

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-511245

(P2015-511245A)

(43) 公表日 平成27年4月16日 (2015.4.16)

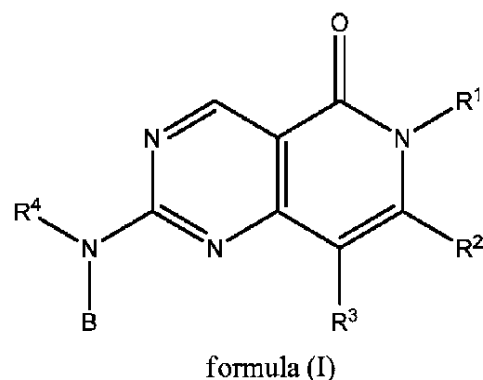
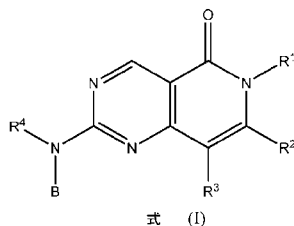
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 7 N	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 173 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-558849 (P2014-558849)	(71) 出願人	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国 60064 イリノイ州 ノース シカゴ ワウキガン ロード 1 エヌ.
(86) (22) 出願日	平成25年2月22日 (2013.2.22)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月17日 (2014.10.17)	(72) 発明者	ウッズ, キース アメリカ合衆国、イリノイ・60069、 リンカーンシャー、トラファルガー・スク エア・10・アパートメント・404
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/027265	(72) 発明者	マストラッチオ, アンソニー アメリカ合衆国、イリノイ・60085、 ウォキーガン、ウェスト・スワローテイル ・ドライブ・4528
(87) 国際公開番号	W02013/126656		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成25年8月29日 (2013.8.29)		
(31) 優先権主張番号	61/602, 163		
(32) 優先日	平成24年2月23日 (2012.2.23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 ピリドピリミジノン系キナーゼ阻害薬

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物またはその医薬として許容される塩 (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および B は明細書中で定義されている。) に関する。本発明はまた、wee-1 などのキナーゼを阻害するのに有用な前記化合物を含む組成物ならびに癌などの疾患の治療方法に関するものでもある。

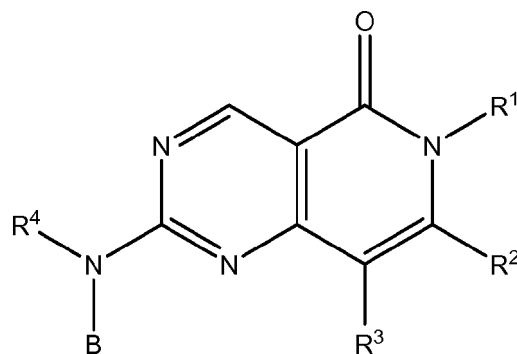


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



式 (I)

10

の化合物〔式中、

Bは、

(a) C₃ - 8 シクロアルキル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニル（前記 C₃ - 8 シクロアルキル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは 1 以上の R⁵ で置換されていても良い。）；

20

または

(b) 5 から 16 員の単環式、二環式もしくは三環式複素環（前記複素環は 1 以上の R⁶ で置換されていても良い。）；

であり；

R¹ は水素、C₁ - 8 - アルキル、C₂ - 8 - アルケニル、C₂ - 8 - アルキニル、C₃ - 8 - シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル - C₁ - 6 - アルキル - またはヘテロアリール - C₁ - 6 - アルキル - であり；前記 R¹ の C₁ - 8 - アルキル、C₂ - 8 - アルケニルまたは C₂ - 8 - アルキニルは単独でまたは別の部分の一部として、独立に CN、NO₂、ハロ、-OR^a、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-NR^bR^c、-NR^bC(O)R^a、-NHC(O)NHR^b、-C(O)NR^bR^c、-NH SO₂R^a および -SO₂NR^bNR^c からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；ならびに (b) 前記 R¹ の C₃ - 8 - シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは単独でまたは別の部分の一部として、独立に C₁ - 6 - アルキル、C₁ - 6 - ハロアルキル、C₂ - 6 - アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、NO₂、-OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-OC(O)R^d、-SR^d、-S(O)R^d、-SO₂R^d、-NR^eR^f、-NHC(O)R^e、-NHC(O)NHR^e、-NHC(O)OR^e、-NH SO₂R^d、-C(O)NHR^e および -SO₂NHNR^e からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

30

40

R² は水素、ハロまたは C₁ - 6 - アルキルであり；

R³ は、水素、ハロ、C₁ - 6 - アルキル、C₂ - 6 - アルケニル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、アリール - C₁ - 6 - アルキル、シクロアルキル - C₁ - 6 - アルキル、ヘテロアリール - C₁ - 6 - アルキル、複素環アルキル - C₁ - 6 - アルキル、C(O)R⁷、C(O)OR⁷、C(O)NR⁸R⁹ または -C₁ - 4 - アルキル - NR¹⁰R¹¹ であり、前記 R³ の C₁ - 6 - アルキルまたは C₂ - 6 - アルケニルは単独でまたは別の部分の一部として、独立にハロ、ヒドロキシおよび C₁ - 6 - アルコキシからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、ならびに前記 R³ の C₃ - 8 シクロアルキル

50

、 $C_3 - 8$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキルは単独でまたは別の部分の一部として、独立にハロ、 $C_1 - 6$ -アルキル、 $C_1 - 6$ -ハロアルキル、 $C_1 - 6$ -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 - 6$ -アルコキシ、 $C_1 - 6$ -ハロアルコキシおよび $-NR^g R^h$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

または、 R^2 および R^3 が一体となって、5から8員のアリールまたは複素環を形成していることができ、前記環は独立にハロ、 $C_1 - 6$ -アルキル、 $C_1 - 6$ -ハロアルキル、 $C_1 - 6$ -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ -アルコキシ、 $C_1 - 6$ -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - 6 -アルキル)$ および $N(C_1 - 6 -アルキル)$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R^4 は水素または $C_1 - 6$ -アルキルであり；

R^5 は各場合で独立に、 CN 、 NO_2 、ハロ、 $C_1 - 6$ -アルキル、 $C_1 - 6$ -ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^j R^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 $NR^j R^k$ 、 $NR^j C(O)R^i$ 、 $S(O)_2 R^i$ 、 $NR^j S(O)_2 R^i$ 、 $S(O)_2 NR^j R^k$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環アルキル、アリール- $C_1 - 6$ -アルキル、シクロアルキル- $C_1 - 6$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_1 - 6$ -アルキルまたは複素環アルキル- $C_1 - 6$ -アルキルであり；前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルは単独でまたは別の部分の一部として、1以上の R^{12} で置換されていても良く；

R^6 は各場合で独立に、 CN 、 NO_2 、ハロ、 $C_1 - 6$ -アルキル、 $C_1 - 6$ -ハロアルキル、 $C_1 - 4$ -アルキル-複素環アルキル、 $-C_1 - 6$ -アルキル- $N(C_1 - 6 -アルキル)_2$ 、 OR^l 、 SR^l 、 $C(O)R^l$ 、 $C(O)NR^m R^n$ 、 $C(O)OR^l$ 、 $NR^m R^n$ 、 $NR^l C(O)R^m$ 、 $S(O)_2 R^l$ 、 $NR^m S(O)_2 R^l$ または $S(O)_2 NR^m R^n$ であり；

R^7 は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり；

R^8 および R^9 は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり；

R^{10} および R^{11} は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり；

R^{12} は各場合で独立に、 CN 、 NO_2 、ハロ、 $C_1 - 6$ -アルキル、 $C_1 - 6$ -ハロアルキル、 OR^p 、 SR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^q R^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 $NR^q R^r$ 、 $NR^q C(O)R^p$ 、 $S(O)_2 R^p$ 、 $NR^q S(O)_2 R^p$ または $S(O)_2 NR^q R^r$ であり；

R^a は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；

R^b および R^c は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；

R^d は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；

R^e および R^f は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；

R^g および R^h は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；

R^i は各場合で独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル

10

20

30

40

50

、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；前記 C_{1-6} -アルキルは独立にハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ -アルキル、 $-N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；ならびに前記アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルは独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル) および $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R^j および R^k は各場合で、独立に水素、 C_{1-6} アルキル、アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；前記 C_{1-6} -アルキルは独立にハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ -アルキル、 $-N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く、ならびに前記アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルは独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル) および $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R^l は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；前記 C_{1-6} -アルキルは、独立にハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ -アルキルおよび $-N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く、ならびに前記アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルは、独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル) および $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R^m および R^n は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；前記 C_{1-6} -アルキルは、独立にハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ -アルキルおよび $-N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く、ならびに前記アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルは、独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル) および $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R^p は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルからなる群から選択され；ならびに

R^q および R^r は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリーール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリーールおよび複素環アルキルからなる群から選択される。]

または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

R^1 が C_{1-8} -アルキルまたは C_{2-8} -アルケニルであり、前記 C_{1-8} -アルキルまたは C_{2-8} -アルケニルが独立に CN 、 NO_2 、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NHOSO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR$

^c からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い、式 (I) の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

R¹ がフェニルであり、前記フェニルが独立に CN、NO₂、ハロ、-OR^a、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-NR^bR^c、-NR^bC(O)R^a、-NHC(O)NHR^b、-C(O)NR^bR^c、-NH₂SO₂R^a および -SO₂NR^bNR^c からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い、式 (I) の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 4】

R¹ がアリール-C₁₋₆-アルキルであり、前記アリールが独立に CN、NO₂、ハロ、-OR^a、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-NR^bR^c、-NR^bC(O)R^a、-NHC(O)NHR^b、-C(O)NR^bR^c、-NH₂SO₂R^a および -SO₂NR^bNR^c からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い、式 (I) の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

R¹ が C₃₋₈ シクロアルキル-C₁₋₆-アルキルであり、前記シクロアルキルが独立に CN、NO₂、ハロ、-OR^a、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-NR^bR^c、-NR^bC(O)R^a、-NHC(O)NHR^b、-C(O)NR^bR^c、-NH₂SO₂R^a および -SO₂NR^bNR^c からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い、式 (I) の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 6】

R² が水素である、式 (I) の請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

R² および R³ が一体となって、5 から 8 員のアリールまたはヘテロアリール環を形成していることができ、当該環が独立にハロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-ハロアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁₋₆-アルキル) および N(C₁₋₆-アルキル)₂ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い、式 (I) の請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 8】

R³ が水素またはハロである、式 (I) の請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R³ が C₁₋₆-アルキルまたは C₂₋₆-アルケニルであり、前記 C₁₋₆-アルキルまたは C₂₋₆-アルケニルが独立にハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルコキシ、-NH₂、-NHC₁₋₆-アルキル、-N(C₁₋₆-アルキル)₂ および -C₁₋₄-アルキル-NR¹⁰R¹¹ からなる群から選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されていても良く、R¹⁰ が H であり、R¹¹ が C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、アリール、C₃₋₈ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択される、式 (I) の請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 10】

R³ がアリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールが独立にハロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-ヒドロキシアルキル

50

ル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{-アルキル})$ および $N(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い、式 (I) の請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

R^3 が C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{3-8} シクロアルケニルであり、前記 C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{3-8} シクロアルケニルが独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{-アルキル})$ および $N(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い、式 (I) の請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 12】

R^3 が $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^8R^9$ または $C(O)OR^7$ である、式 (I) の請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

R^4 が水素である、式 (I) の請求項 1 から 12 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 14】

B がフェニルである、式 (I) の請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

B がフェニルであり、当該フェニルが 1、2 もしくは 3 個の R^5 で置換されており、および

R^5 が各場合で独立に、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^i 、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環アルキルまたは複素環アルキル- C_{1-6} -アルキルであり、前記複素環アルキルが単独でまたは別の部分の一部として、1、2 もしくは 3 個の R^{12} で置換されていても良く；および

R^{12} が各場合で独立に、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは $C(O)R^p$ である、

30

請求項 14 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

B が C_{3-8} -シクロアルキル、テトラヒドロナフチルまたはインダニルであり、前記 C_{3-8} -シクロアルキル、テトラヒドロナフチルまたはインダニルが 1、2 もしくは 3 個の R^5 で置換されていても良く、および R^5 が各場合で独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ または $S(O)_2NR^jR^k$ である、式 (I) の請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 17】

B が単環式複素環であり、前記複素環が 1、2 もしくは 3 個の R^6 で置換されていても良い 5 から 7 員のヘテロアリールであり、および R^6 が各場合で独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^l 、 $C(O)R^l$ 、 $C(O)OR^l$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^l$ である、式 (I) の請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

B が二環式複素環であり、前記複素環が 1、2 もしくは 3 個の R^6 で置換されていても良い 7 から 11 員の二環式複素環であり、および R^6 が各場合で独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^l 、 $C(O)R^l$ 、 $C(O)OR^l$ 、 NR^mR^n

50

ⁿ または $S(O)_2R^1$ である、式 (I) の請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

B が三環式複素環であり、前記複素環が 1、2 もしくは 3 個の R^6 で置換されていても良い 10 から 15 員の三環式複素環であり、および R^6 が各場合で独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^m R^n または $S(O)_2R^1$ である、式 (I) の請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-6- (プロパ-2-エン-1-イル) -5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -6-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6-ベンジル-N-メチル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボキサミド；

6-ベンジル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

6- (2-クロロフェニル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

6-ベンジル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-メチルベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

8-ブromo-6- (2, 6-ジフルオロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (3-メチルベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- [2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-フルオロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) -イル] メチル } ベンゾニトリル；

6- (2-クロロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 6-ジクロロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

10

20

30

40

50

6 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 8 - フェニルピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 8 - フェニルピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 8 - フェニルピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

[2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 5 - オキソ - 8 - フェニルピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル] 酢酸エチル ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 8 - [(フェニルアミノ) メチル] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 8 - { [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] メチル } ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

8 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

8 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - エテニル - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - エチル - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 5 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 8 - カルボアルデヒド ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - [(2' - メチル - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イル) アミノ] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イルアミノ) - 8 - メチルピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - { [2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] アミノ } - 8 - メチルピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - エテニル - 2 - [(2' - メチル - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イル) アミノ] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6, 8 - ジメチル - 2 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン ;

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - {

10

20

30

40

50

[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

10

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-ブromo-6-(シクロプロピルメチル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

20

8-ブromo-6-エチル-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-エチル-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5, 4-c]キノリン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロフェニル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5, 4-c]キノリン-5(6H)-オン;

30

2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロフェニル)-2-{ [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン;

2-アミノ-6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{ [2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

40

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-{ [4-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-2-[(2'-メチ

50

ル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1'H-インデン-5-イル] アミノ}-8-(ヒドロキシメチル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ)-8-(ヒドロキシメチル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ]-8-エテニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イルアミノ)-8-(ヒドロキシメチル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ]-8-(ヒドロキシメチル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ)-8-エテニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1'H-インデン-5-イル] アミノ}-8-エテニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1'H-インデン-5-イル] アミノ}-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ)-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-[(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン;

10

20

30

40

50

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-[(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-([4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル)アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-(2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル

10

20

30

40

50

）アミノ〕ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

2- ({ 4- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル } アミノ) -6- (2, 6-ジメチルフェニル) -8-メチルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-クロロ-6-メチルフェニル) -8-メチル-2- [(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-クロロ-6-メチルフェニル) -2- ({ 4- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル } アミノ) -8-メチルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 6-ジクロロフェニル) -2- [(4- { [2- (ジメチルアミノ) エチル] スルファニル } フェニル) アミノ] -8-メチルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 6-ジクロロフェニル) -8- (ジフルオロメチル) -2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 6-ジクロロフェニル) -8- (ジフルオロメチル) -2- [(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 6-ジクロロフェニル) -8- (ジフルオロメチル) -2- { [2- (ピロリジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] アミノ } ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 6-ジクロロフェニル) -2- [(4- { [2- (ジメチルアミノ) エチル] スルホニル } フェニル) アミノ] -8-メチルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

8-メチル-2- [(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] -6- (キノリン-8-イル) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-クロロフェニル) -8-メチル-2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-クロロフェニル) -2- ({ 4- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル } アミノ) -8-メチルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

8-メチル-6- (ナフタレン-1-イル) -2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

2- ({ 4- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル } アミノ) -8-メチル-6- (ナフタレン-1-イル) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 5-ジクロロフェニル) -8-メチル-2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-フルオロ-6-メチルフェニル) -8-メチル-2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

2- ({ 4- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル } アミノ) -6- (2-フルオロ-6-メチルフェニル) -8-メチルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

8-メチル-6- [2- (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] -2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

10

20

30

40

50

2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-メチル-6-[2-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

4-クロロ-3-[8-メチル-5-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル]安息香酸メチル;

4-クロロ-3-[2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-メチル-5-オキソピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル]安息香酸メチル;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-(フルオロメチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-(フルオロメチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-[(2'-メチル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

2-[(4-{[6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)スルファニル]-N-メチルアセトアミド;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-[(1,1,2-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル}アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

2-[(4-{[6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)スルホニル]-N-メチルアセトアミド;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

10

20

30

40

50

6-(2-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-6-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

2-[(4-{[6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル] アミノ} フェニル) スルホニル]-N-メチルアセトアミド;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル) アミノ]-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル} アミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピロリジン-3-イル) アミノ] フェニル} アミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1-ヒドロキシエチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

5-{[6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2-イル] アミノ}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)安息香酸メチル;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル] アミノ} フェニル) アミノ]-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル] ピペラジン-1-イル} フェニル) アミノ]-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル] アミノ} フェニル) アミノ]-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[シス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル] アミノ} フェニル) アミノ]-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

10

20

30

40

50

7-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-メチル-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-e] [1, 2, 4] トリアジン-8 (7H)-オン;

7-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-メチル-3-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド [4, 3-e] [1, 2, 4] トリアジン-8 (7H)-オン;

6-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-[(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-{[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アミノ}ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-6-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-(フルオロメチル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン; または

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-([2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アミノ)-8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

である式 (I) の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 1】

請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載の化合物もしくは該化合物の医薬として許容される塩および医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

治療上許容される量の請求項 1 から 2 1 のいずれかに記載の化合物もしくは該化合物の医薬として許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における癌の治療方法。

【請求項 2 3】

治療上許容される量の請求項 1 から 2 1 のいずれかに記載の化合物もしくは該化合物の医薬として許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における腫瘍体積を低下させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Wee-1 キナーゼの活性を阻害する化合物、その化合物の製造方法、その化合物を含む組成物、およびその化合物を用いる治療方法に関するものである。本通常実用出願は、2012年2月23日出願の係属中の暫定特許出願第61/602163号の恩恵を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

適切な細胞分裂が起こるようするため、真核細胞は、忠実にそのゲノムを複製し、次にそれらの染色体を二つの娘細胞に正確に分離しなければならない。この細胞分裂のプロセスは細胞周期とも称され、ゲノムの完全性を確認するためのチェックポイントによって制御される段階的プロセスである。DNA複製(S期)が完了すると、細胞は成長期(

10

20

30

40

50

G2期)に入り、その後に染色体分離のための有糸分裂に進む(M期)。有糸分裂の主要な制御因子はキナーゼCdk1(Cdc2と称される)である(Nurse, P. (1990) Universal control mechanism regulating onset of M-phase. Nature 344, 503-508)。Cdk1の活性化によって、有糸分裂の開始が生じ、その後それが失活すると、有糸分裂停止が開始する。Cdk1は、サイクリンAまたはサイクリンBの結合によって活性化される。サイクリンA-Cdk1複合体およびサイクリンB-Cdk1複合体の両方が、有糸分裂を開始する機能を有する(Lindqvist, A., et al. (2009) The decision to enter mitosis: feedback and redundancy in the mitotic entry network. The Journal of cell biology 185, 193-202)。サイクリンBの分解がCdk1の失活を誘発して、有糸分裂停止に至り、成長(G1)期に入り、その後に細胞周期の新たな回が始まる(Glotzer, M., et al. (1991) Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. Nature 349, 132-138)。

【0003】

サイクリン類に加えて、Cdk1は、チロシン15(Y15)上のCdk1をリン酸化し、Cdk1を失活させる非定型チロシンキナーゼであるWee1によっても制御される(McGowan, C. H., et al. (1993) Human Wee1 kinase inhibits cell division by phosphorylating 34cdc2 exclusively on Tyr15. The EMBO journal 12, 75-85; Parker, L. L., et al. (1992) Inactivation of the p34cdc2-cyclin B complex by the human WEE1 tyrosine kinase. Science 257, 1955-1957)。Wee1は、Cdk1の必須の陰性制御因子であり、G2からM期チェックポイントで機能して、DNA複製が完了していること、そしてゲノムが有糸分裂に入る前に損傷を受けていないことを確認する(O'Connell, et al. (1997) Chk1 is a wee1 kinase in the G2 DNA damage checkpoint inhibiting cdc2 by Y15 phosphorylation. The EMBO journal 16, 545-554)。Wee1の喪失は、有糸分裂への早期移行を生じて、結果的に有糸分裂の崩壊と細胞死に至る可能性がある(Stumpff, J., et al. (2004) Drosophila Wee1 kinase regulates Cdk1 and mitotic entry during embryogenesis. Curr Biol 14, 2143-2148)。さらに、多くの癌がそのG1期チェックポイントに欠陥があり、G2からM期チェックポイントに依存している(Sancar, A., et al. (2004) Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. Annual review of biochemistry 73, 39-85)。実際、Wee1の発現喪失が、G2からM期チェックポイントの破棄に至り、腫瘍細胞を、特別にはp53タンパク質における欠乏のためにG1期チェックポイントを失った腫瘍をDNA損傷に対して感作することが明らかになっている(Wang, Y., et al. (2004) Knockdown of Chk1, Wee1 and Myt1 by RNA interference abrogates G2 checkpoint and induces apoptosis. Cancer biology & therapy 3, 305-313)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Nurse, P. (1990) Universal control mechanism regulating onset of M-phase. Nature 344, 503-508.

【非特許文献2】Lindqvist, A., et al. (2009) The decision to enter mitosis: feedback and redundancy in the mitotic entry network. The Journal of cell biology 185, 193-202.

【非特許文献3】Glotzer, M., et al. (1991) Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. Nature 349, 132-138.

【非特許文献4】McGowan, C. H., et al. (1993) Human Wee1 kinase inhibits cell division by phosphorylating cdc2 exclusively on Tyr15. The EMBO journal 12, 75-85.

【非特許文献5】Parker, L. L., et al. (1992) Inactivation of the p34cdc2-cyclin B complex by the human WEE1 tyrosine kinase. Science 257, 1955-1957.

【非特許文献6】O'Connell, et al. (1997) Chk1 is a wee1 kinase in the G2 DNA damage checkpoint inhibiting cdc2 by Y15 phosphorylation. The EMBO journal 16, 545-554.

【非特許文献7】Stumpff, J., et al. (2004) Drosophila Wee1 kinase regulates Cdk1 and mitotic entry during embryogenesis. Curr Biol 14, 2143-2148.

【非特許文献8】Sancar, A., et al. (2004) Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. Annual review of biochemistry 73, 39-85.

【非特許文献9】Wang, Y., et al. (2004) Knockdown of Chk1, Wee1 and Myt1 by RNA interference abrogates G2 checkpoint and induces apoptosis. Cancer biology & therapy 3, 305-313.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

Wee1の阻害薬は、他の細胞周期チェックポイントを活性化することができる正常組織を残しながら、他の細胞周期チェックポイントにおいて欠陥がある癌細胞において選択的に致死性を生じさせる能力を有する。従って、小分子のWee1阻害薬は、癌および他の細胞増殖性障害における治療的介入に有用であると考えられる。

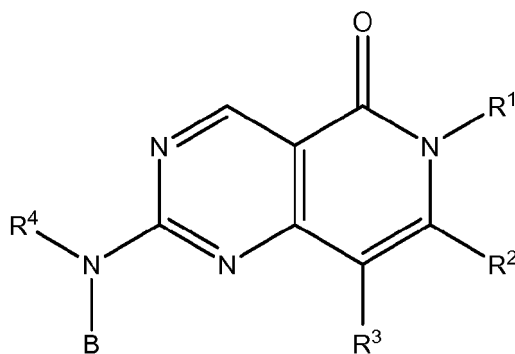
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は多くの実施形態を有する。従って、本発明の1実施形態は、下記式(I)を有する化合物に関するものである。

【0007】

【化 1】



式 (I)

10

式中、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は下記で定義の通りであり、そこでの下位集合である。

【0008】

医薬として好適な担体と組み合わせて治療上有効量の式 (I) の化合物および医薬として許容される塩を含む、医薬として許容される組成物も提供される。

【0009】

1 実施形態は、治療上許容される量の式 (I) の化合物または医薬として許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における癌の治療方法に関するものである。別の実施形態は、哺乳動物に対して治療上許容される量の式 (I) の化合物または医薬として許容される塩を投与することを含む、哺乳動物での腫瘍体積を低下させる方法に関するものである。

20

【発明を実施するための形態】

【0010】

この詳細な説明は、当業者に本願人らの発明、その原理およびその実際の用途を理解させることで、当業界の他者が、特定の用途の要件に最も適していると考えられるように、多くの形態で本発明を適応化および応用できるようにすることのみを目的としている。本説明およびその具体的な例は、例示のみを目的としたものである。従って本発明は、本特許出願に記載の実施形態に限定されるものではなく、多様に改変可能なものである。

30

【0011】

略称および定義

本明細書において別段の定義がない限り、本発明との関連で使用される科学用語および技術用語は、当業者が共通に理解する意味を有するものとする。用語の意味および範囲は明瞭であるべきであるが、潜在的な曖昧さがある場合、本明細書で提供される定義が辞書的定義および外部の定義に優先する。本願において、別段の断りがない限り、「または」の使用は、「および／または」を意味する。さらに、「含んでいる」という用語や、「含む」および「含まれる」などの他の形態の使用は非限定的なものである。本特許出願（特許請求の範囲を含む）における「含む」または「包含する」または「含んでいる」と言葉の使用に関して、本願人が留意点として挙げるのは、文脈上別の形態が必要でない限り、それらの言葉は排他的ではなく包括的に解釈されるべきであるという基本点および明瞭な理解に基づいて使用されるものであり、本願人がそれらの各言葉を下記の特許請求の範囲を含む本特許出願を解釈する上でそのように理解するという点である。いずれかの置換基または本発明の化合物または本明細書中のいずれかの他の式で複数個存在する可変要素に関して、各場合についてのその定義は、他の全ての場合でのその定義から独立している。置換基の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物となる場合のみ許容され得るものである。安定な化合物とは、反応混合物から有用な程度の純度で単離可能な化合物である。

40

【0012】

50

理解すべき点として、本発明における全ての組み合わせについて適切な価数が維持され、複数の原子を有する一価部分がそれらの左端を介して結合しており、二価の部分は左から右に描かれている。

【0013】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、逆の内容で記載されていない限りにおいて、下記の用語はここに示した意味を有する。

【0014】

「アルキル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、代表的には1から約10個の炭素原子；または別の実施形態では1から約8個の炭素原子；別の実施形態では1から約6個の炭素原子；および別の実施形態では1から約4個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐の飽和ヒドロカルビル置換基を意味する。そのような置換基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミルおよびヘキシルなどがある。

10

【0015】

「アルケニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、1以上の二重結合および代表的には2から約10個の炭素原子；または別の実施形態では2から約8個の炭素原子；別の実施形態では2から約6個の炭素原子；および別の実施形態では2から約4個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐のヒドロカルビル置換基を意味する。そのような置換基の例には、エテニル（ビニル）、2-プロペニル、3-プロペニル、1, 4-ペンタジエニル、1, 4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニルおよび3-ブテニルなどがある。

20

【0016】

「アルキニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、1以上の三重結合および代表的には2から約10個の炭素原子；または別の実施形態では2から約8個の炭素原子；別の実施形態では2から約6個の炭素原子；および別の実施形態では2から約4個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐のヒドロカルビル置換基を意味する。そのような置換基の例には、エチニル、2-プロピニル、3-プロピニル、2-ブチニルおよび3-ブチニルなどがある。

【0017】

「炭素環」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、3から14個の炭素環原子（「環原子」は、一体に結合して環状置換基の環もしくは複数環を形成する原子である。）を含む飽和環状（すなわち「シクロアルキル」）、部分飽和環状（すなわち「シクロアルケニル」）または完全不飽和（すなわち「アリール」）ヒドロカルビル置換基を意味する。炭素環は、単一環（単環）または多環構造であることができる。

30

【0018】

炭素環は、代表的には3から8個の環原子、より代表的には3から6個の環原子、さらにより代表的には5から6個の環原子を含む単環構造であることができる。そのような単環式炭素環の例には、シクロプロピル（シクロプロパニル）、シクロブチル（シクロブタニル）、シクロペンチル（シクロペンタニル）、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル（シクロヘキサニル）、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルおよびフェニルなどがある。炭素環は別形態として、多環であることができる（すなわち複数の環を含むことができる）。多環式炭素環の例には、架橋、縮合およびスピロ環系の炭素環などがある。スピロ環系炭素環では、1個の原子が2個の異なる環に共通している。スピロ環状炭素環の1例にスピロペンタニルがある。架橋炭素環では、複数の環が少なくとも2個の共通の隣接しない原子を共有する。架橋炭素環の例には、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター2-エニルおよびアダマンタニルなどがある。縮合環炭素環系では、2以上の環が縮合していることで、2個の環が1個の共通の結合を共有するようになっていいることができる。2または3縮合環系炭素環の例には、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル（テトラリニル）、インデニル、インダニル（ジヒドロインデニル）、アントラセニル、フェナントレニルおよびデカリニルなどがある

40

50

。

【0019】

「シクロアルキル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、3から14個の炭素環原子を含む飽和環状ヒドロカルビル置換基を意味する。シクロアルキルは、代表的には3から8個の炭素環原子、より代表的には3から6個の環原子を含む単一炭素環であることができる。単環式シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどがある。シクロアルキルは別形態として、多環式であるか、複数の環を含むことができる。多環式シクロアルキルの例には、架橋、縮合およびスピロ環状炭素環などがある。

【0020】

「アリール」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、6から14個の炭素環原子を含む芳香族炭素環を意味する。アリールは単環式または多環式であることができる（すなわち複数の環を含むことができる）。多環式芳香環の場合、その多環系のうちの1個の環のみが不飽和である必要があり、残りの環は飽和、部分飽和または不飽和であることができる。アリールの例には、フェニル、ナフタレニル、インデニル、インダニルおよびテトラヒドロナフチルなどがある。

【0021】

場合により、ヒドロカルビル置換基（例：アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキル）における炭素原子の数は、接頭辞「 $C_x - C_y -$ 」（ x は置換基の炭素原子の最小数であり、 y は最大数である。）によって示される。従って、例えば「 $C_1 - C_6 -$ アルキル」とは、1から6個の炭素原子を含むアルキル置換基を指す。さらに例を挙げると、 $C_3 - C_8 -$ シクロアルキルは、3から8個の炭素環原子を含む飽和ヒドロカルビル環を意味する。

【0022】

「水素」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、水素基を意味し、 $-H$ と示すことができる。

【0023】

「ヒドロキシ」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-OH$ を意味する。

【0024】

「カルボキシ」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は $-C(O)-OH$ を意味する。

【0025】

「アミノ」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は $-NH_2$ を意味する。

【0026】

「ハロゲン」または「ハロ」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、フッ素基（ $-F$ とも示すことができる。）、塩素基（ $-Cl$ とも示すことができる。）、臭素基（ $-Br$ とも示すことができる。）またはヨウ素基（ $-I$ とも示すことができる。）を意味する。

【0027】

ある置換基が「置換された」と記載されている場合、非水素基が、置換基の炭素上もしくは窒素上の水素基に代わっている。従って、例えば、置換されたアルキル置換基は、少なくとも1個の非水素基がアルキル置換基上の水素基に代わっているアルキル置換基である。例を挙げると、モノフルオロアルキルはフルオロ基で置換されたアルキルであり、ジフルオロアルキルは2個のフルオロ基で置換されたアルキルである。確認しておくべき点として、置換基上に複数の置換がある場合、各非水素基は同一でも異なっても良い（別段の断りがない限り）。

【0028】

置換基が「置換されていても良い」と記載されている場合、その置換基は（1）置換されているか、（2）置換されていなくとも良い。置換基が特定数までの非水素基で置換さ

10

20

30

40

50

れていても良いと記載されている場合、その置換基は、(1) 置換されていないか、(2) その特定数までの非水素基または置換基上の最大数以下の置換可能な位置のいずれか少ない方で置換されていても良い。従って、例えば、置換基が3個以下の非水素基で置換されていても良いヘテロアリールと記載されている場合、3個未満の置換可能な位置を有するヘテロアリールは、そのヘテロアリールが置換可能な位置を有するのと同じ数の非水素基までしか置換可能ではないと考えられる。例を挙げると、テトラゾリル(置換可能な位置を一つのみ有する)は、1個以下の非水素基で置換されていても良いものと考えられる。さらに例を挙げると、アミノ窒素が2個以下の非水素基で置換されていても良いと記載されている場合、1級アミノ窒素は2個以下の非水素基で置換されていても良いが2級アミノ窒素は、1個のみ以下の非水素基で置換されていても良い。

