および硫黄(S)原子から選択されたヘテロ原子が1～4個含まれた5員～9員のヘテロアリ-ル基であり；

20

Lは、 $-NR_4-$ ； $-NR_4CH_2-$ ； $-NHR_4-$ ； $-NR_4C(O)-$ ； $-C(O)NR_4-$ ； $-NR_4C(O)NR_4-$ ； $-S(O)_2-$ ； $-NR_4S(O)_2-$ ；および $-S(O)_2NR_4-$ ；からなる群より選択され；

R_4 は、水素； $C_1 - C_6$ アルキル基；およびオキサゾ-ル基；からなる群より選択され；

前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_{13}$ アルキル基または $C_3 - C_{10}$ シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基； $C_1 - C_{13}$ アルキル基； $C_1 - C_6$ アルコキシ基；アミド基($-(C=O)NR_5R_6$)； $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基；および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

30

前記 $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基または $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基($-(C=O)R_5R_6$)；ハロゲンまたは $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の $C_1 - C_3$ アルキル基；ハロゲンまたは $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の $C_1 - C_3$ アルコキシ基； $C_6 - C_{10}$ フェノキシ；アミノ基($-NR_5R_6$)；アミド基($-(C=O)NR_5R_6$)； $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

前記 R_5 および R_6 は、水素； $C_1 - C_6$ アルキル基； $C_1 - C_6$ アルケニル基； $C_1 - C_6$ アルキニル基； $C_6 - C_{10}$ アリ-ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基；および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上を含み、

40

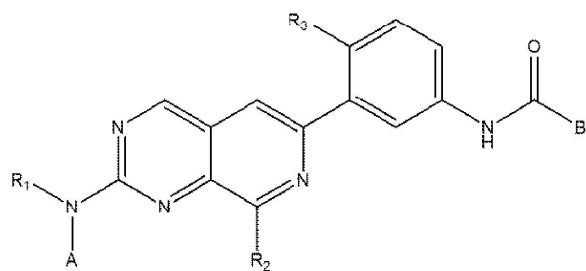
前記 $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ-ル基および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基は、N、O、およびSからなる群より選択された1種以上のヘテロ原子を含む。

【請求項2】

前記化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物は、下記化学式2～9で表される化合物のいずれか1つの化合物である、

請求項1に記載の化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物；

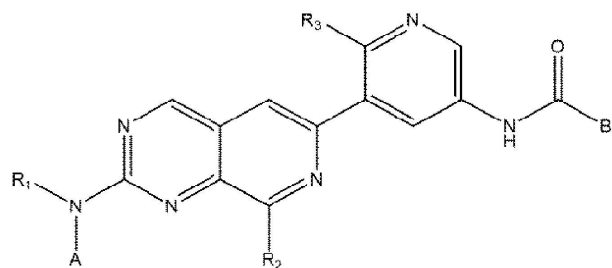
【化 2】



化学式 2

10

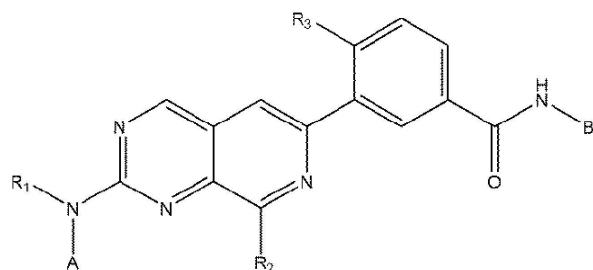
【化 3】



化学式 3

20

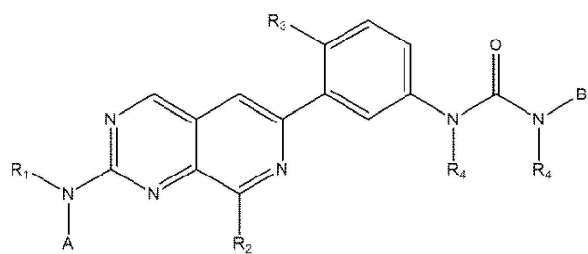
【化 4】



化学式 4

30

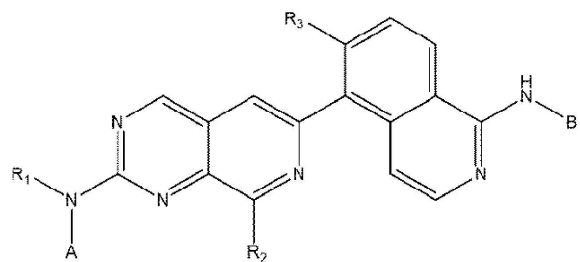
【化 5】



化学式 5

40

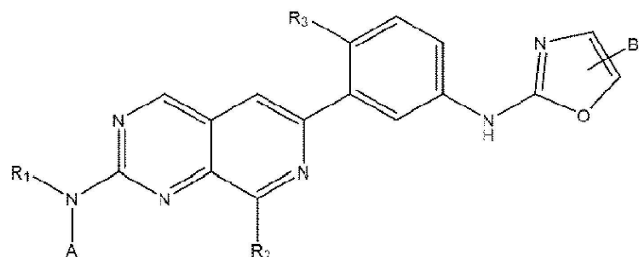
【化 6】



化学式 6

50

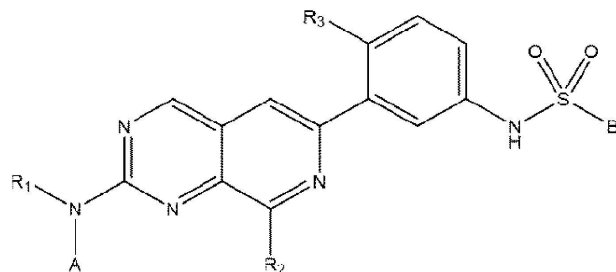
【化 7】



化学式 7

10

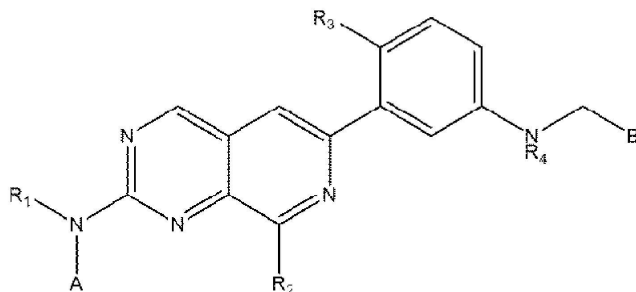
【化 8】



化学式 8

20

【化 9】



化学式 9

30

前記化学式 2 ～ 9 において、

B は、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀シクリル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロシクリル基；または - C (O) - (C₁ - C₁₃アルキル) であり；

A は、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀シクリル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロシクリル基；- C (O) - (C₁ - C₁₃アルキル) ；または A は、R₁ に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または S O₂ の少なくとも 1 種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃アルキル基、C₆ - C₁₀アリ - ル基、C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシル基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ～ 7 員 (m e m b e r e d) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

40

R₁ は、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；C₃ - C₁₀シクリル基；C₃ - C₁₀ヘテロシクリル基であるか；または R₁ は、A に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または S O₂ の少なくとも 1 種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃アルキル基、C₆ - C₁₀アリ - ル基、C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシル基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ～ 7 員 (m e m b e r e d) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R₂ は、水素；ハロゲン基；C₁ - C₆アルキル基；C₁ - C₆アルケニル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；または C₃ - C₁₀ヘテロシクリル基で

50

あり；

R₃は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁-C₆アルキル基；C₁-C₆アルケニル基；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基；またはC₃-C₁₀ヘテロシクリル基であり；

R₄は、水素；またはC₁-C₆アルキル基であり；

前記C₁-C₆アルキル基、C₁-C₁₃アルキル基またはC₃-C₁₀シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁-C₁₃アルキル基；C₁-C₆アルコキシ基；アミド基（-（C=O）NR₅R₆）；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基；およびC₃-C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

10

前記C₆-C₁₀アリ-ル基、C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基またはC₃-C₁₀ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基（-（C=O）R₅R₆）；ハロゲンまたはC₃-C₁₀ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換のC₁-C₃アルキル基；ハロゲンまたはC₃-C₁₀ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換のC₁-C₃アルコキシ基；C₆-C₁₀フェノキシ；アミノ基（-NR₅R₆）；アミド基（-（C=O）NR₅R₆）；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基およびC₃-C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

前記R₅およびR₆は、水素；C₁-C₆アルキル基；C₁-C₆アルケニル基；C₁-C₆アルキニル基；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基；およびC₃-C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上を含み、

20

前記C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基およびC₃-C₁₀ヘテロシクリル基は、N、O、およびSからなる群より選択された1種以上のヘテロ原子を含む。

【請求項3】

Bは、水素；C₁-C₁₃アルキル基；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀シクリル基；またはC₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基であり；

Aは、水素；C₁-C₁₃アルキル基；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀シクリル基；C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基であり；またはAは、R₁に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C=N、C=OまたはSO₂の少なくとも1種を含み、C₁-C₁₃アルキル基、C₆-C₁₀アリ-ル基、C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも1種で任意に置換されていてもよい4～7員（membered）の飽和または不飽和環を形成し；

30

R₁は、水素；C₁-C₁₃アルキル基；またはR₁は、Aに連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C=N、C=OまたはSO₂の少なくとも1種を含み、C₁-C₁₃アルキル基、C₆-C₁₀アリ-ル基、C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも1種で任意に置換されていてもよい4～7員（membered）の飽和または不飽和環を形成し、

R₂およびR₃は、それぞれ水素；ハロゲン基；C₁-C₆アルキル基；またはC₁-C₆アルケニル基であり；

前記C₁-C₆アルキル基、C₁-C₁₃アルキル基またはC₃-C₁₀シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁-C₁₃アルキル基；C₁-C₆アルコキシ基；アミド基（-（C=O）NR₄R₅）；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基；およびC₃-C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

40

前記C₆-C₁₀アリ-ル基、C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基またはC₃-C₁₀ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基（-（C=O）R₅R₆）；ハロゲンまたはC₃-C₁₀ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換のC₁-C₃アルキル基；ハロゲンまたはC₃-C₁₀ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換のC₁-C₃アルコキシ基；C₆-C₁₀フェノキシ；アミノ基（-NR₅R₆）；アミド基（-（C=O）NR₅R₆）；C₆-C₁₀アリ-ル基；C₃-C₁₀ヘテロアリ-ル基およびC₃-C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

50

前記 R₅ および R₆ は、水素；C₁ - C₆ アルキル基；C₁ - C₆ アルケニル基；C₁ - C₆ アルキニル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上を含み、

前記 C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基は、N、O、および S からなる群より選択された 1 種以上のヘテロ原子を含む、

請求項 2 に記載の化学式 1 で表されるピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物。

【請求項 4】

B は、C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；または C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基であり；

10

A は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；または A は、R₁ に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または SO₂ の少なくとも 1 種を含む 4 ~ 7 員 (member ed) の飽和または不飽和環を形成し；

R₁ は、水素；または R₁ は、A に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または SO₂ の少なくとも 1 種を含む 4 ~ 7 員 (member ed) の飽和または不飽和環を形成し；

R₂ は、水素；ハロゲン基；C₁ - C₆ アルキル基；または C₁ - C₆ アルケニル基であり；

R₃ は、C₁ - C₆ アルキル基であり；

20

前記 C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₁₃ アルキル基または C₃ - C₁₀ シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₁ - C₆ アルコキシ基；アミド基 (- (C = O) NR₄R₅)；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

前記 C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基または C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基 (- (C = O) R₅R₆)；ハロゲンまたは C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C₁ - C₃ アルキル基；ハロゲンまたは C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C₁ - C₃ アルコキシ基；C₆ - C₁₀ フェノキシ；アミノ基 (- NR₅R₆)；アミド基 (- (C = O) NR₅R₆)；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

30

前記 R₅ および R₆ は、水素；C₁ - C₆ アルキル基；C₁ - C₆ アルケニル基；C₁ - C₆ アルキニル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上を含み、

前記 C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基は、N、O、および S からなる群より選択された 1 種以上のヘテロ原子を含む、

請求項 2 に記載の化学式 1 で表されるピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物。

【請求項 5】

40

B は、C₁ - C₆ アルキル基；置換もしくは非置換のベンゼン；置換もしくは非置換のヘキサン；置換もしくは非置換のフラン；置換もしくは非置換のチオフェン；置換もしくは非置換のピリジン；置換もしくは非置換のベンゾフラン；置換もしくは非置換のナフタレン；置換もしくは非置換のアントラセン；または置換もしくは非置換のフェナントレンであり；

A は、水素；置換もしくは非置換のピリダジン；置換もしくは非置換のピラジン；置換もしくは非置換のイミダゾ - ル；置換もしくは非置換のピラゾ - ル；置換もしくは非置換のフラン；置換もしくは非置換のピリミジン；置換もしくは非置換のピロ - ル；置換もしくは非置換のピリジン；置換もしくは非置換のシクロプロパン；置換もしくは非置換のシクロブタンであり；置換もしくは非置換のエタン；置換もしくは非置換のブタン；置換も

50

しくは非置換のペンタンであり；またはAは、 R_1 に連結された窒素原子と共に連結されたホルホリノ基であり；

R_1 は、水素；または R_1 は、Aに連結された窒素原子と共に連結されたホルホリノ基であり；

R_2 は、水素；塩素；フッ素；臭素；置換もしくは非置換の $C_1 - C_3$ アルキル基；または置換もしくは非置換の $C_2 - C_4$ アルケニル基であり；

R_3 は、水素；または $C_1 - C_3$ アルキル基；である、

請求項2に記載の化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物。

【請求項6】

前記化合物は、下記の化合物番号1～26からなる群より選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物：

(化合物番号1) N-(3-(8-クロロ-2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号2) N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8-ビニルピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号3) N-(3-(8-エチル-2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号4) N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号5) N-(3-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-8-メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号6) N-(3-(2-(サイクリックプロピルアミノ)-8-メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号7) N-(3-(8-メトキシ-2-ホルホリノピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号8) N-(3-(8-メトキシ-2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号9) N-(3-(8-メトキシ-2-((6-ホルホリノピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号10) N-(3-(8-メトキシ-2-((2-メトキシ-4-ホルホリノフェニル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号11) N-(3-(2-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-8-メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号12) N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(ホルホリンメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(化合物番号13) 3-(4-メチル-1H-イミダゾ-ル-1-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピ

10

20

30

40

50

リミジン - 6 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 14) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - モルホリノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 15) 4 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾ - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 16) 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 17) N - (3 - (2 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 18) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 19) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 20) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (フェニルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 21) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾ - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 22) N - (3 - (2 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾ - ル - 5 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 23) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 24) N - (3 - (2 - ((2, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;
 (化合物番号 25) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド; および
 (化合物番号 26) N - (3 - (2 - ((3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド。

【請求項 7】

前記薬学的に許容可能な塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸から構成された群より選択される無機酸または有機酸の塩である、

請求項 1 に記載の化学式 1 で表されるピリド [3, 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物が有効成分として含まれている、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

前記癌が N R A S 突然変異で誘発されることを特徴とする、請求項 8 に記載の癌の予防、軽減または治療用薬学組成物。

【請求項 10】

前記薬学組成物は、N R A S 突然変異を有する患者に適用される、請求項 8 に記載の癌の予防、軽減または治療用薬学組成物。

【請求項 11】

前記癌は、黒色腫、大腸癌、肺癌、甲状腺癌、多発性骨髄腫および血液癌からなる群より選択される 1 以上である、請求項 8 に記載の癌の予防、軽減または治療用薬学組成物。

【請求項 12】

前記癌は、急性骨髄性白血病 (A M L) である、請求項 8 に記載の癌の予防、軽減または治療用薬学組成物。

【請求項 13】

前記薬学組成物は、N R A S G 1 2 D を保有した患者に投与されることを特徴とする、請求項 8 に記載の癌の予防、軽減または治療用薬学組成物。

【請求項 14】

前記有効成分は、A B L 1、A B L 2 / A R G、A C K 1、A R A F、B L K、B M X / E T K、B R A F、B R K、B T K、c - K i t、c - S r c、C S K、D D R 1、D D R 2、E P H A 1、E P H A 2、E P H A 3、E P H A 4、E P H A 5、E P H A 6、E P H A 7、E P H A 8、E P H B 1、E P H B 2、E P H B 3、E P H B 4、E R B B 2 / H E R 2、E R B B 4 / H E R 4、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G R、F L T 1 / V E G F R 1、F L T 4 / V E G F R 3、F M S、F R K / P T K 5、F Y N、G C K / M A P 4 K 2、H C K、H G K / M A P 4 K 4、J A K 1、J A K 2、K D R / V E G F R 2、K H S / M A P 4 K 5、L C K、L Y N、L Y N B、M E K K 1、M L K 4、M Y L K 3、N E K 5、P 3 8 a / M A P K 1 4、P 3 8 b / M A P K 1 1、P D G F R a、P D G F R b、P E A K 1、R E T、R I P K 2、R I P K 4、S I K 2、S R P K 1、T A O K 3 / J I K、T L K 1、T N K 1、T X K、T Y K 2、Y E S / Y E S 1、Y S K 4 / M A P 3 K 1 9 および Z A K / M L T K のいずれか 1 つ以上のタンパク質キナ - ゼ阻害する、請求項 8 に記載の癌の予防、軽減または治療用薬学組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、タンパク質キナ - ゼ阻害活性を有する新規なピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体、その薬学的に許容可能な塩、その水和物またはその立体異性体から選択された化合物、および前記化合物の製造方法、前記化合物を含む癌の予防、軽減または治療用薬学組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