10

【0029】

本特許出願は、「置換基」および「基」という用語を互換的に使用する。

【0030】

接頭辞「ハロ」は、その接頭辞が付されている置換基が1以上の独立に選択されるハロゲン基で置換されていることを示す。例えば、ハロアルキルは、少なくとも1個の水素基がハロゲン基で置き換わっているアルキル置換基を意味する。ハロアルキルの例には、クロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび1, 1, 1-トリフルオロエチルなどがある。確認しておくべき点として、置換基が複数のハロゲン基で置換されている場合、それらのハロゲン基は同一でも異なっているても良い(別段の断りがない限り)。

20

【0031】

接頭辞「パーハロ」は、その接頭辞が付いた置換基上の全ての水素基が独立に選択されるハロゲン基で置き換わっていること、すなわちその置換基上の各水素基がハロゲン基で置き換わっていることを示している。全てのハロゲン基が同一である場合、その接頭辞は代表的にはハロゲン基を特定するものである。従って、例えば、「パーフルオロ」という用語は、その接頭辞が付いた置換基上の全ての水素基がフッ素基で置換されていることを意味している。例を挙げると、「パーフルオロアルキル」という用語は、各水素基に代わってフッ素基が存在するアルキル置換基を意味する。

【0032】

「カルボニル」(単独または別の用語と組み合わせて)という用語は、 $-C(O)-$ を意味する。

30

【0033】

「アミノカルボニル」(単独または別の用語と組み合わせて)という用語は、 $-C(O)-NH_2$ を意味する。

【0034】

「オキシ」(単独または別の用語と組み合わせて)という用語は、 $(=O)$ を意味する。

【0035】

「オキシ」(単独または別の用語と組み合わせて)という用語は、エーテル置換基を意味し、 $-O-$ と示すことができる。

【0036】

「アルキルヒドロキシ」(単独または別の用語と組み合わせて)という用語は、 $-アルキル-OH$ を意味する。

40

【0037】

「アルキルアミノ」(単独または別の用語と組み合わせて)という用語は、 $-アルキル-NH_2$ を意味する。

【0038】

「アルキルオキシ」(単独または別の用語と組み合わせて)という用語は、アルキルエーテル置換基、すなわち $-O-アルキル$ を意味する。そのような置換基の例には、メトキシ($-O-CH_3$)、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシおよび $tert$ -ブトキシなどがある。

50

【0039】

「アルキルカルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-$ アルキルを意味する。

【0040】

「アミノアルキルカルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-$ アルキル $-NH_2$ を意味する。

【0041】

「アルキルオキシカルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-O-$ アルキルを意味する。

【0042】

「炭素環カルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-$ 炭素環を意味する。

【0043】

同様に、「複素環カルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-$ 複素環を意味する。

【0044】

「炭素環アルキルカルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-$ アルキル $-$ 炭素環を意味する。

【0045】

同様に、「複素環アルキルカルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-$ アルキル $-$ 複素環を意味する。

【0046】

「炭素環オキシカルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-O-$ 炭素環を意味する。

【0047】

「炭素環アルキルオキシカルボニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-C(O)-O-$ アルキル $-$ 炭素環を意味する。

【0048】

「チオ」または「チア」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、チアエーテル置換基、すなわちエーテル酸素原子に変えて2個の硫黄原子が存在しているエーテル置換基を意味する。そのような置換基は $-S-$ と示すことができる。この例えば「アルキル $-$ チオ $-$ アルキル」はアルキル $-S-$ アルキル（アルキル $-$ スルファニル $-$ アルキル）を意味する。

【0049】

「チオール」または「スルフヒドリル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、スルフヒドリル置換基を意味し、 $-SH$ と示すことができる。

【0050】

「（チオカルボニル）」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、酸素原子が硫黄で置き換わっているカルボニルを意味する。そのような置換基は $-C(S)-$ と示すことができる。

【0051】

「スルホニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-S(O)_2-$ を意味する。

【0052】

「アミノスルホニル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-S(O)_2-NH_2$ を意味する。

【0053】

「スルフィニル」または「スルホキシド」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、 $-S(O)-$ を意味する。

【0054】

10

20

30

40

50

「複素環」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、合計で 3 から 14 個の環原子を含む飽和（すなわち「複素環アルキル」）、部分飽和（すなわち「複素環アルケニル」）または完全不飽和（すなわち「ヘテロアリール」）環構造を意味する。環原子のうちの少なくとも 1 個がヘテロ原子（すなわち、酸素、窒素または硫黄）であり、残りの環原子は炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から独立に選択される。複素環は単一環（単環式）または多環構造であることができる。

【0055】

複素環は、代表的には 3 から 7 個の環原子、より代表的には 3 から 6 個の環原子、さらにより代表的には 5 から 6 個の環原子を含む単一環であることができる。単一環式複素環の例には、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオフエニル（チオフラニル）、ジヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサジアゾリル（1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル（フラザニル）または 1, 3, 4-オキサジアゾリルなど）、オキサトリアゾリル（1, 2, 3, 4-オキサトリアゾリルまたは 1, 2, 3, 5-オキサトリアゾリルなど）、ジオキサゾリル（1, 2, 3-ジオキサゾリル、1, 2, 4-ジオキサゾリル、1, 3, 2-ジオキサゾリルまたは 1, 3, 4-ジオキサゾリルなど）、オキサチアゾリル、オキサチオリル、オキサチオラニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、チオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリジニル（アジニル）、ペリジニル、ジアジニル（ピリダジニル（1, 2-ジアジニル）、ピリミジニル（1, 3-ジアジニル）またはピラジニル（1, 4-ジアジニル）など）、ペペラジニル、トリアジニル（1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニルおよび 1, 2, 3-トリアジニル）など）、オキサジニル（1, 2-オキサジニル、1, 3-オキサジニルまたは 1, 4-オキサジニルなど）、オキサチアジニル（1, 2, 3-オキサチアジニル、1, 2, 4-オキサチアジニル、1, 2, 5-オキサチアジニルまたは 1, 2, 6-オキサチアジニルなど）、オキサジアジニル（1, 2, 3-オキサジアジニル、1, 2, 4-オキサジアジニル、1, 4, 2-オキサジアジニルまたは 1, 3, 5-オキサジアジニルなど）、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニルおよびジアゼピニルなどがある。

【0056】

複素環は別形態として、多環式であることができる（すなわち、複数の環を含むことができる）。多環式複素環の例には、架橋、縮合またはスピロ環状複素環などがある。スピロ環状複素環では、1 個の原子が二つの異なる環に共通している。架橋複素環では、複数の環が少なくとも 2 個の共通する隣接しない原子を共有する。縮合環系複素環では、2 個以上の環が一体となって縮合して、2 個の環が 1 個の共通の結合を共有することができる。2 個もしくは 3 個の環を含む縮合環系複素環の例には、インドリジニル、ピラノピロリル、4H-キノリジニル、プリニル、ナフチリジニル、ピリドピリジニル（ピリド [3, 4-b]-ピリジニル、ピリド [3, 2-b]-ピリジニルまたはピリド [4, 3-b]-ピリジニルなど）およびプテリジニルなどがある。縮合環系複素環の他の例には、インドリル、イソインドリル（イソベンゾアゾリル、シュードイソインドリル）、インドレニル（シュードインドリル）、イソインダゾリル（ベンゾピラゾリル）、ベンゾアジニル（キノリニル（1-ベンゾアジニル）またはイソキノリニル（2-ベンゾアジニル）など）、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾジアジニル（シンノリニル（1, 2-ベンゾジアジニル）またはキナゾリニル（1, 3-ベンゾジアジニル）など）、ベンゾピラニル（クロマニルまたはイソクロマニルなど）、ベンゾオキサジニル（1, 3, 2-ベンゾオキサジニル、1, 4, 2-ベンゾオキサジニル、2, 3, 1-ベンゾオキサジニルまたは 3, 1, 4-ベンゾオキサジニルなど）およびベンゾイソオキサジニル（1, 2-ベンゾイソオキサジニルまたは 1, 4-ベンゾイソオキサジニルなど）のような

ベンゾ縮合複素環類などがある。

【0057】

「複素環アルキル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、飽和複素環を意味する。

【0058】

「ヘテロアリアル」（単独または別の用語と組み合わせて）という用語は、5から14個の環原子を含む芳香族複素環を意味する。ヘテロアリアル置換基の例には、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニルおよび1, 3, 5-, 1, 2, 4-もしくは1, 2, 3-トリアジニルなどの6員環置換基；イミダジル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-もしくは1, 3, 4-オキサジアゾリルおよびイソチアゾリルなどの5員環置換基；ベンゾチオフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニルおよびアントラニルなどの6/5員縮合環置換基；およびベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニルおよびベンゾオキサジニルなどの6/6員縮合環などがある。

【0059】

複数構成要素の置換基に付与された接頭辞は、最初の構成要素のみにかかる。例を挙げると、「アルキルシクロアルキル」という用語は2個の構成要素アルキルおよびシクロアルキルを含む。従って、C₁-C₆-アルキルシクロアルキルの頭のC₁-C₆-という接頭辞は、アルキルシクロアルキルのアルキル構成要素が1から6個の炭素原子を含むことを意味し、C₁-C₆-の接頭辞はシクロアルキル構成要素を説明するものではない。さらに例を挙げると、ハロアルキルオキシアルキルの頭の接頭辞「ハロ」は、アルキルオキシアルキル置換基のアルキルオキシ構成要素のみが1以上のハロゲン基で置換されていることを示す。それに代わりまたはそれに加えて、ハロゲン置換がアルキル構成要素上にある場合、その置換基は「ハロアルキルオキシアルキル」ではなく、むしろ「ハロゲン置換されたアルキルオキシアルキル」と記載されることになると考えられる。そして最後に、ハロゲン置換がアルキル構成要素上のみにあり得る場合、その置換基はむしろ「アルキルオキシハロアルキル」と記載されることになると考えられる。

【0060】

「治療する」、「処置」および「治療」という用語は、疾患および／またはそれに付随する症状を緩和または抑制する方法を指す。

【0061】

「予防する」、「防止」および「予防」という用語は、疾患および／またはそれに付随する症状の発症を予防する方法または対象者が疾患を獲得するのを妨害する方法を指す。本明細書で使用される場合、「予防する」、「防止」および「予防」には、疾患および／またはそれに付随する症状の発症を遅らせること、ならびに対象者が疾患を獲得するリスクを低減することも含まれる。

【0062】

「治療上有効量」という用語は、治療対象の状態または障害の1以上の症状の発症を防止するか、それをある程度緩和する上で十分な投与化合物の量を指す。

【0063】

「調節する」という用語は、化合物がキナーゼの機能または活性を上昇または低下させる能力を指す。各種形態で本明細書において使用される「調節」とは、キナーゼ関連の活性の拮抗作用、作働作用、部分拮抗作用および／または部分作働作用を包含するものである。キナーゼ阻害薬は、例えば、結合し、刺激を部分的もしくは完全に遮断し、低下させ、防止し、活性を遅延させ、失活させ、脱感作しまたはシグナル伝達を低下させる化合物である。キナーゼ活性化剤は、例えば結合し、刺激し、増加させ、開放し、活性化し、促進し、活性を強化し、感作し、シグナル伝達を上昇させる化合物である。

【0064】

本明細書で使用される「組成物」という用語は、指定の成分を指定の量で含む製造物、ならびに指定の成分の指定の量での組み合わせによって直接もしくは間接に得られる製造物を包含するものである。「医薬として許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と適合性であって、その製剤の投与を受ける者に対して有害性がないものであるべきであることを意味している。

【0065】

「対象者」は、本明細書において、霊長類（例：ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど（これらに限定されるものではない）の哺乳動物のような動物を含むものと定義される。好ましい実施形態において、対象者はヒトである。

10

【0066】

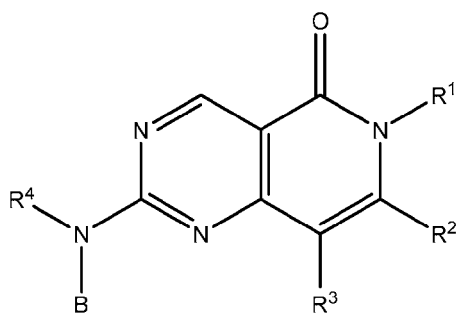
化合物

式（I）の実施形態

1 実施形態において、本発明は部分的に、下記式（I）の構造を有する化合物の種類またはその医薬として許容される塩もしくは溶媒和物に関するものである。

【0067】

【化2】



式 (I)

20

式中、

Bは、

30

(a) $C_3 - 8$ シクロアルキル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニル（前記 $C_3 - 8$ シクロアルキル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは1以上の R^5 で置換されていても良い。）；
または

(b) 5から16員の単環式、二環式もしくは三環式複素環（前記複素環は1以上の R^6 で置換されていても良い。）；
であり；

R^1 は水素、 $C_1 - 8$ -アルキル、 $C_2 - 8$ -アルケニル、 $C_2 - 8$ -アルキニル、 $C_3 - 8$ -シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_1 - 6$ -アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル- $C_1 - 6$ -アルキルまたはヘテロアリール- $C_1 - 6$ -アルキルであり；前記 R^1 の $C_1 - 8$ -アルキル、 $C_2 - 8$ -アルケニルまたは $C_2 - 8$ -アルキニルは単独でまたは別の部分の一部として、独立に CN 、 NO_2 、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NHSO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良く；(b) 前記 R^1 の $C_3 - 8$ -シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは単独でまたは別の部分の一部として、独立に $C_1 - 6$ -アルキル、 $C_1 - 6$ -ハロアルキル、 $C_2 - 6$ -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)$

40

50

NHR^e 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^e$ および $-\text{SO}_2\text{NHNHR}^e$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^2 は水素、ハロまたは C_{1-6} - アルキルであり；

R^3 は、水素、ハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{2-6} - アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、アリール- C_{1-6} - アルキル、シクロアルキル- C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリール- C_{1-6} - アルキル、複素環アルキル- C_{1-6} - アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ または $-\text{C}_{1-4}$ - アルキル- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり、前記 R^3 の C_{1-6} - アルキルまたは C_{2-6} - アルケニルは単独でまたは別の部分の一部として、独立にハロ、ヒドロキシおよび C_{1-6} - アルコキシからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、前記 R^3 の C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキルは単独でまたは別の部分の一部として、独立にハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 C_{1-6} - ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - ハロアルコキシおよび $-\text{NR}^g\text{R}^h$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

または、 R^2 および R^3 が一体となって、5 から 8 員のアリールまたは複素環を形成していることができ、前記環は独立にハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 C_{1-6} - ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - ハロアルコキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})$ および $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})_2$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

R^4 は水素または C_{1-6} - アルキルであり；

R^5 は各場合で独立に、 CN 、 NO_2 、ハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$ 、 NR^jR^k 、 $\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $\text{NR}^j\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^j\text{R}^k$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環アルキル、アリール- C_{1-6} - アルキル、シクロアルキル- C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリール- C_{1-6} - アルキルまたは複素環アルキル- C_{1-6} - アルキルであり；前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルは単独でまたは別の部分の一部として、1 以上の R^{12} で置換されていても良く；

R^6 は各場合で独立に、 CN 、 NO_2 、ハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 C_{1-4} - アルキル-複素環アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ - アルキル- $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})_2$ 、 OR^l 、 SR^l 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^l$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^l$ 、 NR^mR^n 、 $\text{NR}^l\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^l$ 、 $\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^l$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^m\text{R}^n$ であり；

R^7 は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり；

R^8 および R^9 は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり；

R^{10} および R^{11} は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり；

R^{12} は各場合で独立に、 CN 、 NO_2 、ハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 OR^p 、 SR^p 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^q\text{R}^r$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^p$ 、 NR^qR^r 、 $\text{NR}^q\text{C}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^p$ 、 $\text{NR}^q\text{S}(\text{O})_2\text{R}^p$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^q\text{R}^r$ であり；

R^a は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択される；

R^b および R^c は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群か

10

20

30

40

50

10

20

30

40

40

50

;

R^q および R^r は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択される。

【0068】

式 (I) の 1 実施形態において、 R^1 は C_{1-8} アルキルまたは C_{2-8} アルケニルであり、前記 C_{1-8} アルキルまたは C_{2-8} アルケニルはハロ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2 R^a$ および $-SO_2 NR^bNR^c$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されている 10
も良い。式 (I) の別の実施形態において、 R^1 は C_{1-8} アルキルまたは C_{2-8} アルケニルであり、前記 C_{1-8} アルキルまたは C_{2-8} アルケニルは置換されていない。式 (I) のさらに別の実施形態において、 R^1 は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ または $-CH_2CH_2CH=CH_2$ である。

【0069】

式 (I) の 1 実施形態において、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、前記 C_{3-8} シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、複素環アルキル 20
、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2 R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2 R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2 NHNR^e$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されているも良い。

【0070】

式 (I) の別の実施形態において、 R^1 は 4 から 8 員の単環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2 R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2 R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2 NHNR^e$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されているも良い。別の実施形態において、前記ヘテロアリールは置換されていない。式 (I) のさらに別の実施形態において、 R^1 はピリジル、ピラジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 3, 5-, 1, 2, 4- または 1, 2, 3- トリアジニル、イミダジニル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5- もしくは 1, 3, 4- オキサジアゾリルまたはイソチアゾリルである。 30

【0071】

式 (I) の別の実施形態において、 R^1 はアリールであり、前記アリールはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルである。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2 R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2 R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2 NHNR^e$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で 40
置換されているも良い。

10

20

30

40

50

置換されていても良い。

【0072】

式(I)の別の実施形態において、 R^1 はフェニルであり、前記フェニルは CN 、 NO_2 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは1、2もしくは3個のハロまたは C_{1-6} -ハロアルキルで置換されている。

10

【0073】

式(I)の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 のアリールは独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。式(I)の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 のアリールはフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はフェニル- C_{1-3} -アルキルである。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは独立に CN 、 NO_2 、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。さらに別の実施形態において、前記フェニルは1、2もしくは3個のハロまたは C_{1-6} -ハロアルキルで置換されている。

20

【0074】

式(I)の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} -シクロアルキルは、独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

30

【0075】

式(I)の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} -シクロアルキルは置換されていない。

【0076】

式(I)の1実施形態において、 R^2 は水素である。

40

【0077】

式(I)の1実施形態において、 R^3 は水素またはハロである。

【0078】

式(I)の別の実施形態において、 R^3 は C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルであり、前記 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルは独立にハロ、ヒドロキシおよび C_{1-6} -アルコキシからなる群から選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されていても良い。式(I)の別の実施形態において、 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルであり、前記 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルは置換されていない。別の実施形態において、前記 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -

50

$_6$ -アルケニルは1、2もしくは3個のハロで置換されている。

【0079】

式(I)の1実施形態において、 R^3 はアリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールは独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル)および $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。

【0080】

式(I)の1実施形態において、 R^3 はアリールであり、前記アリールはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルである。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルはハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル)および $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。式(I)のさらに別の実施形態において、 R^3 はフェニルである。

【0081】

式(I)の別の実施形態において、 R^3 は4から8員の単環式ヘテロアリールまたは7から11員の二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールはハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル)および $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。別の実施形態において、前記ヘテロアリールは置換されていない。式(I)のさらに別の実施形態において、 R^3 はピリジル、ピラジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,3,5-, 1,2,4-または1,2,3-トリアジニル、イミダジル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-または1,3,4-オキサジアゾリルまたはイソチアゾリルである。式(I)のさらに別の実施形態において、 R^3 はベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリルまたはベンゾピラゾリルである。

【0082】

式(I)の1実施形態において、 R^3 は $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^8R^9$ または $C(O)OR^7$ であり、 R^7 は各場合で独立に、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} -シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり； R^8 および R^9 は各場合で独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} -シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルである。式(I)の1実施形態において、 R^3 は $C(O)R^7$ または $C(O)OR^7$ であり、 R^7 は水素または C_{1-6} -アルキルである。さらに別の実施形態において、 R^3 は $C(O)NR^8R^9$ であり、 R^8 および R^9 は独立に水素または C_{1-6} -アルキルである。

【0083】

式(I)の1実施形態において、 R^3 は、または $-C_{1-4}$ -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} はHであり、 R^{11} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} -シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択される。

【0084】

式(I)の1実施形態において、 R^2 および R^3 が一体となって、5から8員のアリー

ルまたはヘテロアリール環を形成していることができ、前記環はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{-アルキル})$ および $N(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。別の実施形態において、前記環は置換されていない。

【0085】

式(I)の1実施形態において、 R^2 および R^3 が一体となって、フェニル環を形成していることができ、前記環はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{-アルキル})$ および $N(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。別の実施形態において、前記フェニル環は置換されていない。

10

【0086】

式(I)の1実施形態において、 R^2 および R^3 が一体となってピリジル環を形成していることができ、前記ピリジル環はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{-アルキル})$ および $N(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。別の実施形態において、前記ピリジル環は置換されていない。

20

【0087】

式(I)の1実施形態において、 R^4 は水素である。

【0088】

式(I)の1実施形態において、Bは C_{3-8} シクロアルキルであり、前記 C_{3-8} シクロアルキルは置換されていない。式(I)の別の実施形態において、Bは C_{3-8} シクロアルキルであり、 C_{3-8} シクロアルキルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

30

【0089】

式(I)の別の実施形態において、Bはナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。式(I)のさらに別の実施形態において、Bはナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 はCN、 NO_2 、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

40

【0090】

式(I)の1実施形態において、Bはフェニルである。式(I)の別の実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは置換されていない。式(I)の別の実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、シクロアルキル、複素環アルキル、複素環アルキル- C_{1-6} -アルキル-またはヘテロアリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルは単独でまたは別の部分の一部として、1、2もしくは3個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。式(I)のさらに別の実施形態において、 R^{12} は C_{1-6} -アルキ

50

ル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは $C(O)R^p$ であり； R^p は $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルおよび $C_3 - 8$ シクロアルキルである。

【0091】

式 (I) の 1 実施形態において、B はフェニルであり、前記フェニルは複素環アルキルおよび適宜に 1 個もしくは 2 個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは OR^i であり、前記複素環アルキルは 1、2 もしくは 3 個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。さらに別の実施形態において、フェニルは複素環アルキルで置換されており、複素環アルキルはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) イルからなる群から選択される。

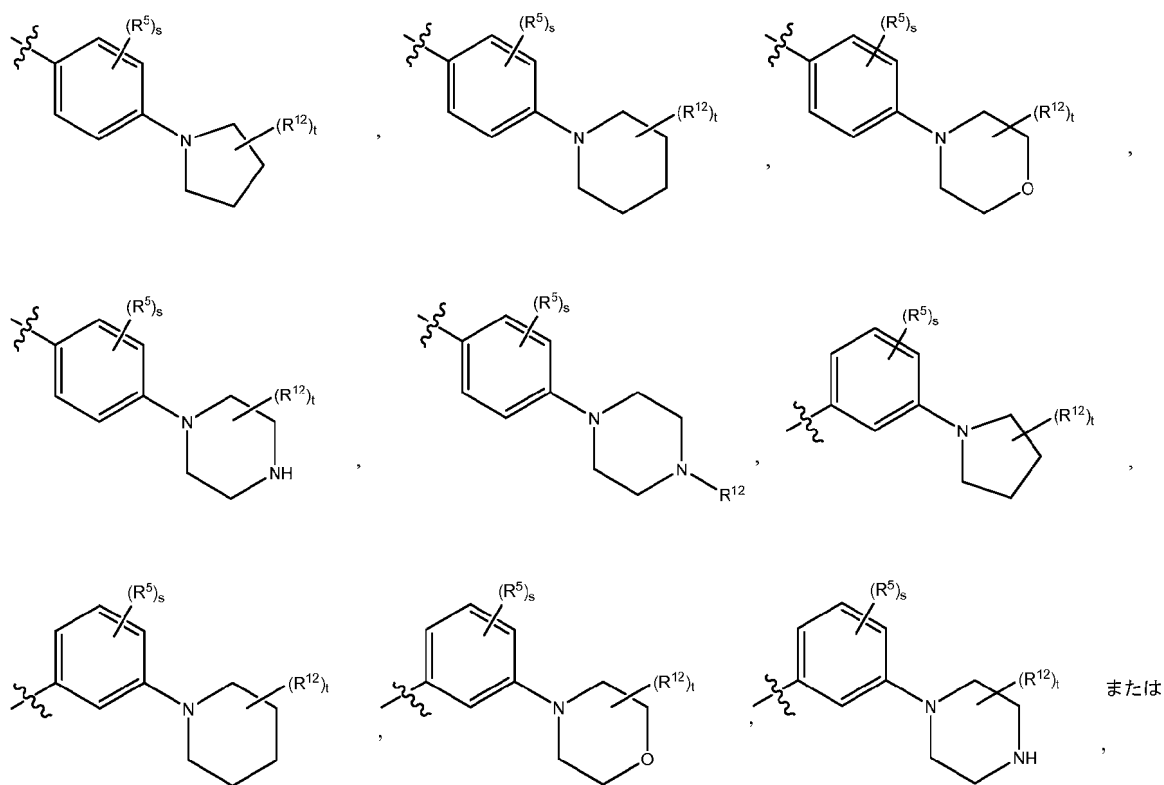
10

【0092】

式 (I) の別の実施形態において、B は、

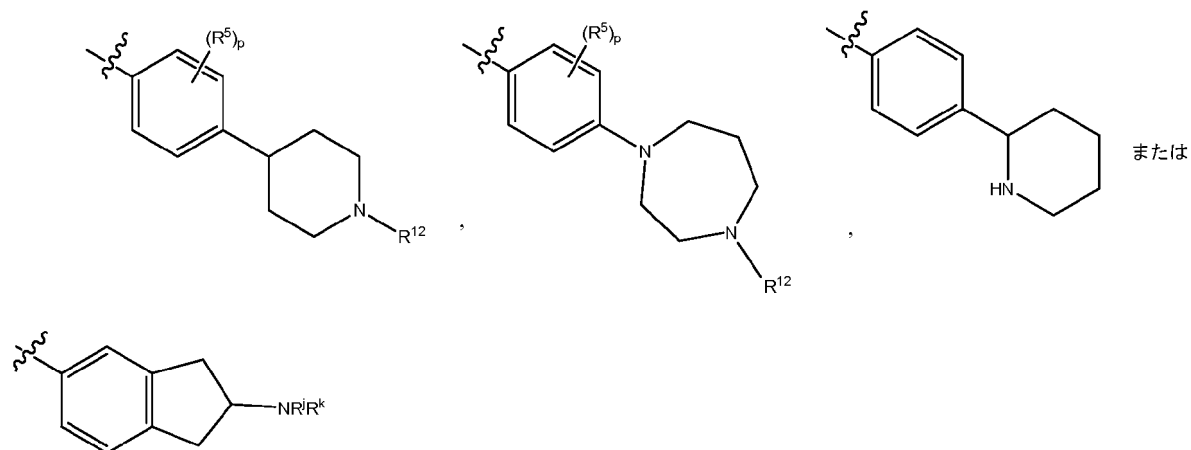
【0093】

【化 3】



20

30



10

であり；

R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルまたは OR^i であり； s は0または1であり； R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ であり； t は0または1である。

20

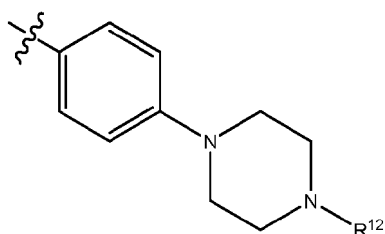
【0094】

式(I)の1実施形態において、

Bは

【0095】

【化4】



30

であり； R^{12} は C_{1-6} -アルキルである。

【0096】

式(I)の1実施形態において、Bは4から8員の単環式複素環である。別の実施形態において、Bは4から8員の複素環アルキルまたは複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは5から7員のヘテロアリールである。式(I)のさらに別の実施形態において、Bはピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、2-オキソピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、4-オキソピペリジニルまたは2,6-ジオキソピペリジニルである。式(I)のさらに別の実施形態において、Bはピリジル、ピラジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,3,5-, 1,2,4-もしくは1,2,3-トリアジニル、イミダジル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-もしくは1,3,4-オキサジアゾリルまたはイソチアゾリルである。1実施形態において、Bは置換されていない。別の実施形態において、Bは1,2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

40

【0097】

式(I)の1実施形態において、Bは7から11員の二環式複素環である。別の実施形

50

態において、Bは7から11員の二環式複素環アルキルまたは二環式複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは7から11員の二環式ヘテロアリールである。さらに別の実施形態において、Bは2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル-N-オキサイド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズピラゾリル、1, 3-ベンゾジオキサリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロトリアジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジル、3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジニルまたはチエノチエニルである。式(I)の1実施形態において、Bは置換されていない。式(I)の別の実施形態において、Bは1, 2もしくは3個のR⁶で置換されており、R⁶はハロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、OR¹、C(O)R¹、C(O)OR¹、NR^mRⁿまたはS(O)₂R¹である。

10

20

【0098】

式(I)の1実施形態において、Bは10から15員の三環式複素環である。別の実施形態において、Bは10から15員の三環式複素環アルキルまたは三環式複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは10から15員の三環式ヘテロアリールである。式(I)の1実施形態において、Bは置換されていない。式(I)の別の実施形態において、Bは1, 2もしくは3個のR⁶で置換されており、R⁶はハロ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、OR¹、C(O)R¹、C(O)OR¹、NR^mRⁿまたはS(O)₂R¹である。