タンパク質キナ - ゼは、A T P のガンマ - リン酸基をタンパク質のチロシン、セリンおよびスレオニンのヒドロキシグル - プに伝達するリン酸化反応を触媒する酵素であって、細胞の代謝、遺伝子発現、細胞成長、分化および細胞分裂作用を担い、細胞シグナル伝達に重要な役割を果たしている。

【0003】

タンパク質キナ - ゼは、真核生物の遺伝体の約 2 % 程度になり、人間の遺伝体には約 5 1 8 種が存在する。タンパク質キナ - ゼは、チロシンをリン酸化するチロシンタンパク質キナ - ゼとセリン、スレオニンをリン酸化するセリン / スレオニンキナ - ゼに分類される。その約 9 0 種以上はチロシンキナ - ゼであり、受容体チロシンキナ - ゼ (R T K) と、非受容体チロシンキナ - ゼ (N R T K) とに分けられる。受容体チロシンキナ - ゼは、細胞表面に成長因子を収容できるドメインを有しており、細胞質にチロシン残基をリン酸化できる活性部位を有している膜タンパク質である。非受容体チロシンキナ - ゼは、核と細

10

20

30

40

50

胞質に存在する単一チロシンキナ - ゼドメインで、受容体の形状ではないが、シグナルを受けてチロシン残基をリン酸化させる。

【 0 0 0 4 】

タンパク質キナ - ゼは、分子スイッチで細胞内で活性と非活性状態との間の転移が円滑に調節されなければならない。異常に調節されると、細胞内シグナル伝達を過度に活性化させて、統制不能の細胞分裂および増殖を誘導する。また、タンパク質キナ - ゼの遺伝子変異、増幅および過発現による異常な活性化は、多様な腫瘍の発生および進行に関連があり、癌細胞の成長と転移に決定的な役割をする。異常に調節される代表的なタンパク質キナ - ゼとしては、EGFR、VEGFR、PDGFRB、c-KIT、ABL1、SRC、BRAF、FGFR、BTK、SYK、ALK、MET、CDK、MEK、mTOR、JAK、LCK、PLK、RSK、LYN、FMS、TIE2、RET、AKT、MAP、FAK、DDR、FLT3、そしてFESなどがある。特に、受容体チロシンキナ - ゼは、細胞成長に対する外部シグナルと内部反応に対するシグナル伝達経路に主に関与するので、これを抑制して癌細胞成長の抑制および死滅も起こすことができる。

10

【 0 0 0 5 】

このような特徴により、キナ - ゼの活性抑制は抗癌剤開発のための主要ターゲットとして注目されており、多様なキナ - ゼを標的として低分子有機化合物の開発研究が活発に進められている。

【 0 0 0 6 】

キナ - ゼ抑制剤としては、Bcr - AblおよびPDGFRチロシンキナ - ゼ阻害剤であるグリベック (Gleevec (登録商標): imatinib、Novartis)、Her - 2抗体であるハ - セプチン (Herceptin (登録商標): trastuzumab、Genentech)、EGFR阻害剤であるイレッサ (Iressa (登録商標): gefitinib、AstraZeneca)、Raf、VEGFR、KIT、RET、PDGFR - BおよびFLT - 3阻害剤であるネクサ - バル (Nexavar (登録商標): sorafenib、bayer)、BRAF阻害剤であるゼルボラフ (Zelboraf (登録商標): vemurafenib、Roche)、EGFR抗体であるア - ビタックス (Erbix (登録商標): cetuximab、Imclone)、EGFR阻害剤であるタルセバ (Tarceva (登録商標): erlotinib、Genentech/Roche)、そしてKDR阻害剤であるス - テント (Sutent (登録商標): sunitinib、Pfizer) などがあり、これらは、白血病、乳癌、非小細胞性肺癌、肝臓癌、悪性黒色腫、大腸癌などの抗癌治療剤としてFDAの承認を受けて、卓越した治療効果により1次標準療法として広く使用されている。その他にも、様々な化合物が臨床実験中にある。

20

30

【 0 0 0 7 】

一方、急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia、AML) は致命的な血液疾患の一つであって、血液細胞が異常に分化しながら絶えず増殖する疾病である。急性骨髄性白血病 (AML) 患者の16%以上が点突然変異したRAS (small Gタンパク質) タンパク質を有しており、RAS同酵素の中でNRAS突然変異が大部分 (10%以上) を占める。このような理由から、NRAS Gタンパク質は、AMLを治療するための有望な薬物標的として見なされてきた。原癌遺伝子であるRASが突然変異すると、持続的にRASが活性化 (gain-of-function) し、RAS下位の多様なシグナル体系が活性化して癌細胞の成長が加速化される。

40

【 0 0 0 8 】

ここ40年間、RAS点突然変異種またはRAS下位の主要シグナル分子が標的として提案されたが、突然変異RASシグナル体系の複雑性と補償効果によってin vivo実験と臨床実験までつなぐことはできなかった。例えば、RAS下位の主要分子であるMEKを阻害するselumetinib (AZD6244) は、臨床2床でNRAS突然変異遺伝子を有するAML患者3名全員において治療効果を見せなかった。この他、標的を見つけるための試みとして、RNA interferenceスクリーニングによ

50

り K R A S 突然変異と遺伝的に合成致死の関係にあるタンパク質 (T B K 1、S T K 3 3、そして G A T A 2) を究明した。しかし、これも臨床的な治療効果を得ることができなかった。特に、S T K 3 3 の場合、前臨床段階で細胞ベ - スの薬理学的スクリーニング (p h a r m a c o l o g i c s c r e e n i n g) により K R A S 突然変異と合成致死の原理を利用した治療戦略が成立できないことが裏付けられた。また、最近、細胞ベ - スの薬理学的スクリーニングにより R A S 突然変異のシグナル伝達体系を選択的に阻害する化合物 (G N F 7) を確保し、前臨床白血病モデルにおける阻害効果を確認した。前記 G N F 7 化合物の作用機序は、R A S 突然変異の下位で特異的に細胞成長に寄与する G C K と A C K 1 の両キナ - ゼを同時に阻害することである。これは、実際に N R A S 突然変異を有する A M L 患者の細胞サンプルにおいてもその効能を示した。G C K と A C K 1 の両キナ - ゼに対する阻害剤は、N R A S 突然変異で誘発される癌疾患、例えば、黒色腫、大腸癌、甲状腺癌、多様な血液癌の治療に有効であると知られている。

10

【 0 0 0 9 】

一方、国際公開特許 W O 2 0 0 5 - 0 1 1 5 9 7 号 (特許文献 1) には、3 , 4 - ジヒドロピリミド [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 (1 H) - オンを母核構造として有するアミド化合物が開示されており、前記化合物が A b l、B C R - A b l などのキナ - ゼ活性でもたらされる疾患または症状の治療に有効であることが開示されている。しかし、前記特許文献 1 では、B C R - A b l 阻害活性に基づき、アミド化合物を慢性骨髄性白血病 (c h r o n i c M y e l o g e n o u s L e u k e m i a、C M L) 治療剤として有用であることが開示されているに過ぎない。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 0 】

【文献】国際特許出願 W O 2 0 1 5 - 0 1 1 5 9 7

【非特許文献】

【 0 0 1 1 】

【文献】Choi HG, Ren P, Adrian F, et al. A type - II kinase inhibitor capable of inhibiting the T315I “gatekeeper” mutant of Bcr - Abl. J. Med. Chem., 2010; 53(15): 5439 - 5448 .

【文献】Nonami, A.; Sattler, M.; Weisberg, E.; Liu, Q.; Zhang, J.; Patricelli, M. P.; Christie, A. L.; Saur, A. M.; Kohl, N. E.; Kung, A. L.; Yoon, H.; Sim, T.; Gray, N. S.; Griffin, J. D., Identification of novel therapeutic targets in acute leukemias with NRAS mutations using a pharmacologic approach. Blood 2015, 125 (20), 3133 - 43 .

30

【文献】Luo T, Masson K, Jaffe JD, et al. STK33 kinase inhibitor BRD - 8899 has no effect on KRASdependent cancer cell viability. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109(8): 2860 - 2865.

【文献】Jain N, Curran E, Iyengar NM, et al. Phase II study of the oral MEK inhibitor selumetinib in advanced acute myelogenous leukemia: a University of Chicago phase II consortium trial. Clin Cancer Res. 2014; 20(2): 490 - 498.

40

【文献】Johnson, D. B.; Smalley, K. S.; Sosman, J. A., Molecular pathways: targeting NRAS in melanoma and acute myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2014, 20(16), 4186 - 92.

【文献】H Cho, I Shin, E Ju, et al. First SAR Study for Overriding NRAS Mutant Driven Acute Myeloid Leukemia. J. Med. Chem. 2018, 61 (18), 8353 - 8373.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 2 】

そこで、本発明の目的は、タンパク質キナ - ゼの阻害活性を有する新規なピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物を提供することである。

50

【 0 0 1 3 】

また、本発明の他の目的は、新規なピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、薬学的に許容可能なその塩、その水和物、その溶媒和物またはその立体異性体が有効成分として含有される癌疾患の治療、予防および軽減に有用な薬学組成物を提供することである。

【 0 0 1 4 】

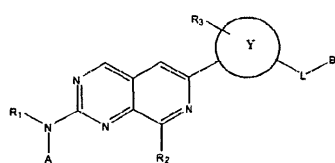
さらに、本発明の他の目的は、新規なピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物またはその異性体が有効成分として含有する N R A S 突然変異で誘発される癌疾患の治療剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

上記の課題を解決するために、本発明は、下記化学式 1 で表されるピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する。

【化 1 】



化学式 1

前記化学式 1 において、

B は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基；または - C (O) - (C₁ - C₁₃ アルキル) であり；

A は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基；- C (O) - (C₁ - C₁₃ アルキル) ；または A は、R₁ に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または S O₂ の少なくとも 1 種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃ アルキル基、C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ~ 7 員 (m e m b e r e d) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R₁ は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基であるか；または R₁ は、A に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または S O₂ の少なくとも 1 種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃ アルキル基、C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ~ 7 員 (m e m b e r e d) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R₂ および R₃ は、それぞれ水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₆ アルキル基；C₁ - C₆ アルケニル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；または C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基であり；

Y は、C₆ - C₁₀ アリ - ル基；または窒素 (N)、酸素 (O) および硫黄 (S) 原子から選択されたヘテロ原子が 1 ~ 4 個含まれた 5 員 ~ 9 員のヘテロアリ - ル基であり；

L は、- N R₄ - ； - N R₄ C H₂ - ； - N H R₄ - ； - N R₄ C (O) - ； - C (O) N R₄ - ； - N R₄ C (O) N R₄ - ； - S (O)₂ - ； - N R₄ S (O)₂ - ；および - S (O)₂ N R₄ - ；からなる群より選択され；

R₄ は、水素；C₁ - C₆ アルキル基；およびオキサゾ - ル基；からなる群より選択され；

前記 C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₁₃ アルキル基または C₃ - C₁₀ シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₁ - C₆ アルコキシ基；ア

ミド基 (- (C = O) N R ₅ R ₆) ; C ₆ - C ₁₀ アリ - ル基 ; C ₃ - C ₁₀ ヘテロアリ - ル基 ; および C ₃ - C ₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

前記 C ₆ - C ₁₀ アリ - ル基、C ₃ - C ₁₀ ヘテロアリ - ル基または C ₃ - C ₁₀ ヘテロシクリル基は、水素 ; ヒドロキシ基 ; ハロゲン基 ; カルボニル基 (- (C = O) R ₅ R ₆) ; ハロゲンまたは C ₃ - C ₁₀ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C ₁ - C ₃ アルキル基 ; ハロゲンまたは C ₃ - C ₁₀ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C ₁ - C ₃ アルコキシ基 ; C ₆ - C ₁₀ フェノキシ ; アミノ基 (- N R ₅ R ₆) ; アミド基 (- (C = O) N R ₅ R ₆) ; C ₆ - C ₁₀ アリ - ル基 ; C ₃ - C ₁₀ ヘテロアリ - ル基および C ₃ - C ₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

10

前記 R ₅ および R ₆ は、水素 ; C ₁ - C ₆ アルキル基 ; C ₁ - C ₆ アルケニル基 ; C ₁ - C ₆ アルキニル基 ; C ₆ - C ₁₀ アリ - ル基 ; C ₃ - C ₁₀ ヘテロアリ - ル基 ; および C ₃ - C ₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上を含み、

前記 C ₃ - C ₁₀ ヘテロアリ - ル基および C ₃ - C ₁₀ ヘテロシクリル基は、N、O、および S からなる群より選択された 1 種以上のヘテロ原子を含む。

【発明の効果】

【0016】

本発明による化合物は、A B L 1、A B L 2 / A R G、A C K 1、A R A F、B L K、B M X / E T K、B R A F、B R K、B T K、c - K i t、c - S r c、C S K、D D R 1、D D R 2、E P H A 1、E P H A 2、E P H A 3、E P H A 4、E P H A 5、E P H A 6、E P H A 7、E P H A 8、E P H B 1、E P H B 2、E P H B 3、E P H B 4、E R B B 2 / H E R 2、E R B B 4 / H E R 4、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G R、F L T 1 / V E G F R 1、F L T 4 / V E G F R 3、F M S、F R K / P T K 5、F Y N、G C K / M A P 4 K 2、H C K、H G K / M A P 4 K 4、J A K 1、J A K 2、K D R / V E G F R 2、K H S / M A P 4 K 5、L C K、L Y N、L Y N B、M E K K 1、M L K 4、M Y L K 3、N E K 5、P 3 8 a / M A P K 1 4、P 3 8 b / M A P K 1 1、P D G F R a、P D G F R b、P E A K 1、R E T、R I P K 2、R I P K 4、S I K 2、S R P K 1、T A O K 3 / J I K、T L K 1、T N K 1、T X K、T Y K 2、Y E S / Y E S 1、Y S K 4 / M A P 3 K 1 9、Z A K / M L T K など、タンパク質キナ - ゼの活性を阻害する能力に優れている。したがって、異常な細胞成長で誘発される癌疾患の治療、予防および軽減を目的として使用できる。

20

30

【0017】

本発明による化合物、その薬学的に許容可能な塩、または水和物およびこれを有効成分として含む癌の予防または治療用薬学組成物は、低い細胞毒性を示しかつ、癌細胞に対して選択的に高い抑制活性および抗増殖効果を示すので、癌の予防または治療に有用に使用できる。

【0018】

本発明による化合物の処置によって治療、予防および軽減できる癌疾患は、胃癌、肺癌、肝臓癌、大腸癌、小腸癌、膵臓癌、脳癌、骨癌、黒色腫、乳癌、硬化性腺症、子宮癌、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、腎臓癌、肉腫、前立腺癌、尿道癌、膀胱癌、血液癌 (白血病、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群を含む)、リンパ腫 (ホジキン病、非ホジキンリンパ腫を含む)、乾癬、または線維腺腫などが含まれる。

40

【0019】

特に、本発明による化合物は、G C K と A C K 1 の両キナ - ゼに対する抑制活性に優れているので、N R A S 突然変異で誘発される癌疾患、例えば、黒色腫、大腸癌、甲状腺癌、急性骨髄性白血病 (A M L) の治療に有効である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

他に明示されない限り、本明細書で使用された成分、反応条件、成分の含有量を表現するすべての数字、値および / または表現は、かかる数字が本質的に異なるものの中にかか

50

る値を得るのに発生する測定が多様な不確実性が反映された近似値であるので、すべての場合、「約」という用語によって修飾されることが理解されなければならない。また、本記載において、数値範囲が開示される場合、このような範囲は連続的であり、他に指摘されない限り、かかる範囲の最小値から最大値が含まれた前記最大値までのすべての値を含む。さらに、このような範囲が整数を指す場合、他に指摘されない限り、最小値から最大値が含まれた前記最大値までを含むすべての整数が含まれる。