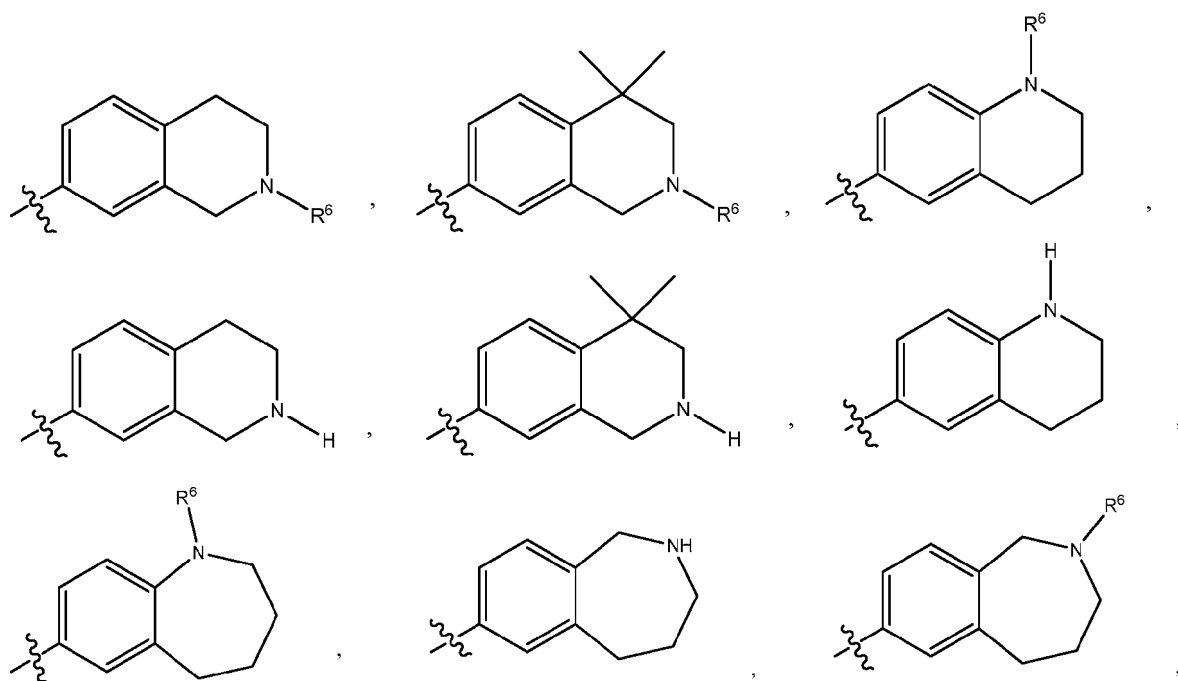
【0099】

式(I)の1実施形態において、Bは

30

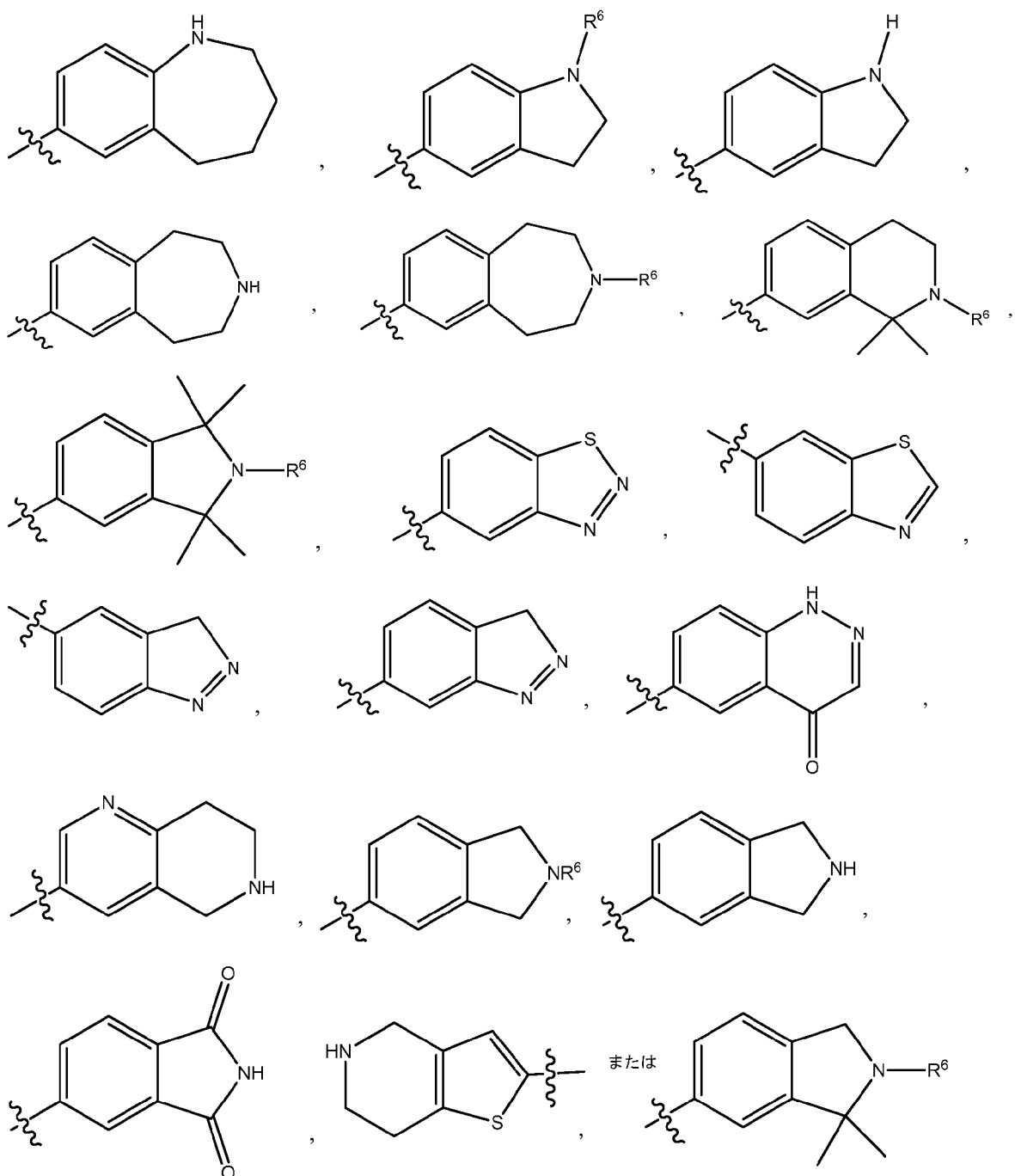
【0100】

【化 5】



10

20



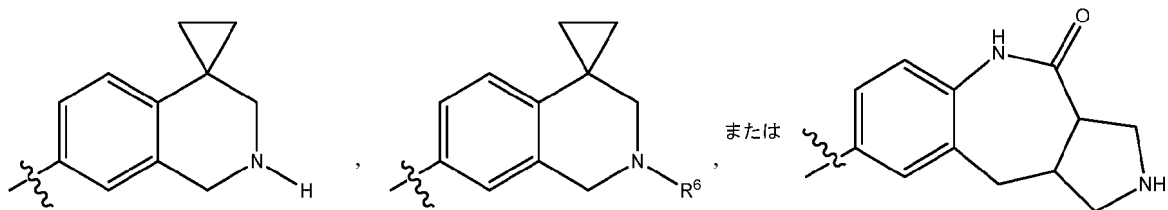
である。

【0101】

式(I)の別の実施形態において、Bは

【0102】

【化6】



である。

【0103】

10

20

30

40

50

本発明の一部として想到される具体的な実施形態には、例えば式 (I) の化合物：

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-6- (プロパ-2-エン-1-イル) -5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -6-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6-ベンジル-N-メチル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボキサミド；

6-ベンジル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

6- (2-クロロフェニル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル；

6-ベンジル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-メチルベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

8-ブromo-6- (2, 6-ジフルオロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (3-メチルベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- [2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-フルオロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) -イル] メチル } ベンゾニトリル；

6- (2-クロロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2, 6-ジクロロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (2-クロロ-4-フルオロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- (4-tert-ブチルベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピ

10

20

30

40

50

リミジン-5 (6H) -オン；

[2 - { [4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル) フェニル] アミノ} -5 -オキソ
-8 -フェニルピリド [4, 3 -d] ピリミジン-6 (5H) -イル] 酢酸エチル；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -2 - { [4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル)
フェニル] アミノ} -8 - [(フェニルアミノ) メチル] ピリド [4, 3 -d] ピリミ
ジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -2 - { [4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル)
フェニル] アミノ} -8 - { [(2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミノ] メチル}
ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

8 - (1, 3 -ベンゾチアゾール-2 -イル) -6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -
2 - { [4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 -
d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

8 - (1H -ベンゾイミダゾール-2 -イル) -6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -
2 - { [4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 -
d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -8 -エテニル-2 - { [4 - (4 -メチルピペラ
ジン-1 -イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン
；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -8 -エチル-2 - { [4 - (4 -メチルピペラジ
ン-1 -イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン
；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -2 - { [4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル)
フェニル] アミノ} -5 -オキソ-5, 6 -ジヒドロピリド [4, 3 -d] ピリミジン
-8 -カルボアルデヒド；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -8 -メチル-2 - { [4 - (4 -メチルピペラジ
ン-1 -イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン
；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -8 -メチル-2 - [(2' -メチル-2', 3'
-ジヒドロ-1' H -スピロ [シクロプロパン-1, 4' -イソキノリン] -7' -イル
) アミノ] ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -2 - (2', 3' -ジヒドロ-1' H -スピロ [シ
クロプロパン-1, 4' -イソキノリン] -7' -イルアミノ) -8 -メチルピリド [4,
3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -2 - { [2 - (ジメチルアミノ) -2, 3 -ジヒ
ドロ-1H -インデン-5 -イル] アミノ} -8 -メチルピリド [4, 3 -d] ピリミジ
ン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -8 -エテニル-2 - [(2' -メチル-2', 3'
-ジヒドロ-1' H -スピロ [シクロプロパン-1, 4' -イソキノリン] -7' -イル
) アミノ] ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6, 8 -ジメチル-2 - { [4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル) フェニル] アミ
ノ} ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -8 - (1H -イミダゾール-2 -イル) -2 - {
[4 - (4 -メチルピペラジン-1 -イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 -d] ピ
リミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジ
ン-1 -イル] フェニル} アミノ) -8 -メチルピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5 (
6H) -オン；

6 - (2, 6 -ジクロロフェニル) -8 - (ジフルオロメチル) -2 - { [4 - (4 -
メチルピペラジン-1 -イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 -d] ピリミジン-5
(6H) -オン；

10

20

30

40

50

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-ブromo-6-(シクロプロピルメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-ブromo-6-エチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

8-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-エチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5, 4-c]キノリン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5, 4-c]キノリン-5(6H)-オン;

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン;

2-アミノ-6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル }アミノ)-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-(ヒドロキシメチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル }アミノ)-8-(ヒドロキシメチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

10

20

30

40

50

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-8-(ヒドロキシメチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-(ヒドロキシメチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

10

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

20

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

30

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-[(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

40

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]

50

〕ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - (2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イルアミノ) - 8 - メチルピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルアミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルアミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - [(4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) アミノ] - 8 - メチルピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - [(2, 4, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) アミノ] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルアミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルアミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - {[4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - {[2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル] アミノ} ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] フェニル} アミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - [(4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) アミノ] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - (2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イルアミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルアミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 8 - メチル - 2 - [(2' - メチル - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イル) アミノ] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] フェニル} アミノ) - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 8 - メチルピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 8 - メチル - 2 - [(2' - メチル - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イル) アミノ] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン-5 (6H) -オン；

6 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピ

10

20

30

40

50

ペリジーン-1-イル} フェニル} アミノ) - 8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 2 - [(4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルファニル} フェニル) アミノ] - 8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - [(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - { [2 - (ピロリジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 2 - [(4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] スルホニル} フェニル) アミノ] - 8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

8-メチル-2 - [(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -7'-イル) アミノ] - 6 - (キノリン-8-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2-クロロフェニル) - 8-メチル-2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2-クロロフェニル) - 2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ) - 8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

8-メチル-6 - (ナフタレン-1-イル) - 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ) - 8-メチル-6 - (ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2, 5-ジクロロフェニル) - 8-メチル-2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

6 - (2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 8-メチル-2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ) - 6 - (2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 8-メチルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

8-メチル-6 - [2 - (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] - 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ) - 8-メチル-6 - [2 - (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) - オン;

4-クロロ-3 - [8-メチル-5-オキソ-2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) - イル] 安息香酸メチル;

4-クロロ-3 - [2 - ({4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ) - 8-メチル-5-オキソピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H

10

20

30

40

50

）－イル] 安息香酸メチル；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－（フルオロメチル）－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イルアミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－（フルオロメチル）－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－6－イルアミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－2－（{4－[4－（ジメチルアミノ）ピペリジン－1－イル] フェニル} アミノ）－8－（フルオロメチル）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－2－{ [2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル] アミノ} －8－（フルオロメチル）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－（フルオロメチル）－2－[（2'－メチル－2'，3'－ジヒドロ－1'H－スピロ [シクロプロパン－1，4'－イソキノリン] －7'－イル）アミノ] ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

2－[（4－{ [6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－メチル－5－オキソ－5，6－ジヒドロピリド [4，3－d] ピリミジン－2－イル] アミノ} フェニル）スルファニル] －N－メチルアセトアミド；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－メチル－2－[（1，1，2－トリメチル－2，3－ジヒドロ－1H－イソインドール－5－イル）アミノ] ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－メチル－2－（{4－[（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ] フェニル} アミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2－ヒドロキシフェニル）－8－メチル－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イルアミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2－ヒドロキシ－6－メチルフェニル）－8－メチル－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イルアミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

8－メチル－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イルアミノ）－6－（1，3，5－トリメチル－1H－ピラゾール－4－イル）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

2－[（4－{ [6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－メチル－5－オキソ－5，6－ジヒドロピリド [4，3－d] ピリミジン－2－イル] アミノ} フェニル）スルホニル] －N－メチルアセトアミド；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－2－[（1，1－ジメチル－2，3－ジヒドロ－1H－イソインドール－5－イル）アミノ] －8－メチルピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2，6－ジクロロフェニル）－8－メチル－2－（{4－[（1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ] フェニル} アミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2－ヒドロキシフェニル）－8－メチル－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イルアミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

6－（2－ヒドロキシ－6－メチルフェニル）－8－メチル－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イルアミノ）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

8－メチル－2－（1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イルアミノ）－6－（1，3，5－トリメチル－1H－ピラゾール－4－イル）ピリド [4，3－d] ピリミジン－5（6H）－オン；

10

20

30

40

50

2-[(4-{[6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)スルホニル]-N-メチルアセトアミド;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]フェニル}アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1-ヒドロキシエチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

5-{[6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)安息香酸メチル;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[シス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン;

7-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-メチル-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-e][1, 2, 4]トリアジン-8(7H)-オン;

7-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-メチル-3-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-e][1, 2, 4]トリアジン-8(7H)-オン;

6-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-[(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]

10

20

30

40

50

】ピリミジン-5(6H)-オン；

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-{[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン；

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン；

2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン；

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-(フルオロメチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン；または

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-({2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アミノ)-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

などがあるが、これらに限定されるものではない。

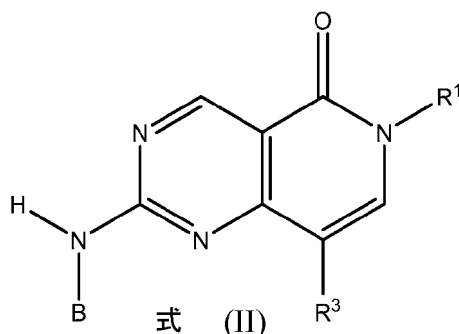
【0104】

式(I I)の実施形態

1実施形態において、本発明は部分的に、下記式(I I)の構造を有する化合物の種類に関する。

【0105】

【化7】



式中、 R^1 、 R^3 およびBは式(I)に記載の通りである。

【0106】

式(I I)の1実施形態において、 R^1 は C_{1-8} -アルキルまたは C_{2-8} -アルケニルであり、前記 C_{1-8} -アルキルまたは C_{2-8} -アルケニルはハロ、CN、 NO_2 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。式(I I)の別の実施形態において、 R^1 は C_{1-8} -アルキルまたは C_{2-8} -アルケニルであり、前記 C_{1-8} -アルキルまたは C_{2-8} -アルケニルは置換されていない。式(I I)のさらに別の実施形態において、 R^1 は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ または $-CH_2CH_2CH=CH_2$ である。

【0107】

式(I I)の別の実施形態において、 R^1 はアリールであり、前記アリールはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルである。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、

テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NHR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。

【0108】

式(I I)の別の実施形態において、 R^1 はフェニルであり、前記フェニルはCN、 NO_2 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NHR^bR^c$ 、 $-NHR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NHR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NHR^bNR^c$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されていても良い。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは1、2もしくは3個のハロまたは C_{1-6} -ハロアルキルで置換されている。

10

【0109】

式(I I)の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 のアリールは独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NHR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。式(I I)の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 のアリールはフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はフェニル- C_{1-3} -アルキルである。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは独立にCN、 NO_2 、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NHR^bR^c$ 、 $-NHR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NHR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NHR^bNR^c$ からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。さらに別の実施形態において、前記フェニルは1、2もしくは3個のハロまたは C_{1-6} -ハロアルキルで置換されている。

20

30

【0110】

式(I I)の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} -シクロアルキルは独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NHR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

40

【0111】

式(I I)の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} -シクロアルキルは置換されていない。

【0112】

式(I I)の1実施形態において、 R^3 は水素またはハロである。

【0113】

式(I I)の別の実施形態において、 R^3 は C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルであり、前記 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルは独立にハロ、ヒド

50

ロキシおよび C_{1-6} -アルコキシからなる群から選択される 1, 2, 3, 4 もしくは 5 個の置換基で置換されていても良い。式 (I I) の別の実施形態において、 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルであり、前記 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルは置換されていない。別の実施形態において、前記 C_{1-6} -アルキルまたは C_{2-6} -アルケニルは 1, 2 もしくは 3 個のハロで置換されている。

【0114】

式 (I I) の 1 実施形態において、 R^3 はアリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールは独立にハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル) および $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂ からなる群から選択される 1, 2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い。

10

【0115】

式 (I I) の 1 実施形態において、 R^3 はアリールであり、前記アリールはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルである。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルはハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル) および $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂ からなる群から選択される 1, 2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い。式 (I I) のさらに別の実施形態において、 R^3 はフェニルである。

20

【0116】

式 (I I) の別の実施形態において、 R^3 は 4 から 8 員の単環式ヘテロアリールまたは 7 から 11 員の二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールはハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ -アルキル) および $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂ からなる群から選択される 1, 2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い。別の実施形態において、前記ヘテロアリールは置換されていない。式 (I I) のさらに別の実施形態において、 R^3 はピリジル、ピラジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 3, 5-, 1, 2, 4-または 1, 2, 3-トリアジニル、イミダジル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-または 1, 3, 4-オキサジアゾリルまたはイソチアゾリルである。式 (I I) のさらに別の実施形態において、 R^3 はベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリルまたはベンゾピラゾリルである。

30

【0117】

式 (I I) の 1 実施形態において、 R^3 は $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^8R^9$ または $C(O)OR^7$ であり、 R^7 は各場合で独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} -シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルであり； R^8 および R^9 は各場合で独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、 C_{3-8} -シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環アルキルである。式 (I I) の 1 実施形態において、 R^3 は $C(O)R^7$ または $C(O)OR^7$ であり、 R^7 は水素または C_{1-6} -アルキルである。さらに別の実施形態において、 R^3 は $C(O)NR^8R^9$ であり、 R^8 および R^9 は独立に水素または C_{1-6} -アルキルである。

40

【0118】

式 (I I) の 1 実施形態において、 R^3 はまたは $-C_{1-4}$ -アルキル- $NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は H であり、 R^{11} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリ

50

ール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルからなる群から選択される。

【0119】

式 (I I) の 1 実施形態において、B は $C_3 - 8$ シクロアルキルであり、前記 $C_3 - 8$ シクロアルキルは置換されていない。式 (I I) の別の実施形態において、B は $C_3 - 8$ シクロアルキルであり、 $C_3 - 8$ シクロアルキルは 1、2 もしくは 3 個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ - ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

10

【0120】

式 (I I) の別の実施形態において、B はナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。式 (I I) のさらに別の実施形態において、B はナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは 1、2 もしくは 3 個の R^5 で置換されており、 R^5 は CN 、 NO_2 、ハロ、 $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ - ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

20

【0121】

式 (I I) の 1 実施形態において、B はフェニルである。式 (I I) の別の実施形態において、B はフェニルであり、前記フェニルは置換されていない。式 (I I) の別の実施形態において、B はフェニルであり、前記フェニルは 1、2 もしくは 3 個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 OR^i 、シクロアルキル、複素環アルキル、複素環アルキル- $C_1 - 6$ - アルキル-またはヘテロアリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルは単独でまたは別の部分の一部として、1、2 もしくは 3 個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ - ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。式 (I I) のさらに別の実施形態において、 R^{12} は $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは $C(O)R^p$ であり； R^p は $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルおよび $C_3 - 8$ シクロアルキルである。

30

【0122】

式 (I I) の 1 実施形態において、B はフェニルであり、前記フェニルは複素環アルキルおよび適宜に 1 個もしくは 2 個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは OR^i であり、前記複素環アルキルは 1、2 もしくは 3 個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 $C_1 - 6$ - アルキル、 $C_1 - 6$ - ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。さらに別の実施形態において、フェニルは複素環アルキルで置換されており、複素環アルキルはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) イルからなる群から選択される。

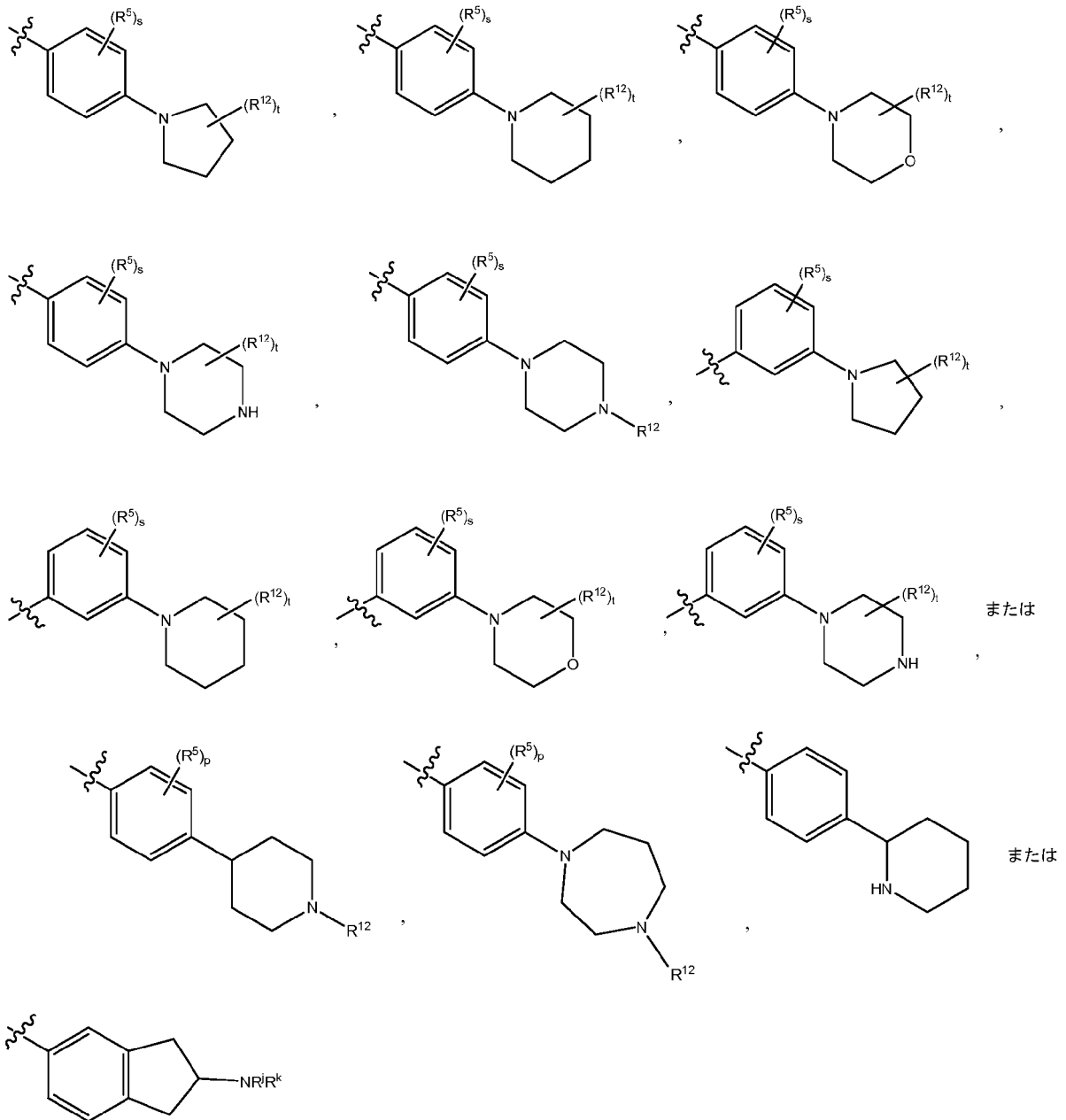
40

【0123】

式 (I I) の別の実施形態において、B は

【0124】

【化 8】



10

20

30

であり；

R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは OR^i であり； s は 0 または 1 であり； R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ であり； t は 0 または 1 である。

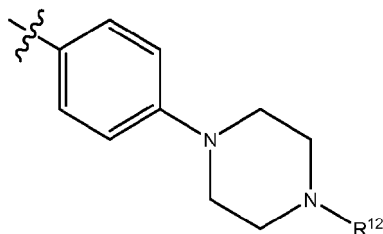
【0125】

式 (I I) の 1 実施形態において、

B は

【0126】

【化 9】



であり；

R^{12} は C_{1-6} -アルキルである。

【0127】

式 (I I) の 1 実施形態において、B は 4 から 8 員の単環式複素環である。別の実施形態において、B は 4 から 8 員の複素環アルキルまたは複素環アルケニルである。別の実施形態において、B は 5 から 7 員のヘテロアリールである。式 (I I) のさらに別の実施形態において、B はピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、2-オキソピロリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、4-オキソピペリジニルまたは 2, 6-ジオキソピペリジニルである。式 (I I) のさらに別の実施形態において、B はピリジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 3, 5-, 1, 2, 4-または 1, 2, 3-トリアジニル、イミダジニル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-または 1, 3, 4-オキサジアゾリルまたはイソチアゾリルである。1 実施形態において、B は置換されていない。別の実施形態において、B は 1, 2 もしくは 3 個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

【0128】

式 (I I) の 1 実施形態において、B は 7 から 11 員の二環式複素環である。別の実施形態において、B は 7 から 11 員の二環式複素環アルキルまたは二環式複素環アルケニルである。別の実施形態において、B は 7 から 11 員の二環式ヘテロアリールである。さらに別の実施形態において、B は 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル-N-オキサイド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリル、1, 3-ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジニル、ピロロトリアジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジニル、3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニルまたはチエノチエニルである。式 (I I) の 1 実施形態において、B は置換されていない。式 (I I) の別の実施形態において、B は 1, 2 もしくは 3 個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

【0129】

式 (I I) の 1 実施形態において、B は 10 から 15 員の三環式複素環である。別の実

施形態において、Bは10から15員の三環式複素環アルキルまたは三環式複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは10から15員の三環式ヘテロアリールである。式(I I)の1実施形態において、Bは置換されていない。式(I I)の別の実施形態において、Bは1、2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

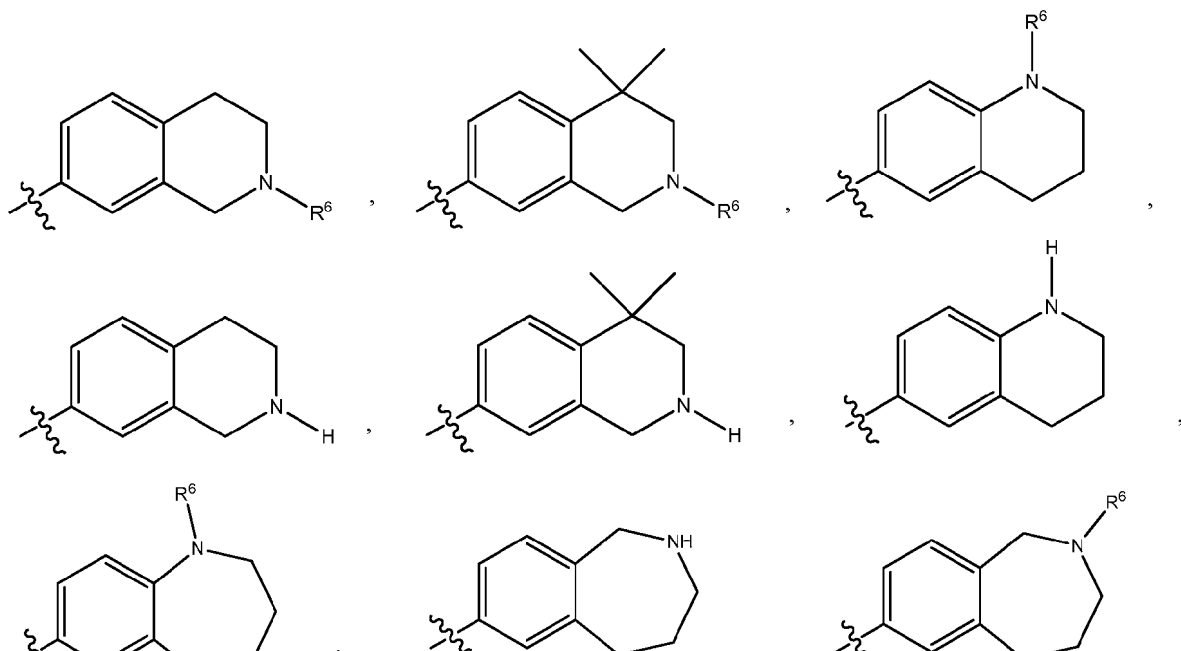
【0130】

式(I I)の1実施形態において、Bは

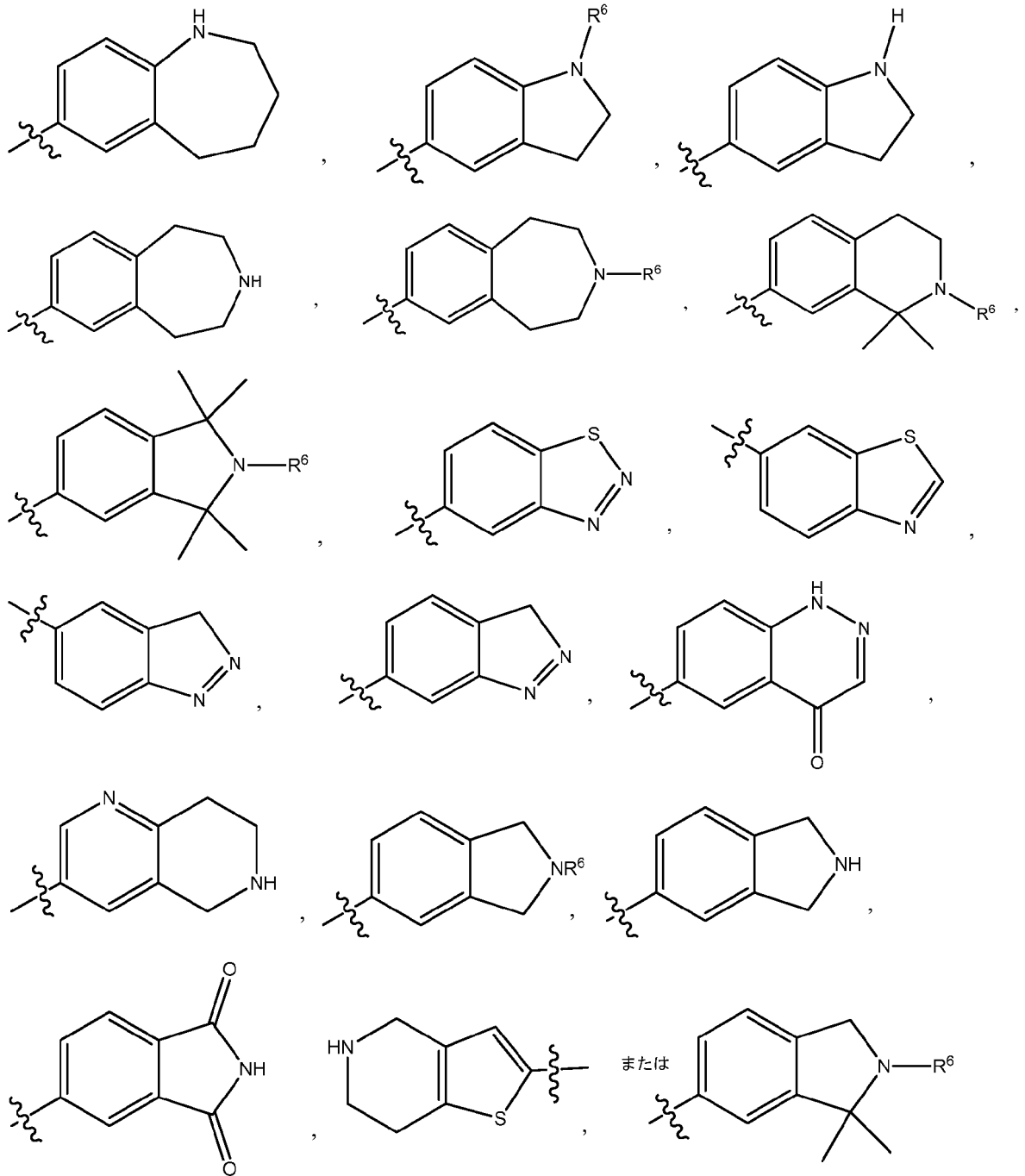
【0131】

【化10】

10



20



10

20

30

である。

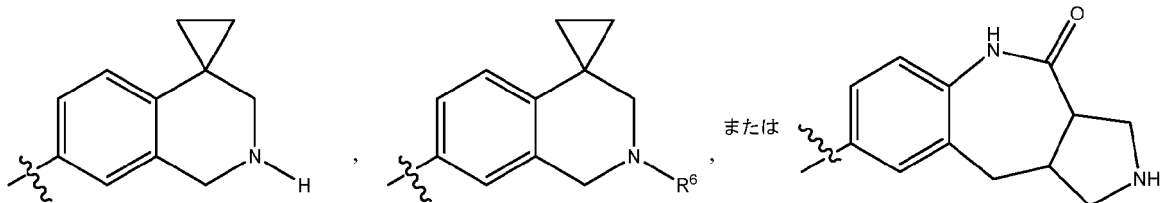
【0132】

式(I I)の別の実施形態において、Bは

【0133】

【化11】

40



である。

【0134】

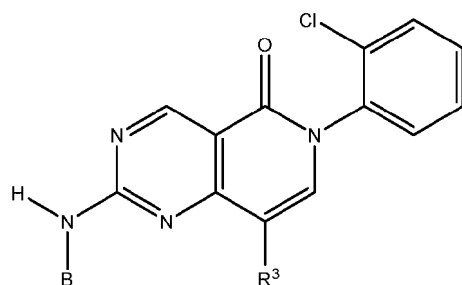
1実施形態において、本発明は部分的に、下記式(I I a)または(I I b)の構造を

50

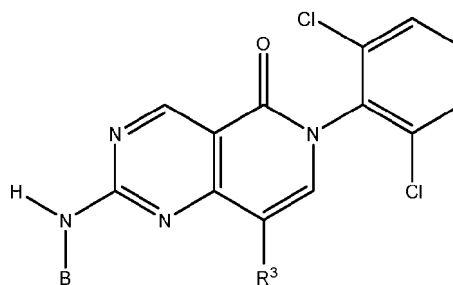
有する化合物の種類に関する。

【0135】

【化12】



式 (IIa)



式 (IIb)