【 0 0 2 1 】

本明細書において、範囲が変数に対して記載される場合、前記変数は、前記範囲の記載された終了点を含む記載範囲内のすべての値を含むことが理解されるであろう。例えば、「 5 ～ 1 0 」の範囲は、5、6、7、8、9、および 1 0 の値だけでなく、6 ～ 1 0、7 ～ 1 0、6 ～ 9、7 ～ 9 などの任意の下位範囲を含み、5 . 5、6 . 5、7 . 5、5 . 5 ～ 8 . 5 および 6 . 5 ～ 9 などといった記載範囲の範囲に妥当な整数間の任意の値も含むことが理解されるであろう。また、例えば、「 1 0 % ～ 3 0 % 」の範囲は、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 % などの値と 3 0 % までを含むすべての整数だけでなく、1 0 % ～ 1 5 %、1 2 % ～ 1 8 %、2 0 % ～ 3 0 % などの任意の下位範囲を含み、1 0 . 5 %、1 5 . 5 %、2 5 . 5 % などのような記載範囲の範囲内の妥当な整数間の任意の値も含むことが理解されるであろう。

【 0 0 2 2 】

以下、本発明について詳しく説明する。

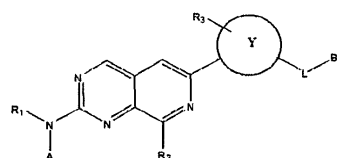
【 0 0 2 3 】

本発明者らは、上記の問題点を解決するために研究を継続した結果、癌細胞に対する優れた阻害活性を示す抗癌化合物、特に、選択的なキナ - ゼ活性抑制剤として癌の予防または治療に有用なピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体、またはその製造方法およびこれを有効成分として含む癌の予防または治療用薬学組成物を開発した。

【 0 0 2 4 】

本発明の一側面は、下記化学式 1 で表されるピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する：

【 化 2 】



化学式 1

前記化学式 1 において、

B は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基；または - C (O) - (C₁ - C₁₃ アルキル) であり；

A は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基；- C (O) - (C₁ - C₁₃ アルキル) ；または A は、R₁ に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または S O₂ の少なくとも 1 種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃ アルキル基、C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシル基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ～ 7 員 (m e m b e r e d) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R₁ は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基であるか；または R₁ は、A に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C

= N、C = OまたはSO₂の少なくとも1種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃アルキル基、C₆ - C₁₀アリ - ル基、C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも1種で任意に置換されていてもよい4 ~ 7員 (membered) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R₂およびR₃は、それぞれ水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₆アルキル基；C₁ - C₆アルケニル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；またはC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基であり；

Yは、C₆ - C₁₀アリ - ル基；または窒素 (N)、酸素 (O) および硫黄 (S) 原子から選択されたヘテロ原子が1 ~ 4個含まれた5員 ~ 9員のヘテロアリ - ル基であり；

Lは、- NR₄ - ； - NR₄CH₂ - ； - NHR₄ - ； - NR₄C(O) - ； - C(O)NR₄ - ； - NR₄C(O)NR₄ - ； - S(O)₂ - ； - NR₄S(O)₂ - ；および - S(O)₂NR₄ - ；からなる群より選択され；

R₄は、水素；C₁ - C₆アルキル基；およびオキサゾ - ル基；からなる群より選択され；

前記C₁ - C₆アルキル基、C₁ - C₁₃アルキル基またはC₃ - C₁₀シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₁₃アルキル基；C₁ - C₆アルコキシ基；アミド基 (- (C = O)NR₅R₆) ；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；およびC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

前記C₆ - C₁₀アリ - ル基、C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基またはC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基 (- (C = O)R₅R₆) ；ハロゲンまたはC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換のC₁ - C₃アルキル基；ハロゲンまたはC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換のC₁ - C₃アルコキシ基；C₆ - C₁₀フェノキシ；アミノ基 (- NR₅R₆) ；アミド基 (- (C = O)NR₅R₆) ；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基およびC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

前記R₅およびR₆は、水素；C₁ - C₆アルキル基；C₁ - C₆アルケニル基；C₁ - C₆アルキニル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；およびC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上を含み、

前記C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基およびC₃ - C₁₀ヘテロシクリル基は、N、O、およびSからなる群より選択された1種以上のヘテロ原子を含む。

【0025】

本発明の一側面において、Bは、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀シクリル基；またはC₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基であり；

Aは、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀シクリル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基であり；またはAは、R₁に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = OまたはSO₂の少なくとも1種を含み、C₁ - C₁₃アルキル基、C₆ - C₁₀アリ - ル基、C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも1種で任意に置換されていてもよい4 ~ 7員 (membered) の飽和または不飽和環を形成し；

R₁は、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；またはR₁は、Aに連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = OまたはSO₂の少なくとも1種を含み、C₁ - C₁₃アルキル基、C₆ - C₁₀アリ - ル基、C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも1種で任意に置換されていてもよい4 ~ 7員 (membered) の飽和または不飽和環を形成し、

R₂およびR₃は、それぞれ水素；ハロゲン基；C₁ - C₆アルキル基；またはC₁ - C₆アルケニル基であり；

前記C₁ - C₆アルキル基、C₁ - C₁₃アルキル基またはC₃ - C₁₀シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₁₃アルキル基；C₁ - C₆アルコキシ基；アミド基 (- (C = O)NR₄R₅) ；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ -

ル基；および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

前記 $C_6 - C_{10}$ アリ - ル基、 $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ - ル基または $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基 ($-(C=O)R_4R_5$)；ハロゲンまたは $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の $C_1 - C_3$ アルキル基；ハロゲンまたは $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の $C_1 - C_3$ アルコキシ基； $C_6 - C_{10}$ フェノキシ；アミノ基 ($-NR_4R_5$)；アミド基 ($-(C=O)NR_4R_5$)； $C_6 - C_{10}$ アリ - ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ - ル基および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

前記 R_4 および R_5 は、水素； $C_1 - C_6$ アルキル基； $C_1 - C_6$ アルケニル基； $C_1 - C_6$ アルキニル基； $C_6 - C_{10}$ アリ - ル基； $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ - ル基；および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上を含み、

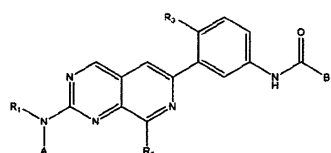
前記 $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリ - ル基および $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル基は、N、O、および S からなる群より選択された 1 種以上のヘテロ原子を含む、

化学式 1 で表されるピリド [3, 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する。

【0026】

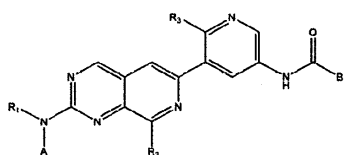
本発明の一側面において、前記化学式 1 で表されるピリド [3, 4 - d] ピリミジン誘導体化合物は、下記化学式 2 ~ 9 で表される化合物のいずれか 1 つの化合物である、化学式 1 で表されるピリド [3, 4 - d] ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する：

【化 3】



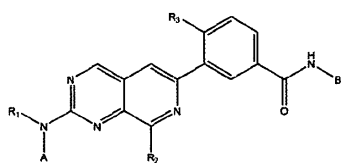
化学式 2

【化 4】



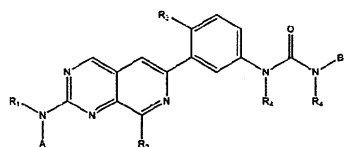
化学式 3

【化 5】



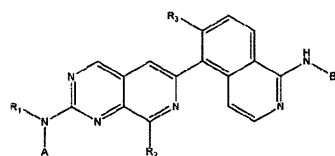
化学式 4

【化 6】



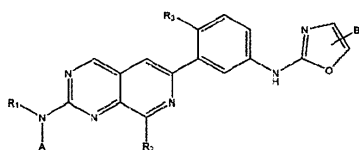
化学式 5

【化 7】



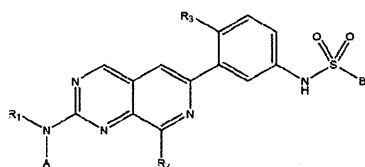
化学式 6

【化 8】



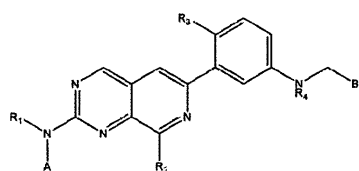
化学式 7

【化 9】



化学式 8

【化 10】



化学式 9

前記化学式 2 ～ 9 において、

B は、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀シクリル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロシクリル基；または - C (O) - (C₁ - C₁₃アルキル) であり；

A は、水素；C₁ - C₁₃アルキル基；C₆ - C₁₀アリ - ル基；C₃ - C₁₀シクリル基；C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基；C₃ - C₁₀ヘテロシクリル基；- C (O) - (C₁ - C₁₃アルキル) ；または A は、R₁ に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または SO₂ の少なくとも 1 種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃アルキル基、C₆ - C₁₀アリ - ル基、C₃ - C₁₀ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシル基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ～ 7 員 (m e m b e

10

20

30

40

50

red) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R₁ は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基であるか；または R₁ は、A に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または SO₂ の少なくとも 1 種を任意に含むことができ、C₁ - C₁₃ アルキル基、C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ~ 7 員 (membered) の飽和、不飽和または芳香族環を形成し；

R₂ および R₃ は、それぞれ水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₆ アルキル基；C₁ - C₆ アルケニル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；または C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基であり；

R₄ は、水素；または C₁ - C₆ アルキル基であり；

前記 C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₁₃ アルキル基または C₃ - C₁₀ シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₁ - C₆ アルコキシ基；アミド基 (- (C = O) NR₅R₆)；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

前記 C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基または C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基 (- (C = O) R₅R₆)；ハロゲンまたは C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C₁ - C₃ アルキル基；ハロゲンまたは C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C₁ - C₃ アルコキシ基；C₆ - C₁₀ フェノキシ；アミノ基 (- NR₅R₆)；アミド基 (- (C = O) NR₅R₆)；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

前記 R₅ および R₆ は、水素；C₁ - C₆ アルキル基；C₁ - C₆ アルケニル基；C₁ - C₆ アルキニル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上を含み、

前記 C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基は、N、O、および S からなる群より選択された 1 種以上のヘテロ原子を含む。

【0027】

本発明の一側面において、B は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；または C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基であり；

A は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ シクリル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基であり；または A は、R₁ に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または SO₂ の少なくとも 1 種を含み、C₁ - C₁₃ アルキル基、C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ~ 7 員 (membered) の飽和または不飽和環を形成し；

R₁ は、水素；C₁ - C₁₃ アルキル基；または R₁ は、A に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、C = N、C = O または SO₂ の少なくとも 1 種を含み、C₁ - C₁₃ アルキル基、C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基、ヒドロキシ基、ハライド基およびシアノ基の少なくとも 1 種で任意に置換されていてもよい 4 ~ 7 員 (membered) の飽和または不飽和環を形成し、

R₂ および R₃ は、それぞれ水素；ハロゲン基；C₁ - C₆ アルキル基；または C₁ - C₆ アルケニル基であり；

前記 C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₁₃ アルキル基または C₃ - C₁₀ シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；C₁ - C₁₃ アルキル基；C₁ - C₆ アルコキシ基；アミド基 (- (C = O) NR₄R₅)；C₆ - C₁₀ アリ - ル基；C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基；および C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル基からなる群より選択される 1 以上の置換基を含み、

前記 C₆ - C₁₀ アリ - ル基、C₃ - C₁₀ ヘテロアリ - ル基または C₃ - C₁₀ ヘテロ

シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基（ $-(C=O)R_5R_6$ ）；ハロゲンまたは C_3-C_{10} ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C_1-C_3 アルキル基；ハロゲンまたは C_3-C_{10} ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C_1-C_3 アルコキシ基； C_6-C_{10} フェノキシ；アミノ基（ $-NR_5R_6$ ）；アミド基（ $-(C=O)NR_5R_6$ ）； C_6-C_{10} アリ-ル基； C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基および C_3-C_{10} ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

前記 R_5 および R_6 は、水素； C_1-C_6 アルキル基； C_1-C_6 アルケニル基； C_1-C_6 アルキニル基； C_6-C_{10} アリ-ル基； C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基；および C_3-C_{10} ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上を含み、

前記 C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基および C_3-C_{10} ヘテロシクリル基は、N、O、およびSからなる群より選択された1種以上のヘテロ原子を含む、

10

化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する。

【0028】

本発明の一側面において、Bは、 C_6-C_{10} アリ-ル基； C_3-C_{10} シクリル基；または C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基であり；

Aは、水素； C_1-C_{13} アルキル基； C_6-C_{10} アリ-ル基； C_3-C_{10} シクリル基； C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基；またはAは、 R_1 に連結された窒素原子と共に、N、O、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ または SO_2 の少なくとも1種を含む4～7員（membered）の飽和または不飽和環を形成し；

20

R_1 は、水素；または R_1 は、Aに連結された窒素原子と共に、N、O、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ または SO_2 の少なくとも1種を含む4～7員（membered）の飽和または不飽和環を形成し；

R_2 は、水素；ハロゲン基； C_1-C_6 アルキル基；または C_1-C_6 アルケニル基であり；

R_3 は、 C_1-C_6 アルキル基であり；

前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_{13} アルキル基または C_3-C_{10} シクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基； C_1-C_{13} アルキル基； C_1-C_6 アルコキシ基；アミド基（ $-(C=O)NR_4R_5$ ）； C_6-C_{10} アリ-ル基； C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基；および C_3-C_{10} ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

30

前記 C_6-C_{10} アリ-ル基、 C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基または C_3-C_{10} ヘテロシクリル基は、水素；ヒドロキシ基；ハロゲン基；カルボニル基（ $-(C=O)R_5R_6$ ）；ハロゲンまたは C_3-C_{10} ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C_1-C_3 アルキル基；ハロゲンまたは C_3-C_{10} ヘテロシクリル基で置換もしくは非置換の C_1-C_3 アルコキシ基； C_6-C_{10} フェノキシ；アミノ基（ $-NR_5R_6$ ）；アミド基（ $-(C=O)NR_5R_6$ ）； C_6-C_{10} アリ-ル基； C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基および C_3-C_{10} ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上の置換基を含み、

前記 R_5 および R_6 は、水素； C_1-C_6 アルキル基； C_1-C_6 アルケニル基； C_1-C_6 アルキニル基； C_6-C_{10} アリ-ル基； C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基；および C_3-C_{10} ヘテロシクリル基からなる群より選択される1以上を含み、

40

前記 C_3-C_{10} ヘテロアリ-ル基および C_3-C_{10} ヘテロシクリル基は、N、O、およびSからなる群より選択された1種以上のヘテロ原子を含む、

化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する。

【0029】

本発明の一側面において、Bは、 C_1-C_6 アルキル基；置換もしくは非置換のベンゼン；置換もしくは非置換のヘキサン；置換もしくは非置換のフラン；置換もしくは非置換のチオフェン；置換もしくは非置換のピリジン；置換もしくは非置換のベンゾフラン；置換もしくは非置換のナフタレン；置換もしくは非置換のアントラセン；または置換もしくは

50

は非置換のフェナントレンであり；

Aは、水素；置換もしくは非置換のピリダジン；置換もしくは非置換のピラジン；置換もしくは非置換のイミダゾール；置換もしくは非置換のピラゾール；置換もしくは非置換のフラン；置換もしくは非置換のピリミジン；置換もしくは非置換のピロール；置換もしくは非置換のビリジン；置換もしくは非置換のシクロプロパン；置換もしくは非置換のシクロブタンであり；置換もしくは非置換のエタン；置換もしくは非置換のブタン；置換もしくは非置換のペンタンであり；またはAは、R₁に連結された窒素原子と共に連結されたモルホリノ基であり；

R₁は、水素；またはR₁は、Aに連結された窒素原子と共に連結されたモルホリノ基であり；

R₂は、水素；塩素；フッ素；臭素；置換もしくは非置換のC₁ - C₃アルキル基；または置換もしくは非置換のC₂ - C₄アルケニル基であり；

R₃は、水素；またはC₁ - C₃アルキル基；である、

化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する。

【0030】

本発明の一側面において、前記化合物は、下記の化合物番号1～26からなる群より選択されることを特徴とする、化学式1で表されるピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物およびその立体異性体から選択された化合物を提供する；

(化合物番号1) N - (3 - (8 - クロロ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号2) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - ビニルピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号3) N - (3 - (8 - エチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号4) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号5) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 8 - メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号6) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - 8 - メトキシピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号7) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - モルホリノピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号8) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号9) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(化合物番号10) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリド[3, 4-d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

10

20

30

40

50

(化合物番号 11) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 12) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 4 - (モルホリンメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 13) 3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾ - ル - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 14) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - モルホリノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

10

(化合物番号 15) 4 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾ - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 16) 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 17) N - (3 - (2 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

20

(化合物番号 18) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 19) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 20) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (フェニルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 21) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾ - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

30

(化合物番号 22) N - (3 - (2 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾ - ル - 5 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 23) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(化合物番号 24) N - (3 - (2 - ((2, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

40

(化合物番号 25) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド; および

(化合物番号 26) N - (3 - (2 - ((3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド。

【0031】

本発明において、置換基に関する定義において、用語「アルキル」は、脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。アルキルは、アルケニルやアルキニル部位を含まない「飽和アルキル (saturated alkyl)」であるか、少なくとも 1 つのアルケニルまたは

50

アルキニル部位を含む「不飽和アルキル (unsaturated alkyl)」であってもよい。「アルケニル (alkenyl)」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含むグル - プを意味し、「アルキニル (alkynyl)」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含むグル - プを意味する。アルキルは、単独でまたは組み合わせて使用される場合に、それぞれ環状、分枝状または直鎖状であってもよい。

【0032】

用語「アリ - ル」は、単独でまたは他のラジカルと組み合わせて、芳香族、飽和または不飽和であり得る第2の5または6員性カルボサイクリック基と追加的に融合してもよい、炭素原子6個を含むカルボサイクリック芳香族単環式基を意味する。アリ - ルの例としては、フェニル、インダニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、テトラヒドロナフチルなど

10

を含むことができるが、これらに限定されない。アリ - ルは、芳香族環上の適正位置において他の基に連結可能である。

【0033】

用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して他の基に連結されたアルキル基（すなわち、- O - アルキル）を意味する。アルコキシ基は、置換されないか、1つ以上の適切な置換基で置換されていてもよい。アルコキシ基の例としては、(C1 - C6) アルコキシ基、例えば、- O - メチル、- O - エチル、- O - プロピル、- O - イソプロピル、- O - 2 - メチル - 1 - プロピル、- O - 2 - メチル - 2 - プロピル、- O - 2 - メチル - 1 - ブチル、- O - 3 - メチル - 1 - ブチル、- O - 2 - メチル - 3 - ブチル、- O - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、- O - 2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - O - メチル - 1 - ペンチル、- O - 4 - メチル - 1 - ペンチル、- O - 2 - メチル - 2 - ペンチル、- O - 3 - メチル - 2 - ペンチル、- O - 4 - メチル - 2 - ペンチル、- O - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、- O - 3, 3 - ジメチル - ブチル、- O - 2 - エチル - 1 - ブチル、- O - ブチル、- O - イソブチル、- O - t - ブチル、- O - ペンチル、- O - イソペンチル、- O - ネオペンチルおよび - O - ヘキシルを含むが、これに限定されない。

20

【0034】

用語「フェノキシ」は、酸素原子を介して他の基に連結されたフェニル基（すなわち、- O - アリ - ル）を意味する。フェノキシ基は、置換されないか、1つ以上のハロゲン；アルキル基；アリ - ル基およびヘテロアリ - ル基で置換されていてもよいが、これに限定されない。

30

【0035】

用語「アミノ基」は、窒素原子を介して他の基に連結されたアルキル基（すなわち、- NH - または - N - アルキル）を意味する。アミノ基は、置換されないか、1つ以上の適切な置換基で置換されていてもよい。アルコキシ基の例としては、アミノ基の例としては、(C1 - C6) アミノ基、例えば、- NH - メチル、- NH - エチル、- NH - プロピル、- NH - イソプロピル、- NH - 2 - メチル - 1 - プロピル、- NH - 2 - メチル - 2 - プロピル、- NH - 2 - メチル - 1 - ブチル、- NH - 3 - メチル - 1 - ブチル、- NH - 2 - メチル - 3 - ブチル、- NH - 2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、- NH - 2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - NH - メチル - 1 - ペンチル、- NH - 4 - メチル - 1 - ペンチル、- NH - 2 - メチル - 2 - ペンチル、- NH - 3 - メチル - 2 - ペンチル、- NH - 4 - メチル - 2 - ペンチル、- NH - 2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、- NH - 3, 3 - ジメチル - ブチル、- NH - 2 - エチル - 1 - ブチル、- NH - ブチル、- NH - イソブチル、- NH - t - ブチル、- NH - ペンチル、- NH - イソペンチル、- NH - ネオペンチル、- NH - ヘキシル、- N, N - ジメチル、- N - メチル - N - エチル、- N - メチル - N - プロピル、- N - メチル - イソプロピル、- N - メチル - N - ブチル、- N - メチル - N - イソブチル、- N - メチル - N - ペンチル、- N - メチル - N - イソペンチル、N - メチル - N - ヘキシル、N - メチル - N - イソヘキシル、- N, N - ジエチル、- N - エチル - N - プロピル、- N - エチル - N - イソプロピル、- N - エチル - N - ブチル、- N - エチル - N - イソブチル、- N - エチル - N - ペンチル、- N - エチル - N - イソペンチル、- N - エチル - N - ヘキシル、- N - エチル - N - イソヘキシル

40

50

、 - N , N - ジブロピル、 - N - ブロピル - N - イソブロピル、 - N - ブロピル - N - ブチル、 - N - ブロピル - N - イソブチル、 - N - ブロピル - N - ペンチル、 - N - ブロピル - N - イソペンチル、 - N - ブロピル - N - ヘキシル、 - N - ブロピル - N - イソヘキシル、 - N , N - ジブチル、 - N - ブチル - N - イソブチル、 - N - ブチル - N - ペンチル、 - N - ブチル - N - イソペンチル、 - N - ブチル - N - ヘキシル、 - N - ブチル - N - イソヘキシル、 - N , N - ジペンチル、 - N - ペンチル - N - ヘキシル、 - N - ペンチル - N - イソヘキシル、 - N , N - ジヘキシルを含むが、これに限定されない。

【 0 0 3 6 】

用語「ハロゲン基」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【 0 0 3 7 】

用語「ヘテロシクリル基」は、他に言及がなければ、N、O、およびSから構成された群より選択された1種以上のヘテロ原子を含むヘテロ芳香族化合物を意味する。好ましくは、前記ヘテロシクリル基は、ピロリジン、フラン基、モルホリン基、ピペラジンおよびピペリジン基を含むことができ、さらに好ましくは、ピロリジン基、ピペリジン基、ピペラジン基、およびモルホリン基を含むことができるが、これに限定されない。

【 0 0 3 8 】

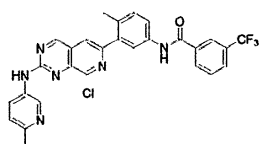
用語「ヘテロアリ - ル基」は、他に言及がなければ、N、O、およびSから構成された群より選択された1種以上のヘテロ原子を含むヘテロ芳香族化合物を意味する。好ましくは、前記ヘテロアリ - ル基は、ピリジン基、ピラジン基、ピリミジン基、ピリダジン基、ピラゾ - ル基、イミダゾ - ル基、トリアゾ - ル基、インド - ル基、オキサジアゾ - ル基、チアジアゾ - ル基、キノリン、イソキノリン基、イソキサゾ - ル基、オキサゾ - ル基、チアゾ - ル基、ピロ - ル基を含むことができるが、これに限定されない。

【 0 0 3 9 】

本発明による化合物として好ましい化合物の具体例は次の通りである：

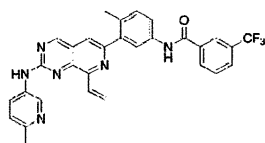
(化合物番号1) N - (3 - (8 - クロロ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化11】



(化合物番号2) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - ビニルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化12】



(化合物番号3) N - (3 - (8 - エチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

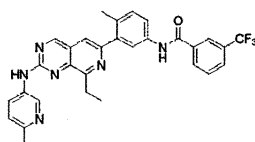
20

30

40

50

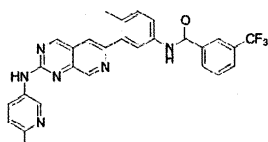
【化 1 3】



(化合物番号 4) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

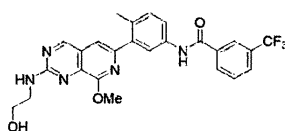
【化 1 4】



(化合物番号 5) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20

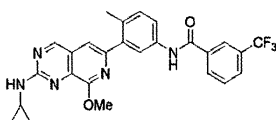
【化 1 5】



(化合物番号 6) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

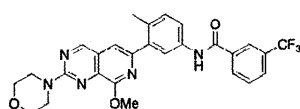
【化 1 6】



(化合物番号 7) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - モルホリノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 7】

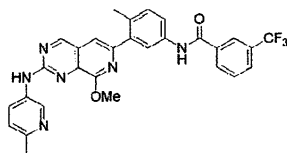
40



(化合物番号 8) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

50

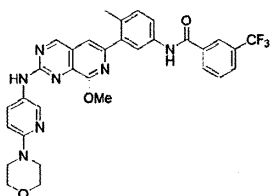
【化 18】



(化合物番号 9) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

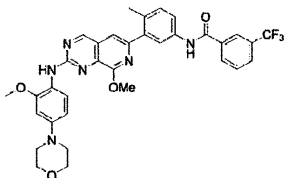
【化 19】



(化合物番号 10) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20

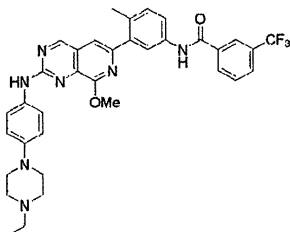
【化 20】



(化合物番号 11) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

【化 21】

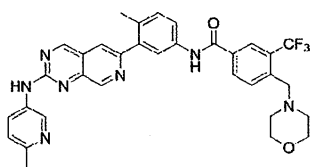


(化合物番号 12) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 4 - (モルホリンメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

40

50

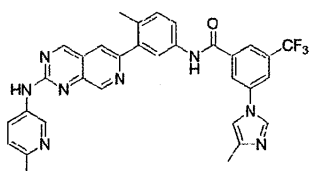
【化 2 2】



(化合物番号 13) 3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾ - ル - 1 - イル) - N - (4 -
メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

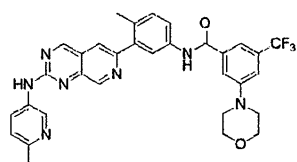
【化 2 3】



(化合物番号 14) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)
アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - モルホリノ -
5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20

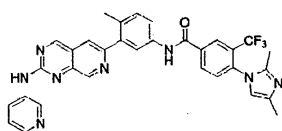
【化 2 4】



(化合物番号 15) 4 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾ - ル - 1 - イル) - N - (4 -
メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

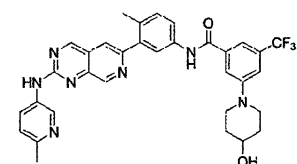
【化 2 5】



(化合物番号 16) 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - N - (4 - メチル -
3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

40

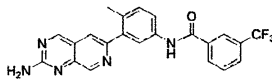
【化 2 6】



50

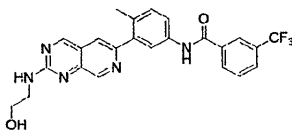
(化合物番号 17) N - (3 - (2 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 2 7】



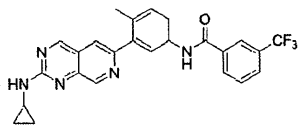
(化合物番号 18) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 2 8】



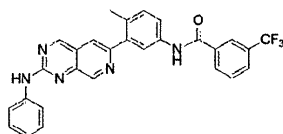
(化合物番号 19) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 2 9】



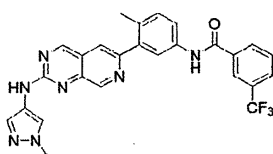
(化合物番号 20) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (フェニルアミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 3 0】



(化合物番号 21) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾ - 4 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 3 1】



(化合物番号 22) N - (3 - (2 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾ - ル - 5 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

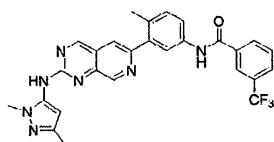
20

30

40

50

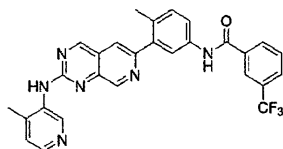
【化 3 2】



(化合物番号 2 3) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

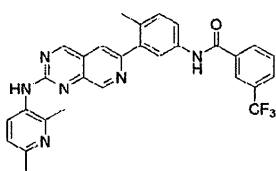
【化 3 3】



(化合物番号 2 4) N - (3 - (2 - ((2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20

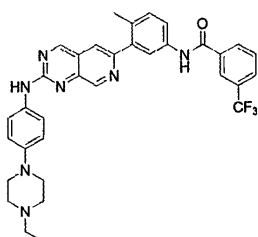
【化 3 4】



(化合物番号 2 5) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

【化 3 5】

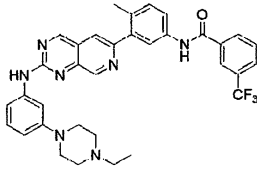


40

(化合物番号 2 6) N - (3 - (2 - ((3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

50

【化 3 6】



【0040】

本発明による化学式 1 の化合物は、無機酸または有機酸から誘導された薬学的に許容可能な塩の形態で使用可能であり、好ましい塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、グリコ-ル酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸から構成された群より選択される 1 つ以上であってもよい。

10

【0041】

本発明による化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、水和物および溶媒和物を含むことができる。前記水和物は、化学式 1 の化合物が水分子と結合して形成されたものを意味することができる。

20

【0042】

本発明の他の側面は、活性成分として、本発明による化学式 1 の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その水和物またはその立体異性体から選択された化合物を含む、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物を提供する。

【0043】

本発明による薬学組成物は、タンパク質キナ-ゼの活性を阻害する能力に優れている。前記タンパク質キナ-ゼは、具体的には、ABL1、ABL2/ARG、ACK1、ARAF、BLK、BMX/ETK、BRAF、BRK、BTK、c-Kit、c-Src、CSK、DDR1、DDR2、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、ERBB2/HER2、ERBB4/HER4、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT1/VEGFR1、FLT4/VEGFR3、FMS、FRK/PTK5、FYN、GCK/MAP4K2、HCK、HGK/MAP4K4、JAK1、JAK2、KDR/VEGFR2、KHS/MAP4K5、LCK、LYN、LYNB、MEKK1、MLK4、MYLK3、NEK5、P38a/MAPK14、P38b/MAPK11、PDGFRa、PDGFRb、PEAK1、RET、RIPK2、RIPK4、SIK2、SRPK1、TAOK3/JIK、TLK1、TNK1、TXK、TYK2、YES/YES1、YSK4/MAP3K19、ZAK/MLTKなどが含まれる。

30

【0044】

したがって、本発明の薬学組成物は、異常な細胞成長で誘発される癌疾患の治療、予防および軽減を目的として使用できる。本発明の薬学組成物の処置によって予防、治療または軽減できる癌疾患は、胃癌、肺癌、肝臓癌、大腸癌、小腸癌、膵臓癌、脳癌、骨癌、黒色腫、乳癌、硬化性腺症、子宮癌、子宮頸癌、頭頸部癌、食道癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、腎臓癌、肉腫、前立腺癌、尿道癌、膀胱癌、血液癌（白血病、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群を含む）、リンパ腫（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫を含む）、乾癬、または線維腺腫などが含まれる。

40

【0045】

特に、本発明の薬学組成物は、GCKとACK1の両キナ-ゼに対する阻害活性を有しているので、NRAS突然変異で誘発される癌疾患、例えば、黒色腫、大腸癌、甲状腺癌

50

、多様な血液癌の治療に有効であることが知られている。また、前記化学式 1 で表される化合物は、N R A S 突然変異細胞株 (O C I - A M L 3) の増殖抑制活性を示しかつ、B a / F 3 (P a r e n t a l) 細胞株に対しては抑制活性を示さないの、急性骨髄性白血病 (A M L) の治療剤として特に有効である。

【 0 0 4 6 】

好ましくは、前記癌は、タンパク質キナ - ゼによって媒介されて誘発されることを特徴とし、さらに好ましくは、前記タンパク質キナ - ゼは、G C K および A C K 1 から 1 以上選択されるものであってもよい。

【 0 0 4 7 】

本発明の他の側面は、前記のいずれか 1 つの化合物が有効成分として含まれている、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物を提供する。

10

【 0 0 4 8 】

本発明の他の側面において、前記癌が N R A S 突然変異で誘発されることを特徴とする、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物を提供する。

【 0 0 4 9 】

本発明の他の側面において、前記薬学組成物は、N R A S 突然変異を有する患者に適用される、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物を提供する。

【 0 0 5 0 】

本発明の他の側面において、前記癌は、黒色腫、大腸癌、甲状腺癌、および血液癌からなる群より選択される 1 以上である、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物を提供する。

20

【 0 0 5 1 】

本発明の他の側面において、前記癌は、急性骨髄性白血病 (A M L) である、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物を提供する。

【 0 0 5 2 】

本発明の他の側面において、前記薬学組成物は、N R A S G 1 2 D を保有した患者に投与されることを特徴とする、癌の予防、軽減または治療用薬学組成物を提供する。

【 0 0 5 3 】

前記薬学組成物は、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、またはハムスタ - のような実験動物またはヒトを含む霊長類などに適用可能であるが、これに限定されず、好ましくは、ヒトを含む霊長類、さらに好ましくは、ヒトに適用可能である。

30

【 0 0 5 4 】

本明細書において、「治療」は、症状の軽減または改善、疾患の範囲の減少、疾患進行の遅延または緩和、疾患状態の改善、軽減または安定化、部分的または完全な回復、生存の延長その他の有利な治療結果などをすべて含む意味で使われる。