式中、 R^3 および B は式 (I I) について上記で定義の通りである。

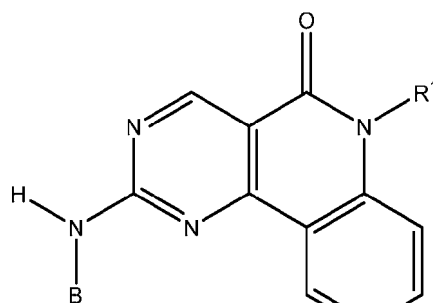
【0136】

式 (I I I) の実施形態

1 実施形態において、本発明は部分的に、下記式 (I I I) の構造を有する化合物の種類に関する。

【0137】

【化13】



式 (III)

式中、 R^1 および B は式 (I) で記載の通りである。

【0138】

式 (I I I) の 1 実施形態において、 R^1 は C_{1-8} - アルキルまたは C_{2-8} - アルケニルであり、前記 C_{1-8} - アルキルまたは C_{2-8} - アルケニルはハロ、CN、 NO_2 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2 R^a$ および $-SO_2 NR^b NR^c$ 1 以上の置換基からなる群から選択されるで置換されていても良い。式 (I I I) の別の実施形態において、 R^1 は C_{1-8} - アルキルまたは C_{2-8} - アルケニルであり、前記 C_{1-8} - アルキルまたは C_{2-8} - アルケニルは置換されていない。式 (I I I) のさらに別の実施形態において、 R^1 は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ または $-CH_2CH_2CH=CH_2$ である。

【0139】

式 (I I I) の別の実施形態において、 R^1 はアリールであり、前記アリールはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルである。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 C_{2-6} - アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NH SO_2 R^d$ および $-SO_2 NR^e NR^f$ 1 以上の置換基からなる群から選択されるで置換されていても良い。

O) R^d 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い。

【0140】

式 (I I I) の別の実施形態において、 R^1 はフェニルであり、前記フェニルは CN 、 NO_2 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは 1、2 もしくは 3 個のハロまたは C_{1-6} - ハロアルキルで置換されている。

10

【0141】

式 (I I I) の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} - アルキルであり、前記 R^1 のアリールは独立に C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 C_{2-6} - アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。式 (I I I) の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} - アルキルであり、前記 R^1 のアリールはフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はフェニル- C_{1-3} - アルキルである。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは独立に CN 、 NO_2 、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。さらに別の実施形態において、前記フェニルは 1、2 もしくは 3 個のハロまたは C_{1-6} - ハロアルキルで置換されている。

20

30

【0142】

式 (I I I) の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} - アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} - シクロアルキルは独立に C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 C_{2-6} - アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。

【0143】

式 (I I I) の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} - アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} - シクロアルキルは置換されていない。

40

【0144】

式 (I I I) の 1 実施形態において、 B は C_{3-8} シクロアルキルであり、前記 C_{3-8} シクロアルキルは置換されていない。式 (I I I) の別の実施形態において、 B は C_{3-8} シクロアルキルであり、 C_{3-8} シクロアルキルは 1、2 もしくは 3 個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

50

【0145】

式（ⅠⅠⅠ）の別の実施形態において、Bはナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。式（ⅠⅠⅠ）のさらに別の実施形態において、Bはナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 はCN、 NO_2 、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

10

【0146】

式（ⅠⅠⅠ）の1実施形態において、Bはフェニルである。式（ⅠⅠⅠ）の別の実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは置換されていない。式（ⅠⅠⅠ）の別の実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、シクロアルキル、複素環アルキル、複素環アルキル- C_{1-6} -アルキルまたはヘテロアリアルであり、前記シクロアルキル、ヘテロアリアルおよび複素環アルキルは単独または別の部分の一部として、1、2もしくは3個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。式（ⅠⅠⅠ）のさらに別の実施形態において、 R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルまたは $C(O)R^p$ であり； R^p は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルおよび C_{3-8} -シクロアルキルである。

20

【0147】

式（ⅠⅠⅠ）の1実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは複素環アルキルおよび適宜に1もしくは2個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルまたは OR^i であり、前記複素環アルキルは1、2もしくは3個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。さらに別の実施形態において、フェニルは複素環アルキルで置換されており、複素環アルキルはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)イルからなる群から選択される。

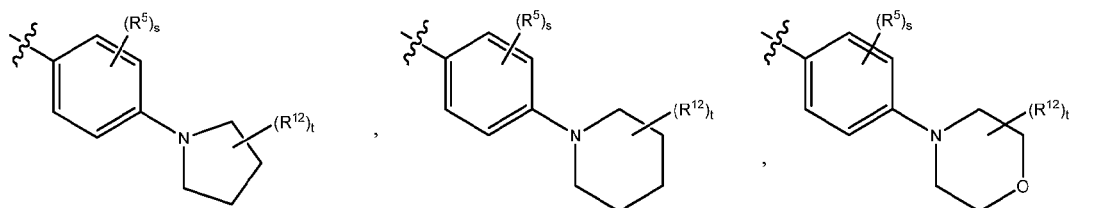
30

【0148】

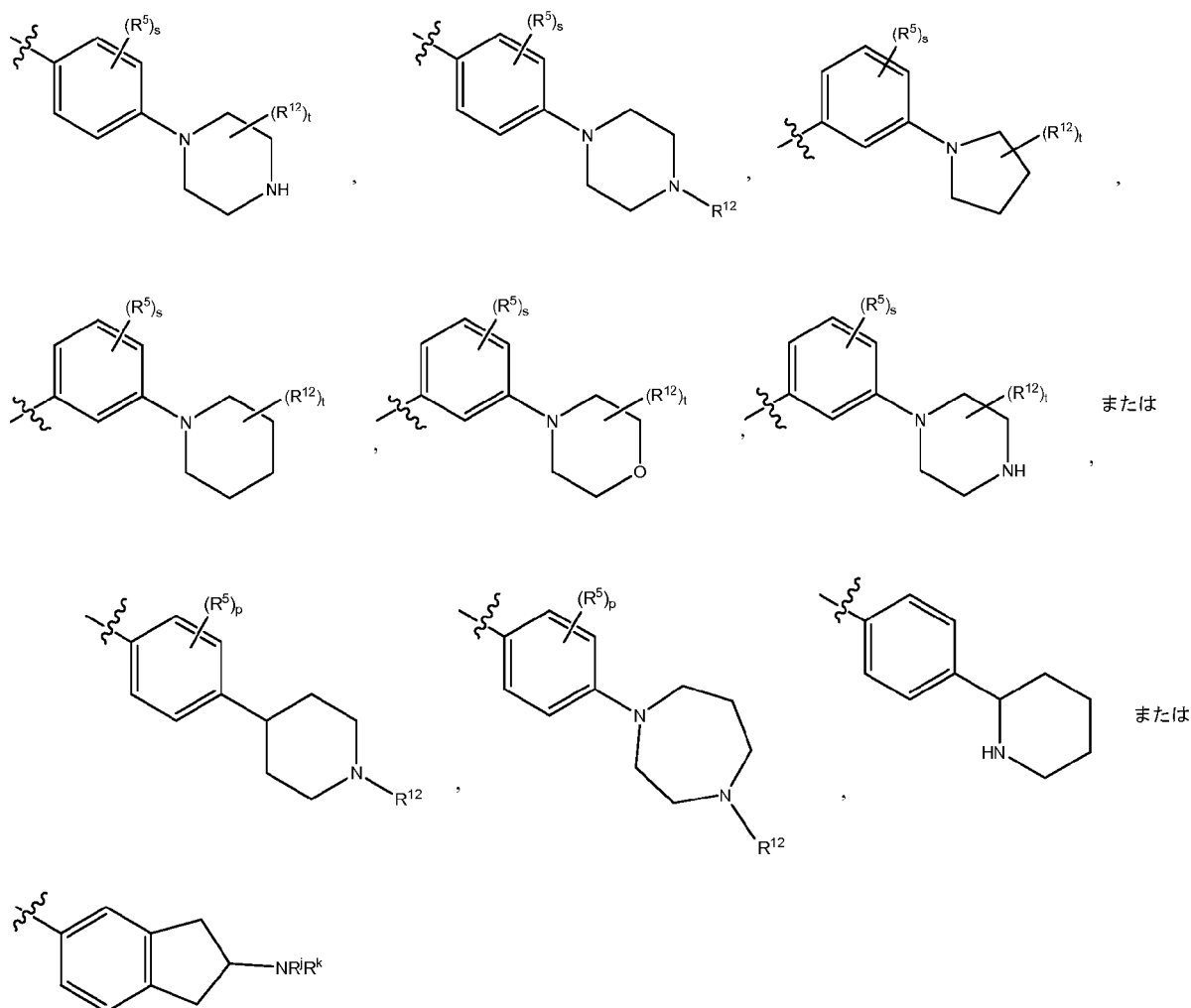
式（ⅠⅠⅠ）の別の実施形態において、Bは

【0149】

【化14】



40



10

20

30

であり；

R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは OR^i であり； s は 0 または 1 であり； R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ であり； t は 0 または 1 である。

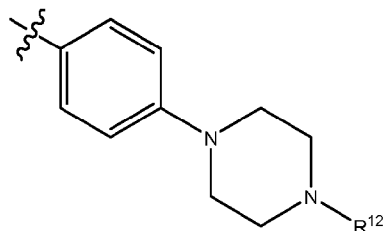
【0150】

式 (III) の 1 実施形態において、

B は

【0151】

【化 15】



40

であり； R^{12} は C_{1-6} -アルキルである。

【0152】

式 (III) の 1 実施形態において、B は 4 から 8 員の単環式複素環である。別の実施形態において、B は 4 から 8 員の複素環アルキルまたは複素環アルケニルである。別の実施形態において、B は 5 から 7 員のヘテロアリールである。式 (III) のさらに別の実施形態において、B はピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、イミ

50

ダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、2-オキソピロリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、4-オキソピペリジニルまたは2, 6-ジオキソピペリジニルである。式 (I I I) のさらに別の実施形態において、Bはピリジル、ピラジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 3, 5-, 1, 2, 4-または1, 2, 3-トリアジニル、イミダジル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-もしくは1, 3, 4-オキサジアゾリルまたはイソチアゾリルである。1実施形態において、Bは置換されていない。別の実施形態において、Bは1, 2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

10

【0153】

式 (I I I) の1実施形態において、Bは7から11員の二環式複素環である。別の実施形態において、Bは7から11員の二環式複素環アルキルまたは二環式複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは7から11員の二環式ヘテロアリールである。さらに別の実施形態において、Bは2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル-N-オキサイド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズピラゾリル、1, 3-ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロトリアジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジル、3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニルまたはチエノチエニルである。式 (I I I) の1実施形態において、Bは置換されていない。式 (I I I) の別の実施形態において、Bは1, 2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

20

30

【0154】

式 (I I I) の1実施形態において、Bは10から15員の三環式複素環である。別の実施形態において、Bは10から15員の三環式複素環アルキルまたは三環式複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは10から15員の三環式ヘテロアリールである。式 (I I I) の1実施形態において、Bは置換されていない。式 (I I I) の別の実施形態において、Bは1, 2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

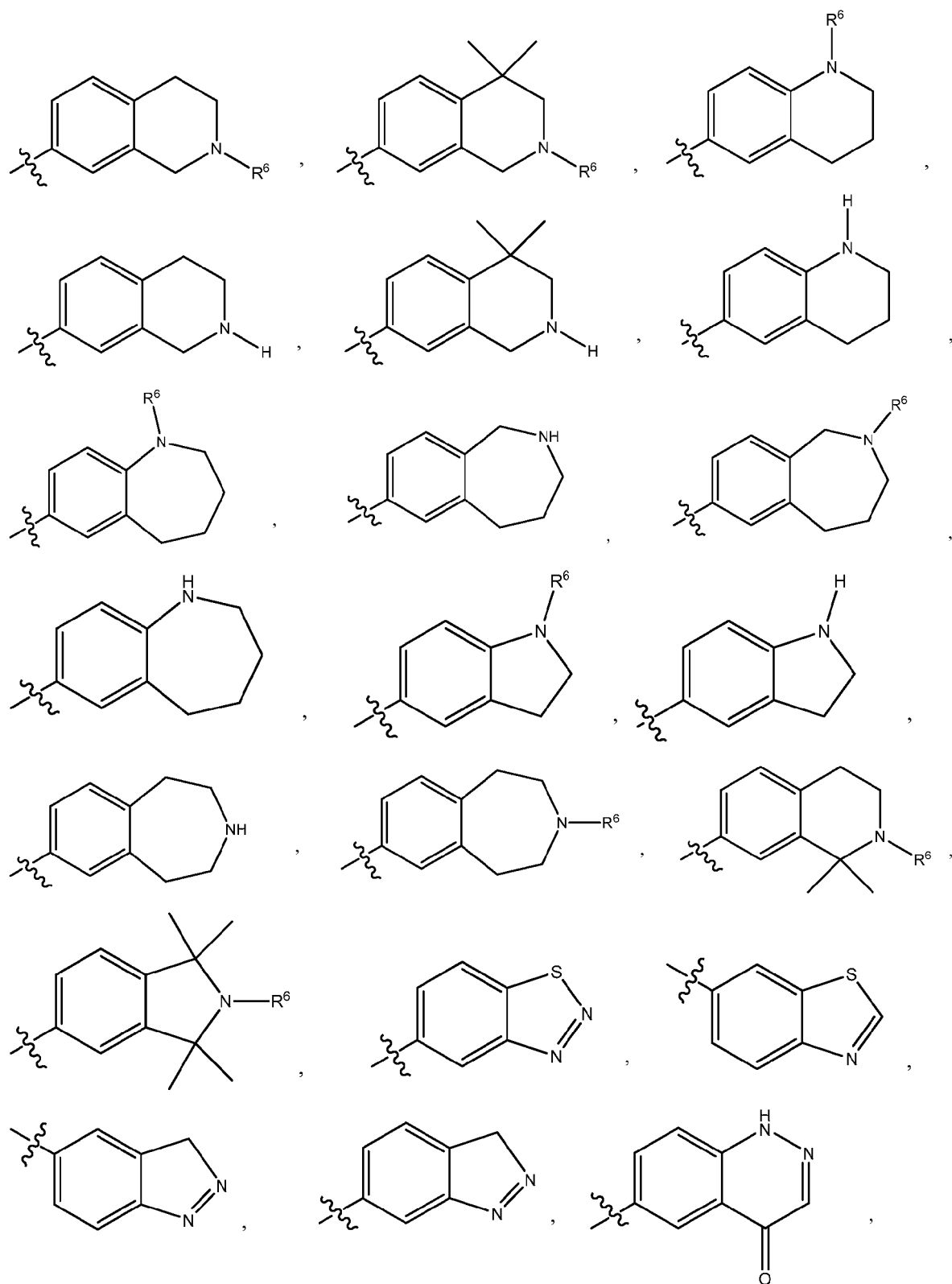
40

【0155】

式 (I I I) の1実施形態において、Bは

【0156】

【化 16】

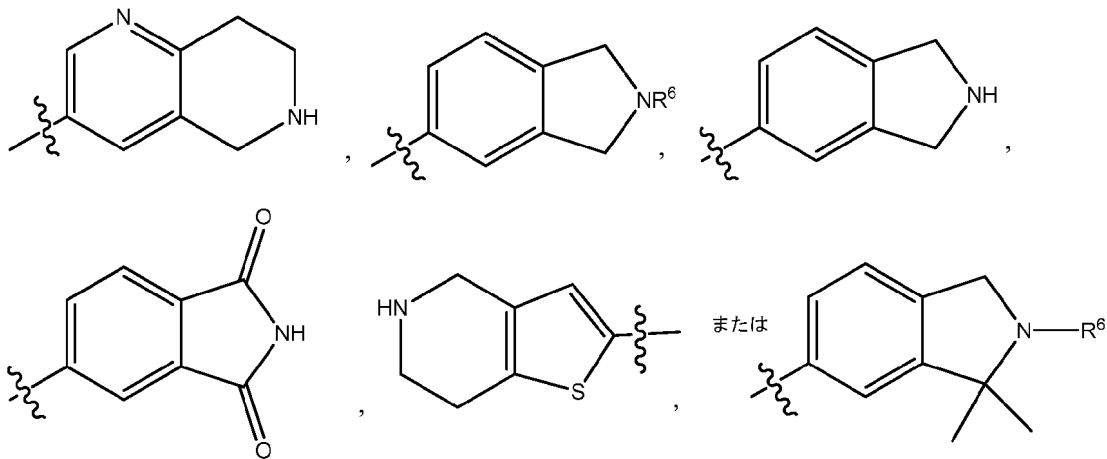


10

20

30

40



10

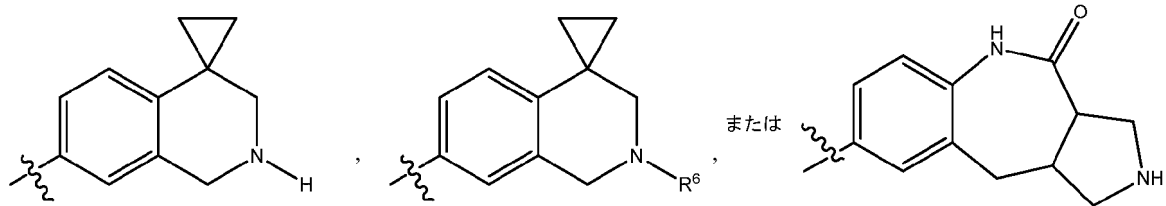
である。

【0157】

式 (III) の別の実施形態において、Bは

【0158】

【化17】



20

である。

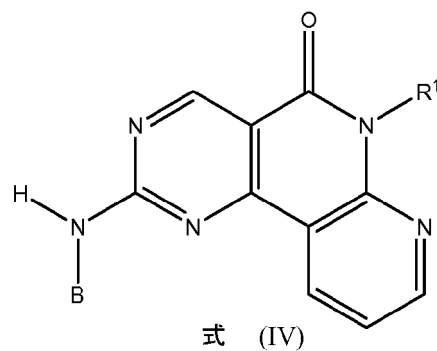
【0159】

式 (V) の実施形態

1実施形態において、本発明は部分的に、下記式 (IV) の構造を有する化合物の種類に関するものである。

【0160】

【化18】



式 (IV)

40

式中、 R^1 および B は式 (I) に記載の通りである。

【0161】

式 (IV) の 1 実施形態において、 R^1 は C_{1-8} - アルキル または C_{2-8} - アルケニルであり、前記 C_{1-8} - アルキル または C_{2-8} - アルケニルはハロ、 CN 、 NO_2 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2 R^a$ および $-SO_2 NR^b NR^c$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。式 (IV) の別の実施形態において、 R^1 は C_{1-8} - アルキル または C_{2-8} - アルケニルであり、前記 C_{1-8} - アルキル または C_{2-8} - アルケニルは置換され

50

ていない。式 (I I I) のさらに別の実施形態において、 R^1 は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $CH_2CH=CHCH_2$ または $-CH_2CH_2CH=CH_2$ である。

【0162】

式 (I V) の別の実施形態において、 R^1 はアリールであり、前記アリールはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルである。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い。

【0163】

式 (I V) の別の実施形態において、 R^1 はフェニルであり、前記フェニルは CN、 NO_2 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていても良い。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは 1、2 もしくは 3 個のハロまたは C_{1-6} -ハロアルキルで置換されている。

【0164】

式 (I V) の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 のアリールは独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。式 (I V) の別の実施形態において、 R^1 はアリール- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 のアリールはフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はフェニル- C_{1-3} -アルキルである。さらに別の実施形態において、前記フェニルは置換されていない。さらに別の実施形態において、前記フェニルは独立に CN、 NO_2 、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NH SO_2R^a$ および $-SO_2NR^bNR^c$ からなる群から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。さらに別の実施形態において、前記フェニルは 1、2 もしくは 3 個のハロまたは C_{1-6} -ハロアルキルで置換されている。

【0165】

式 (I V) の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} -シクロアルキルは独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、オキソ、CN、 NO_2 、 $-OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHC(O)NHR^e$ 、 $-NHC(O)OR^e$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ および $-SO_2NHN R^e$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換さ

10

20

30

40

50

れていても良い。

【0166】

式 (IV) の別の実施形態において、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} -アルキルであり、前記 R^1 の C_{3-8} -シクロアルキルは置換されていない。

【0167】

式 (IV) の1実施形態において、Bは C_{3-8} シクロアルキルであり、前記 C_{3-8} シクロアルキルは置換されていない。式 (IV) の別の実施形態において、Bは C_{3-8} シクロアルキルであり、 C_{3-8} シクロアルキルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

10

【0168】

式 (IV) の別の実施形態において、Bはナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは置換されていない。式 (IV) のさらに別の実施形態において、Bはナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルであり、前記ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 は CN 、 NO_2 、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、 SR^i 、 $C(O)R^i$ 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $C(O)OR^i$ 、 NR^jR^k 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $S(O)_2R^i$ 、 $NR^jS(O)_2R^i$ および $S(O)_2NR^jR^k$ からなる群から選択される。

20

【0169】

式 (IV) の1実施形態において、Bはフェニルである。式 (IV) の別の実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは置換されていない。式 (IV) の別の実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは1、2もしくは3個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^i 、シクロアルキル、複素環アルキル、複素環アルキル- C_{1-6} -アルキルまたはヘテロアリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環アルキルは単独または別の部分の一部として、1、2もしくは3個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。式 (IV) のさらに別の実施形態において、 R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルまたは $C(O)R^p$ であり； R^p は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルである。

30

【0170】

式 (IV) の1実施形態において、Bはフェニルであり、前記フェニルは複素環アルキルおよび適宜に1もしくは2個の R^5 で置換されており、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキルまたは OR^i であり、前記複素環アルキルは1、2もしくは3個の R^{12} で置換されていても良く； R^{12} はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ である。さらに別の実施形態において、フェニルは複素環アルキルで置換されており、複素環アルキルはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) イルからなる群から選択される。

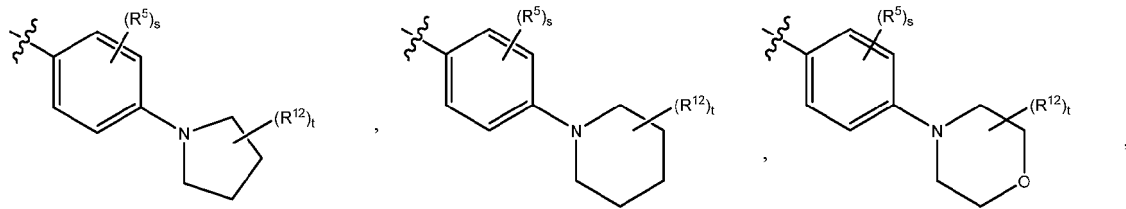
40

【0171】

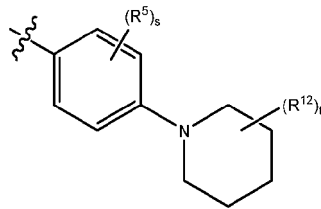
式 (IV) の別の実施形態において、Bは

【0172】

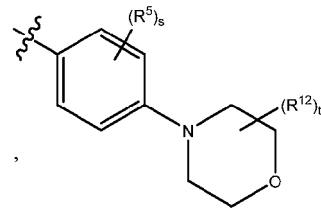
【化 19】



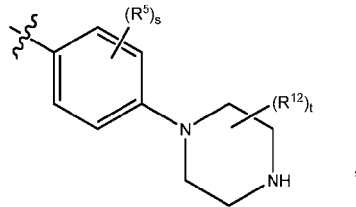
,



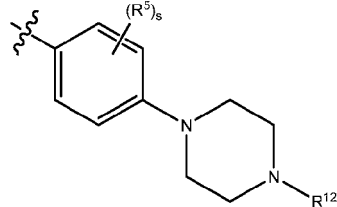
,



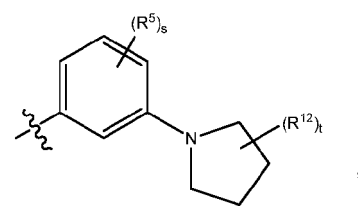
,



,

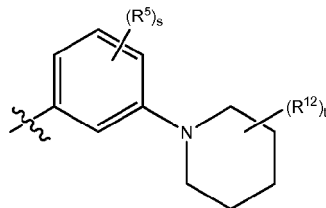


,

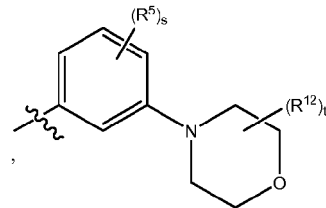


,

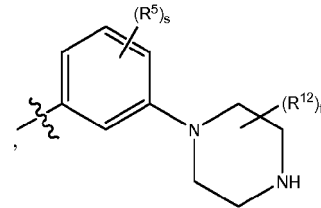
10



,



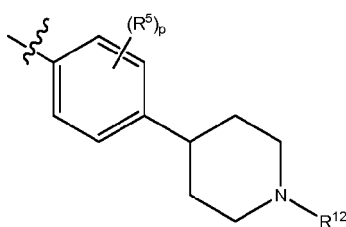
,



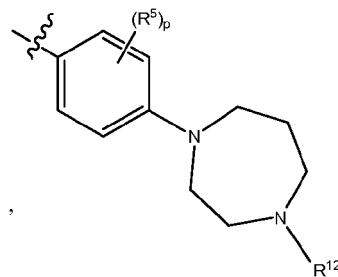
,

または

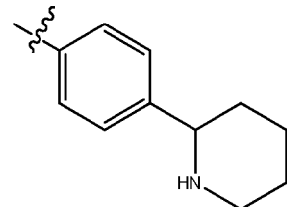
20



,

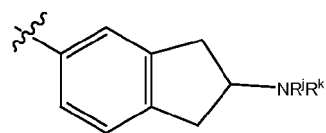


,



または

30



であり、

式中、 R^5 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは OR^i であり；
 s は 0 または 1 であり； R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^p 、 $C(O)R^p$ 、 $C(O)NR^qR^r$ 、 $C(O)OR^p$ 、 NR^qR^r 、 $NR^qC(O)R^p$ 、 $S(O)_2R^p$ または $S(O)_2NR^qR^r$ であり； t は 0 または 1 である。 40

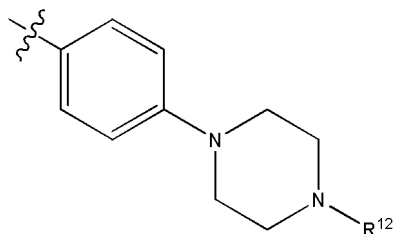
【0173】

式 (IV) の 1 実施形態において、

B は

【0174】

【化 20】



であり； R^{12} は C_{1-6} -アルキルである。

【0175】

式（IV）の1実施形態において、Bは4から8員の単環式複素環である。別の実施形態において、Bは4から8員の複素環アルキルまたは複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは5から7員のヘテロアリールである。式（IV）のさらに別の実施形態において、Bはピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ペペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、2-オキソピロリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、4-オキソピペリジニルまたは2, 6-ジオキソピペリジニルである。式（IV）のさらに別の実施形態において、Bはピリジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 3, 5-, 1, 2, 4-または1, 2, 3-トリアジニル、イミダジニル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-もしくは1, 3, 4-オキサジアゾリルまたはイソチアゾリルである。1実施形態において、Bは置換されていない。別の実施形態において、Bは1, 2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

【0176】

式（IV）の1実施形態において、Bは7から11員の二環式複素環である。別の実施形態において、Bは7から11員の二環式複素環アルキルまたは二環式複素環アルケニルである。別の実施形態において、Bは7から11員の二環式ヘテロアリールである。さらに別の実施形態において、Bは2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル-N-オキサイド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズピラゾリル、1, 3-ベンズジオキサニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサジニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジニル、ピロロトリアジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジニル、3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジニルまたはチエノチエニルである。式（IV）の1実施形態において、Bは置換されていない。式（IV）の別の実施形態において、Bは1, 2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

【0177】

式（IV）の1実施形態において、Bは10から15員の三環式複素環である。別の実施形態において、Bは10から15員の三環式複素環アルキルまたは三環式複素環アルケ

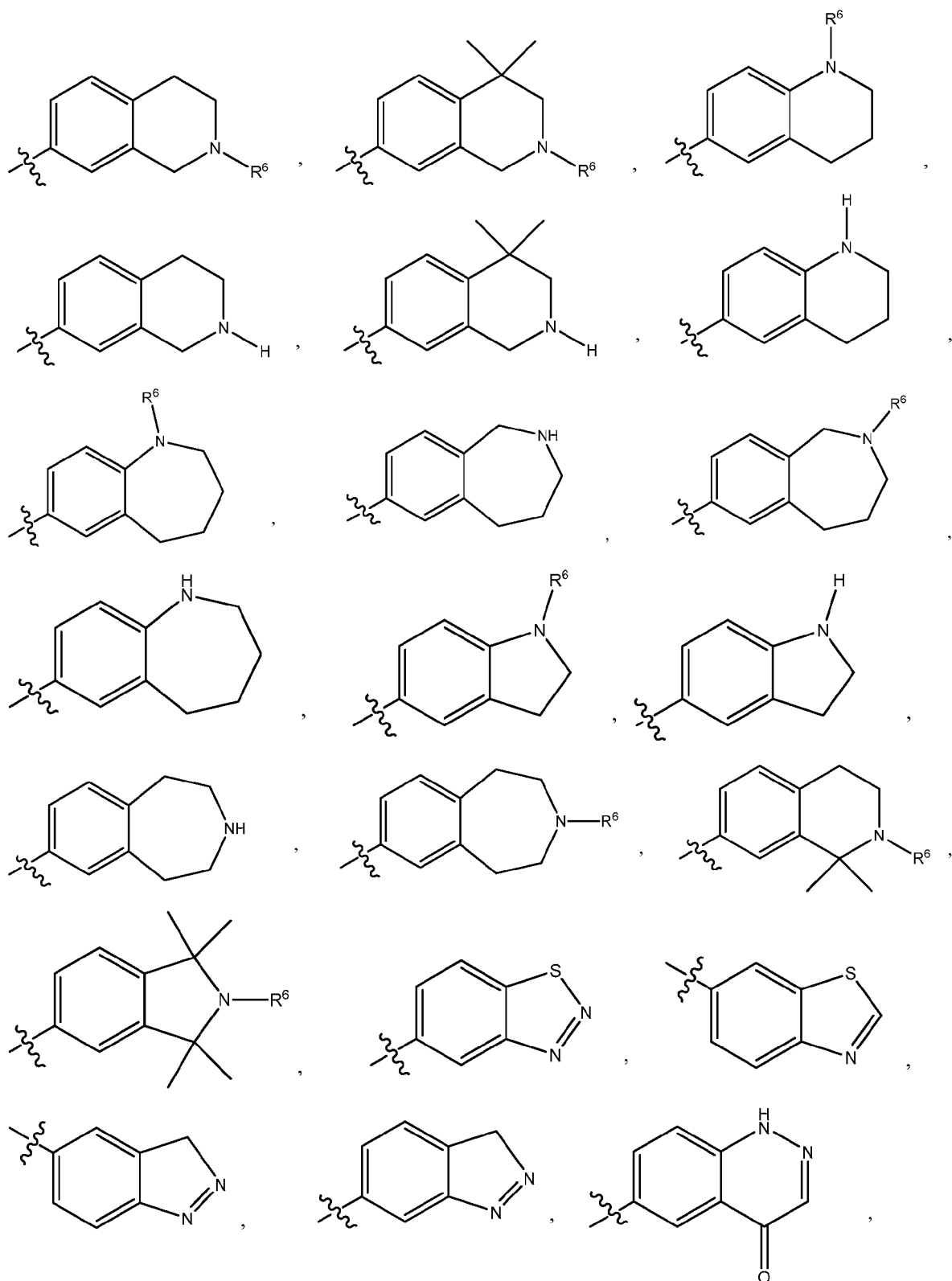
ニルである。別の実施形態において、Bは10から15員の三環式ヘテロアリールである。式(IV)の1実施形態において、Bは置換されていない。式(IV)の別の実施形態において、Bは1、2もしくは3個の R^6 で置換されており、 R^6 はハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 OR^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 NR^mR^n または $S(O)_2R^1$ である。