【 0 0 5 5 】

また、本明細書において、癌の治療は、すべての癌細胞に対する治療を意味し、癌とは、内皮細胞の血管新生およびその有糸分裂 (固形腫瘍、腫瘍転移および陽性腫瘍) も含む。例えば、癌とは、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、泌尿生殖器官癌、食道癌、喉頭癌、膠芽腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、扁平上皮癌、大細胞癌腫、小細胞癌腫、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、脾臓癌、腺癌腫、甲状腺癌、濾胞状腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆汁管癌、腎臓癌、骨髓性疾患、リンパ性疾患、ホジキン病、毛細胞癌、口腔癌、咽頭 (喉頭) 癌、口唇癌、舌癌、小腸癌、結腸 - 直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳癌、中枢神経系癌、白血病、血管腫、トラコ - マまたは化膿性肉芽腫を含むことができるが、これに限定されない。

40

【 0 0 5 6 】

本発明の薬学組成物の使用態様および使用方法により、有効成分である前記化学式 1 で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、または水和物の含有量は、当業者の選択によって適宜調節して使用可能である。

【 0 0 5 7 】

一例として、前記薬学組成物は、前記化学式 1 で表される化合物、その薬学的に許容可

50

能な塩、または水和物を、全体組成物の総重量に対して 0.1 ~ 10 重量%、さらに好ましくは 0.5 ~ 5 重量%の量で含むことができる。

【0058】

前記化学式 1 で表される化合物その薬学的に許容可能な塩、または水和物は、前記薬学組成物内に単独で含まれてもよいし、またはその他薬理学的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤または副成分と共に含まれてもよい。

【0059】

前記薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、デンプン、アカシアガム、アルギネート、ゼラチン、カルシウムホスフェート、カルシウムシリケート、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、マグネシウムステアレートおよび鉱物油、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、マグネシウムステアレートおよび鉱物油、デキストリン、カルシウムカルボネート、プロピレングリコール、リキッドパラフィンおよび生理食塩水からなる群より選択された 1 種以上が挙げられるが、これに限定されるものではなく、通常の担体、賦形剤または希釈剤とも使用可能である。また、前記薬学組成物は、通常の充填剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、抗凝集剤、潤滑剤、湿潤剤、pH 調整剤、栄養剤、ビタミン、電解質、アルギン酸およびその塩、ペクチン酸およびその塩、保護性コロイド、グリセリン、香料、乳化剤または防腐剤などを追加的に含むことができる。

【0060】

本発明による化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、癌または腫瘍を治療するための他の抗癌剤と共に併用投与することにより、抗癌剤の治療効果を強化させることができる。

【0061】

具体的には、前記薬学組成物は、前記有効成分以外にも、癌の治療または予防に有効なものとして公知の 1 種以上の他の抗癌剤またはその他の治療剤をさらに含んで同時または異時に適用される併用療法で 사용할ことができる。前記併用療法に適用可能な他の抗癌剤またはその他の治療剤は、例えば、グリベック (Gleevec (登録商標)、imatinib)、ス Tent (Sutent (登録商標)、sunitinib)、ハーセプチン (Herceptin (登録商標)、Trastuzumab)、ベルケド (Velcade (登録商標)、Bortezomib)、デキサメタゾン (dexamethasone)、ネクサバル (Nexavar (登録商標)、Sorafenib)、アロマタゼ阻害剤またはキナゼ阻害剤からなる群より選択される 1 種以上の化合物を含むことができるが、これに限定されない。

【0062】

前記薬学組成物の投与方法は、経口または非経口とも可能であり、一例としては、経口、経皮、皮下、静脈または筋肉を含んだ多様な経路を通して投与可能である。また、前記組成物の剤形は、使用方法により異なり、哺乳動物に投与された後、活性成分の迅速、遅速または遅延された放出を提供できるように、本発明の属する技術分野にてよく知られた方法を用いて剤形化される。一般的には、経口投与のための固形製剤には、錠剤 (TABLETS)、丸薬、軟質または硬質カプセル剤 (CAPSULES)、丸剤 (PILLS)、散剤 (POWDERS) および顆粒剤 (GRANULES) などが含まれ、このような製剤は、1 つ以上の賦形剤、例えば、デンプン、カルシウムカルボネート (calcium carbonate)、スクロース (sucrose) またはラクトース (lactose)、ゼラチンなどを混合して調剤可能である。また、単純な賦形剤のほか、マグネシウムステアレート、タルクのような潤滑剤も使用可能である。経口のための液状製剤としては、懸濁剤 (SUSPENSIONS)、内用液剤、乳剤 (EMULSIONS) およびシロップ剤 (SYRUPS) などが該当するが、よく使用される単純希釈剤である水、リキッドパラフィンのほか、様々な賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤

などが含まれる。非経口投与のための形態は、クリーム (CREAM)、ロション剤 (LOTIONS)、軟膏剤 (ONITMENTS)、硬膏剤 (PLASTERS)、液剤 (LIQUIDS AND SOULTIONS)、エアロゾル剤 (AEROSOLS)、流動エキス剤 (FRUIDEXTRACTS)、エリキシル (ELIXIR)、浸剤 (INFUSIONS)、香り袋 (SACHET)、パッチ剤 (PATCH) または注射剤 (INJECTIONS) などの形態であってもよいし、注射用剤形になる場合、好ましくは、等張性水溶液または懸濁液の形態になってもよい。

【0063】

前記薬学組成物は、滅菌剤、防腐剤、安定化剤、水和剤または乳化促進剤、浸透圧調節のための塩および/または緩衝剤などの補助剤と、その他治療学的に有用な物質をさらに含有してもよいし、通常の混合、顆粒化またはコティング方法によって製剤化することができ、その他にも当該技術分野における公知の適切な方法を用いて剤形化することができる。

10

【0064】

また、前記薬学組成物の投与量は、投与方法、服用者の年齢、性別、患者の重症度、状態、体内での活性成分の吸収度、不活性率および併用される薬物を考慮して決定可能であり、1回または数回に分けて投与することができる。薬学組成物の有効成分として、好ましくは、ヒトを含めた哺乳類に1日ベースで0.001~100mg/kgの体重、好ましくは0.01~35mg/kgの体重の量で、1日1回または分割して経口または非経口経路で投与可能である。

20

【0065】

本発明のさらに他の実施形態は、下記化学式1で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、または水和物を治療学的有効量で投与するステップを含む、癌の治療方法を提供する。

【0066】

好ましくは、前記治療方法は、前記投与ステップの前に、前記癌の予防または治療を要する患者を確認するステップを追加的に含むことができる。

【0067】

本発明の「治療学的有効量」は、癌の予防または治療に効果的な、哺乳類に対する有効成分の量を意味し、前記治療学的有効量は、疾患の種類、疾患の重症度、組成物に含有された有効成分および他の成分の種類および含有量、剤形の種類および患者の年齢、体重、一般の健康状態、性別および食事、投与時間、投与経路および組成物の血中清掃率、治療期間、同時使用される薬物を含めた多様な因子によって調節可能であるが、好ましくは、上述のように、1日ベースで0.001~100mg/kgの体重、好ましくは0.01~35mg/kgの体重の量で、1日1回または分割して経口または非経口経路で投与可能である。

30

【0068】

また、本発明は、前記化学式1で表される化学式1で表されるピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体化合物、その薬学的に許容可能な塩または水和物の製造方法に関する。

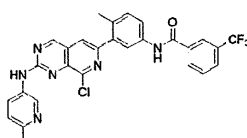
【0069】

40

合成例：化学式1のピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体化合物の製造

合成例1：(化合物番号1) N-(3-(8-クロロ-2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造

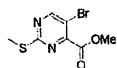
【化37】



50

【 0 0 7 0 】

ステップ 1 : メチル 5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - カルボキシレ - ト
【 化 3 8 】

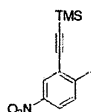


アセチルクロライド (1 . 1 e q 、 1 0 . 5 m L) を 0 でメタノ - ル (2 0 0 m l) に溶かした。0 で 1 0 分間撹拌した後に、5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - カルボキシリックアシッド (2 5 g 、 1 e q .) を 1 5 分かけてゆっくり入れた。4 時間還流、冷却する。反応終結後には加圧下に濃縮した。ジクロロメタンで希釈した後、ソジウムバイカ - ポネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。エチルアセテ - トとヘキサンを用いて固体化した後、フィルタして、黄色の目的化合物 (2 0 g 、 7 6 %) を得た。¹H - NMR: (4 0 0 M H z , C D Cl₃) : δ (ppm) : 8.68 (1 H , s) , 3.98 (3 H , s) , 2.54 (3 H , s) . LCMS (ESI) : 263 (M + H)⁺ .

10

【 0 0 7 1 】

ステップ 2 : トリメチル ((2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) エチニル) シラン
【 化 3 9 】



20

丸底フラスコに、2 - ブロモ - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (1 5 g 、 1 e q) 、ジイソプロピルエチルアミン (2 4 m L 、 2 e q) 、 P d (P P h₃)₄ (4 g 、 0 . 0 5 e q) 、ヨウ化第一銅 (1 . 3 g 、 0 . 1 e q) とトリメチルシリアセチレン (1 2 m L 、 1 . 2 e q) を、ジメチルホルムアミド (5 0 m L) を用いて溶かした。8 0 で 4 時間撹拌した後、セライトで濾過した。この濾過液をエチルアセテ - トで希釈した後塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (2 % エチルアセテ - ト / ヘキサン) で精製して、褐色の目標化合物 (1 0 . 5 g 、 6 5 %) を得た。¹H - NMR: (4 0 0 M H z , C D₆CO) : δ (ppm) : 8.18 (1 H , s) , 8.14 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 7.58 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 2.54 (3 H , s) , 0.28 (9 H , s) .

30

【 0 0 7 2 】

ステップ 3 : 2 - エチニル - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン
【 化 4 0 】



丸底フラスコに、炭酸カリウム (1 5 g 、 2 . 5 e q) とメタノ - ル (1 0 0 m L) を入れて、トリメチル ((2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) エチニル) シラン (1 0 . 0 g 、 1 e q) をゆっくり滴加した。反応終結後にセライトで濾過した。濾過液をエチルアセテ - トで希釈した後、アンモニウムクロライド飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (2 % エチルアセテ - ト / ヘキサン) で精製して、黒色の目標化合物 (5 . 5 g 、 8 0 %) を得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D₆CO) : δ (ppm) : 8.23 (1 H , s) , 8.15 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 7.57 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 4.13 (1 H , s) , 2.55 (3 H , s) .

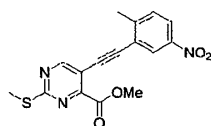
40

【 0 0 7 3 】

ステップ 4 : メチル 5 - ((2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) エチニル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - カルボキシレ - ト

50

【化 4 1】

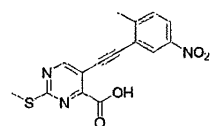


丸底フラスコに、メチル 5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - カルボキシレ - ト (5 g、1 eq.)、2 - エチニル - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (4.5 g、1.2 eq.)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (670 mg、0.05 eq.) とヨウ化第一銅 (362 mg、0.1 eq) を入れた。トリエチルアミンを溶媒として添加した後、80 で 25 時間撹拌した。反応が終結すると、セライトで濾過した。この濾過液をジクロロメタンで希釈した後に塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (5 % エチルアセテ - ト / ヘキサン) で精製して、白色の目標化合物 (5 g、77 %) を得た。 ^1H - NMR: (400 MHz, CD_6CO): δ (ppm): 9.06 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.02 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.63 (3H, s). LCMS (ESI): 344 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0074】

ステップ 5 : 5 - ((2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) エチニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - カルボキシリックアシッド

【化 4 2】

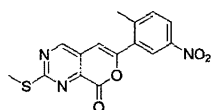


丸底フラスコに、メチル 5 - ((2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) エチニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - カルボキシレ - ト (5 g、1 eq.) を入れて、テトラヒドロフラン (50 mL) を入れて溶かした。0 で 2 N 水酸化ナトリウム飽和水溶液 (40 mL) をゆっくり滴加した。24 時間撹拌した後、加圧下にテトラヒドロフランを除去した。塩化水素を用いて pH を 3 - 4 とし、この時生じた固体をフィルタし、水 (2 × 50 mL) で洗った。乾燥して、黄色の目標化合物 (3.4 g、97 %) を得た。 ^1H - NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 9.08 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.50 (1H, brs), 2.59 (3H, s), 2.57 (3H, s). LCMS (ESI): 330 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0075】

ステップ 6 : 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) - 8 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン

【化 4 3】



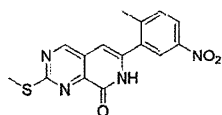
丸底フラスコに、5 - ((2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) エチニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - カルボキシリックアシッド (3.4 g、1 eq) を入れて、トルエン (25 mL) を入れて溶かした。p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (500 mg、0.8 eq) を入れて、110 で 7 時間撹拌した。反応が終結すると、10 % メタノ - ル / ジクロロメタンで希釈した後、ソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗

い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (50 % エチルアセテ - ト / ヘキサン) で精製して、黄色の目標化合物 (2 . 4 g、71 %) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, CD₆CO): δ (ppm): 9.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, s), 2.70 (3H, s), 2.68 (3H, s). LCMS (ESI): 330 (M + H)⁺.

【 0 0 7 6 】

ステップ 7 : 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン

【 化 4 4 】



10

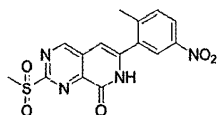
丸底フラスコに、6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) - 8 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン (2 . 4 g、1 eq .)、酢酸 (25 mL)、酢酸アンモニウム (5 . 6 g、10 eq) を入れて、90 °C、12 時間撹拌した。加圧下に酢酸を除去した後、20 % イソプロパノ - ル / クロロホルムで希釈した。ソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して、褐色の目標化合物 (2 . 2 g、92 %) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 12.34 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.67 (1H, s), 2.63 (3H, s), 2.44 (3H, s). LCMS (ESI): 329 (M + H)⁺. LCMS (ESI): 329 (M + H)⁺.

20

【 0 0 7 7 】

ステップ 8 : 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン

【 化 4 5 】



30

丸底フラスコに、6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン (2 . 2 g、1 eq) をジクロロメタン (25 mL) に溶かした。0 °C で 3 - クロロパ - ベンゾイックアシッド (3 . 5 g、3 eq .) を入れて、常温で 24 時間撹拌した。反応が終結すると、10 % メタノ - ル / ジクロロメタンで希釈した後、ソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (0 - 10 % メタノ - ル / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (1 . 2 g、50 %) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, CD₆CO): δ (ppm): 11.30 (1H, brs), 9.58 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.92 (1H, s), 3.44 (3H, s), 2.60 (3H, s). LCMS (ESI): 361 (M + H)⁺.

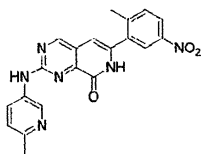
40

【 0 0 7 8 】

ステップ 9 : 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン

50

【化 4 6】

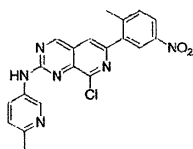


丸底フラスコに、6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン (1 . 2 g 、 1 e q .) 、 N - (6 - メチルピリミジン - 3 - イル) ホルムアミド (6 8 5 m g 、 1 . 5 e q .) 、セシウムカ - ボネ - ト (5 . 5 g 、 5 e q .) とジメチルスルホキシド (1 0 m L) を入れた。9 0 で 2 時間撹拌した。反応が終結すると、セライトで濾過した。この濾過液をエチルアセテ - トで希釈した後に塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (0 - 1 0 % メタノ - ル / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (4 0 0 m g 、 3 1 %) を得た。¹H - NMR: (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ (p p m) : 11.99 (1 H , b r s) , 10.23 (1 H , s) , 9.14 (1 H , s) , 8.97 (1 H , s) , 8.30 (1 H , d , J = 8.4 H z) , 8.23 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 8.21 (1 H , s) , 7.63 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 7.22 (1 H , d , J = 8.4 H z) , 6.62 (1 H , s) , 2.45 (3 H , s) , 2.43 (3 H , s) . L C M S (E S I) : 389 (M + H) ⁺.

【 0 0 7 9 】

ステップ 1 0 : 8 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - N - (6 - メチルピリミジン - 3 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン

【化 4 7】

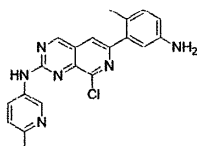


丸底フラスコに、6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - ((6 - メチルピリミジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン (4 0 0 m g 、 1 e q) を入れて、塩化ホスホリル (4 0 e q) を入れた。7 0 で 1 時間撹拌した。反応が終結すると、1 0 % メタノ - ル / ジクロロメタンで希釈した後、ソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (0 - 1 0 % メタノ - ル / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (2 5 0 m g 、 6 0 %) を得た。¹H - NMR: (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ (p p m) : 10.71 (1 H , s) , 9.57 (1 H , s) , 9.19 (1 H , b r s) , 8.42 (1 H , d , J = 8.4 H z) , 8.40 (1 H , s) , 8.36 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 8.35 (1 H , s) , 7.65 (1 H , d , J = 8.5 H z) , 7.35 (1 H , d , J = 8.4 H z) , 2.56 (3 H , s) , 2.48 (3 H , s) . L C M S (E S I) : 407 (M + H) ⁺.