【0178】

式(IV)の1実施形態において、Bは

【0179】

【化 2 1】

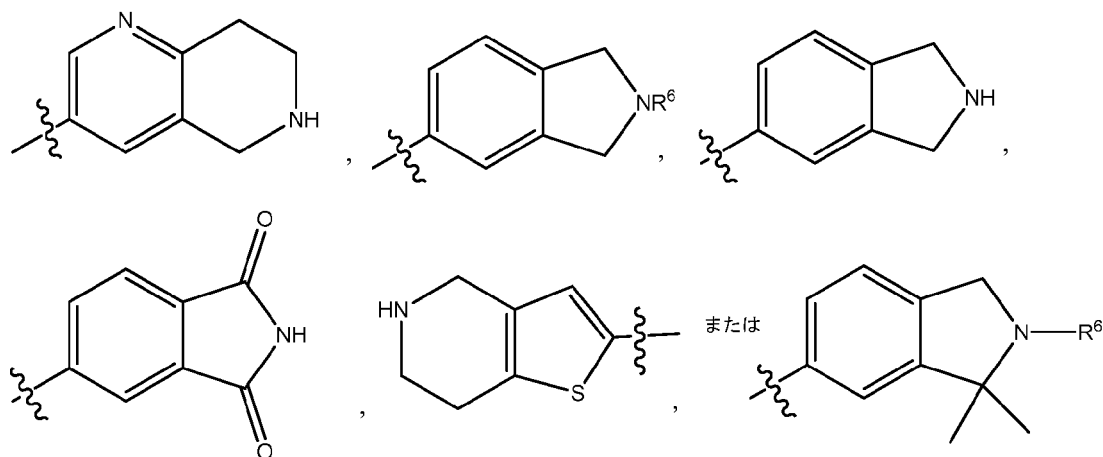


10

20

30

40



10

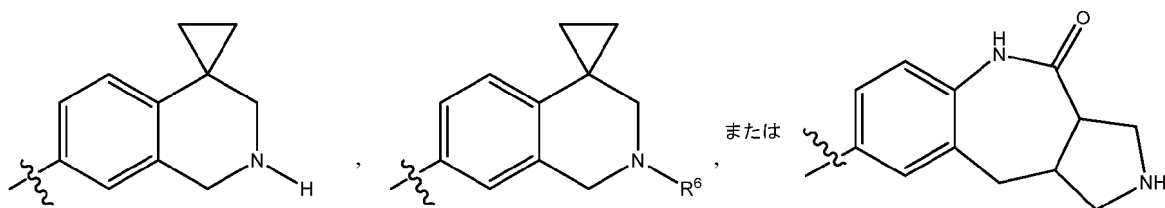
である。

【0180】

式 (IV) の別の実施形態において、Bは

【0181】

【化22】



20

である。

【0182】

本発明の化合物は、RまたはS配置で不斉置換された炭素原子を含む可能性があり、「R」および「S」という用語は、Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10に定義の通りである。等量のRおよびS配置を有する不斉置換された炭素原子を有する化合物は、それらの炭素でラセミ体である。一方の配置を他方より過剰に有する原子は、過剰な方の立体配置を割り当てられ、好ましくは約85%から90%の過剰、より好ましくは約95%から99%の過剰、さらにより好ましくは約99%を超える過剰である。従って、本発明は、その化合物のラセミ混合物ならびに相対的および絶対的ジアステレオマーを包含するものである。

30

【0183】

本発明の化合物は、EまたはZ配置に炭素-炭素二重結合もしくは炭素-窒素二重結合を含むことができ、カーン・インゴルド・プレログ順位則によって決定されるように、「E」という用語は炭素-炭素もしくは炭素-窒素二重結合の反対側により高次の置換基があることを表し、「Z」という用語は炭素-炭素もしくは炭素-窒素二重結合と同じ側により高次の置換基があることを表す。本発明の化合物は、「E」および「Z」異性体の混合物としても存在し得る。

40

【0184】

別の幾何異性体が発明の化合物には存在し得る。例えば、本発明は、シクロアルキル基または複素環基周囲の置換基の配置によって生じる各種幾何異性体およびそれらの混合物を想到するものである。シクロアルキルまたは複素環周囲の置換基は、シスまたはトランス配置と称される。

【0185】

本発明の化合物は、互変異体またはその平衡混合物として存在することもでき、その場合には化合物の1個のプロトンが一つの原子から別の原子に移動する。互変異体の例に

50

は、ケト-エノール、フェノール-ケト、オキシム-ニトロソ、ニトロ-アシ、イミン-エナミンなどがあるが、それらに限定されるものではない。1種類の互変異型のみが描かれているとしても、互変異型は本発明の範囲によって包含されるものである。

【0186】

本発明はまた、一部において、式(I)の化合物の全ての塩に関するものでもある。化合物の塩は、例えば多様な温度および湿度での医薬的安定性増進または水その他の溶媒中での望ましい溶解度などの塩の特性のうちの1以上のゆえに有利である場合がある。塩を患者に投与しようとする場合(例えばイン・ビトロの文脈での使用の場合とは対照的に)、その塩は好ましくは、医薬として許容されるか、ないしは生理的に適合性である。「医薬として許容される」という用語は、本特許出願においては、修飾される名詞が医薬製品としてまたは医薬製品の一部としての使用に適していることを意味するのに形容詞的に使用される。医薬として許容される塩には、アルカリ金属塩を形成したり、遊離酸もしくは遊離塩基の付加塩を形成するのに一般に用いられる塩などがある。概して、これらの塩は代表的には、例えば適切な酸もしくは塩基を本発明の化合物を反応させることで従来の手段によって製造することができる。

【0187】

式(I)の化合物の医薬として許容される酸付加塩は、無機酸もしくは有機酸から製造することができる。多くの場合で好適な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸などがある。好適な有機酸には通常、例えば脂肪族、脂環式、芳香族、アラリファティック、複素環式、カルボン酸およびスルホン酸類の有機酸などがある。多くの場合で好適な有機酸の具体例には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ジグルコン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ピバリン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、アントラニル酸塩、メシル酸塩、ステアリン酸塩、サリチル酸塩、p-ヒドロキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、エンボン酸塩(パモ酸塩)、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パントテン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、スルファニル酸塩、シクロヘキシルアミノスルホン酸塩、アルゲン酸(algenic acid)、β-ヒドロキシ酪酸、ガラクトアル酸塩、ガラクトツロン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、グリコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、2-ナフタレスルホン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩などがある。

【0188】

式(I)の化合物の医薬として許容される塩基付加塩には、例えば金属塩および有機塩などがある。好ましい金属塩には、アルカリ金属(IA族)塩、アルカリ土類金属(IIa族)塩および他の生理的に許容される金属塩などがある。そのような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造することができる。好ましい有機塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインなどのアミン類から製造することができる。塩基性窒素含有基は、低級アルキル(C₁-C₆)ハライド(例:塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル)、硫酸ジアルキル(例:硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル)、長鎖ハライド(例:塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル)、アリーアルアルキルハライド(例:臭化ベンジルおよびフェネチル)およびその他などの薬剤で4級化することができる。

【0189】

あらゆるレベルの純度(純粋品および実質的に純粋品を含む)を有する式(I)の化合

10

20

30

40

50

物（およびその塩）が、本願人の発明の範囲に含まれる。化合物／塩／異性体に関連しての「実質的に純粋」という用語は、その化合物／塩／異性体を含む製造物／組成物が約 85 重量%を超える化合物／塩／異性体、好ましくは約 90 重量%を超える化合物／塩／異性体、好ましくは約 95 重量%を超える化合物／塩／異性体、好ましくは約 97 重量%を超える化合物／塩／異性体、好ましくは約 99 重量%を超える化合物／塩／異性体を含むことを意味する。

【0190】

化合物の製造

本発明の化合物は、合成化学プロセスによって製造することができ、その例を以下に示す。それらプロセス中の段階の順序は変えることができ、試薬、溶媒および反応条件を具体的に言及されているものから代えることが可能であり、弱い部分を必要に応じて保護および脱保護することが可能であることは理解すべきである。

【0191】

C(O)OH部分の保護基には、アセトキシメチル、アリル、ベンゾイルメチル、ベンジル、ベンジルオキシメチル、tert-ブチル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、ジフェニルメチルシリル、エチル、パラメトキシベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、メチル、メチルチオメチル、ナフチル、パラニトロベンジル、フェニル、n-プロピル、2, 2, 2-トリクロロエチル、トリエチルシリル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、トリフェニルメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。C(O)およびC(O)H部分の保護基には、1, 3-ジオキシルケタール、ジエチルケタール、ジメチルケタール、1, 3-ジチアニルケタール、O-メチルオキシム、O-フェニルオキシムなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0192】

NH部分の保護基には、アセチル、アラニル、ベンゾイル、ベンジル（フェニルメチル）、ベンジリデン、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチル、ジフェニルホスホリル、ホルミル、メタンスルホニル、パラメトキシベンジルオキシカルボニル、フェニルアセチル、フタロイル、スクシニル、トリクロロエトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリフルオロアセチル、トリメチルシリル、トリフェニルメチル、トリフェニルシリル、パラトルエンスルホニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0193】

OHおよびSH部分の保護基には、アセチル、アリル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、ベンゾイル、ベンジル、tert-ブチル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-プロペニル、ジフェニルメチル、ホルミル、メタンスルホニル、メトキシアセチル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、パラメトキシベンジル、メトキシカルボニル、メチル、パラトルエンスルホニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチル、トリエチルシリル、トリフルオロアセチル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエチル、トリフェニルメチル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

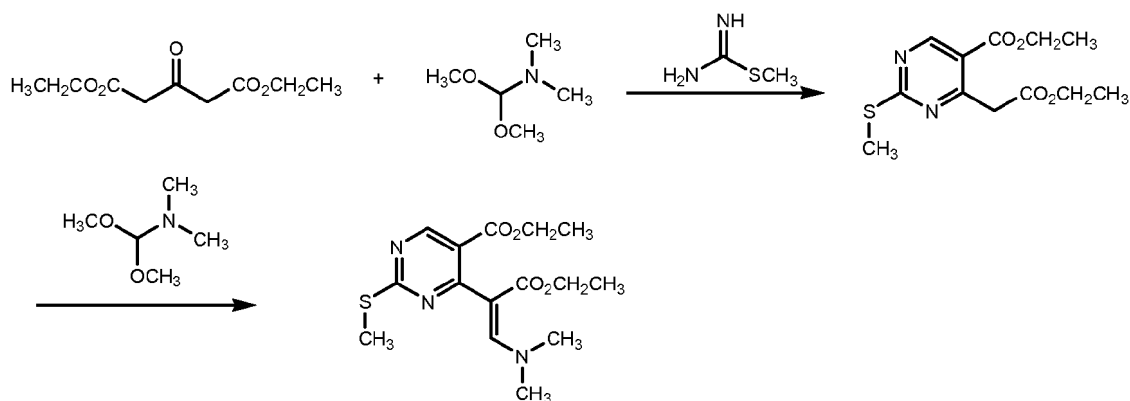
【0194】

図式

【0195】

【化 2 3】

図式 1



10

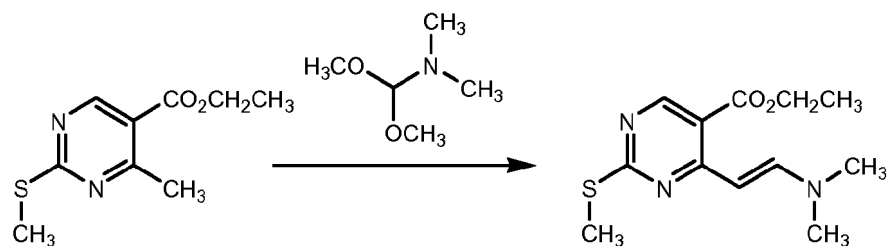
20

図式 1 に示したように、3-オキソペンタン二酸ジエチルを 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミンと反応させ、次にカルバミドチオ酸メチルを加えることで、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルを得ることができる。その反応は代表的には、エタノール（これに限定されるものではない）などの溶媒中で行い、3-オキソペンタン二酸ジエチルおよび 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミンを代表的には環境温度で攪拌してから、攪拌しながら高温でカルバミドチオ酸メチルを加える。1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミンを高温で 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルと反応させて、(Z)-エチル 4-(1-(ジメチルアミノ)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシラートを得ることができる。

【0196】

【化 2 4】

図式 2



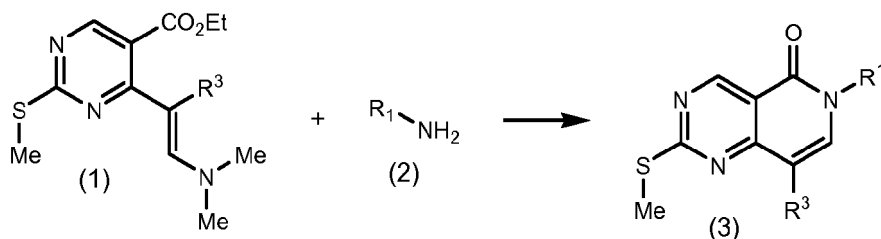
30

図式 2 において上記で示したように、4-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルを高温で 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミンと反応させることで、(E)-エチル 4-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシラートを製造することができる。

【0197】

【化 2 5】

図式 3



50

図式 1 および図式 2 に記載の方法で製造することができる式 (1) の化合物を、塩酸（これに限定されるものではない）などの酸の存在下に式 (2) の好適なアミン（ R^1 は本明細書に記載の通りである。）と反応させて、式 (3) の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、エタノール（これに限定されるものではない）などの溶媒中高温で行う。

【0198】

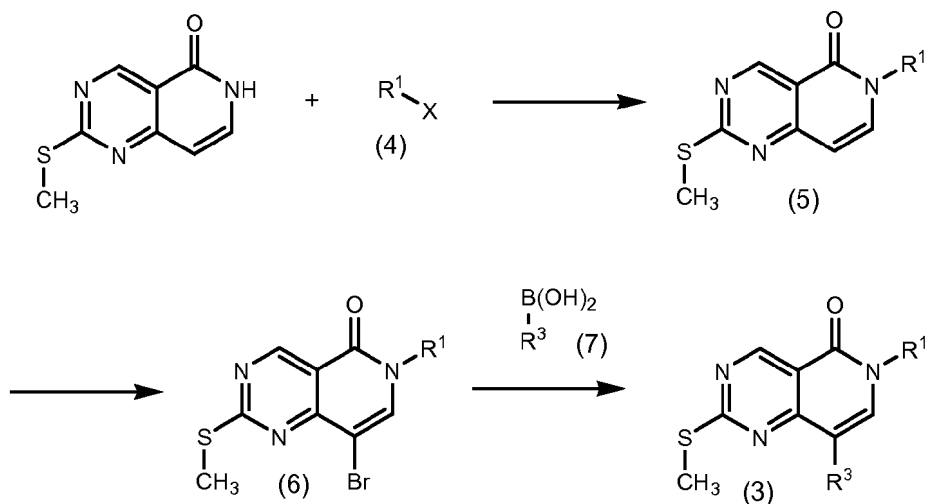
別法として、その反応は、テトラヒドロフラン（これに限定されるものではない）などの溶媒中、トリフ酸イットリウム（これに限定されるものではない）の存在下に高温で行うことができる。

【0199】

【化 26】

10

図式 4



20

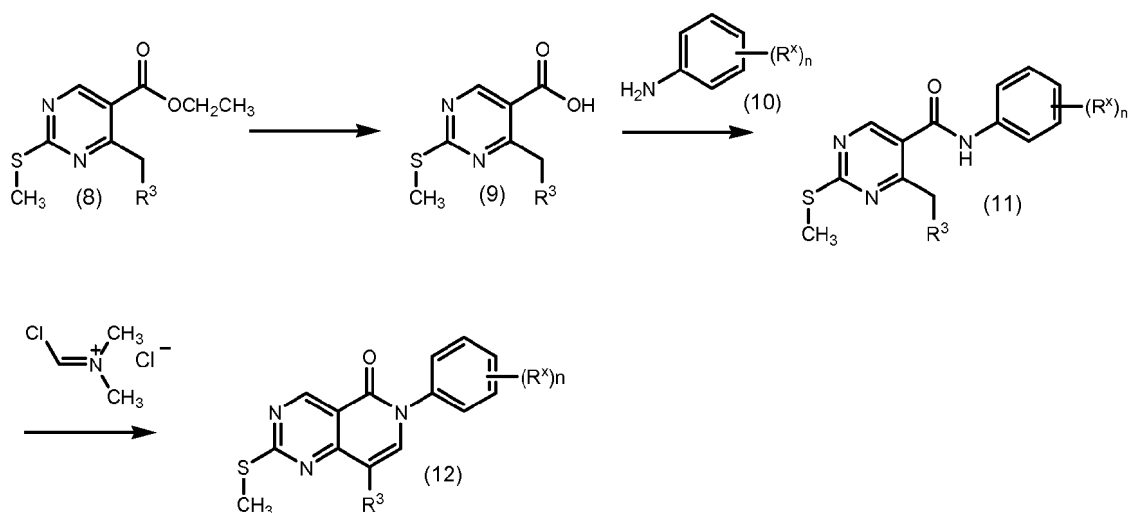
炭酸セシウム（これに限定されるものではない）などの塩基の存在下に、2-（メチルチオ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-オンを式（4）の適切な化合物（ R^1 は本明細書に記載の通りであり、X はハライドである。）と反応させて、式（5）の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、N, N-ジメチルホルムアミド（これに限定されるものではない）などの溶媒中、環境温度で行う。式（5）の化合物を酢酸中の臭素と反応させて、式（6）の化合物を得ることができる。式（6）の化合物を、当業者に公知であって、文献で広く利用可能なスズキカップリング条件下に式（7）のボロン酸（またはボロン酸エステル等価体）と反応させることで式（3）の化合物を製造することができる。

30

【0200】

【化 2 7】

図式 5



10

20

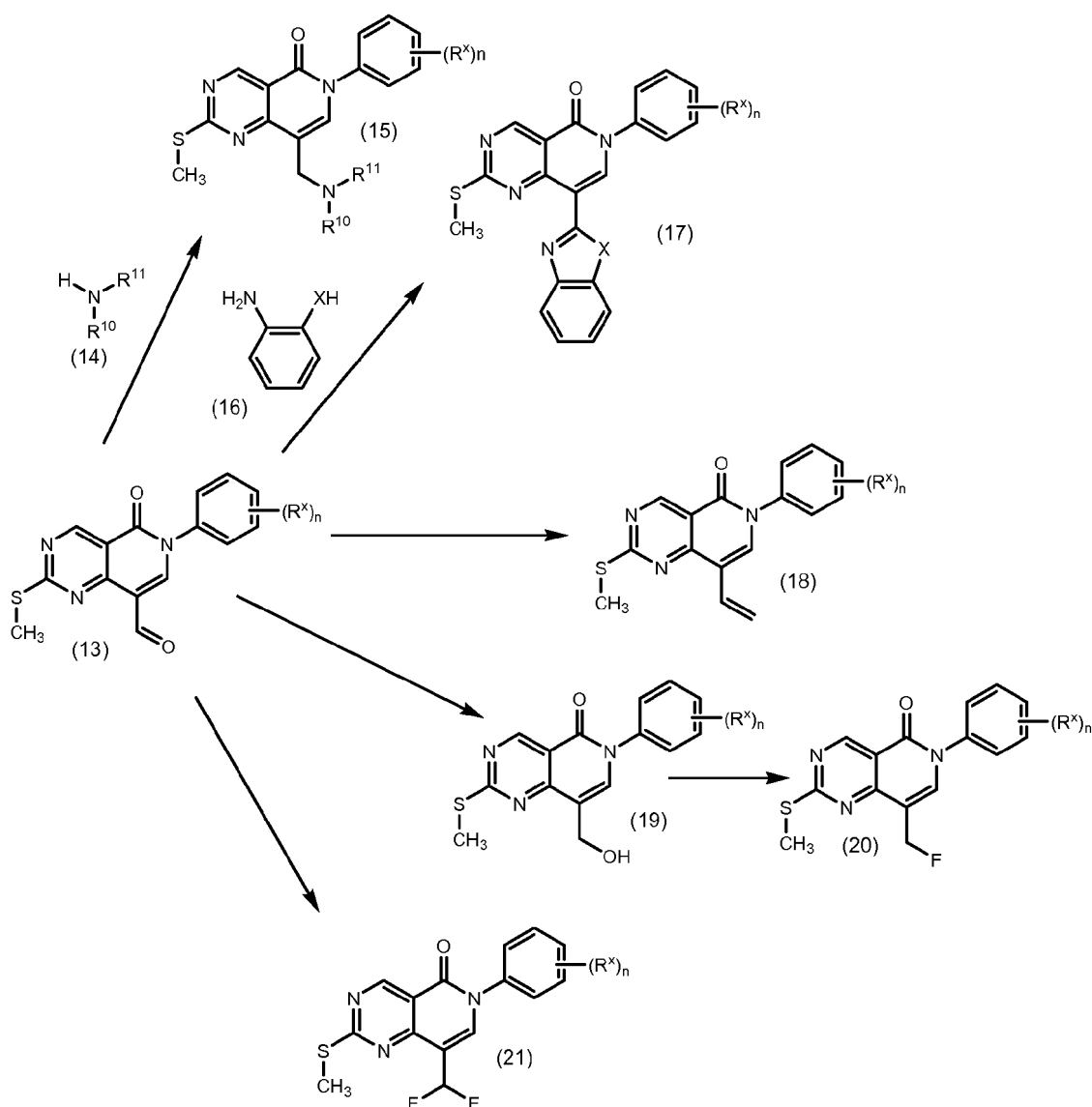
30

図式5で示したように、式(8)の化合物(R^3 は本明細書に記載の通りである。)を、水酸化リチウム(これに限定されるものではない)などの塩基と反応させて、式(9)の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、テトラヒドロフラン、メタノールまたはこれらの混合物(これらに限定されるものではない)などの溶媒中、環境温度で行う。式(9)の化合物を塩化チオニルと反応させ、次に式(10)のアミン(R^x は R^1 のアリール基上の置換基について本明細書に記載の通りであり、 n は0から5である。)と反応させて、式(11)の化合物を得ることができる。塩化チオニル添加は代表的には環境温度で行い、アミンとの反応は代表的には高温で行う。その反応は代表的には、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物(これらに限定されるものではない)などの溶媒中で行う。式(11)の化合物を塩化(クロロメチレン)ジメチルイミニウムと反応させることで、式(12)の化合物を製造することができる。その反応は代表的には、N,N-ジメチルホルムアミド(これに限定されるものではない)などの溶媒中、環境温度で行う。

【0201】

【化 2 8】

図式 6



10

20

30

図式 6 に示したように、図式 5 で示した方法で製造することができる式 (13) の化合物 (R^3 は式 (8) では H である。) を、水素化ホウ素シアノナトリウム (これに限定されるものではない) などの還元剤の存在下に式 (14) の化合物 (R^{10} および R^{11} は本明細書に記載の通りである。) と反応させて、式 (15) の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、2-プロパノール (これに限定されるものではない) などの溶媒中の酢酸 1 滴を用いて行う。

【0202】

40

式 (13) の化合物を式 (16) の化合物 (X は S または NH である。) と反応させて、式 (17) の化合物を得ることもできる。その反応は代表的には、1, 2-ジクロロエタン (これに限定されるものではない) などの溶媒中、環境温度で行う。

【0203】

式 (13) の化合物を、カリウム *tert*-ブトキシドの存在下に臭化メチルトリフェニルホスホニウムと反応させて、式 (18) の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、テトラヒドロフラン (これに限定されるものではない) などの溶媒中、環境温度で行う。

【0204】

式 (13) の化合物の $CeCl_3 \cdot 7$ 水和物および水素化ホウ素ナトリウム (これに限

50

定されるものではない)などの還元剤との反応によって、式(19)の化合物が得られる。その反応は代表的には、ジクロロメタン、メタノールまたはこれらの混合物(これらに限定されるものではない)などの溶媒中、低温で行う。ジエチルアミノ硫黄・トリフルオリドを式(19)の化合物と反応させて、式(20)の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、ジクロロメタン(これに限定されるものではない)などの溶媒中、低温で行う。

【0205】

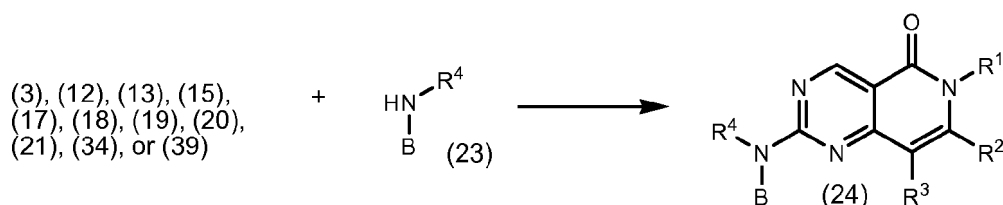
あるいは、式(13)の化合物を、ジエチルアミノ硫黄・トリフルオリドと直接反応させることで、式(21)の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、ジクロロメタン(これに限定されるものではない)などの溶媒中、環境温度で行う。

10

【0206】

【化29】

図式 7



20

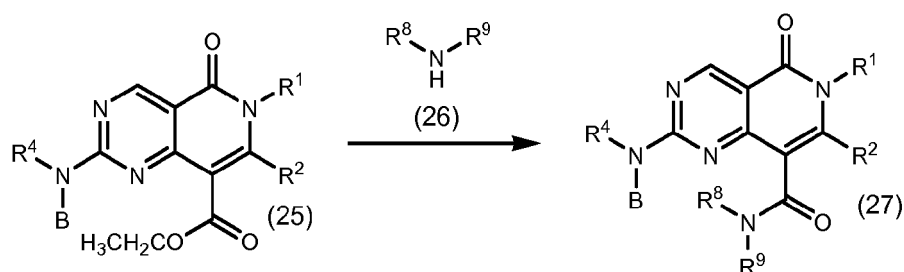
図式7に示したように、式(3)、(12)、(13)、(15)、(17)、(18)、(19)、(20)、(21)、(34)または(39)の化合物を式(23)のアミン(R^4 は本明細書に記載の通りである。)と反応させて、式(I)の化合物を代表するものである式(24)の化合物を得ることができる。その反応は代表的には高温で行う。あるいは、式(3)、(12)、(13)、(15)、(17)、(18)、(19)、(20)、(21)、(34)または(39)の化合物を、環境温度でm-CPPAによって処理し、次にトリフルオロ酢酸(これに限定されるものではない)などの酸の存在下または非存在下に式(23)の化合物と反応させることができる。さらに、その反応を代表的には、高温で、アセトニトリル、ジクロロメタンまたはジクロロエタン(これらに限定されるものではない)などの溶媒中にて行って、式(I)の化合物を代表するものである式(24)の化合物を得る。

30

【0207】

【化30】

図式 8



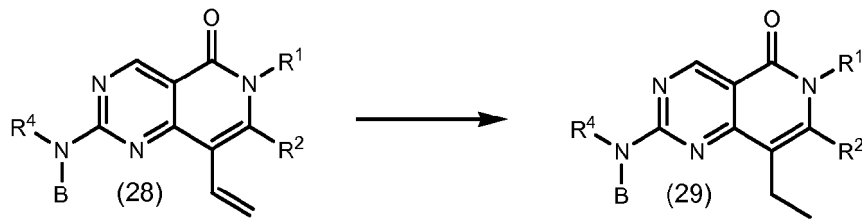
40

式(25)の化合物を式(26)のアミン(R^8 および R^9 は本明細書に記載の通りである。)と反応させて、式(27)の化合物を得ることができる。その反応は、テトラヒドロフラン(これに限定されるものではない)などの溶媒中で行うことができ、代表的には高温で行う。

【0208】

【化 3 1】

図式 9

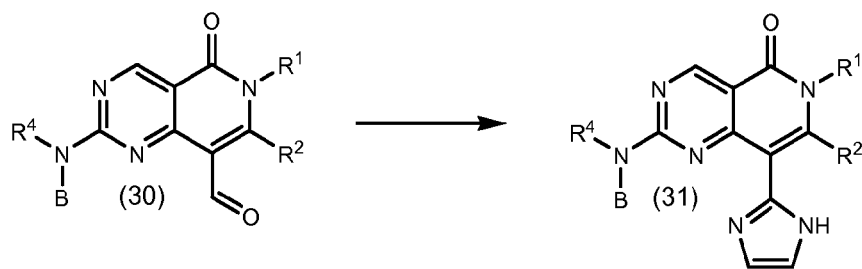


図式 9 に示したように、式 (28) の化合物を、水素雰囲気下に Pd/C と反応させて、式 (I) の化合物を代表するものである式 (29) の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、メタノール（これに限定されるものではない）などの溶媒中、環境温度で行う。

【0209】

【化 3 2】

図式 10

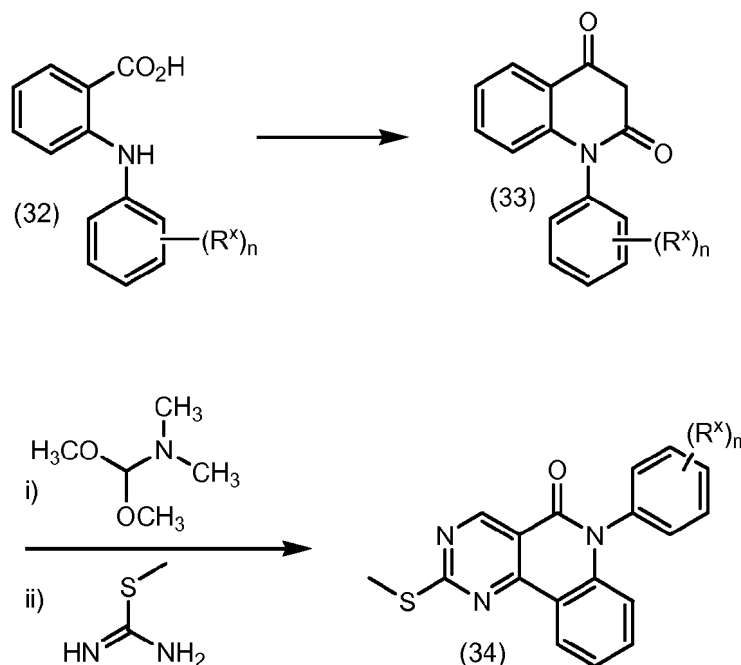


式 (I) の化合物を代表するものである式 (31) の化合物 (B、R¹、R² および R⁴ は本明細書に記載の通りである。) は、式 (30) の化合物をオキサールアルデヒド/水溶液およびアンモニア/メタノールで処理することで製造することができる。その反応は代表的には、環境温度で行う。

【0210】

【化 3 3】

図式 11



10

20

30

40

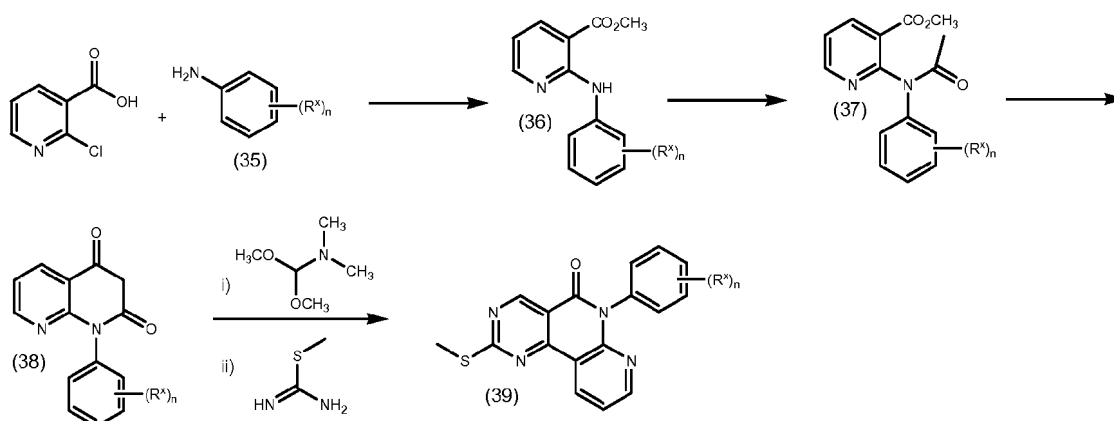
50

図式 11 に示したように、式 (32) の化合物 (各 R^x は、 R^1 のアリール基上の置換基について本明細書に記載の通りであり、 n は 0 から 5 である。) を、酢酸中の無水酢酸で処理して、式 (33) の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、高温で行う。式 (33) の化合物を、高温で 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミンで処理し、次に酢酸中 S-メチルイソチオ尿素硫酸塩で処理して、式 (34) の化合物を得ることができる。

【0211】

【化34】

図式 12



2-クロロニコチン酸を、水中 p-トルエンスルホン酸／の存在下に式 (35) の化合物 (各 R^x は R^1 のアリール基上の置換基について本明細書に記載の通りであり、 n は 0 から 5 である。) で処理し、次にアセトン中クロロアセトニトリルおよびトリエチルアミンで処理することで、式 (36) の化合物を得ることができる。その反応は代表的には、高温で行う。式 (36) の化合物を高温で酢酸で処理して、化合物 (37) を得ることができる。式 (37) の化合物をカリウム t-ブトキシドで処理することで、式 (38) の化合物を製造することができる。その反応は代表的には、m-キシレン（これに限定されるものではない）などの溶媒中、高温で行う。式 (38) の化合物を、高温で N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理し、次に高温で酢酸中 S-メチルイソチオ尿素硫酸塩と反応させて、式 (39) の化合物を得ることができる。

【0212】

組成物

別の態様において本発明は、代表的には式 (I) の化合物および医薬として許容される担体を含むヒトおよび動物でのキナーゼ活性を調節するための医薬組成物を提供する。

【0213】

式 (I) を有する化合物は、例えば口腔投与、眼球投与、経口投与、浸透圧投与、非経口投与（筋肉投与、腹腔内投与、胸骨内投与、静脈投与、皮下投与）、直腸投与、局所投与、経皮投与、膈投与および動脈投与、ならびに動脈注射、注入および例えば血管などの身体への設置で投与することができる。

【0214】

式 (I) を有する化合物は、賦形剤とともにまたはそれを用いずに投与することができる。賦形剤には、カプセル化剤および吸収促進剤、酸化防止剤、結合剤、緩衝剤、コーティング剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香味剤、保湿剤、潤滑剤、芳香剤、保存剤、推進剤、離型剤、滅菌剤、甘味剤、可溶化剤、湿展剤、これらの混合物などの添加剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0215】

固体で経口的に投与される式 (I) を有する化合物を含む組成物の製造用の賦形剤には、寒天、アルギン酸、水酸化アルミニウム、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、1, 3-ブチレングリコール、カルボマー類、ヒマシ油、セルロース、酢酸セルロース、カ

10

20

30

40

50

カオバター、コーンスターチ、トウモロコシ油、綿実油、クロスーポビドン、ジグリセリド類、エタノール、エチルセルロース、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、脂肪酸エステル、ゼラチン、胚芽油、グルコース、グリセリン、落花生油、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イソプロパノール、等張性生理食塩水、乳糖、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、麦芽、マニトール、モノグリセリド類、オリーブ油、ピーナツ油、リン酸カリウム塩類、ジャガイモデンプン、ポビドン、プロピレングリコール、リンゲル液、紅花油、ゴマ油、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、リン酸ナトリウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムソルビトール、大豆油、ステアリン酸類、フマル酸ステアリル、ショ糖、界面活性剤、タルク、トラガカント、テトラヒドロフルフリルアルコール、トリグリセリド類、水、これらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。眼球投与または経口投与される式（I）を有する化合物を含む組成物の製造における賦形剤には、1, 3-ブチレングリコール、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、エタノール、ソルビタンの脂肪酸エステル、胚芽油、落花生油、グリセリン、イソプロパノール、オリーブ油、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、ゴマ油、水、それらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。浸透圧的に投与される式（I）を有する本発明の化合物を含む組成物を製造する上での賦形剤には、クロロフルオロカーボン類、エタノール、水、それらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。非経口的に投与される式（I）を有する化合物を含む組成物の製造における賦形剤には、1, 3-ブタンジオール、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、ブドウ糖、胚芽油、落花生油、リポソーム類、オレイン酸、オリーブ油、ピーナツ油、リンゲル液、紅花油、ゴマ油、大豆油、U. S. P. または等張性塩化ナトリウム溶液、水、それらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。直腸投与または膣投与される式（I）を有する化合物を含む組成物の製造における賦形剤には、カカオバター、ポリエチレングリコール、ロウ、それらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0216】

本発明の医薬組成物および方法は、上記の病的状態の治療に通常用いられる本明細書に示した他の治療活性化合物をさらに含むことができる。

【0217】

使用方法

別の態様において本発明は、本発明の化合物または組成物を用いて哺乳動物でのキナーゼ類の媒介、過剰発現または異常調節が関与する疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。特に、本発明の化合物は、いずれかまたは全てのwee-1ファミリー構成員などのタンパク質キナーゼが発現されている疾患または状態の治療において有用であると期待される。

【0218】

1群の実施形態において、キナーゼ阻害薬で治療可能なヒトその他の動物の疾患および状態には、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖機能異常変化（異形成症および化生）、胚性癌腫、子宮体癌、上皮肉腫、上衣細胞腫、上皮癌、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣癌、神経膠腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、悪性腫瘍および膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性疾患、白血病、リンパ腫、髄様癌、髄芽腫、メラノーマ、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘

液肉腫、神経芽細胞腫、非小細胞肺癌、乏突起細胞腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（癌および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑液腫瘍、汗腺癌、甲状腺癌、ヴァルデンストレーママクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌およびウィルムス腫瘍などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0219】

実施形態の1群において、キナーゼの阻害薬を用いて治療可能なヒトその他の動物の疾患および状態には、p53タンパク質が欠乏している腫瘍などがあるが、それに限定されるものではない。p53タンパク質は、TP53遺伝子によってヒトにおいてコードされている腫瘍抑制タンパク質である。p53タンパク質は、細胞周期を制御することから、癌の予防に関与する腫瘍抑制因子として機能する。Wee1キナーゼ類の阻害は、DNA損傷および／または細胞周期攪乱に対して腫瘍細胞を感作させ、特別にはp53タンパク質欠乏のためにG₁期チェックポイントを喪失している腫瘍である。

10

【0220】

Wee1の発現の喪失およびそれがp53タンパク質の欠乏とどのように関係するかについての議論が、Annual Review of Biochemistry, 2004, 73:39-85にある。

【0221】

p53遺伝子における突然変異の関与およびヒト腫瘍型に関して、Nature, 1989, 342:705-708に記載がある。

20

【0222】

Wee1キナーゼおよびp53欠乏性腫瘍細胞についての議論が、Molecular Cancer Therapy, 2009, 8:11にある。

【0223】

p53およびWee1キナーゼ類および抗癌療法についての議論が、BMC Cancer 2006, 6:292にある。

【0224】

Wee1キナーゼおよびp53欠乏性腫瘍細胞についての議論が、Current Clinical Pharmacology, 2010, 5:186-191にある。

30

【0225】

本発明の方法では代表的には、治療的処置を必要とする対象者に対して有効量の式(I)の化合物の投与を行う。式(I)を有する化合物の治療上有効量は、治療を受ける対象者、処置する疾患およびその重度、それを含む組成物、投与時刻、投与経路、処置期間、効力、クリアランス速度および別の薬剤の併用投与の有無によって決まる。患者に対して単回投与または分割投与で1日に投与される組成物を製造するのに用いられる式(I)の化合物の量は、約0.03から約200mg/kg・体重である。単回投与組成物は、これらの量またはその分割量の組み合わせを含む。

【0226】

40

併用療法

本発明はさらに、1以上の別の活性薬剤と組み合わせて本発明の化合物または組成物を使用する方法も提供する。

【0227】

式(I)を有する化合物は、アルキル化剤、血管新生阻害薬、抗生物質、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、抗増殖剤、抗生物質、オーロラキナーゼ阻害薬、アポトーシス促進剤（例：Bcl-xL、Bcl-w、Bfl-1）阻害薬、死受容体経路の活性化剤、Bcr-Ablキナーゼ阻害薬、BITE（二重特異性T細胞誘引体）、抗体薬複合体、生物反応修飾物質、サイクリン依存型キナーゼ阻害薬、細胞周期阻害薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、DVD類、白血病ウィルス発癌遺伝子相同体（Erbb2）受容体阻害薬、

50

増殖因子阻害薬、熱ショックタンパク質（HSP）－90阻害薬、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害薬、ホルモン療法薬、免疫剤、アポトーシスタンパク質の阻害薬（IAP類）、挿入（intercalating）抗生物質、キナーゼ阻害薬、キネシン阻害薬、Jak阻害薬、ラパマイシン阻害薬の哺乳動物標的、マイクロRNA、マイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ阻害薬、多価結合タンパク質、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID類）、ポリADP（アデノシン二リン酸塩）－リボースポリメラーゼ（PARP）阻害薬、白金系化学療法薬、ポロ様キナーゼ（Plk）阻害薬、ホスホイノシチド－3キナーゼ（PI3K）阻害薬、プロテアソーム阻害薬、プリン類縁体、ピリミジン類縁体、受容体チロシンキナーゼ阻害薬、レチノイド類（retinoids）／デルトイド類、植物アルカロイド、低分子阻害性リボ核酸類（siRNA類）、トポイソメラーゼ阻害薬、ユビキチンリガーゼ阻害薬など、そしてこれら薬剤の1以上との組み合わせと併用すると有用であることが期待される。

【0228】

BiTE抗体は、二つの細胞に同時に結合することで、T細胞を癌細胞に付着させる二重特異性抗体である。次に、T細胞は標的癌細胞を攻撃する。BiTE抗体の例には、アダカツムマブ（Micromet MT201）、ブリナツモマブ（Micromet MT103）などがある。理論による拘束を受けるものではないが、T細胞が標的癌細胞のアポトーシスを誘発する機序の一つは、パーフォリンおよびグランザイムBなどの細胞傷害性顆粒成分のエクソサイトーシスによるものである。これに関しては、Bcl-2が、パーフォリンおよびグランザイムBの両方によるアポトーシス誘発を減弱させることが明らかになっている。このデータは、Bcl-2の阻害が癌細胞を標的とした場合にT細胞が誘発する細胞傷害効果を促進する可能性があることを示唆している（V. R. Sutton, D. L. Vaux and J. A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783）。

【0229】

siRNA類は、内因性RNA塩基または化学修飾ヌクレオチドを有する分子である。その修飾は、細胞活性を消滅させるものではなく、むしろ安定性強化および／または細胞効力強化をもたらすものである。化学修飾の例には、ホスホロチオエート基、2'-デオキシヌクレオチド、2'-OCH₃含有リボヌクレオチド類、2'-F-リボヌクレオチド類、2'-メトキシエチルリボヌクレオチド類、これらの組み合わせなどがある。siRNAは多様な長さ（例えば、10から200bps）および構造（例えば、ヘアピン、一本鎖／二本鎖、隆起、ニック／ギャップ、ミスマッチ）を有し、細胞中で処理されて、活性遺伝子サイレンシングを提供することができる。二本鎖siRNA（dsRNA）は、各鎖（平滑末端）または非対称末端（オーバーハング）上に同じ数のヌクレオチドを有することができる。1から2個ヌクレオチドのオーバーハングが、センス鎖および／またはアンチセンス鎖上に存在し、さらには所定の鎖の5'末端および／または3'末端に存在し得る。

【0230】

多価結合タンパク質は、2以上の抗原結合部位を有する結合タンパク質である。多価結合タンパク質は、3以上の抗原結合部位を有するように操作され、一般には天然抗体ではない。「多特異性結合タンパク質」という用語は、2以上の関連するまたは関連しない標的に結合することができる結合タンパク質を意味する。二重可変ドメイン（DVD）結合タンパク質は、2以上の抗原結合部位を有する4価または多価の結合タンパク質である。そのようなDVDは、単一特異的、すなわち1個の抗原に結合することができるか、多特異的、すなわち2個以上の抗原に結合することができる。2個の重鎖DVDポリペプチドおよび2個の軽鎖DVDポリペプチドを含むDVD結合タンパク質は、DVD Igと称されるDVD Igの各半分は、1個の重鎖DVDポリペプチド、1個の軽鎖DVDポリペプチドおよび2個の抗原結合部位を有する。各結合部位は、1個の重鎖可変ドメインおよび1個の軽鎖可変ドメインを含み、合計6個のCDRが抗原結合部位当たりの抗原結合に参与する。多特異性DVDには、DLL4とVEGF、またはC-metとEGFR、

またはE r b B 3とE G F Rに結合するD V D結合タンパク質などがある。

【0231】

アルキル化剤には、アルトレタミン、AMD-473、AP-5280、アパジコオン (apaziquone)、ベンダムスチン、ブロスタリシン (brotallicin)、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン (BCNU)、クロラムブシル、クロレタジン (登録商標) (ラロムスチン、VNP40101M)、シクロホスファミド、デカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルフォスファミド、イホスファミド、KW-2170、ロムスチン (CCNU)、マフォスファミド、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ナイトロジェンマスタードN-オキサイド、ラニムスチン、テモゾロマイド、チオテパ、トレアンダ (登録商標) (ベンダムスチン)、トレオスルファン、ロフォスファミドなどがある。

10

【0232】

血管新生阻害薬には、内皮特異的受容体チロシンキナーゼ (Tie-2) 阻害薬、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬、インシュリン増殖因子-2受容体 (IGFIR-2) 阻害薬、マトリクスメタロプロテアーゼ-2 (MMP-2) 阻害薬、マトリクスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) 阻害薬、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 阻害薬、トロンボスポンジン類縁体、血管上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (VEGFR) 阻害薬などがある。

【0233】

代謝拮抗剤には、ALIMTA (登録商標) (メトレキセド (methotrexate)・2ナトリウム、LY231514、MTA)、5-アザシチジン、XELODA (登録商標) (カペシタビン)、カルモフル、LEUSTAT (登録商標) (クラドリビン (cladribine))、クロファラビン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、シトシンアラビノシド、シタラビン、デフェロキサミン、ドキシフルリジン、エフロルニチン、EICAR (5-エチニル-1-β-D-リボフラノシルイミダゾール-4-カルボキサミド)、エノシタビン、エトニルシチジン (ethnilycytidine)、フルダラビン、5-フルオロウラシル単独もしくはロイコボリンとの併用、GEMZAR (登録商標) (ゲムシタビン)、ヒドロキシ尿素、ALKERAN (登録商標) (メルファラン)、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、メトトレキセート、ミコフェノール酸、ネララビン (nelarabine)、ノラトレキセド、オクフォセート (ocfosate)、ペリトレキソール (pelitrexol)、ペントスタチン、ラルチトレキセド (raltithrexate)、リバビリン、トリアピン (triapine)、トリメトレキセート、S-1、チアゾフリン、テガフル、TS-1、ビダラビン、UFTなどがある。

20

30

【0234】

抗ウィルス薬には、リトナビル、ヒドロキシクロロキンなどがある。

【0235】

オーロラキナーゼ阻害薬には、ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、オーロラA特異性キナーゼ阻害薬、オーロラB特異性キナーゼ阻害薬およびpan-オーロラキナーゼ阻害薬などがある。

40

【0236】

Bclタンパク質阻害薬には、AT-101 ((-)ゴシポール)、ジェナセンス (登録商標) (G3139またはオブリメルセン (Bcl-2標的アンチセンスオリゴヌクレオチド))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-(4'-クロロ(1,1'-ビフェニル)-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾイル)-4-((1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-((フェニルスルファニル)メチル)プロピル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (ABT-737)、N-(4-(4-(2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾイル)-4-((1R)-3-(モルホリン-4-イル)-1-((フェニルスルファニル)メチル)プロピル)アミノ

50

)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド(ABT-263)、GX-070(オバトクラクス(obatoclax))などがある。

【0237】

Bcr-Ab1キナーゼ阻害薬には、DASATINIB(登録商標)(BMS-354825)、GLEEVEC(登録商標)(イマチニブ)などがある。

【0238】

CDK阻害薬には、AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、フラボピリドール、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、セリシクリブ(CYC-202、R-ロスコビチン)、ZK-304709などがある。

10

【0239】

COX-2阻害薬には、ABT-963、ARCOXIA(登録商標)(エトリコキシブ)、BEXTRA(登録商標)(バルデコキシブ)、BMS347070、CELEBREX(登録商標)(セレコキシブ)、COX-189(ルミラコキシブ)、CT-3、DERAMAXX(登録商標)(デラコキシブ)、JTE-522、4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル-1H-ピロール)、MK-663(エトリコキシブ)、NS-398、パレコキシブ、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX(登録商標)(ロフェコキシブ)などがある。

【0240】

EGFR阻害薬には、ABX-EGF、抗-EGFr免疫リボゾーム類、EGF-ワクチン、EMD-7200、ERBITUX(登録商標)(セテュキマブ)、HR3、IgA抗体、IRESSA(登録商標)(ゲフィチニブ)、TARCEVA(登録商標)(エルロチニブまたはOSI-774)、TP-38、EGFR融合タンパク質、TYKERB(登録商標)(ラパチニブ)などがある。

20

【0241】

ErbB2受容体阻害薬には、CP-724-714、CI-1033(カネルチニブ(canertinib))、ハーセプチン(登録商標)(トラスツズマブ)、TYKERB(登録商標)(ラパチニブ)、OMNITARG(登録商標)(2C4、ペツズマブ(petuzumab))、TAK-165、GW-572016(イオナファミブ(ionafamib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2ワクチン)、APC-8024(HER-2ワクチン)、抗HER/2neu二重特異性抗体、B7.her2IgG3、ASHER2三官能性二重特異性抗体、mABAR-209、mAB2B-1などがある。

30

【0242】

ヒストンデアセチラーゼ阻害薬には、デブシペプチド、LAQ-824、MS-275、トラポキシン(trapoxin)、スベロイラニリド・ヒドロキサム酸(SAHA)、TSA、バルプロ酸などがある。

【0243】

HSP-90阻害薬には、17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、ゲルダナマイシン、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB(登録商標)(HSP-90に対するヒト組換え抗体)、NCS-683664、PU24FC1、PU-3、ラジシコール(radicicol)、SNX-2112、STA-9090VER49009などがある。

40

【0244】

アポトシスタンパク質の阻害薬には、HGS-1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242などがある。

【0245】

抗体薬複合体には、抗-CD22-MC-MMAF、抗-CD22-MC-MMAE、抗-CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、ME

50

D I - 5 4 7、S G N - 1 9 A m S G N - 3 5、S G N - 7 5 などがある。

【0246】

死受容体経路の活性化剤には、T R A I L、抗体またはT R A I Lもしくは死受容体（例えば、D R 4 およびD R 5）を標的とする他の薬剤、例えばアボマブ、コナツムマブ、E T R 2 - S T 0 1、G D C 0 1 4 5、（レクサツムマブ）、H G S - 1 0 2 9、L B Y - 1 3 5、P R O - 1 7 6 2 およびトラスツズマブなどがある。

【0247】

キネシン阻害薬には、A Z D 4 8 7 7、A R R Y - 5 2 0 などのE g 5 阻害薬；G S K 9 2 3 2 9 5 A などのC E N P E 阻害薬などがある。

【0248】

J A K - 2 阻害薬には、C E P - 7 0 1（レスタウルチニブ（l e s a u r t i n i b））、X L 0 1 9 およびI N C B 0 1 8 4 2 4 などがある。

【0249】

M E K 阻害薬には、A R R Y - 1 4 2 8 8 6、A R R Y - 4 3 8 1 6 2 P D - 3 2 5 9 0 1、P D - 9 8 0 5 9 などがある。

【0250】

m T O R 阻害薬には、A P - 2 3 5 7 3、C C I - 7 7 9、エベロリムス、R A D - 0 0 1、ラパマイシン、テムシロリムス、A T P 競合性T O R C 1 / T O R C 2 阻害薬、例えばP I - 1 0 3、P P 2 4 2、P P 3 0、トリン1 などがある。

【0251】

非ステロイド系抗炎症薬には、A M I G E S I C（登録商標）（サルサラート）、D O L O B I D（登録商標）（ジフルニサル）、M O T R I N（登録商標）（イブプロフェン）、O R U D I S（登録商標）（ケトプロフェン）、R E L A F E N（登録商標）（ナブメトン）、F E L D E N E（登録商標）（ピロキシカム）、イブプロフェンクリーム、A L E V E（登録商標）（ナプロキセン）およびN A P R O S Y N（登録商標）（ナプロキセン）、V O L T A R E N（登録商標）（ジクロフェナク）、I N D O C I N（登録商標）（インドメタシン）、C L I N O R I L（登録商標）（スリンダク）、T O L E C T I N（登録商標）（トルメチン）、L O D I N E（登録商標）（エトドラク）、T O R A D O L（登録商標）（ケトロラク）、D A Y P R O（登録商標）（オキサプロジン）などがある。

【0252】

P D G F R 阻害薬には、C - 4 5 1、C P - 6 7 3、C P - 8 6 8 5 9 6 などがある。

【0253】

白金系化学療法薬には、シスプラチン、E L O X A T I N（登録商標）（オキサリプラチン）、エプタプラチン（e p t a p l a t i n）、ロバプラチン、ネダプラチン、P A R A P L A T I N（登録商標）（カルボプラチン）、サトラプラチン、ピコプラチンなどがある。

【0254】

ポロ様キナーゼ阻害薬には、B I - 2 5 3 6 などがある。

【0255】

ホスホイノシチド-3 キナーゼ（P I 3 K）阻害薬には、ウォルトマンニン、L Y 2 9 4 0 0 2、X L - 1 4 7、C A L - 1 2 0、O N C - 2 1、A E Z S - 1 2 7、E T P - 4 5 6 5 8、P X - 8 6 6、G D C - 0 9 4 1、B G T 2 2 6、B E Z 2 3 5、X L 7 6 5 などがある。

【0256】

トロンボスポンジン類縁体には、A B T - 5 1 0、A B T - 5 6 7、A B T - 8 9 8、T S P - 1 などがある。

【0257】

V E G F R 阻害薬には、A V A S T I N（登録商標）（ベバシズマブ）、A B T - 8 6 9、A E E - 7 8 8、A N G I O Z Y M E（商標名）（血管新生を阻害するリボザイム（

10

20

30

40

50

Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) およ
 び Chiron (Emeryville, CA)、アキシチニブ (AG-13736)
)、AZD-2171、CP-547, 632、IM-862、マクゲン (ペガブタミブ
 (pegaptamib))、NEXAVAR (登録商標) (ソラフェニブ (soraf
 enib)、BAY43-9006)、パゾパニブ (GW-786034)、バタラニブ
 (PTK-787、ZK-222584)、SUTENT (登録商標) (スニチニブ (s
 unitinib)、SU-11248)、VEGFトラップ、ZACTIMA (商標名
) (バンデタニブ、ZD-6474)、GA101、オフアツムマブ、ABT-806 (mAb-806)、ErbB3 特異抗体、BSG2 特異抗体、DLL4 特異抗体および C
 -met 特異抗体などがある。

10

【0258】

抗生物質には、挿入抗生物質であるアクラルビシン、アクチノマイシンD、アムルビシ
 ン、アンナマイシン (annamycin)、アドリアマイシン、BLENOXANE (登
 録商標) (ブレオマイシン)、ダウノルビシン、CAELYX (登録商標) またはMY
 OCET (登録商標) (リオソームドキソルビシン)、エルサミツルシン (elsami
 tucin)、エピルビシン (epirubicin)、グラルブイシン (glarbu
 icin)、ZAVEDOS (登録商標) (イダルビシン)、マイトマイシンC、ネモル
 ビシン (nemorubicin)、ネオカルチノスタチ、ペプロマイシン、ピラルビシ
 ン、レベッカマイシン、スチマラマー、ストレプトゾシン、VALSTAR (登録商標)
 (バルルビシン)、ジノスタチンなどがある。

20

【0259】

トポイソメラーゼ阻害薬には、アクラルビシン、9-アミノカンプトセシン、アモナフ
 イド (amonafide)、アムサクリン、ベカテカリン (becatecarin)
 、ベロテカン (belotecan)、BN-80915、CAMPTOSAR (登録商
 標) (イリノテカン塩酸塩)、カンプトセシン、CARDIOXANE (登録商標) (デ
 クスラゾキシシン (dexrazoxine))、ジフロモテカン (diflomotec
 an)、エドテカリン (edotecarin)、ELLENCE (登録商標) またはP
 HARMORUBICIN (登録商標) (エピルビシン)、エトポシド、エキサテカン (e
 xatecan)、10-ヒドロキシカンプトセシン、ジマテカン、ルルトテカン (l
 urtotecan)、ミトキサントロン、オラテシン (orathecin)、ピラル
 ビシン (pirarubicin)、ピキサントロン (pixantrone)、ルビテカ
 ン、ソブゾキサシン、SN-38、タフルポシド (tafluposide)、トポテカン
 などがある。

30

【0260】

抗体には、AVASTIN (登録商標) (ベバシズマブ)、CD40 特異抗体、chT
 NT-1/B、デノスマブ、ERBITUX (登録商標) (セテュキマブ)、HUMAX
 -CD4 (登録商標) (ザノリムマブ (zanolimumab))、IGF1R 特異抗
 体、リンツズマブ (lrintuzumab)、PANOREX (登録商標) (エドレコロ
 マブ (edrecolumab))、RENCAREX (登録商標) (WXG250)、
 RITUXAN (登録商標) (リツキシマブ)、チシリムマブ (ticilimumab
)、トラスツジマブ (trastuzimab)、CD20 抗体 I 型および II 型などが
 ある。

40

【0261】

ホルモン療法薬には、ARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール)、AROM
 ASIN (登録商標) (エクセメスタン (exemestane))、アルゾキシフェン
 (arzoixifene)、CASODEX (登録商標) (ビカルタミド)、CETRO
 TIDE (登録商標) (セトロレリクス)、デガレリクス、デスロレリン (deslor
 elin)、DESOPAN (登録商標) (トリロスタン)、デキサメタゾン、DROG
 ENIL (登録商標)、(フルタミド)、EVISTA (登録商標) (ラロキシフェン)
 、AFEMA (TM) (ファドロゾール)、FARESTON (登録商標) (トレミフェ

50

ン)、FASLODEX (登録商標) (フルベストラント)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール)、フォルメスタン、糖質コルチコイド類、HECTOROL (登録商標) (ドキセルカルシフェロール)、RENAGEL (登録商標) (セベラマー炭酸塩)、ラソフォキシフェン、酢酸ロイプロリド、MEGACE (登録商標) (メゲステロール (megesterol))、MIFEPREX (登録商標) (ミフェプリストーン)、NILANDRONZ (商標名) (ニルタミド)、NOLVADEX (登録商標) (クエン酸タモキシフェン)、PLENAXIS (商標名) (アバレリクス)、プレジゾン (predisone)、PROPECIA (登録商標) (フィナステリド)、リロスタン (rilostane)、SUPREFACT (登録商標) (ブセレリン)、TRELSTAR (登録商標) (黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH))、バンタス (VANTAS) (ヒストレリンインプラント)、VETORYL (登録商標)、(トリロスタンまたはモドラスタン (modrastane))、ZOLADEx (登録商標) (フォスレリン (fosrelin))、ゴセレリン (goserelin)) などがある。

【0262】

デルトイド類およびレチノイド類には、セオカルシトール (seocalcitol) (EB1089、CB1093)、レキサカルシトロール (lexacalcitrol) (KH1060)、フェンレチニド (fenretinide)、PANRETIN (登録商標) (アリレチノイン (aliretinoin))、ATRAGEN (登録商標) (リボソームトレチノイン)、TARGRETIN (登録商標) (ベキサロテン)、LGD-1550 などがある。

【0263】

PARP阻害薬には、ABT-888 (ベリパリブ)、オラパリブ、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231 などがある。

【0264】

植物アルカロイドには、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、ビノレルピン などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0265】

プロテアソーム阻害薬には、VELCADE (登録商標) (ボルテゾミブ)、mg132、NPI-0052、PR-171 などがある。

【0266】

免疫剤の例には、インターフェロン類および他の免疫強化剤などがある。インターフェロン類には、インターフェロン α 、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン β 、インターフェロン γ -1a、ACTIMMUNE (登録商標) (インターフェロン γ -1b) またはインターフェロン γ -n1、それらの組み合わせなどがある。他の薬剤には、ALFAFERONE (登録商標)、(IFN- α)、BAM-002 (酸化グルタチオン)、BEROMUN (登録商標) (タソネルミン (tasonermin))、BEXXAR (登録商標) (トシツモマブ)、CAMPATH (登録商標) (アレムツズマブ)、CTLA4 (細胞傷害性リンパ球抗原4)、ダカルバジン (decabazine)、デニロイキン、エブラツズマブ、GRANOCYTE (登録商標) (レノグラスチム)、レンチナン、白血球 α インターフェロン、イミキモド、MDX-010 (抗CTLA-4)、メラノーマワクチン、ミツモマブ (mitumomab)、モルグラモスチム (molgramostim)、MYLOTARG (商標名) (ゲムツズマブ・オゾガマイシン)、NEUPOGEN (登録商標) (フィルグラスチム)、OncoVAC-CL、OVAREX (登録商標) (オレゴボマブ)、ペムツモマブ (pemtumomab) (Y-muHMFGL)、PROVENGE (登録商標) (シプリューセル-T)、サルガラモスチム (sargaramostim)、シゾフィラン (sizofilan)、テセロイキン、THERACYS (登録商標) (カルメット-ゲラン桿菌)、ウベニメクス、VIRULIZIN (登録商標) (免疫療法薬、Lorus Pharmaceuticals)、Z-100 (丸山ワクチン (SSM))、WF-1

10

20

30

40

50

0 (テトラクロロデカオキシド (TCDO))、PROLEUKIN (登録商標) (アルデスロイキン)、ZADAXIN (登録商標) (サイマルファシン)、ZENAPAX (登録商標) (ダクリズマブ)、ZEVALIN (登録商標) (90Y-イブリットモマブ・チウキセタン) などがある。

【0267】

生物反応修飾物質は、生きている生物の防衛機構または組織細胞の生存、増殖もしくは分化などの生体応答を変えて、それらが抗腫瘍活性を有するようにする薬剤であり、クレスチン (kresstin)、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニールPF-3512676 (CpG-8954)、ウベニメクスなどがある。

【0268】

ピリミジン類縁体には、シタラビン (aracまたはアラビノシドC)、シトシンアラビノシド、ドキシフルリジン、FLUDARA (登録商標) (フルダラビン)、5-FU (5-フルオロウラシル)、フロクスウリジン、GEMZAR (登録商標) (ゲムシタビン)、TOMUDEX (登録商標) (ラチトレキセド (ratitrexed))、TROXATYL (商標名) (トリアセチルウリジン・トロキサシタビン (troxacitabine)) などがある。

【0269】

プリン類縁体には、LANVIS (登録商標) (チオグアニン) およびPURINE THOL (登録商標) (メルカプトプリン) などがある。

【0270】

有糸分裂阻害剤には、バタブリン (batabulin)、エポチロン (epothilone) D (KOS-862)、N-(2-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、イクサベピロン (BMS247550)、パクリタキセル、TAXOTERE (登録商標) (ドセタキセル)、PNU100940 (109881)、パツピロン (patupilone)、XRP-9881 (ラロタキセル)、ビンフルニン (vinflunine)、ZK-EPO (合成エポチロン) などがある。

【0271】

ユビキチンリガーゼ阻害薬には、ヌトリン類などのMDM2阻害薬、MLN4924などのNEDD8阻害薬などがある。

【0272】

本発明の化合物は、放射線療法の効力を高める放射線増感剤としても用いることができる。放射線療法の例には、外照射放射線療法、遠隔療法、近接照射療法ならびに密封、非密封線源放射線療法などがある。

【0273】

さらに、式(I)を有する化合物は、ABRAXANE (商標名) (ABI-007)、ABT-100 (ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬)、ADVEXIN (登録商標) (Ad5CMV-p53ワクチン)、ALTOCOR (登録商標) またはMEVACOR (登録商標) (ロバスタチン)、AMPLIGEN (登録商標) (ポリI:ポリC12U、合成RNA)、APTOSYN (登録商標) (エキシスリンド (exisulind))、AREDIA (登録商標) (パミドロン酸)、アルグラビン (arglabin)、1-アスパラギナーゼ、アタメスタン (atamestane) (1-メチル-3,17-ジオン-アンドロスター-1,4-ジエン)、AVAGE (登録商標) (タザロトン (tazarotne))、AVE-8062 (コンブレアスタチン (combreastatin) 誘導体)、BEC2 (ミツモマブ)、カケクチンまたはカケキシ (cachexin) (腫瘍壊死因子)、カンバキシ (canvaxin) (ワクチン)、CEAVAC (登録商標) (癌ワクチン)、CELEUK (登録商標) (セルモロイキン)、CEPLENE (登録商標) (ヒスタミン・2塩酸塩)、CERVARIX (登録商標) (ヒトパピローマウイルスワクチン)、CHOP (登録商標) (C:CYTOXAN (登録商標) (シクロホスファミド); H:ADRIAMYCIN (登録商標) (ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ドキソルピシン) ; O : ビンクリスチン (ONCOVIN (登録商標)) ; P : プレドニ
 ズン)、CYPAT (商標名) (シプロテロン酢酸)、コンプレスタチン (combre
 statin) A4P、DAB (389) EGF (ヒト上皮増殖因子に対するHis-A
 l l a リンカーを介して融合したジフテリア毒素の触媒ドメインおよび転座ドメイン) また
 はTransMID-107R (商標名) (ジフテリア毒素)、ダカルバジン、ダクチノ
 マイシン、5, 6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸 (DMXAA)、エニルウラシル、
 EVIZON (商標名) (乳酸スクワラミン)、DIMERICESTE (登録商標) (
 T4N5リポソームローション)、ディスコデルモライド、DX-8951f (エキサテ
 カン (exatecan) メシレート)、エンザスタウリン、EPO906 (エピチロン
 (epithilone) B)、GARDASIL (登録商標) (四価ヒトパピローマウ
 イルス (6、11、16、18型) 組換えワクチン)、ガストリミュン (GASTRI
 MMUN; 登録商標)、ゲナセンス (GENA SENSE; 登録商標)、GMK (ガング
 リオシド接合体ワクチン)、GVAX (登録商標) (前立腺癌ワクチン)、ハロフジノン
 、ヒステレリン (histere lin)、ヒドロキシカルバミド、イバンドロン酸、I
 GN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38 QQR (シントレデキン・
 ベスドトックス (cintredekin besudotox))、IL-13-シュ
 ードモナス・エキソトキシン、インターフェロン- α 、インターフェロン- γ 、JUNO
 VAN (商標名) またはMEPACT (商標名) (ミファムルチド (mifamurti
 de))、ロナファルニブ (lonafarnib)、5, 10-メチレンテトラヒドロ
 葉酸塩、ミルテフォシン (miltefosine) (ヘキサデシルホスホコリン)、N
 EOVA STAT (登録商標) (AE-941)、NEUTREXIN (登録商標) (グ
 ルクロン酸トリメトレキセート)、NIPENT (登録商標) (ペントスタチン)、ON
 CONASE (登録商標) (リボヌクレアーゼ酵素)、ONCOPHAGE (登録商標)
 (メラノーマワクチン治療薬)、ONCOVAX (IL-2 ワクチン)、ORATHEC
 IN (商標名) (ルビテカン)、OSIDEM (登録商標) (抗体系細胞薬)、OVAR
 EX (登録商標) MA b (マウスモノクローナル抗体)、パジタキセル (padi tax
 el)、PANDIMEX (商標名) (20 (S) プロトパナキサジオール (aPPD)
 および20 (S) プロトパナキサトリオール (aPPT) を含む朝鮮人参からのアグリコ
 ンサポニン類)、パニツムマブ、PANVAC (登録商標) -VF (治験癌ワクチン)、
 ペグアスパラガーゼ、PEGインターフェロンA、フェノキシデオール、プロカルバ
 ジン、レビマスタット (rebimastat)、REMOVAB (登録商標) (カツマキ
 ソマブ (catumaxomab))、REVLIMID (登録商標) (レナリドマイド)
 、RSR13 (エファプロキシラル (efaproxiral))、SOMATULE
 NE (登録商標) LA (ランレオチド (lanreotide))、SORIATANE
 (登録商標) (アシトレチン)、スタウロスポリン (ストレプトミセス・スタウロスポレ
 ス (Streptomyces staurospores))、タラブロスタット (t
 alabostat) (PT100)、TARGRETIN (登録商標) (ベキサロテン
)、タキソプレキシシン (TAXOPREXIN) (登録商標) (DHA-パクリタキセル
)、TELCYTA (登録商標) (カンホスファミド、TLK286)、テミリフェン (t
 emilifene)、TEMODAR (登録商標) (テモゾロマイド)、テスミリフ
 ェン (tesmilifene)、サリドマイド、THERATOPE (登録商標) (S
 Tn-KLH)、チミタック (thymitaq) (2-アミノ-3, 4-ジヒドロ-6
 -メチル-4-オキソ-5-(4-ピリジルチオ) キナゾリン・2 塩酸塩)、TNFER
 ADE (商標名) (アデノベクター：腫瘍壊死因子- α の遺伝子を含むDNAキャリア)
 、TRACLEER (登録商標) またはZAVESCA (登録商標) (ボセンタン)、ト
 レチノイン (Retin-A)、テトランドリン (tetrandrine)、TRIS
 ENOX (登録商標) (三酸化ヒ素)、VIRULIZIN (登録商標)、ウクライン (ク
 サノオウ植物からのアルカロイドの誘導体)、バイタクシン (抗 $\alpha\beta 3$ 抗体 (anti
 - $\alpha\beta 3$ antibody))、XCYTRIN (登録商標) (モテ
 クサフィン・ガドリニウム)、XINLAY (商標名) (アトラセンタン (atrase

ntan))、XYOTAX (商標名) (ポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物)、YONDELIS (商標名) (トラベクテジン)、ZD-6126、ZINECARD (登録商標) (デクスラゾキサン)、ゾメタ (登録商標) (ゾレドロン酸)、ゾルビシンなどの他の化学療法薬と併用することができる。