【 0 0 8 0 】

ステップ 1 1 : 6 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 8 - クロロ - N - (6 - メチルピリミジン - 3 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン

【化 4 8】



10

20

30

40

50

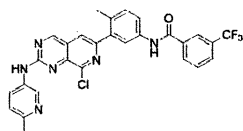
丸底フラスコに、8 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン (240 mg、1 eq)、鉄 (330 mg、10 eq)、塩化アンモニウム (313 mg、10 eq) とテトラヒドロフラン : メタノール : 水 (2 : 1 : 1、6 mL) を入れた。80 で 1 時間撹拌した。反応が終結すると、セライトで濾過した。20 % メタノール / ジクロロメタンで洗い、この濾過液をソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (0 - 10 % メタノール / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (160 mg、72 %) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 10.55 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.76 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.03 (2H, brs), 2.45 (3H, s), 2.23 (3H, s). LCMS (ESI): 377 (M + H)⁺.

10

【 0081 】

ステップ 12 : N - (3 - (8 - クロロ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 49 】



20

丸底フラスコに、6 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 8 - クロロ - N - (6 - メチルピリミジン - 3 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン (160 mg、1 eq) を入れて、テトラヒドロフラン : ジクロロメタン (4 : 1、5 mL) を入れて溶かした。0 でジイソプロピルエチルアミンを入れて、10 分間撹拌した。その後、3 - トリフルオロメチルベンゾイッククロライド (132 mg、1.5 eq) をゆっくり滴加した。常温で 3 時間撹拌した。反応が終結すると、エチルアセテ - トで希釈した後にソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (0 - 10 % メタノール / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (110 mg) を得た。

30

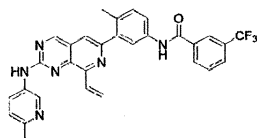
¹H - NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm): 9.54 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (3H, m), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.50 (3H, s), 2.45 (3H, s). LCMS (ESI): 549 (M + H)⁺.

【 0082 】

合成例 2 . (化合物番号 2) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - ビニルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

40

【 化 50 】



丸底フラスコに、化合物番号 1 の N - (3 - (8 - クロロ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (40 mg、1 eq)、トリブチル (

50

ビニル)チン(32mg、1.3eq.)、Pd(PPh₃)₄(2.8mg、0.03eq.)と1,4-ジオキサン(6mL)を入れた。2時間還流、冷却した。反応が終結すると、エチルアセテ-トで希釈した後に塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ-方法(0-10%メタノ-ル/ジクロロメタン)で精製して、黄色の目標化合物(12mg)を得た。

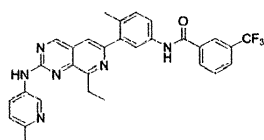
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9.18 (1H, s), 9.56 (1H, s), 8.21 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.0 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.74 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.48 (3H, s). LCMS (ESI): 541 (M + H)⁺.

10

【0083】

合成例3. (化合物番号3) N-(3-(8-エチル-2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造

【化51】



20

丸底フラスコに、化合物番号2のN-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-8-ビニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(10mg、1eq.)を入れて、メタノ-ル(2mL)を入れて溶かした。Pd/C(3mg、30wt.%)を入れて、水素風船を用いて水素気体を加圧した。反応が終結すると、セライトで濾過した。この濾過液を加圧下に濃縮した。エチルエ-テルとヘキサンを用いて固体化し、フィルタし、乾燥して、黄色の目標化合物(2.5mg)を得た。

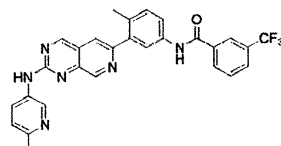
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9.18 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.83 (2H, m), 7.66 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.33 (1H, d), 3.46 (2H, q), 2.59 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.5 (3H, t). LCMS (ESI): 543 (M + H)⁺.

30

【0084】

合成例4. (化合物番号4) N-(4-メチル-3-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造

【化52】



40

丸底フラスコに、化合物番号1のN-(3-(8-クロロ-2-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(60mg、1eq.)とテトラヒドロフラン(5mL)を入れて、15分間窒素風船を用いて溶媒中の気体を除去した。その後、PdCl₂(dppf)(8mg、0.1eq.)、テトラメチルエチレンジアミン(44mg、3.4eq.)と水素化ホウ素ナトリウム(14mg、3.4eq.)を20分かけて常温で滴加した。反応を終結すると、セライトで濾過した。この濾過液をエチル

50

アセテ - トで希釈した後に塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (0 - 1 0 % メタノ - ル / ジクロロメタン) で精製して、淡黄色の目標化合物 (1 0 m g 、 1 7 %) を得た。

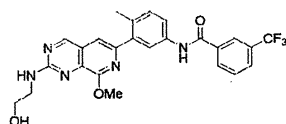
^1H - NMR: (400 MHz, DMSO - d_6): δ (ppm): 10.54 (1H, s), 10.30 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.99 (1H, brs), 8.31 (3H, m), 7.98 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.45 (3H, s), 2.38 (3H, s). LCMS (ESI): 515 ($M + H$) $^+$.

【 0 0 8 5 】

合成例 5 . (化合物番号 5) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

10

【 化 5 3 】

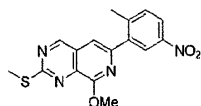


【 0 0 8 6 】

ステップ 1 : 8 - メトキシ - 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン

20

【 化 5 4 】



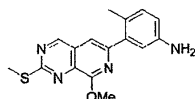
丸底フラスコに、化合物番号 1 のステップ 7 の 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 (7 H) - オン (3 . 3 g 、 1 e q) 、ヨウ化メチル (2 m L 、 3 e q) 、炭酸カリウム (5 . 5 g 、 4 e q) とアセトニトリル (5 0 m L) を入れた。8 0 で 2 時間攪拌した。反応が終結すると、セライトで濾過し、2 0 % イソプロパノ - ル / クロロホルムで洗った。減圧下に濃縮し、クロマトグラフィ - 方法 (0 - 5 % メタノ - ル / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (0 . 5 4 g 、 2 5 %) を得た。LCMS (ESI): 343 ($M + H$) $^+$.

30

【 0 0 8 7 】

ステップ 2 : 3 - (8 - メトキシ - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルアニリン

【 化 5 5 】



40

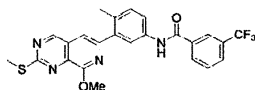
丸底フラスコに、8 - メトキシ - 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (3 0 0 m g 、 1 e q) 、鉄 (5 0 0 m g 、 1 0 e q) 、テトラヒドロフラン : メタノ - ル (2 : 1 、 1 5 m L) と塩化アンモニウム水溶液 (5 m L) を入れた。8 0 で 1 時間攪拌した。反応が終結すると、セライトで濾過し、2 0 % イソプロパノ - ル / クロロホルムで洗った。ソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。エチルエ - テルを用いて固体化し、フィルタし、乾燥して、黄色の目標化合物 (1 6 4 m g 、 6 0 %) を得た。LCMS (ESI): 313 ($M + H$) $^+$.

50

【 0 0 8 8 】

ステップ 3 : N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - (メチルチオ) ピリミド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 5 6 】



10

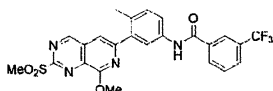
丸底フラスコに、3 - (8 - メトキシ - 2 - (メチルチオ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルアニリン (1 0 0 m g 、 1 e q)、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 m L 、 3 e q) とテトラヒドロフラン : ジクロロメタン (4 : 1 、 1 5 m L) を入れた。0 で 3 - トリフルオロメチルベンゾイッククロライド (0 . 0 6 m l 、 1 . 5 e q) を入れて、常温で 2 時間攪拌した。反応が終結すると、ジクロロメタンで希釈した後、ソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。エチルエ - テルを用いて固体化し、フィルタし、乾燥して、黄色の目標化合物 (1 1 0 m g 、 7 6 %) を得た。LCMS (ESI): 485 (M + H)⁺.

【 0 0 8 9 】

20

ステップ 4 : N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 5 7 】



丸底フラスコに、N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - (メチルチオ) ピリミド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (1 0 0 m g 、 1 e q) とジクロロメタン (1 0 m L) を入れた。0 で 3 - クロロパ - ベンゾイックアシッド (7 0 m g 、 2 . 5 e q) を入れて、常温で 1 時間攪拌した。反応が終結すると、2 0 % イソプロパノ - ル / クロロホルムで希釈した後、ソジウムバイカ - ボネ - ト飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。エチルエ - テルを用いて固体化し、フィルタし、乾燥して、黄色の目標化合物 (5 2 m g 、 4 9 %) を得た。LCMS (ESI): 517 (M + H)⁺.

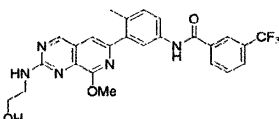
30

【 0 0 9 0 】

ステップ 5 : N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

40

【 化 5 8 】



丸底フラスコに、N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 0 m g 、 1 e q)、2 - アミノエタノ - ル (2 e q) とジメチルホルム

50

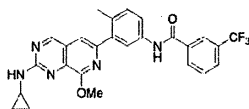
アミド (2 mL) を入れた。80 で2時間撹拌した。反応が終結すると、加圧下に濃縮し、クロマトグラフィ - 方法で精製して、黄色の目標化合物を得た。

LCMS (ESI): 498 (M + H)⁺.

【0091】

合成例6 . (化合物番号6) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - 8 - メトキシピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化59】



10

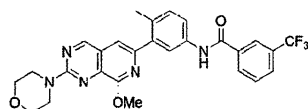
化合物番号5のステップ5において、2 - アミノエタノール - ルの代わりにシクロプロピルアミンを用いたことを除き、実験方法は同様である。

LCMS (ESI): 494 (M + H)⁺.

【0092】

合成例7 . (化合物番号7) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - モルホリノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化60】



20

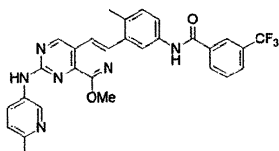
化合物番号5のステップ5において、2 - アミノエタノール - ルの代わりにモルホリンを用いたことを除き、実験方法は同様である。

LCMS (ESI): 524 (M + H)⁺.

【0093】

合成例8 . (化合物番号8) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化61】



30

丸底フラスコに、化合物番号5のステップ4のN - (3 - (8 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (50 mg, 1 eq)、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミド (2 eq)、セシウムカ - ボネ - ト (3 eq) とジメチルホルムアミド (2 mL) を入れた。80 で2時間撹拌した。反応が終結すると、加圧下に濃縮し、クロマトグラフィ - 方法で精製して、黄色の目標化合物を得た。

LCMS (ESI): 545 (M + H)⁺.

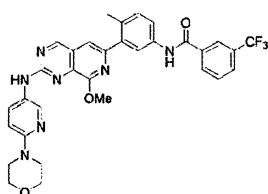
【0094】

合成例9 . (化合物番号9) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフ

40

50

エニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造
【化 6 2】



化合物番号 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は同様である。

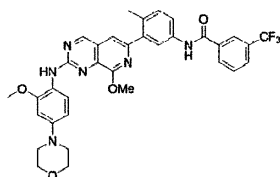
10

LCMS (ESI): 616 (M + H)⁺.

【 0 0 9 5 】

合成例 1 0 . (化合物番号 1 0) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 6 3】



20

化合物番号 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル) ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は同様である。

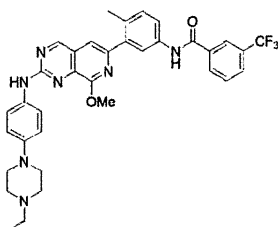
LCMS (ESI): 645 (M + H)⁺.

【 0 0 9 6 】

30

合成例 1 1 . (化合物番号 1 1) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 6 4】



40

化合物番号 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ホルムアミドを用いたことを除けば、実験方法は同様である。

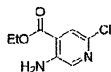
LCMS (ESI): 642 (M + H)⁺.

【 0 0 9 7 】

合成例 1 2 . (化合物番号 1 2) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 4 - (モルホリンメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

50

【化 6 5】



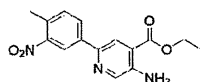
【0098】

ステップ1：エチル - 5 - アミノ - 2 - クロロイソニコチネ - ト

丸底フラスコに、エチル - 2 - クロロ - 5 - クロロイソニコチネ - ト (30 g、129 mmol)、Fe (72 g、1290 mmol)、NH₄Cl (66 g、1290 mmol)、テトラヒドロフラン：メタノール：水 (2 : 1 : 1) (450 ml) を入れて、80 で1時間撹拌した。反応後、セライトで濾過した。この濾過液をエチルアセテートで希釈した後に塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。ヘキサンを添加して、褐色の目標化合物 (24.5 g) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 8.06 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.78 (2H, brs), 4.30 (2H, q), 1.31 (3H, t). LCMS (ESI): 201 (M + H)⁺.

10

【化 6 6】



20

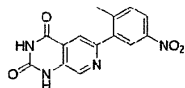
【0099】

ステップ2：エチル - 5 - アミノ - 2 - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) イソニコチネ - ト

丸底フラスコに、5 - アミノ - 2 - クロロイソニコチネ - ト (24.5 g、122.2 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボラン (38.6 g、146.6 mmol)、Na₂CO₃ (25.8 g、244.3 mmol) ジオキサン / 水 (4 : 1) (611 mL) を入れて、20 分間 degass を進行させた。その後、Pd (PPh₃)₄ (7.05 g、6.11 mmol) を添加し、110 で12時間撹拌した。反応後、セライトで濾過した。この濾過液をエチルアセテートで希釈した後に塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。エーテルを添加して、黄色の目標化合物 (15 g) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 8.38 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.56 (1H, d), 6.91 (2H, brs), 4.32 (2H, q), 2.44 (3H, s), 1.32 (3H, t). LCMS (ESI): 302 (M + H)⁺.

30

【化 6 7】



【0100】

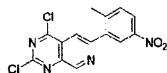
ステップ3：6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

丸底フラスコに、5 - アミノ - 2 - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) イソニコチネ - ト (15 g、49.8 mmol)、ウレア (60 g、996 mmol) を入れて、180 で加熱した。反応が終結すると、水を添加し、30 分間冷却還流した、生成された固体を水を用いてフィルタし、乾燥して、白色の目標化合物 (13.2 g) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 11.66 (2H, brs), 8.69 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.91 (2H, brs), 2.47 (3H, s). LCMS (ESI): 299 (M + H)⁺.

40

50

【化 6 8】



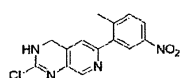
【0101】

ステップ4：2,4-ジクロロ-6-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン

丸底フラスコに、6-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(13g、43.6mmol)、ジエチルアニリン(26g、174.5mmol)、POCl₃を入れて冷却還流した。反応が終結すると、POCl₃を減圧下に乾燥した後、氷水に反応物を添加した。生じた固体を濾過してエチルアセテートとエーテルで洗った。固体を乾燥して、明るい赤色の目標化合物(6.5g)を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ(ppm): 9.58(1H, s), 8.41(1H, s), 8.25(1H, d), 8.15(1H, s), 7.53(1H, d), 2.54(3H, s). LCMS(ESI): 335(M+H)⁺.

10

【化 6 9】



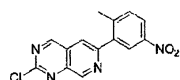
20

【0102】

ステップ5：丸底フラスコに、2,4-ジクロロ-6-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(6.5g、19.5mmol)、テトラヒドロフラン/エタノール(2:1)(450ml)を入れた。0℃でNaBH₄(7.4g、195mmol)をゆっくり添加した後、常温で30分間攪拌した。反応が終結すると、氷水とエチルアセテートを添加した。NH₄Clを用いて中和した。有機層を塩水で洗った後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。エーテルを添加して、黄色の目標化合物(4.5g)を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ(ppm): 8.15(3H, m), 7.59(1H, d), 7.34(1H, s), 4.74(2H, s), 2.46(3H, s). LCMS(ESI): 303(M+H)⁺.

【化 7 0】

30



【0103】

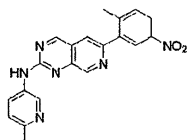
ステップ6：2-クロロ-6-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン

丸底フラスコに、2-クロロ-6-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン(4.5g、14.9mmol)、ジクロロメタン(100ml)を入れた。0℃でDDQ(10g、44.7mmol)をゆっくり添加した後、常温で24時間攪拌した。反応が終結すると、ジクロロメタンを用いてフィルタした後、減圧下に乾燥した。メタノールを添加して生成された固体をフィルタして、白色の目標化合物(2.4g)を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ(ppm): 9.84(1H, s), 9.59(1H, s), 8.46(1H, s), 8.39(1H, s), 8.26(1H, d), 8.70(1H, d), 2.54(3H, s). LCMS(ESI): 301(M+H)⁺.