【実施例】

【0274】

実施例 1

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-6- (プロパ-2-エン-1-イル) -5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

10

実施例 1 A

4- (2-エトキシ-2-オキソエチル) -2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸エチル

3-オキソペンタン二酸ジエチル (4.03 mL、22.19 mmol) のエタノール (44.4 mL) 中溶液に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (2.95 mL、22.19 mmol) を加え、混合物を環境温度で45分間攪拌した。カルバミドチオ酸メチル硫酸塩 (3.08 g、22.19 mmol) を加え、混合物を還流条件下に3時間攪拌した。冷却して環境温度とした後、溶液を濃縮し、残留物を酢酸エチル 200 mL に溶かした。溶液を分液漏斗に投入し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL で1回) およびブライン (150 mL で1回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 285 (M+H)⁺。

20

【0275】

実施例 1 B

(Z)-エチル 4- (1- (ジメチルアミノ) -3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-イル) -2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシラート

実施例 1 A (3.87 g、13.61 mmol) および 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (3.62 mL、27.2 mmol) を100℃で攪拌した。4時間攪拌後、反応混合物を冷却して環境温度とし、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10% から100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって直接精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺。

30

【0276】

実施例 1 C

6-アリル-2- (メチルチオ) -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例 1 B (339 mg、1 mmol) とアリルアミン (375 μL、5.00 mmol) のエタノール (20 mL) 中溶液に、濃 HCl 水溶液 (10 μL、0.329 mmol) を加えた。反応混合物を還流条件下に3時間攪拌した。冷却して環境温度とした後、ジクロロメタンを加えて、得られた固体を完全に溶かした。混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって直接精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 306 (M+H)⁺。

40

【0277】

実施例 1 D

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-6- (プロパ-2-エン-1-イル) -5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例 1 C (80 mg、0.262 mmol) をジクロロメタン (2.62 mL) に溶

50

かし、メタークロロ過安息香酸（65 mg、0.314 mmol）を加えた。混合物を環境温度で20分間攪拌してから、4-（4-メチルピペラジン-1-イル）アニリン（60 mg、0.314 mmol）と次にTFA（40 mL、0.524 mmol）を加えた。溶媒のほとんどが蒸発するまで窒素気流を導入することで、混合物を濃縮した。次に、得られた粗油状物をアセトニトリル1.5 mLに溶かし、封管中に移した。管にキャップを施し、混合物を100℃で6時間攪拌した。冷却して環境温度とした後、混合物を濃縮し、酢酸エチル（30 mL）に溶かし、有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム（20 mLで1回）および飽和ブライン水溶液（20 mLで1回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。Gilsoln（登録商標）逆相分取HPLC（10%から70%アセトニトリル／水（0.2% TFA含有）、直線勾配）による精製によって、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）δ 10.21（s、1H）、9.63（s、1H）、9.13（s、1H）、8.50（s、1H）、8.20-7.88（m、2H）、6.99（d、J=9.1、2H）、5.99（ddt、J=15.7、10.6、5.4、1H）、5.31-5.12（m、2H）、4.65（d、J=5.4、2H）、4.38（q、J=7.0、2H）、3.90-3.70（m、2H）、3.60-3.43（m、2H）、3.28-3.08（m、2H）、3.02-2.81（m、5H）、1.33（t、J=7.1、3H）。MS（ESI）m/z 449（M+H）⁺。

10

【0278】

実施例2

20

2- { [4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル] アミノ } -5-オキソ-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例2A

2-（メチルチオ）-5-オキソ-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

アリルアミンに代えてアニリンを用い、実施例1Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS（ESI）m/z 342（M+H）⁺。

【0279】

実施例2B

30

2- { [4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル] アミノ } -5-オキソ-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例1Cに代えて実施例2Aを用い、実施例1Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）δ 10.30（s、1H）、9.62（s、1H）、9.16（s、1H）、8.36（s、1H）、8.12-8.01（m、2H）、7.63-7.46（m、5H）、7.00（d、J=9.1、2H）、4.35（dd、J=14.0、6.9、2H）、3.86-3.76（m、2H）、3.62-3.47（m、2H）、3.30-3.08（m、2H）、3.02-2.81（m、5H）、1.31（t、J=7.0、3H）。MS（ESI）m/z 485（M+H）⁺。

40

【0280】

実施例3

2- { [4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル] アミノ } -6-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5（6H）-オン

実施例3A

（E）-エチル 4-（2-（ジメチルアミノ）ビニル）-2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボキシラート

4-メチル-2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボン酸エチル（314 mg、1.48 mmol）および1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン（8 mL、

50

59.8 mmol) の混合物を、密閉管中、撈拌しながら 110℃で 12 時間加熱した。次に、混合物を冷却して環境温度とし、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、シリカゲルを加えた (乾式負荷のため)。濃縮後、粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isc o (登録商標)、Red i - Sep (登録商標) カラム、0% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 268 (M+H)⁺。

【0281】

実施例 3 B

2-(メチルチオ)-6-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン
実施例 1 B に代えて実施例 3 A を用い、アリルアミンに代えてアニリンを用い、実施例 1 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺。

10

【0282】

実施例 3 C

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例 1 C に代えて実施例 3 B を用い、実施例 1 D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DM SO-d₆) δ 10.10 (s、1H)、9.59 (s、1H)、9.13 (s、1H)、7.81 (d、J=7.7、1H)、7.73 (d、J=4.5、2H)、7.61-7.40 (m、5H)、7.02 (d、J=9.1、2H)、6.39 (d、J=8.0、1H)、3.85-3.72 (m、2H)、3.56-3.48 (m、2H)、3.28-3.09 (m、2H)、2.99-2.81 (m、5H)。MS (ESI) m/z 413 (M+H)⁺。

20

【0283】

実施例 4

6-ベンジル-N-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボキサミド

5 mL 高压管に実施例 5 B (10 mg、0.020 mmol) および 2 M メチルアミン/テトラヒドロフラン 0.5 mL を入れた。容器にキャップを施し、200℃で 75 分間加熱した。冷却して環境温度とした後、混合物を減圧下に濃縮し、G i l s o n (登録商標) 逆相分取 HPLC (10% から 70% アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DM SO-d₆) δ 10.25 (s、1H)、9.65 (s、1H)、9.56 (s、1H)、9.17 (s、1H)、8.66 (s、1H)、7.60-7.22 (m、7H)、7.18-7.01 (m、2H)、5.26 (s、2H)、3.90-3.75 (m、2H)、3.59-3.47 (m、2H)、3.24-3.12 (m、3H)、3.01-2.81 (m、5H)、2.73-2.65 (m、2H)。MS (ESI) m/z 484 (M+H)⁺。

30

40

【0284】

実施例 5

6-ベンジル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例 5 A

6-ベンジル-2-(メチルチオ)-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

アリルアミンに代えてベンジルアミンを用い、実施例 1 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 356 (M+H)⁺。

50

【0285】

実施例 5 B

6-ベンジル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例 1 C に代えて実施例 5 A を用い、実施例 1 D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物を TFA 塩として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, 1H)、9.62 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.12-8.01 (m, 2H)、7.63-7.46 (m, 5H)、7.00 (d, $J=9.1$, 2H)、4.35 (dd, $J=14.0, 6.9$, 2H)、3.86-3.76 (m, 2H)、3.62-3.47 (m, 2H)、3.30-3.08 (m, 2H)、3.02-2.81 (m, 8.2, 5H)、1.31 (t, $J=7.0$, 3H)。MS (ESI) m/z 499 ($M+H$) $^+$ 。

10

【0286】

実施例 6

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例 6 A

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-カルボン酸エチル

20

攪拌バーおよびセプタムを取り付けた 4 ドラムバイアルに、実施例 1 B (500 mg、1.473 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム (III) (914 mg、1.473 mmol) およびモレキュラーシーブス (4 Å, 200 mg) を入れた。反応容器の排気および窒素再充填を 2 回行った。テトラヒドロフラン (7366 μL) を加え、次に 2-クロロアニリン (171 μL , 1.620 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C で 4 日間攪拌した。冷却して環境温度とした後、混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から 40% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって直接精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 376 ($M+H$) $^+$ 。

30

【0287】

実施例 6 B

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-カルボン酸エチル

実施例 1 C に代えて実施例 6 A を用い、実施例 1 D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物を TFA 塩として得た。MS (ESI) m/z 519 ($M+H$) $^+$ 。

【0288】

実施例 7

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-カルボン酸エチル

40

実施例 7 A

2-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-カルボン酸エチル

アリアルアミンに代えて 1.4 当量のアンモニア (7 M、メタノール中) を用い、実施例 1 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 266 ($M+H$) $^+$ 。

【0289】

実施例 7 B

50

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-8-カルボン酸エチル

2ドラムバイアルに、実施例7A (30mg、0.113mmol) および4- (4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン (76mg、0.396mmol) を入れた。バイアルにキャップを施し、固体混合物を150℃で12時間加熱し、冷却して環境温度とした。粗生成物をGilson (登録商標) 逆相分取HPLC (10%から70%アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ 11.94 (d、J=6.6、1H)、10.19 (s、1H)、9.60 (br s、1H)、9.08 (s、1H)、8.17 (d、J=6.8、1H)、8.12-7.97 (m、2H)、6.98 (d、J=9.1、2H)、4.34 (q、J=7.1、2H)、3.84-3.75 (m、2H)、3.59-3.47 (m、2H)、3.28-3.06 (m、2H)、2.98-2.83 (m、5H)、1.32 (t、J=7.1、3H)。MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺。

10

【0290】

実施例8

6-ベンジル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例8A

6-ベンジル-2- (メチルチオ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

20

実施例3A (267mg、1mmol) およびベンジルアミン (109μL、1.000mmol) のエタノール (5mL) 中溶液に濃HCl水溶液 (10μL、0.329mmol) を加えた。反応混合物を16時間還流した。冷却して環境温度とした後、混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0%から50%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって直接精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 284 (M+H)⁺。

【0291】

実施例8B

6-ベンジル-8-ブromo-2- (メチルチオ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

30

実施例8A (110mg、0.388mmol) の酢酸 (1.5mL、26.2mmol) 中懸濁液に環境温度で、臭素 (0.020mL、0.388mmol) の酢酸 (0.5mL) 中溶液をゆっくり加えた。反応液を2時間攪拌した。次に、反応混合物を砕いた氷上に注ぎ、混合物を30mL分液漏斗に移し入れ、ジクロロメタンで3回 (それぞれ10mL) 抽出した。有機抽出液を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し (25mLで2回)、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0%から50%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 364 (M+H)⁺。

40

【0292】

実施例8C

6-ベンジル-2- (メチルチオ) -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

2ドラムバイアルに、実施例8B (53mg、0.146mmol) を、フェニルボロン酸 (21.41mg、0.176mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (11.83mg、10.24μmol) とともに加えた。バイアルにセプタムでキャップを施し、排気および窒素再充填を3回行った。N, N-ジメチルホルムアミド (1.643mL)、2-プロパノール (0.657mL) および炭酸カリウム (0.219mL、0.439mmol) を加え、混合物の排気および窒素再充填を

50

3 回行った。混合物を 100℃で窒素下に終夜撹拌した。冷却して環境温度とした後、反応混合物を分液漏斗に投入し、水 10 mL を加え、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した（各 10 mL）。有機分画を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i - S e p（登録商標）カラム、0%から50%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）によって精製して、標題化合物を得た。MS（ESI）m/z 360（M+H）⁺。

【0293】

実施例 8 D

6-ベンジル-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ }
-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

10

実施例 7 A に代えて実施例 8 C を用い、実施例 7 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (br s, 1H)、9.59 (br s, 1H)、9.19 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.73-7.59 (m, 4H)、7.55-7.22 (m, 8H)、6.86 (d, J=8.7, 2H)、5.21 (s, 2H)、3.79-3.70 (m, 2H)、3.57-3.46 (m, 2H)、3.28-3.08 (m, 2H)、2.97-2.77 (m, 5H)。MS (ESI) m/z 503 (M+H)⁺。

【0294】

実施例 9

6- (2-メチルベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェ
ニル] アミノ } -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

20

実施例 9 A

2- (メチルチオ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 3 A のメタノール (151 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (5.66 g、106 mmol) を加えた。圧力管にキャップを施し、混合物を 120℃で 48 時間加熱した。冷却して環境温度とした後、固体が生成した。その固体を濾過し、冷メタノールで洗浄して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 194 (M+H)⁺。

【0295】

実施例 9 B

6- (2-メチルベンジル) -2- (メチルチオ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-
5 (6H) -オン

30

実施例 9 A (200 mg、1.04 mmol)、炭酸セシウム (506 mg、1.55 mmol) および 1- (ブロモメチル) -2-メチルベンゼン (287 mg、1.55 mmol) の脱水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中懸濁液を環境温度で 16 時間撹拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加え、それを 20 分間撹拌し、その後に沈殿固体を濾過し、真空乾燥して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 298 (M+H)⁺。

【0296】

実施例 9 C

8-ブロモ-6- (2-メチルベンジル) -2- (メチルチオ) ピリド [4, 3-d]
ピリミジン-5 (6H) -オン

40

実施例 8 A に代えて実施例 9 B を用い、実施例 8 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i - S e p（登録商標）カラム、10%から40%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 378 (M+H)⁺。

【0297】

実施例 9 D

6- (2-メチルベンジル) -2- (メチルチオ) -8-フェニルピリド [4, 3-d]
] ピリミジン-5 (6H) -オン

50

実施例 8 B に代えて実施例 9 C を用い、実施例 8 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 374 (M+H)⁺。

【0298】

実施例 9 E

6-(2-メチルベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

高压管に、実施例 9 D (32 mg、0.09 mmol) および 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (131 mg、0.69 mmol) を加えた。容器にキャップを施し、190℃で4時間加熱し、冷却して環境温度とした。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、5%メタノール/ジクロロメタン) によって精製して、標題化合物を得た。標題化合物を、Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10%から70%アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によってさらに精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 2.37 (3H、s)、2.83-2.96 (2H、m)、2.88 (3H、s)、3.10-3.25 (2H、m)、3.52 (2H、d、J=11.87 Hz)、3.75 (2H、d、J=13.56 Hz)、5.21 (2H、s)、6.87 (2H、d、J=8.82 Hz)、6.98 (1H、d、J=8.82 Hz)、7.10-7.26 (3H、m)、7.35-7.42 (1H、m)、7.48 (2H、t、J=7.46 Hz)、7.64 (2H、d、J=8.14 Hz)、7.68 (2H、d、J=8.48 Hz)、7.93 (1H、s)、9.21 (1H、s)、9.53 (1H、br s)、10.06 (1H、br s)。MS (ESI) m/z 518 (M+H)⁺。

【0299】

実施例 10

8-ブロモ-6-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 10 A

6-(2-メチルベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼンを用い、実施例 9 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 320 (M+H)⁺。

【0300】

実施例 10 B

8-ブロモ-6-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 8 A に代えて実施例 10 A を用い、実施例 8 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10%から40%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 398 (M+H)⁺。

【0301】

実施例 10 C

8-ブロモ-6-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 9 D に代えて実施例 10 B を用い、実施例 9 E に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗生成物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10%から70%アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によってさらに精製して

、標題生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 10.29 (s、1H)、9.58 (s、1H)、9.01 (s、1H)、8.43 (s、1H)、8.08–7.86 (m、2H)、7.51–7.35 (m、1H)、7.19–7.05 (m、2H)、7.01 (d、J=9.1、2H)、5.20 (s、2H)、3.84–3.75 (m、2H)、3.56–3.48 (m、2H)、3.26–3.09 (m、2H)、2.99–2.81 (m、5H)。MS (ESI) m/z 543 (M+H)⁺。

【0302】

実施例11

6-(3-メチルベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

10

実施例11A

6-(3-メチルベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(プロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて1-(プロモメチル)-3-メチルベンゼンを用い、実施例9Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 298 (M+H)⁺。

【0303】

実施例11B

8-ブロモ-6-(3-メチルベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

20

実施例8Aに代えて実施例11Aを用い、実施例8Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Iscro(登録商標)、Redi-Sep(登録商標)カラム、10%から40%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 376 (M+H)⁺。

【0304】

実施例11C

6-(3-メチルベンジル)-2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

30

実施例8Bに代えて実施例11Bを用い、実施例8Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 374 (M+H)⁺。

【0305】

実施例11D

6-(3-メチルベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例9Dに代えて実施例11Cを用い、実施例9Eに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をGilson(登録商標)逆相分取HPLC(10%から70%アセトニトリル/水(0.2%TFA含有)、直線勾配)によって精製して、標題生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) δ 9.27 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.65 (d、J=9.0、2H)、7.59 (dd、J=8.2、1.4、2H)、7.48–7.34 (m、4H)、7.28–7.09 (m、5H)、6.88 (d、J=8.9、2H)、5.21 (s、2H)、3.80–3.69 (m、2H)、3.65–3.55 (m、2H)、3.30–3.20 (m、2H)、3.04–2.90 (m、5H)。MS (ESI) m/z 518 (M+H)⁺。

40

【0306】

実施例12

6-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド[4,3-d]ピ

50

リミジン-5 (6H) -オン

実施例 12A

6-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

1-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用い、実施例 9Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 370 (M+H)⁺。

【0307】

実施例 12B

8-ブロモ-6-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

10

実施例 8Aに代えて実施例 12Aを用い、実施例 8Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10%から40%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 448 (M+H)⁺。

【0308】

実施例 12C

6-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

20

実施例 8Bに代えて実施例 12Bを用い、実施例 8Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 446 (M+H)⁺。

【0309】

実施例 12D

6-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

30

実施例 9Dに代えて実施例 12Cを用い、実施例 9Eに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をGilson (登録商標) 逆相分取HPLC (10%から70%アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) δ 9.24 (s、1H)、7.71-7.58 (m、5H)、7.56-7.32 (m、8H)、6.88 (d、J=8.9、2H)、5.48 (s、2H)、3.79-3.70 (m、2H)、3.65-3.56 (m、2H)、3.27-3.20 (m、2H)、3.03-2.89 (m、5H)。MS (ESI) m/z 589 (M+H)⁺。

【0310】

実施例 13

6-(2-フルオロベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 13A

40

6-(2-フルオロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

1-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて1-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを用い、実施例 9Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 302 (M+H)⁺。

【0311】

実施例 13B

8-ブロモ-6-(2-フルオロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 8Aに代えて実施例 13Aを用い、実施例 8Bに記載の方法と同様にして、標題

50

化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、10%から40%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）によって精製して、標題化合物を得た。MS（ESI） m/z 382（ $M+H$ ）⁺。

【0312】

実施例13C

66-（2-フルオロベンジル）-2-（メチルチオ）-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例8Bに代えて実施例13Bを用い、実施例8Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS（ESI） m/z 378（ $M+H$ ）⁺。

10

【0313】

実施例13D

6-（2-フルオロベンジル）-2-〔〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例9Eに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。実施例9Dに代えて実施例13Cを用い、粗残留物をG i l s o n（登録商標）逆相分取HPLC（10%から70%アセトニトリル／水（0.2% TFA含有）、直線勾配）によって精製して、標題生成物をTFA塩として得た。¹H NMR（300 MHz、メタノール- d_4 ） δ 9.24（s、1H）、7.83（s、1H）、7.71-7.57（m、5H）、7.52-7.29（m、6H）、7.22-7.08（m、2H）、6.88（d、J=8.8、2H）、5.30（s、2H）、3.78-3.70（m、2H）、3.64-3.55（m、2H）、3.29-3.20（m、2H）、3.04-2.86（m、5H）。MS（ESI） m/z 521（ $M+H$ ）⁺。

20

【0314】

実施例14

2-〔〔2-〔〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕-5-オキソ-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-6（5H）-イル〕メチル〕ベンゾニトリル

実施例14A

2-（（2-（メチルチオ）-5-オキソピリド[4, 3-d]ピリミジン-6（5H）-イル）メチル）ベンゾニトリル

30

1-（ブロモメチル）-2-メチルベンゼンに代えて2-（ブロモメチル）ベンゾニトリルを用い、実施例9Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS（ESI） m/z 309（ $M+H$ ）⁺。

【0315】

実施例14B

2-（（8-ブロモ-2-（メチルチオ）-5-オキソピリド[4, 3-d]ピリミジン-6（5H）-イル）メチル）ベンゾニトリル

実施例8Aに代えて実施例14Aを用い、実施例8Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、10%から40%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）によって精製して、標題化合物を得た。MS（ESI） m/z 387（ $M+H$ ）⁺。

40

【0316】

実施例14C

2-（（2-（メチルチオ）-5-オキソ-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-6（5H）-イル）メチル）ベンゾニトリル

実施例8Bに代えて実施例14Bを用い、実施例8Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS（ESI） m/z 385（ $M+H$ ）⁺。

【0317】

50

実施例 14 D

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H) -イル] メチル} ベンゾニトリル

実施例 9 D に代えて実施例 14 C を用い、実施例 9 E に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10% から 70% アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) δ 9.22 (s、1H)、7.93 (s、1H)、7.79 (dd、J=8.2、1.3、1H)、7.71-7.60 (m、6H)、7.53-7.36 (m、6H)、6.89 (d、J=8.8、2H)、5.45 (s、2H)、3.81-3.70 (m、2H)、3.60 (d、2H)、3.27-3.20 (m、2H)、3.04-2.92 (m、5H)。MS (ESI) m/z 528 (M+H)⁺。

【0318】

実施例 15

6- (2-クロロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 15 A

6- (2-クロロベンジル) -2- (メチルチオ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

1- (プロモメチル) -2-メチルベンゼンに代えて 1- (プロモメチル) -2-クロロベンゼンを用い、実施例 9 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 319 (M+H)⁺。

【0319】

実施例 15 B

8-プロモ-6- (2-クロロベンジル) -2- (メチルチオ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 8 A に代えて実施例 15 A を用い、実施例 8 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10% から 40% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 398 (M+H)⁺。

【0320】

実施例 15 C

6- (2-クロロベンジル) -2- (メチルチオ) -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 8 B に代えて実施例 15 B を用い、実施例 8 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 394 (M+H)⁺。

【0321】

実施例 15 D

6- (2-クロロベンジル) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 9 D に代えて実施例 15 C を用い、実施例 9 E に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10% から 70% アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) δ 9.25 (s、1H)、7.77 (s、1H)、7.73-7.56 (m、4H)、7.50-7.22 (m、9H)、6.88 (d、J=8.7、2H)、5.36 (s、2H)、3.82-3.70 (m、2H)、3.66-3.53 (m、2H)、3.27-3.21 (m、2H)、3.04-2.90 (m、5H)。MS (ESI) m/z 537 (M+

H) ⁺。

【0322】

実施例 16

6-(2, 6-ジクロロベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 16A

6-(2, 6-ジクロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(プロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて2-(プロモメチル)-1, 3-ジクロロベンゼンを用い、実施例 9Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 352 (M+H) ⁺。

10

【0323】

実施例 16B

8-プロモ-6-(2, 6-ジクロロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 8Aに代えて実施例 16Aを用い、実施例 8Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10%から40%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 430 (M+H) ⁺。

20

【0324】

実施例 16C

6-(2, 6-ジクロロベンジル)-2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 8Bに代えて実施例 16Bを用い、実施例 8Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 428 (M+H) ⁺。

【0325】

実施例 16D

6-(2, 6-ジクロロベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

30

実施例 9Dに代えて実施例 16Cを用い、実施例 9Eに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をGilson (登録商標) 逆相分取HPLC (10%から70%アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 2.90-3.06 (2H、m)、2.97 (3H、s)、3.21-3.40 (2H、m)、3.60 (2H、d、J=12.69 Hz)、3.74 (2H、d、J=13.48 Hz)、5.54 (2H、s)、6.87 (2H、d、J=8.73 Hz)、7.31-7.37 (2H、m)、7.38-7.45 (3H、m)、7.45-7.54 (4H、m)、7.64 (2H、d、J=8.73 Hz)、9.25 (1H、s)。MS (ESI) m/z 572 (M+H) ⁺。

40

【0326】

実施例 17

6-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 17A

6-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(プロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて1-(プロモメチル)-2-クロ

50

ロー 4-フルオロベンゼンを用い、実施例 9 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺。

【0327】

実施例 17 B

8-ブロモ-6-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例 8 A に代えて実施例 17 A を用い、実施例 8 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10% から 40% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 416 (M+H)⁺。

10

【0328】

実施例 17 C

6-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例 8 B に代えて実施例 17 B を用い、実施例 8 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺。

【0329】

実施例 17 D

6-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

20

実施例 9 D に代えて実施例 17 C を用い、実施例 9 E に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10% から 70% アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.93-3.07 (2H, m)、2.98 (3H, s)、3.22-3.35 (2H, m)、3.56-3.64 (2H, m)、3.70-3.81 (2H, m)、5.32 (2H, s)、6.88 (2H, d, J=9.16 Hz)、7.05-7.13 (1H, m)、7.28-7.36 (2H, m)、7.37-7.41 (1H, m)、7.43-7.49 (2H, m)、7.57-7.63 (2H, m)、7.66 (2H, d, J=9.16 Hz)、7.79 (1H, s)、9.25 (1H, s)。MS (ESI) m/z 556 (M+H)⁺。

30

【0330】

実施例 18

6-(4-tert-ブチルベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例 18 A

6-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

40

1-(プロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて 1-(プロモメチル)-4-tert-ブチルベンゼンを用い、実施例 9 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺。

【0331】

実施例 18 B

8-ブロモ-6-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例 8 A に代えて実施例 18 A を用い、実施例 8 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録

50

録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10%から40%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)によって精製し、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺。

【0332】

実施例18C

6-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例8Bに代えて実施例18Bを用い、実施例8Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺。

【0333】

実施例18D

6-(4-tert-ブチルベンジル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例9Dに代えて実施例18Cを用い、実施例9Eに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をGilson (登録商標) 逆相分取HPLC (10%から70%アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配)によって精製して、標題生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) δ 9.26 (s、1H)、7.81 (s、1H)、7.69-7.56 (m、4H)、7.50-7.27 (m、9H)、6.88 (d、J=9.0、2H)、5.22 (s、2H)、3.80-3.69 (m、2H)、3.65-3.56 (m、2H)、3.28-3.22 (m、2H)、3.04-2.90 (m、5H)、1.29 (s、9H)。MS (ESI) m/z 560 (M+H)⁺。

【0334】

実施例19

6-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例19A

6-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

1-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用い、実施例9Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 370 (M+H)⁺。

【0335】

実施例19B

8-プロモ-6-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例8Aに代えて実施例19Aを用い、実施例8Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10%から40%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 448 (M+H)⁺。

【0336】

実施例19C

6-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例8Bに代えて実施例19Bを用い、実施例8Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 446 (M+H)⁺。

【0337】

10

20

30

40

50

実施例 19 D

6-〔2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル〕-2-{〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕アミノ}-8-フェニルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 9 D に代えて実施例 19 C を用い、実施例 9 E に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10% から 70% アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 2.90-3.07 (2H、m)、2.98 (3H、s)、3.23-3.36 (2H、m)、3.60 (2H、d、J=11.50 Hz)、3.75 (2H、d、J=12.29 Hz)、5.33 (2H、s)、6.88 (2H、d、J=8.33 Hz)、7.31-7.43 (2H、m)、7.47 (2H、t、J=7.14 Hz)、7.61-7.71 (5H、m)、7.81 (1H、dd、J=6.74、1.98 Hz)、7.91 (1H、s)、9.23 (1H、s)。MS (ESI) m/z 589 (M+H)⁺。

10

【0338】

実施例 20

〔2-{〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕アミノ}-5-オキソ-8-フェニルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-6(5H)-イル〕酢酸エチル

実施例 20 A

2-(2-(メチルチオ)-5-オキソピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-6(5H)-イル)酢酸エチル

20

1-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼンに代えて 2-ブロモ酢酸エチルを用い、実施例 9 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺。

【0339】

実施例 20 B

2-(8-ブロモ-2-(メチルチオ)-5-オキソピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-6(5H)-イル)酢酸エチル

実施例 8 A に代えて実施例 20 A を用い、実施例 8 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗取得物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10% から 40% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 358 (M+H)⁺。

30

【0340】

実施例 20 C

2-(2-(メチルチオ)-5-オキソ-8-フェニルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-6(5H)-イル)酢酸エチル

実施例 8 B に代えて実施例 20 B を用い、実施例 8 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS (ESI) m/z 356 (M+H)⁺。

【0341】

40

実施例 20 D

〔2-{〔4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕アミノ}-5-オキソ-8-フェニルピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-6(5H)-イル〕酢酸エチル

実施例 9 D に代えて実施例 20 C を用い、実施例 9 E に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10% から 70% アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 1.30 (3H、t、J=7.12 Hz)、2.93-3.08 (2H、m)、2.98 (3H、s)、3.24-3.38 (2H、m)、3.61 (2H、d、J=11.53 Hz)、3.70-3.82 (2H、m)、4.26 (2H、q、J=7.12 Hz)、4.81 (

50

2 H、s)、6.89 (2 H、d、J = 8.82 Hz)、7.35–7.42 (1 H、m)、7.43–7.51 (2 H、m)、7.61–7.69 (4 H、m)、7.77 (1 H、s)、9.23 (1 H、s)。MS (ESI) m/z 499 (M+H)⁺。

【0342】

実施例 21

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-[(フェニルアミノ)メチル]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 21A

4-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸

4-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (26 g、122 mmol) をテトラヒドロフラン (245 mL) に溶かし、LiOH (245 mL、245 mmol) を加えた。メタノール (90 mL) を加え、混合物を環境温度で 12 時間撹拌した。次に、混合物を 1 M HCl 水溶液 (250 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した (300 mL で 3 回)。抽出液を合わせ、飽和ブライン水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 185 (M+H)⁺。