40

50

【化 7 1】



【0104】

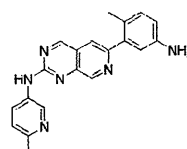
ステップ 7 : 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン

10

丸底フラスコに、2 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (2 . 4 g 、 8 mmol) 、 6 - メチルピリジン - 3 - アミン (1 . 3 g 、 12 mmol) 、 Xphos (0 . 95 g 、 2 mmol) 、 K_2CO_3 (3 . 3 g 、 24 mmol) を入れて、20 分間 degass した。その後、 $Pd_2(dba)_3$ (1 . 8 g 、 2 mmol) を添加し、12 時間冷却還流した。反応が終結すると、水とエチルアセテートを添加し、有機層を塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (メタノール / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (630 mg) を得た。 1H - NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 10.35 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.26 (1H, d), 2.54 (3H, s), 2.45 (3H, s). LCMS (ESI): 373 (M + H) $^+$.

20

【化 7 2】



【0105】

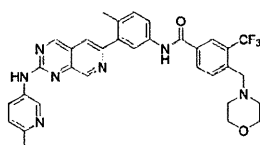
ステップ 8 : 6 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン

30

丸底フラスコに、6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン (630 mg 、 1 . 7 mmol) 、 エタノール、 $SnCl_2$ (1 . 98 g 、 8 . 5 mmol) を入れた。3 時間冷却還流後、反応が終結すると、クロロホルム / イソプロピルアルコールとソジウムバイカーボネート水溶液を添付した。有機層を塩水で洗った後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。クロマトグラフィ - 方法 (メタノール / ジクロロメタン) で精製して、黄色の目標化合物 (410 mg) を得た。 1H - NMR: (400 MHz, DMSO - d_6): δ (ppm): 10 . 26 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.31 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.25 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.55 (1H, d), 4.97 (2H, brs), 2.54 (3H, s), 2.45 (3H, s). LCMS (ESI): 343 (M + H) $^+$.

40

【化 7 3】



【0106】

ステップ 9 : N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミ

50

ノ) ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(モルホリンメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

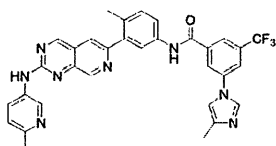
丸底フラスコに、6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-アミン(410mg、1.16mmol)、テトラヒドロフラン、DIPEA(1.1ml、6.9mmol)を入れた。0で4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド(703mg、2.9mmol)を添加した後、常温で1時間攪拌した。反応が終結すると、エチルアセテ-トと水を添加した。有機層を塩水で洗った後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。濃縮後にエチルアセテ-トを添加して固体を作り、フィルタして、黄色の目標化合物(290mg)を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.82 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.05 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.28 (1H, d), 3.75 (2H, s), 3.67 (4H, m), 2.54 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.44 (3H, s). LCMS (ESI): 614 (M + H) $^+$.
【0107】

合成例13. (化合物番号13) 3-(4-メチル-1H-イミダゾ-ル-1-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造
【化74】

20



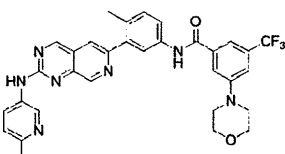
化合物番号12において、4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドの代わりに3-(4-メチル-1H-イミダゾ-ル-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドを用いたことを除けば、実験方法は同様である。

30

LCMS (ESI): 595 (M + H) $^+$.

【0108】

合成例14. (化合物番号14) N-(4-メチル-3-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造
【化75】



40

化合物番号12において、4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドの代わりに4-モルホリノ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドを用いたことを除けば、実験方法は同様である。

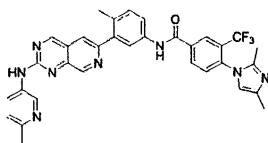
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.77 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.27 (1H, d), 3.83 (4H, m), 3.45 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s). LCMS (ESI): 600 (M + H) $^+$.

【0109】

50

合成例 15 . (化合物番号 15) 4 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾ - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 76】



10

化合物番号 12 において、4 - (モルホリノメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロライドの代わりに 3 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾ - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロライドを用いたことを除けば、実験方法は同様である。

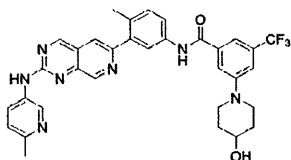
^1H - NMR: (400 MHz, DMSO - d_6): δ (ppm): 9.99 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.47 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.27 (1H, d), 6.86 (1H, s), 2.50 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.08 (3H, s). LCMS (ESI): 609 ($M + H$) $^+$.

【0110】

20

合成例 16 . (化合物番号 16) 3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 77】



30

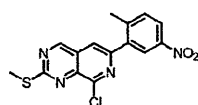
化合物番号 12 において、4 - (モルホリノメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロライドの代わりに 4 - (4 - hydroxypiperidin-1-yl) - 3 - (trifluoromethyl) benzoyl chlorideを用いたことを除けば、実験方法は同様である。

LCMS (ESI): 614 ($M + H$) $^+$.

【0111】

合成例 17 . (化合物番号 17) N - (3 - (2 - アミノピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 78】



【0112】

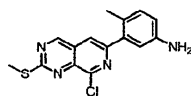
ステップ 1 : エチル - 5 - アミノ - 2 - クロロイソニコチネ - ト

合成例 1 のステップ 7 の 8 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン (2 g)、 POCl_3 (40 mL) を入

50

れて、70 で攪拌した。反応が終結すると、減圧下に POCl_3 を乾燥し、氷水に反応物を添加した。生じた固体をエーテルを用いてフィルタして、褐色の目標化合物 (1.4 g) を得た。 ^1H -NMR: (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm): 9.59 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 2.76 (3H, s), 2.62 (3H, s). LCMS (ESI): 347 ($M + H$) $^+$.

【化79】



10

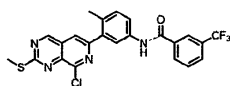
【0113】

ステップ2: 3-(8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルアニリン

丸底フラスコに、8-クロロ-6-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-2-(メチルチオ-ル)ピリド[3,4-d]ピリミジン (1.4 g, 1 eq)、テトラヒドロフラン:メタノール:水 (2:1:1, 20 mL)、Fe (2.2 g, 10 eq)、 NH_4Cl (2.0 g, 10 eq) を入れた。80 で1時間攪拌した。反応が終結すると、セライトで濾過した。この濾過液をエチルアセテートで希釈した後に塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して、黄色の目標化合物 (800 mg) を得た。 ^1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.06 (2H, brs), 2.70 (3H, s), 2.22 (3H, s). LCMS (ESI): 317 ($M + H$) $^+$.

20

【化80】



【0114】

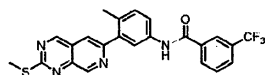
ステップ3: N-(3-(8-クロロ-2-(メチルチオ-ル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

丸底フラスコに、3-(8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルアニリン (800 mg, 1 eq)、テトラヒドロフラン (15 mL)、DIEA (1.3 mL, 3 eq) を入れた。0 で3-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド (1.05 g, 2 eq) をゆっくり添加した。常温で2時間攪拌した後、反応が終結すると、ジクロロメタンとソジウムバイカルボネートソリューションを添加した。有機層を塩水で洗った後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。濃縮後にエーテルを添加して固体を作り、フィルタして、黄色の目標化合物 (750 mg) を得た。 ^1H -NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 10.58 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.19 (1H, s), 7.98 (2H, m), 7.81 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 2.701 (3H, s), 2.40 (3H, s). LCMS (ESI): 489 ($M + H$) $^+$.

40

【化81】



【0115】

ステップ4: N-(4-メチル-3-(2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

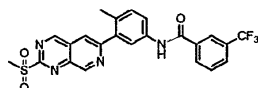
丸底フラスコに、N-(3-(8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]

50

ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (750 mg、1 eq)、Et₃N (1.25 mL、5.6 eq)、HCOOH (0.17 mL、3.5 eq)、Pd(PPh₃)₄ (165 mg、0.1 eq)、ジメチルスルホキシドを入れた。80 で2時間撹拌した。反応が終結すると、エチルアセテートと水を添加した。有機層を塩水で洗った後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。濃縮後にエーテルを添加して固体を作り、フィルタして、黄色の目標化合物 (400 mg) を得た。¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 10.55 (1H, s), 9.61 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.30 (2H, m), 8.15 (1H, s), 7.89 (2H, m), 7.79 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.71 (3H, s), 2.38 (3H, s). LCMS (ESI): 455 (M + H)⁺.

【化 8 2】

10



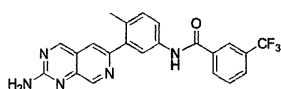
【0116】

ステップ5: N - (4 - メチル - 3 - (2 - (メチルスルホニル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

丸底フラスコに、N - (4 - メチル - 3 - (2 - (メチルチオ)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (400 mg、1 eq) をジクロロメタン (10 mL) に溶かした。0 で3 - クロロパ - ベンゾイックアシッド (379 mg、2.5 eq) を入れて、常温で24時間撹拌した。反応が終結すると、10%メタノール/ジクロロメタンで希釈した後、ソジウムバイカーボネート飽和水溶液で洗い、その後、塩水で拭き取った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。濃縮後にエーテルを添加して固体を作り、フィルタして、黄色の目標化合物 (300 mg) を得た。LCMS (ESI): 487 (M + H)⁺.

【化 8 3】

20



【0117】

ステップ6: N - (3 - (2 - アミノピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

合成例5のステップ5において、アミノエタノールの代わりにアンモニア水を用いたことを除き、実験方法は同様である。

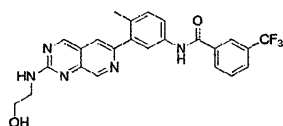
¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 9.83 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.82 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.59 (2H, brs), 2.42 (3H, s). LCMS (ESI): 424 (M + H)⁺.

【0118】

40

合成例18. (化合物番号18) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化 8 4】



合成例5のステップ5の実験方法と同様である。

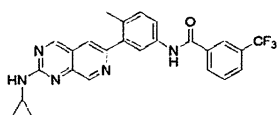
50

^1H -NMR: (400 MHz, DMSO - d_6): δ (ppm): 10.51 (1H, s), 9.32 (1H, brs), 9.00 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.77 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.76 (1H, brs), 3.57 (2H, m), 3.50 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.37 (3H, s). LCMS (ESI): 468 ($M + H$) $^+$.

【0119】

合成例 19 . (化合物番号 19) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 8 5】



10

化合物番号 5 のステップ 5 において、2 - アミノエタノールの代わりにシクロプロピルアミンを用いたことを除き、実験方法は同様である。

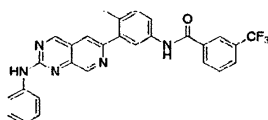
^1H -NMR: (400 MHz, DMSO - d_6): δ (ppm): 10.52 (1H, s), 9.32 (1H, brs), 9.06 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.04 (1H, s), 7.96 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.90 (1H, m), 2.37 (3H, s), 0.77 (2H, m), 0.58 (2H, m). LCMS (ESI): 464 ($M + H$) $^+$.

20

【0120】

合成例 20 . (化合物番号 20) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (フェニルアミノ)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 8 6】



30

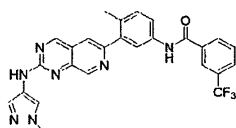
合成例 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル)ホルムアミドの代わりに N - フェニルホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は合成例 8 の通りである。

LCMS (ESI): 500 ($M + H$) $^+$.

【0121】

合成例 21 . (化合物番号 21) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾ - 4 - イル)アミノ)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 8 7】



40

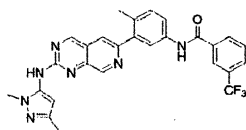
合成例 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル)ホルムアミドの代わりに N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾ - ル - 4 - イル)ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は合成例 8 の通りである。

^1H -NMR: (400 MHz, Acetone - d_6): δ (ppm): 9.83 (1H, s), 9.37 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.35 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.34 (1H, d), 3.93 (3H, s), 2.43 (3H, s). LCMS (ESI): 504 ($M + H$) $^+$.

【0122】

50

合成例 22 . (化合物番号 22) N - (3 - (2 - ((1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾ - ル - 5 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチル フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造
【化 88】

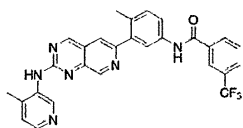


合成例 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾ - ル - 5 - イル) ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は合成例 8 の通りである。

LCMS (ESI): 518 (M + H)⁺.

【0123】

合成例 23 . (化合物番号 23) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造
【化 89】

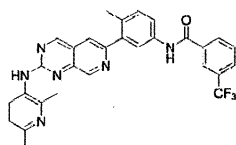


合成例 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は合成例 8 の通りである。

LCMS (ESI): 515 (M + H)⁺.

【0124】

合成例 24 . (化合物番号 24) N - (3 - (2 - ((2, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造
【化 90】



合成例 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (2, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は合成例 8 の通りである。

¹H - NMR: (400 MHz, Acetone - d₆): δ (ppm): 9.84 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.36 (2H, m), 8.17 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.94 (2H, s), 7.82 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.16 (1H, d), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s).
LCMS (ESI): 529 (M + H)⁺.

【0125】

合成例 25 . (化合物番号 25) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

10

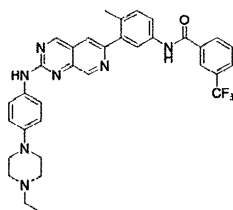
20

30

40

50

【化 9 1】



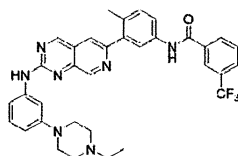
合成例 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は合成例 8 の通りである。

LCMS (ESI): 612 (M + H)⁺.

【 0 1 2 6】

合成例 26 . (化合物番号 26) N - (3 - (2 - ((3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

【化 9 2】



合成例 8 において、N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ホルムアミドの代わりに N - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ホルムアミドを用いたことを除き、実験方法は合成例 8 の通りである。

LCMS (ESI): 612 (M + H)⁺.

前記合成例の方法に基づいて化合物番号 1 ~ 26 の化合物を合成した。

【実施例】

【 0 1 2 7】

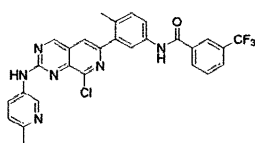
以下、本発明を実施例により詳しく説明する。ただし、下記の実施例は本発明を例示するものに過ぎず、本発明の内容が下記の実施例によって限定されるものではない。

前記合成例 1 - 26 に基づいて実施例 1 - 26 を製造した。実施例 1 - 26 は下記の通りである。

【 0 1 2 8】

実施例 1 . (化合物番号 1) N - (3 - (8 - クロロ - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 9 3】



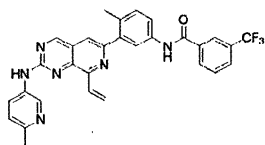
¹H - NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm): 9.54 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (3H, m), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.50 (3H, s),

2.45 (3H, s). LCMS (ESI): 549 (M + H)⁺.

【 0 1 2 9 】

実施例 2 . (化合物番号 2) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - ビニルピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 9 4 】



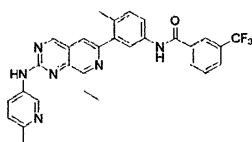
10

¹H - NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9.18 (1H, s), 9.56 (1H, s), 8.21 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.0 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.74 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.48 (3H, s). LCMS (ESI): 541 (M + H)⁺.

【 0 1 3 0 】

実施例 3 . (化合物番号 3) N - (3 - (8 - エチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 9 5 】

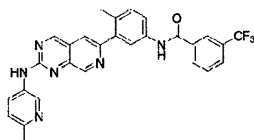


¹H - NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9.18 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.83 (2H, m), 7.66 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.33 (1H, d), 3.46 (2H, q), 2.59 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.5 (3H, t). LCMS (ESI): 543 (M + H)⁺.

【 0 1 3 1 】

実施例 4 . (化合物番号 4) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 9 6 】



40

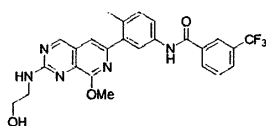
¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 10.54 (1H, s), 10.30 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.99 (1H, brs), 8.31 (3H, m), 7.98 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.45 (3H, s), 2.38 (3H, s). LCMS (ESI): 515 (M + H)⁺.

【 0 1 3 2 】

実施例 5 . (化合物番号 5) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3

50

- (トリフルオロメチル)ベンズアミド
【化 9 7】



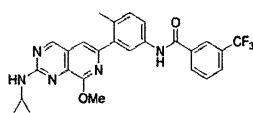
LCMS (ESI): 498 (M + H)⁺.

【0 1 3 3】

10

実施例 6 . (化合物番号 6) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - 8 -
メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (

【化 9 8】



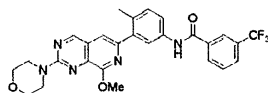
LCMS (ESI): 494 (M + H)⁺.

20

【0 1 3 4】

実施例 7 . (化合物番号 7) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - モルホリノピリド [3 ,
4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)

【化 9 9】



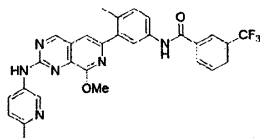
LCMS (ESI): 524 (M + H)⁺.

30

【0 1 3 5】

実施例 8 . (化合物番号 8) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - メチルピリジン
- 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)

【化 1 0 0】



40

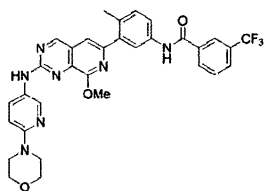
LCMS (ESI): 545 (M + H)⁺.

【0 1 3 6】

実施例 9 . (化合物番号 9) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((6 - モルホリノピリ
ジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフ
ェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

50

【化 1 0 1】

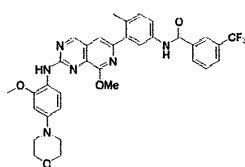


LCMS (ESI): 616 (M + H)⁺.

【 0 1 3 7】

実施例 10 . (化合物番号 10) N - (3 - (8 - メトキシ - 2 - ((2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 0 2】

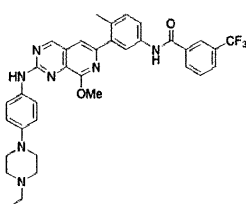


LCMS (ESI): 645 (M + H)⁺.

【 0 1 3 8】

実施例 11 . (化合物番号 11) N - (3 - (2 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 8 - メトキシピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 0 3】

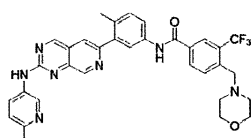


LCMS (ESI): 642 (M + H)⁺.

【 0 1 3 9】

実施例 12 . (化合物番号 12) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 4 - (モルホリンメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 0 4】



¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 9.82 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.05 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.28 (1H, d), 3.75 (2H, s), 3.67 (4H, m), 2.54 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.44 (3H, s). LCMS (ESI): 614 (M + H)⁺.

10

20

30

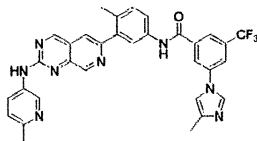
40

50

【 0 1 4 0 】

実施例 1 3 . (化合物番号 1 3) 3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾ - ル - 1 - イル)
- N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズア
ミド

【 化 1 0 5 】



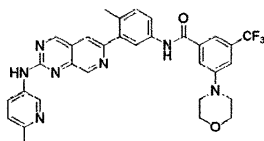
10

LCMS (ESI): 595 (M + H)⁺.

【 0 1 4 1 】

実施例 1 4 . (化合物番号 1 4) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン
ン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 -
モルホリノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 1 0 6 】



20

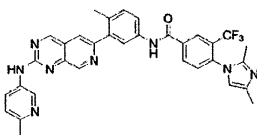
¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 9.77 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.29 (1
H, s), 9.23 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.82
(2H, m), 7.73 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.27 (1H, d), 3.83 (4H, m), 3.
45 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s). LCMS (ESI): 600 (M + H)⁺.

【 0 1 4 2 】

実施例 1 5 . (化合物番号 1 5) 4 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾ - 1 - イル)
- N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド
[3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズ
アミド

30

【 化 1 0 7 】



LCMS (ESI): 609 (M + H)⁺.

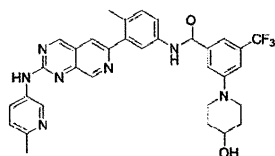
40

【 0 1 4 3 】

実施例 1 6 . (化合物番号 1 6) 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - N -
(4 - メチル - 3 - (2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4
- d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

50

【化 1 0 8】



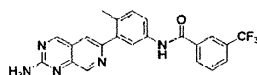
LCMS (ESI): 614 (M + H)⁺.

【 0 1 4 4】

実施例 17 . (化合物番号 17) N - (3 - (2 - アミノピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

【化 1 0 9】



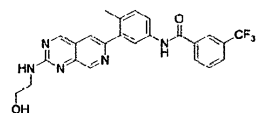
¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 9.83 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.82 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.59 (2H, brs), 2.42 (3H, s). LC MS (ESI): 424 (M + H)⁺.

20

【 0 1 4 5】

実施例 18 . (化合物番号 18) N - (3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 1 0】



30

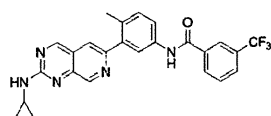
¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 10.51 (1H, s), 9.32 (1H, brs), 9.00 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.77 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.76 (1H, brs), 3.57 (2H, m), 3.50 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.37 (3H, s). LCMS (ESI): 468 (M + H)⁺.

【 0 1 4 6】

実施例 19 . (化合物番号 19) N - (3 - (2 - (サイクリックプロピルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 1 1】

40



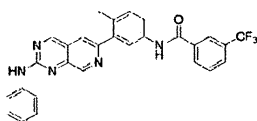
¹H - NMR: (400 MHz, DMSO - d₆): δ (ppm): 10.52 (1H, s), 9.32 (1H, brs), 9.06 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.04 (1H, s), 7.96 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.90 (1H, m), 2.37 (3H, s), 0.77 (2H, m), 0.58 (2H, m). LCMS (ESI): 464 (M + H)⁺.

【 0 1 4 7】

50

実施例 20 . (化合物番号 20) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (フェニルアミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 1 2】



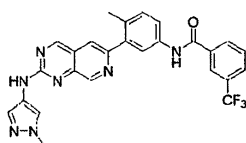
LCMS (ESI): 500 (M + H)⁺.

10

【 0 1 4 8】

実施例 21 . (化合物番号 21) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾ - 4 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 1 3】



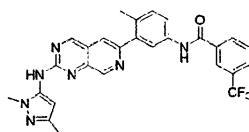
20

¹H - NMR: (400 MHz, Acetone - d₆): δ (ppm): 9.83 (1H, s), 9.37 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.35 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.34 (1H, d), 3.93 (3H, s), 2.43 (3H, s). LCMS (ESI): 504 (M + H)⁺.

【 0 1 4 9】

実施例 22 . (化合物番号 22) N - (3 - (2 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾ - ル - 5 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - メチル フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 1 4】



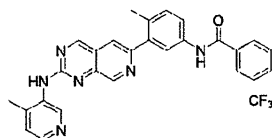
30

LCMS (ESI): 518 (M + H)⁺.

【 0 1 5 0】

実施例 23 . (化合物番号 23) N - (4 - メチル - 3 - (2 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 1 5】



40

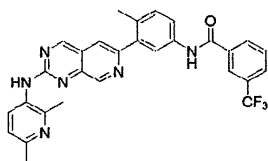
LCMS (ESI): 515 (M + H)⁺.

【 0 1 5 1】

実施例 24 . (化合物番号 24) N - (3 - (2 - ((2 , 6 - ジメチルピリジン - 3

50

-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)
 -3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
 【化116】

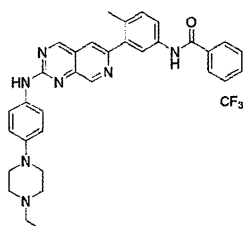


^1H -NMR: (400 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm): 9.84 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.36 (2H, m), 8.17 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.94 (2H, s), 7.82 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.16 (1H, d), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s).
 LCMS (ESI): 529 (M + H) $^+$.

10

【0152】

実施例25. (化合物番号25) N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrido[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
 【化117】



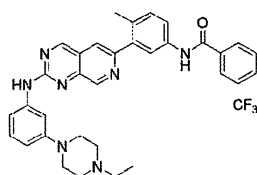
20

LCMS (ESI): 612 (M + H) $^+$.

【0153】

実施例26. (化合物番号26) N-(3-(2-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrido[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
 【化118】

30



LCMS (ESI): 612 (M + H) $^+$.

40

【0154】

[実験例]

実験例1. キナ-ゼ阻害活性の測定

本発明の化合物に対するタンパク質キナ-ゼの阻害活性(%阻害能)を測定するために、キナ-ゼパネル(full kinase panel)で生化学的アッセイを行った。実験化合物4を1 μM の単一濃度処理時にキナ-ゼの阻害効能を測定して、残留%酵素活性値を算出した。算出された残留%酵素活性値が30%以下(すなわち70%以上阻害された場合)のキナ-ゼを確認した。

<70%以上の阻害能を有するキナ-ゼ>

ABL1、ABL2/ARG、ACK1、ARAF、BLK、BMX/ETK、BRA

50

F、BRK、BTK、c-Kit、c-Src、CSK、DDR1、DDR2、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、ERBB2/HER2、ERBB4/HER4、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT1/VEGFR1、FLT4/VEGFR3、FMS、FRK/PTK5、FYN、GCK/MAP4K2、HCK、HGK/MAP4K4、JAK1、JAK2、KDR/VEGFR2、KHS/MAP4K5、LCK、LYN、LYNB、MEKK1、MLK4、MYLK3、NEK5、P38a/MAPK14、P38b/MAPK11、PDGFRa、PDGFRb、PEAK1、RET、RIPK2、RIPK4、SIK2、SRPK1、TAOK3/JIK、TLK1、TNK1、TXK、TYK2、YES/YES1、YSK4/MAP3K19、ZAK/MLTK

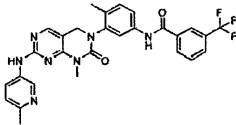
10

【0155】

実験例2．GCKおよびACK1キナーゼ抑制活性
本発明の化合物に対して、GCKおよびACK1の両キナーゼに対する阻害能を測定してIC₅₀値を算出した。算出したIC₅₀値は下記表1に示した。対照群として下記の化合物GNF7を対照群として使用した。

[対照群：GNF7]

【化119】



20

算出したIC₅₀値は下記表1に示した。

【表1】

実験化合物	キナーゼ阻害能, IC ₅₀	
	ACK1	GCK
GNF7	A	A
化合物番号1	B	D
化合物番号3	B	D
化合物番号4	A	B
化合物番号18	B	B
化合物番号19	B	B
[IC ₅₀ の分類] A:0.1 μM未満, B:0.1~1.0 μM, C:1.0 μM~10.0 μM, D:10.0 μM以上		

30

【0156】

実験例3．OCI-AML3(N-Ras Q61L)およびBa/F3(N-Ras G12D)増殖抑制活性

本発明の化合物に対して、mt-NRAS(G12D)Ba/F3、OCI-AML3(mt-NRAS)細胞株で増殖抑制能を測定してGI₅₀値を算出した。算出したGI₅₀値は下記表2に示した。

40

50

【表 2】

実験化合物	増殖抑制能 (GI ₅₀ , μ M)	
	OCI-AML3 (N-Ras Q61L)	Ba/F3 (N-Ras G12D)
対照群 (GNF7)	A	B
化合物番号1	A	A
化合物番号2	B	A
化合物番号3	B	B
化合物番号4	A	A
化合物番号8	A	B
化合物番号12	A	A
化合物番号13	A	A
化合物番号14	A	A
化合物番号17	A	A
化合物番号18	A	A
化合物番号19	A	A
化合物番号23	A	A
化合物番号24	A	A
[GI ₅₀ の分類] A:0.5 μ M未満, B:0.5~3.0 μ M, C:3.0 μ M~5.0 μ M, D:5.0 μ M以上		

10

20

前記表 2 の結果によれば、本発明の化合物は、N R A S 突然変異遺伝子を有するヒト急性骨髄性白血病細胞株 (O C I - A M L 3) に対する増殖抑制活性を有し、その効果が著しいことが分かる。したがって、本発明の化合物は、急性骨髄性白血病 (A M L) の治療剤として特に有効であることが分かる。

【 0 1 5 7 】

実験例 4 . B a / F 3 (P a r e n t a l) 増殖抑制活性

30

本発明の化合物に対して、B a / F 3 (P a r e n t a l) 細胞株で増殖抑制能を測定して G I ₅₀ 値を算出した。算出した G I ₅₀ 値は下記表 2 に示した。

40

50

【表 3】

実験化合物	増殖抑制能 (GI ₅₀ , μ M)
	Ba/F3 (Parental)
対照群 (GNF7)	B
化合物番号1	A
化合物番号2	B
化合物番号3	A
化合物番号4	D
化合物番号8	B
化合物番号12	A
化合物番号13	A
化合物番号14	C
化合物番号17	A
化合物番号18	A
化合物番号19	C
化合物番号23	D
化合物番号24	A
[GI ₅₀ の分類] A:5.0 μ M以上, B:3.0 μ M~5.0 μ M, C:0.5~3.0 μ M, D:0.5 μ M未満	

10

20

本発明の化合物は、Ba/F3 (Parental) に対して、対照群に比べて阻害活性が低いため、細胞毒性が少ないことが分かる。

【0158】

[製剤例]

一方、本発明による前記化学式1で表される新規化合物は、目的によって多様な形態に製剤化可能である。以下、本発明による前記化学式1で表される化合物を活性成分として含有させたいくつかの製剤化方法を例示したもので、本発明がこれに限定されるものではない。

30

【0159】

製剤例1：錠剤（直接加圧）

活性成分5.0mgを篩にかけた後、ラクト-ス14.1mg、クロスポビドンUSNF0.8mgおよびマグネシウムステアレート0.1mgを混合し、加圧して錠剤にした。

【0160】

製剤例2：錠剤（湿式造粒）

活性成分5.0mgを篩にかけた後、ラクト-ス16.0mgとデンプン4.0mgを混合した。ポリソルベート800.3mgを純粋な水に溶かした後、この溶液の適量を添加した後、微粒化した。乾燥後に微粒を篩にかけた後、コロイダルシリコンジオキサイド2.7mgおよびマグネシウムステアレート2.0mgと混合した。微粒を加圧して錠剤にした。

40

【0161】

製剤例3：粉末とカプセル剤

活性成分5.0mgを篩にかけた後に、ラクト-ス14.8mg、ポリビニルピロリドン10.0mg、マグネシウムステアレート0.2mgと共に混合した。混合物を適当な装置を用いて硬いNo.5のゼラチンカプセルに満たした。

【0162】

製剤例4：注射剤

50

活性成分として 1 0 0 m g を含有させ、その他にも、マンニト - ル 1 8 0 m g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 2 6 m g および蒸留水 2 9 7 4 m g を含有させて注射剤を製造した。
【 0 1 6 3 】

以上、本発明の実施例を説明したが、本発明の属する技術分野における通常の知識を有する者は、本発明がその技術的思想や必須の特徴を変更することなく他の具体的な形態で実施できることを理解するであろう。そのため、以上に述べた実施例はあらゆる面で例示的であり、限定的ではないと理解しなければならない。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 35/02

(72)発明者

大韓民国・ソウル・ 0 2 7 9 2 ・ ソン ブ ク - グ ・ ファ ラ ン - ロ ・ 1 4 - ギ ル ・ 5

ス ン ・ ヘ ・ チ ェ

大韓民国・ソウル・ 0 2 7 9 2 ・ ソン ブ ク - グ ・ ファ ラ ン - ロ ・ 1 4 - ギ ル ・ 5

(72)発明者

ハ ン ・ ナ ・ チ ョ

大韓民国・ソウル・ 0 2 7 9 2 ・ ソン ブ ク - グ ・ ファ ラ ン - ロ ・ 1 4 - ギ ル ・ 5

(72)発明者

サ ン デ ィ ッ プ ・ セ ン グ ブ タ

大韓民国・ソウル・ 0 2 7 9 2 ・ ソン ブ ク - グ ・ ファ ラ ン - ロ ・ 1 4 - ギ ル ・ 5

(72)発明者

イ ン ・ ジ ェ ・ シ ン

大韓民国・ソウル・ 0 2 7 9 2 ・ ソン ブ ク - グ ・ ファ ラ ン - ロ ・ 1 4 - ギ ル ・ 5

(72)発明者

ウ ・ ヨ ン ・ ホ

大韓民国・ソウル・ 0 2 7 9 2 ・ ソン ブ ク - グ ・ ファ ラ ン - ロ ・ 1 4 - ギ ル ・ 5

(72)発明者

ジ ェ イ プ ラ カ シ ・ ナ ラ ヤ ン ・ ク マ ー

大韓民国・ソウル・ 0 2 7 9 2 ・ ソン ブ ク - グ ・ ファ ラ ン - ロ ・ 1 4 - ギ ル ・ 5

審査官

早 川 裕 之

(56)参考文献

特 許 第 7 2 6 2 5 9 9 (J P , B 2)

米 国 特 許 出 願 公 開 第 2 0 1 8 / 0 0 6 5 9 6 9 (U S , A 1)

米 国 特 許 出 願 公 開 第 2 0 1 8 / 0 0 6 5 9 7 0 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 /

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)