【0343】

実施例 21B

N-(2,6-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 21A (23.0 g、125 mmol) をジオキサン (400 mL) および塩化チオニル (10.93 mL、150 mmol) に溶かし、次に N,N-ジメチルホルムアミド (3 滴) を加えた。混合物を環境温度で 60 分間撹拌し、2,6-ジクロロアニリン (24.27 g、150 mmol) を加えた。混合物を 100℃ で終夜撹拌した。減圧下に濃縮後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (300 mL) で反応停止し、酢酸エチル (300 mL) を加えた。混合物を 10 分間高撹拌した。生成した沈澱を濾過し、希重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルで洗浄して、標題化合物を得た。濾液を分液漏斗に注ぎ入れ、有機層を除去し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した (それぞれ 200 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。取得物を再結晶して (酢酸エチル/ヘキサン)、追加量の標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 328 (M+H)⁺。

【0344】

実施例 21C

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-カルボアルデヒド

(クロロメチレン)ジメチルイミニウムクロライド (17.93 g、140 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (70 mL) 中溶液に実施例 21B (13.93 g、42.4 mmol) を加えた。室温で 24 時間撹拌後、反応混合物を分液漏斗に投入し、酢酸エチル (500 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液 (300 mL)、水 (300 mL) およびブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、3% から 65% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 366 (M+H)⁺。

【0345】

実施例 21D

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8-((フェニルアミノ)メチル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 21C (75 mg、0.21 mmol) およびアニリン (0.02 mL、0.21 mmol) の 2-プロパノール (4 mL) 中溶液に水素化ホウ素シアノナトリウム (1

10

20

30

40

50

5. 4 mg、0. 25 mmol) および酢酸 (0. 01 mL、0. 21 mmol) を加えた。16 時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、25 % 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 444 (M+H)⁺。

【0346】

実施例 21 E

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-[(フェニルアミノ)メチル]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

10

実施例 9 D に代えて実施例 21 D を用い、実施例 9 E に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10 % から 70 % アセトニトリル/水 (0. 2 % TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 2. 91-3. 07 (2H、m)、2. 98 (3H、s)、3. 22-3. 37 (2H、m)、3. 56-3. 66 (2H、m)、3. 70-3. 83 (2H、m)、4. 48 (2H、s)、6. 74-6. 91 (5H、m)、7. 19 (2H、t、J=7. 97 Hz)、7. 46-7. 53 (2H、m)、7. 57-7. 64 (2H、m)、7. 73 (2H、d、J=8. 82 Hz)、9. 22 (1H、s)。MS (ESI) m/z 586 (M+H)⁺。

【0347】

20

実施例 22

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-{[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]メチル}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 22 A

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8-((2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 21 C (90 mg、0. 246 mmol) および 2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (29. 2 mg、0. 295 mmol) のイソプロパノール (4 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (0. 2 mL) 中溶液に水素化ホウ素シアノナトリウム (18. 53 mg、0. 295 mmol) および酢酸 (0. 014 mL、0. 246 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % から 60 % 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

30

【0348】

実施例 22 B

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-{[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]メチル}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

40

実施例 22 A (39 mg、0. 087 mmol) および 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (166 mg、0. 868 mmol) を 180 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を、流量 50 mL/分で 12 分間かけて 10 % から 95 % アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 AXIA カラム (30 × 75 mm、100 Å) で行う逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2. 32 (s、3H) 2. 55-2. 63 (m、4H) 3. 13-3. 19 (m、4H) 3. 24 (q、J=10. 07 Hz、2H) 3. 89 (s、2H) 6. 92 (d、J=9. 16 Hz、2H) 7. 53 (s、1H) 7. 56 (d、J=7. 63 Hz、1H) 7. 60-7. 72 (m、4H) 9. 11 (s、1H) 9. 78 (s、1H)。MS (ESI) m/e 592 (M+H)⁺。

50

【0349】

実施例23

8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例23A

8-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例21C(90mg、0.246mmol)および2-アミノベンゼンチオール(30.8mg、0.246mmol)の1,2-ジクロロエタン(3mL)中混合物を室温で3日間攪拌した。生成した固体を濾過し、ヘキサンで洗浄して、標題化合物を得た。

10

【0350】

実施例23B

8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例23A(38mg、0.081mmol)および4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(154mg、0.806mmol)を十分に混和し、180℃で3時間加熱した。反応混合物を、流量50mL/分で12分間かけて10%から95%アセトニトリル:10mM酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるPhenomenex Luna C8 AXIAカラム(30×75mm、100Å)で行う逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.38(s, 3H) 2.63-2.72(m, 4H) 3.20-3.29(m, 4H) 7.00(d, J=8.85Hz, 2H) 7.40(t, J=7.63Hz, 1H) 7.45-7.52(m, 1H) 7.55(d, J=9.16Hz, 2H) 7.58-7.65(m, 1H) 7.69-7.76(m, 2H) 7.93(d, J=8.24Hz, 2H) 8.67(s, 1H) 9.22(s, 1H) 9.96(s, 1H)。MS(ESI) m/e 614(M+H)⁺。

20

【0351】

実施例24

8-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

30

実施例24A

8-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例21C(90mg、0.246mmol)および1,2-ジアミノベンゼン(31.9mg、0.295mmol)の1,2-ジクロロエタン(3mL)中混合物を室温で1日間攪拌した。生成した固体を濾過し、ヘキサンで洗浄して、標題化合物を得た。

40

【0352】

実施例24B

8-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例24A(43mg、0.095mmol)および4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(181mg、0.946mmol)を十分に混和し、180℃で3時間加熱した。反応混合物を、流量50mL/分で12分間かけて10%から95%アセトニトリル:10mM酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるPhenomenex Luna C8 AXIAカラム(30×75mm、100Å)で行う逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm

50

m 2. 29 (s, 3H) 2. 51–2. 58 (m, 4H) 3. 20–3. 29 (m, 4H) 7. 05 (d, J=8. 85 Hz, 2H) 7. 15–7. 25 (m, 2H) 7. 36–7. 45 (m, 1H) 7. 51 (d, J=8. 85 Hz, 2H) 7. 54–7. 65 (m, 2H) 7. 70–7. 76 (m, 2H) 8. 59 (s, 1H) 9. 26 (s, 1H) 10. 10 (s, 1H)。MS (ESI) m/e 597 (M+H)⁺。

【0353】

実施例 25

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

10

実施例 25A

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(メチルチオ)-8-ビニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 21C (600 mg, 1. 638 mmol) および臭化メチルトリフェニルホスホニウム (702 mg, 1. 966 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中混合物に室温で窒素下に、カリウム t-ブトキシド溶液 (1. 0 M テトラヒドロフラン中溶液、2. 130 mL, 2. 130 mmol) を加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。得られた混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、2% から 40% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

20

【0354】

実施例 25B

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 25A (50 mg, 0. 137 mmol) のジクロロメタン (1. 4 mL) 中溶液に 3-クロロ過安息香酸 (40. 6 mg, 0. 165 mmol) を加えた。混合物を室温で20分間攪拌した。次に、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (31. 5 mg, 0. 165 mmol) と次に TFA (21. 15 μ L, 0. 275 mmol) を加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、流量 50 mL/分で12分間かけて10% から 95% アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 AXIA カラム (30 $\times$ 75 mm, 100 $\text{\AA}$) で行う逆相 HPLC によって精製して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2. 24 (s, 3H) 2. 45–2. 50 (m, 4H) 3. 10–3. 16 (m, 4H) 5. 26 (dd, J=11. 60, 1. 53 Hz, 1H) 6. 00 (dd, J=17. 70, 1. 53 Hz, 1H) 6. 88–7. 01 (m, 3H) 7. 53–7. 59 (m, 1H) 7. 59–7. 64 (m, 2H) 7. 65–7. 70 (m, 2H) 7. 85 (s, 1H) 9. 12 (s, 1H) 9. 78 (s, 1H)。MS (ESI) m/e 507 (M+H)⁺。

30

【0355】

実施例 26

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 25B (10 mg, 0. 020 mmol) および 10% Pd-C (6 mg) のメタノール (3 mL) 中混合物を水素下に3時間攪拌した。固体を濾過によって除去した後、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 22 (t, J=7. 32 Hz, 3H) 2. 25 (s, 3H) 2. 44–2. 54 (m, 4H) 2. 70 (q, J=7. 43 Hz, 2H) 3. 09–3. 17 (m, 4H) 6. 85–6. 96 (m, 2H) 7. 38 (s, 1H) 7. 48–7. 59 (m, 1H) 7. 62–7. 76 (m, 4H) 9. 10 (s, 1H) 9. 73 (s, 1H)

50

)。MS (ESI) m/e 509 (M+H)⁺。

【0356】

実施例 27

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-8-カルボアルデヒド

実施例 21C (100 mg、0.273 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に 3-クロロ過安息香酸 (74.0 mg、0.300 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌後、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (62.7 mg、0.328 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間、次に 35℃で 4 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10% から 40% 酢酸エチル/[メタノール/CH₂Cl₂ (2/1)]、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s、3H) 2.44-2.52 (m、4H) 3.10-3.18 (m、4H) 6.93 (d、J=8.85 Hz、2H) 7.56-7.62 (m、1H) 7.65-7.74 (m、4H) 8.35 (s、1H) 9.14 (s、1H) 10.03 (s、1H) 10.42 (s、1H)。MS (ESI) m/e 509 (M+H)⁺。

10

【0357】

実施例 28

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

20

実施例 28A

4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

3-オキソペンタン酸エチル (5.18 g、35.9 mmol) を 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (5.77 mL、43.1 mmol) に加え、混合物を 80℃で 10 分間加熱した。次に、カルバミドチオ酸メチル硫酸塩 (4.99 g、35.9 mmol) を加え、混合物を 16 時間還流した (約 110℃)。冷却して環境温度とした後、反応混合物を酢酸エチル (約 80 mL) で希釈し、250 mL 分液漏斗に注ぎ入れた。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液 (80 mL で 1 回)、水 (80 mL で 1 回)、ブライン (80 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から 30% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 8.92 (s、1H)、4.38 (q、J=7.1、2H)、3.14 (q、J=7.5、2H)、2.60 (s、3H)、1.40 (t、J=7.1、3H)、1.29 (t、J=7.5、3H)。

30

【0358】

実施例 28B

4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸

実施例 28A (3.26 g、14.41 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) 30 mL に溶かし、1M LiOH 水溶液 (28.8 mL、28.8 mmol) を加えた。メタノール (約 10 mL) を加え、混合物を環境温度で 3 時間攪拌した。次に、混合物を HCl 水溶液 (1M、50 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した (60 mL で 3 回)。有機抽出液を合わせ、ブライン (60 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 199 (M+H)⁺。

40

【0359】

実施例 28C

N-(2, 6-ジクロロフェニル)-4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 28B (2.1 g、10.59 mmol) をジオキサン (42.4 mL) に溶か

50

し、塩化チオニル (0.928 mL、12.71 mmol) をゆっくり加え、次に脱水 N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴を加えた。混合物を環境温度で 30 分間攪拌し、次に 2, 6-ジクロロアニリン (2.060 g、12.71 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。冷却して環境温度とした後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で注意深く反応停止し、酢酸エチルで抽出した (50 mL で 3 回)。有機抽出液を合わせ、次に希重炭酸ナトリウム水溶液 (80 mL)、飽和ブライン水溶液 (80 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製 (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から 85%、酢酸エチル/ヘキサン勾配、直線勾配) と、次に再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 342 (M+H)⁺。

10

【0360】

実施例 28D

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5(6H)-オン

セプタムおよび攪拌バーを取り付けた乾燥機乾燥した 50 mL 丸底フラスコに、実施例 28C (0.800 g、2.338 mmol) および (クロロメチレン) ジメチルイミニウムクロライド (0.898 g、7.01 mmol) を入れた。そのフラスコにキャップを施し、排気および窒素再充填を 3 回行った。次に、N, N-ジメチルホルムアミド (9.35 mL) を加え、混合物を 60 °C で 3 時間攪拌した。フラスコを氷浴に入れ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (60 mL) を注意深く加えることで混合物を反応停止した。酢酸エチル 60 mL で希釈した後、混合物を分液漏斗に投入し、水層を除去し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL で 1 回)、希重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL で 1 回)、ブライン (50 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製 (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺。

20

【0361】

実施例 28E

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 1C に代えて実施例 28D を用い、実施例 1D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から 50% 2:1 [メタノール/水]/酢酸エチル、直線勾配) によって精製して、標題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H)、9.11 (s, 1H)、7.90-7.67 (m, 4H)、7.65-7.52 (m, 2H)、6.94 (d, J = 9.1, 2H)、3.13-3.07 (m, 4H)、2.47-2.42 (m, J = 4.9, 4H)、2.27-2.16 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺。

30

40

【0362】

実施例 29

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 1C に代えて実施例 28D を用い、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えて 2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-アミンを用い、実施例 1D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0% から 40% 2:1 [メタ

50

ノール／水]／酢酸エチル、直線勾配)によって精製して、標題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 10.25 (s、1H)、9.15 (s、1H)、7.77–7.53 (m、6H)、6.70 (d、J=8.6、1H)、3.59 (s、2H)、2.45 (s、2H)、2.33 (s、3H)、2.22 (s、3H)、0.96–0.80 (m、4H)。MS (ESI) m/z 492 (M+H)⁺。

【0363】

実施例30

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例1Cに代えて実施例28Dを用い、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えて7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-2'(3'H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例1Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、0%から70%2:1[メタノール／水]／酢酸エチル、直線勾配)によって精製して、標題生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 10.26 (s、1H)、9.15 (s、1H)、7.81–7.52 (m、6H)、6.74 (d、J=8.6、1H)、4.04 (s、2H)、2.86 (s、2H)、2.23 (s、3H)、1.00–0.75 (m、4H)。MS (ESI) m/z 478 (M+H)⁺。

【0364】

実施例31

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例1Cに代えて実施例28Dを用い、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えてN²,N²-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2,5-ジアミンを用い、実施例1Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、0%から70%2:1[メタノール／水]／酢酸エチル、直線勾配)によって精製して、標題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 10.26 (s、1H)、9.15 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.77–7.70 (m、2H)、7.68–7.53 (m、3H)、7.16 (d、J=8.2、1H)、3.08–2.90 (m、2H)、2.85–2.66 (m、2H)、2.24–2.20 (m、9H)。MS (ESI) m/z 480 (M+H)⁺。

【0365】

実施例32

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-[(2'-メチル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例25A(71mg、0.195mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かし、3-クロロ過安息香酸(48.1mg、0.195mmol)を加えた。室温で30分間攪拌後、2'-メチル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-アミン(44.0mg、0.234mmol)と次にTFA(30.0μL、0.390mmol)を加えた。得られた混合物を50℃で24時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)(0%から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0%から10.0分95%A、10.0%から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相

10

20

30

40

50

分取HPLCによって精製して、標題化合物をTFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.09–1.19 (m、4H) 2.96 (s、3H) 3.39 (s、2H) 4.50 (s、2H) 5.30–5.36 (m、1H) 6.03 (dd、 $J=17.85$ 、 1.37 Hz、1H) 6.85–6.91 (m、1H) 6.98 (dd、 $J=17.70$ 、 11.29 Hz、1H) 7.54–7.61 (m、1H) 7.69 (d、 $J=8.24$ Hz、4H) 7.92 (s、1H) 9.20 (s、1H) 10.11 (s、1H)。MS (ESI) m/z 504 (M+H) $^+$ 。

【0366】

実施例33

6, 8-ジメチル-2- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

10

実施例33A

6, 8-ジメチル-2-(メチルチオ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

セプタムおよび攪拌バーを取り付けた乾燥機乾燥した50 mL丸底フラスコに実施例28C (0.800 g、2.338 mmol) および (クロロメチレン) ジメチルイミニウムクロライド (0.898 g、7.01 mmol) を入れた。フラスコにキャップを施し、排気および窒素再充填を3回行った。次に、N, N-ジメチルホルムアミド (9.35 mL) を加え、混合物を60℃で3時間攪拌した。フラスコを氷浴に入れ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (60 mL) を注意深く加えることで混合物を反応停止した。酢酸エチル 60 mLで希釈後、混合物を分液漏斗に投入し、水層を除去し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mLで1回)、希重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mLで1回)、ブライン (50 mLで1回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製 (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、0%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 222 (M+H) $^+$ 。

20

【0367】

実施例33B

6, 8-ジメチル-2- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

30

実施例1Cに代えて実施例33Aを用い、実施例1Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をGilson (登録商標) 逆相分取HPLC (10%から70%アセトニトリル/水 (0.2% TFA含有)、直線勾配) によって精製して、標題化合物をTFA塩として得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 10.01 (s、1H)、9.60 (br s、1H)、9.10 (s、1H)、7.81 (d、 $J=7.2$ 、2H)、7.71 (s、1H)、7.01 (d、 $J=9.1$ 、2H)、3.78 (s、3H)、3.57–3.48 (m、3H)、3.24–3.09 (m、3H)、2.96–2.82 (m、5H)、2.17 (s、3H)。MS (ESI) m/z 365 (M+H) $^+$ 。

【0368】

実施例34

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)-2- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

40

実施例27 (30 mg、0.059 mmol)、オキサリアルデヒド溶液 (40% H_2O 溶液) (85 mg、0.589 mmol) およびアンモニア (7Mメタノール中溶液、421 μL 、2.94 mmol) の混合物を室温で24時間攪拌した。得られた混合物を減圧下に濃縮し、流量50 mL/分でアセトニトリル (A) および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 (B) (0から0.5分10% A、0.5から7.0分直線勾配10%から95% A、7.0から10.0分95% A、10.0から12.0分直線勾配95%から10

50

% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 2.45–2.55 (m、4H) 2.88 (s、3H) 3.32–3.47 (m、4H) 7.04 (d、J=8.85 Hz、2H) 7.43 (s、2H) 7.54–7.66 (m、3H) 7.70–7.76 (m、2H) 8.45 (s、1H) 9.24 (s、1H) 10.17 (s、1H)。MS (ESI) *m/z* 547 (M+H)⁺。

【0369】

実施例 35

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 1C に代えて実施例 28D を用い、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えて 1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンを用い、実施例 1D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を Gilson (登録商標) 逆相分取 HPLC (10% から 70% アセトニトリル/水 (0.2% TFA 含有)、直線勾配) によって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H

NMR (300 MHz、DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s、1H)、9.48 (s、1H)、9.12 (s、1H)、7.92–7.69 (m、4H)、7.68–7.52 (m、2H)、7.01 (d、J=9.1、2H)、3.86–3.75 (m、2H)、3.34–3.23 (m、1H)、2.79 (d、J=5.0、6H)、2.75–2.63 (m、2H)、2.21 (s、3H)、2.12–2.02 (m、2H)、1.80–1.62 (m、2H)。MS (ESI) *m/z* 523 (M+H)⁺。

【0370】

実施例 36

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 36A

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 21C (200 mg、0.546 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (352 mg、2.184 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (1 M) で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

【0371】

実施例 36B

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 36A (50 mg、0.129 mmol) をジクロロメタン (1.2 mL) に溶かし、3-クロロ過安息香酸 (38.1 mg、0.155 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (24.63 mg、0.129 mmol) と次に TFA (19.85 μ L、0.258 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、流量 50 mL/分で 12 分間かけて 10% から 95% アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 AXIA カラム (30 $\times$ 75 mm、100 Å) で行う逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (4

10

20

30

40

50

00 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 3H) 2.43–2.54 (m, 4H) 3.09–3.20 (m, 4H) 6.91 (d, $J=9.16$ Hz, 2H) 7.14 (t, $J=5.4.78$ Hz, 1H) 7.53–7.61 (m, 1H) 7.63–7.72 (m, 4H) 8.04 (s, 1H) 9.13 (s, 1H) 9.95 (s, 1H)。MS (ESI) m/e 531 (M+H)⁺。

【0372】

実施例 37

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

10

実施例 37A

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 21C (1000 mg、2.73 mmol) および CeCl₃・7水和物 (1017 mg、2.73 mmol) の CH₂Cl₂/メタノール (3/1、20 mL) 中混合物に 0℃で、水素化ホウ素ナトリウム (103 mg、2.73 mmol) を加えた。0℃で 10 分間攪拌後、反応混合物を HCl 水溶液 (0.1 M) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5% から 80% 酢酸エチル/ヘキサン：直線勾配) によって精製して標題化合物を得た。

20

【0373】

実施例 37B

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 37A (56 mg、0.152 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に 0℃で三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (73.5 mg、0.456 mmol) を加えた。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、次にトリエチルアミン (0.1 mL) で中和した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、3% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン：直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

【0374】

実施例 37C

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

30

実施例 37B (25 mg、0.068 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に 3-クロロ過安息香酸 (19.98 mg、0.081 mmol) を加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌した。次に、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (15.50 mg、0.081 mmol) と次に TFA (10.40 μ L、0.135 mmol) を加えた。混合物を減圧下に濃縮し、アセトニトリル (1.5 mL) を加えた。70℃で 80 分間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、流量 50 mL/分で 12 分間かけて 10% から 95% アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 AXIA カラム (30×75 mm、100 Å) で行う逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 3H) 2.42–2.52 (m, 4H) 3.09–3.17 (m, 4H) 5.48 (d, $J=48.52$ Hz, 2H) 6.91 (d, $J=9.16$ Hz, 2H) 7.52–7.60 (m, 1H) 7.68 (d, $J=7.63$ Hz, 4H) 7.92 (d, $J=3.97$ Hz, 1H) 9.12 (s, 1H) 9.87 (s, 1H)。MS (ESI) m/e 513 (M+H)⁺。

40

【0375】

実施例 38

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-2-{[4-(4-

50

メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例37A (80 mg、0.217 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に 3-クロロ過安息香酸 (53.6 mg、0.217 mmol) を加えた。混合物を室温で 25 分間攪拌した。次に 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (45.7 mg、0.239 mmol) を加えた。45℃で1日間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、流量 50 mL/分で 12 分間かけて 10% から 95% アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 AXIA カラム (30×75 mm、100 Å) で行う逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.53 (s, 3H) 2.80–2.93 (m, 4H) 3.19–3.31 (m, 4H) 4.67 (s, 2H) 4.71–4.83 (m, 1H) 6.90–7.01 (m, 2H) 7.41 (s, 1H) 7.50–7.60 (m, 1H) 7.64–7.75 (m, 4H) 9.12 (s, 1H) 9.79 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 511 (M+H)⁺。

10

【0376】

実施例39

8-プロモ-6-(シクロプロピルメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例39A

6-(シクロプロピルメチル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5 (6H)-オン

20

実施例9A (200 mg、1.03 mmol) および炭酸セシウム (1012 mg、3.11 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中混合物に、(プロモメチル)シクロプロパン (154 mg、1.139 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して乾固させ、0% から 20% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.30–0.62 (m, J=28.48 Hz, 4H) 1.07–1.53 (m, 1H) 2.59 (s, 3H) 3.82 (d, J=7.12 Hz, 2H) 6.53 (d, J=7.46 Hz, 1H) 8.04 (d, J=7.46 Hz, 1H) 9.24 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 248 (M+H)⁺。

30

【0377】

実施例39B

8-プロモ-6-(シクロプロピルメチル)-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例39A (500 mg、2.022 mmol) の酢酸 (5 mL) 中溶液に、酢酸 1 mL 中の Br₂ (0.104 mL、2.022 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に氷水 50 mL に投入した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し (50 mL で 3 回)、有機抽出液を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL)、水 (50 mL)、飽和ブライン水溶液 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗残留物を 0% から 25% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.25–0.69 (m, 4H) 1.02–1.42 (m, 1H) 2.65 (s, 3H) 3.83 (d, J=7.46 Hz, 2H) 8.51 (s, 1H) 9.23 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 326 (M+H)⁺。

40

【0378】

実施例39C

8-プロモ-6-(シクロプロピルメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5 (6H)-オン

50

実施例 39B (100mg、0.307mmol) のトルエン (3mL) 中懸濁液に、
 m-CPPA (98mg、0.399mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪
 拌し、次に4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン (70.4mg、0.36
 8mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (119mg、
 0.91mmol) を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱し、冷却して室温とし
 、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和ブライン水溶液で洗浄し
 、MgSO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して乾固させ、残留物を0%から5%メタ
 ノール/CH₂Cl₂ (直線勾配) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに
 よって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ
 ppm 0.28-0.60 (m、4H) 0.75-0.90 (m、1H) 2.22 (s、
 3H) 2.36-2.48 (m、4H) 2.98-3.17 (m、4H) 3.78 (d、
 J=7.14Hz、2H) 6.93 (d、J=9.12Hz、2H) 7.92 (d、J=
 5.55Hz、2H) 8.35 (s、1H) 9.08 (s、1H) 10.22 (s、1H
)。MS (ESI) m/z 469 (M+H)⁺。

10

【0379】

実施例 40

8-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-
 [4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピ
 リミジン-5 (6H)-オン

8-ブロモ-6-(シクロプロピルメチル)-2-(メチルチオ) ピリド [4, 3-d
] ピリミジン-5 (6H)-オン (25mg、0.053mmol)、シクロヘキセニル
 ボロン酸 (8.05mg、0.064mmol) および炭酸セシウム (35mg、0.1
 06mmol) のジオキサン (1.5mL) および水 (0.5mL) 中混合物を窒素で脱
 気し、次にPd(PPh₃)₂Cl₂ (3.7mg、0.005mmol) を加えた。反
 応液をBiotage Initiator (登録商標) マイクロ波リアクター中140
 ℃で20分間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相
 を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して乾固させ、残
 留物を0%から10%メタノール/CH₂Cl₂ (直線勾配) を用いるシリカゲルフラッ
 シュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400M
 Hz、DMSO-d₆) δ ppm 0.30-0.56 (m、4H) 1.17-1.29 (m、1H) 1.53-1.83 (m、4H) 2.18 (d、J=3.05Hz、2H) 2
 .25 (s、3H) 2.36-2.48 (m、4H) 2.91-3.19 (m、6H) 3
 .77 (d、J=7.02Hz、2H) 5.87 (s、1H) 6.67-6.98 (m、
 2H) 7.55-7.81 (m、3H) 9.10 (s、1H) 9.93 (s、1H)。M
 S (ESI) m/z 471 (M+H)⁺。

20

30

【0380】

実施例 41

8-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-
 [4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} ピリド [4, 3-d] ピ
 リミジン-5 (6H)-オン

シクロヘキセニルボロン酸に代えてシクロペンテニルボロン酸を用い、実施例 40 に記
 載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物を0%から10%メタノール/
 CH₂Cl₂ (直線勾配) を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精
 製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0
 .26-0.66 (m、4H) 1.05-1.45 (m、1H) 1.75-2.07 (m
 、J=7.46Hz、2H) 2.11-2.34 (m、4H) 2.40-2.55 (m、
 5H) 2.61-2.83 (m、2H) 3.03-3.19 (m、4H) 3.81 (d、
 J=7.12Hz、2H) 6.92 (d、J=9.16Hz、3H) 7.57 (d、J=
 8.82Hz、2H) 7.72 (s、1H) 9.13 (s、1H) 9.86 (s、1H)
)。MS (ESI) m/z 457 (M+H)⁺。

40

50

【0381】

実施例42

8-ブロモ-6-エチル-2- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例42A

6-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例9A(1.64g、8.49mmol)および炭酸セシウム(8.30g、25.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中懸濁液に、ヨードエタン(0.747mL、9.34mmol)をゆっくり加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水(80mL)で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した(それぞれ75mL)。有機抽出液を合わせ、水(100mL)、飽和ブライン水溶液(100mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して乾固させ、0%から20%酢酸エチル/ヘキサン(直線勾配)を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.25(t、J=7.14Hz、3H) 2.59(s、3H) 3.98(q、J=7.14Hz、2H) 6.53(d、J=7.54Hz、1H) 8.01(d、J=7.54Hz、1H) 9.23(s、1H)。MS(ESI) m/z 222 (M+H)⁺。

10

【0382】

実施例42B

8-ブロモ-6-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

20

実施例42A(800mg、3.62mmol)の酢酸(5mL)中溶液に、臭素(578mg、3.62mmol)の酢酸(1mL)中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、飽和Na₂S₂O₃水溶液(30mL)で反応停止した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し(30mLで3回)、有機抽出液を合わせ、水(50mL)、飽和ブライン水溶液(50mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して乾固させ、0%から20%酢酸エチル/ヘキサン(直線勾配)を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.26(t、J=7.14Hz、3H) 2.65(s、3H) 3.99(q、J=7.01Hz、2H) 8.50(s、1H) 9.22(s、1H)。MS(ESI) m/z 302 (M+H)⁺。

30

【0383】

実施例42C

8-ブロモ-6-エチル-2- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例42B(530mg、1.77mmol)のトルエン(15mL)中懸濁液にメタクロロ過安息香酸(566mg、2.30mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(405mg、2.11mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(685mg、5.30mmol)を加えた。反応混合物を80℃で10時間加熱し、次に冷却して室温とし、水(80mL)で希釈した。得られた水系混合物を酢酸エチルで抽出した(50mLで3回)。有機抽出液を合わせ、水(80mL)、飽和ブライン水溶液(80mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して乾固させ、0%から5%メタノール/CH₂Cl₂(直線勾配)を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.24(t、J=6.94Hz、3H) 2.22(s、3H) 2.36-2.51(m、4H) 2.91-3.19(m、4H) 3.94(q、J=7.01Hz、2H) 6.93(d、J=9.12Hz、2H) 7.80-8.12(m、2H) 8.33(s、1H) 9.07(s、1H) 10.21(s、1H)。MS(ESI) m/z 443 (M+H)⁺。

40

50

【0384】

実施例43

8-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-エチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例42C(130mg、0.293mmol)、シクロヘキセニルボロン酸(44mg、0.35mmol)および炭酸セシウム(191mg、0.586mmol)のジオキサン(1.5mL)および水(0.5mL)中混合物を窒素でパージし、次にPd(PPh₃)₂Cl₂(21mg、0.029)を加えた。混合物をBiotage Initiator(登録商標)マイクロ波リアクター中140℃で20分間加熱した。反応液を水(25mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(25mLで3回)。有機抽出液を合わせ、水(40mL)および飽和ブライン水溶液(40mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して乾固させ、0%から4%メタノール/CH₂Cl₂(直線勾配)を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.23(t、J=6.94Hz、3H) 1.56-1.89(m、4H) 2.05-2.30(m、5H) 2.35-2.52(m、6H) 2.92-3.19(m、4H) 3.93(q、J=7.14Hz、2H) 5.87(s、1H) 6.88(d、J=8.72Hz、2H) 7.37-7.89(m、3H) 9.09(s、1H) 9.90(s、1H)。MS(ESI) m/z 445(M+H)⁺。

10

20

【0385】

実施例44

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5,4-c]キノリン-5(6H)-オン

実施例44A

1-フェニルキノリン-2,4(1H,3H)-ジオン

2-(フェニルアミノ)安息香酸(3g、14.07mmol)の酢酸(10mL)中溶液に窒素下に、無水酢酸(10mL、14.07mmol)を滴下した。混合物を120℃で6時間加熱した。反応混合物を氷上に注ぎ、減圧下に濃縮し、NaOH水溶液(1M)で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%から6%メタノール/CH₂Cl₂、直線勾配)によって精製して、標題化合物を得た。

30

【0386】

実施例44B

2-(メチルチオ)-6-フェニルピリミド[5,4-c]キノリン-5(6H)-オン

実施例44A(0.800g、3.37mmol)および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(2.247mL、16.86mmol)の混合物を60℃で1日間加熱し、減圧下に濃縮した。その混合物に、S-メチルイソチオ尿素硫酸塩(0.334g、3.71mmol)および酢酸(11.5mL)を加えた。110℃で50分間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、7%から70%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)によって精製して標題化合物を得た。

40

【0387】

実施例44C

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5,4-c]キノリン-5(6H)-オン

3-クロロ過安息香酸(67.6mg、0.274mmol)を実施例44B(73mg、0.229mmol)のトルエン(5mL)中溶液に加え、混合物を室温で1日間攪拌した。その混合物に、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(52.5m

50

g、0.274 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (108 μ L、0.617 mmol) を加え、混合物を40℃で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、流量50 mL/分で12分間かけて10%から95%アセトニトリル:10 mM酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるPhenomenex Luna C8 AXIAカラム (30×75 mm、100 Å) で行う逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s、3H) 2.43–2.54 (m、4H) 3.07–3.21 (m、4H) 6.55 (d、J=7.80 Hz、1H) 7.02 (d、J=9.16 Hz、2H) 7.28–7.47 (m、3H) 7.50–7.86 (m、6H) 8.61 (dd、J=7.80、1.36 Hz、1H) 9.18 (s、1H) 10.20 (s、1H)。MS (ESI) m/e 463 (M+H)⁺。

10

【0388】

実施例 45

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5, 4-c]キノリン-5(6H)-オン

実施例 45 A

1-(2-クロロフェニル)キノリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

2-(フェニルアミノ)安息香酸に代えて2-(2-クロロフェニルアミノ)安息香酸を用い、実施例 44 Aに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

【0389】

実施例 45 B

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミド[5, 4-c]キノリン-5(6H)-オン

実施例 45 A (1.285 g、4.73 mmol) および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (3.15 mL、23.65 mmol) の混合物を65℃で2時間加熱し、減圧下に濃縮した。その混合物にS-メチルイソチオ尿素硫酸塩 (1.445 g、5.20 mmol) および酢酸 (16 mL) を加えた。110℃で16時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10%から70%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

20

【0390】

実施例 45 C

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5, 4-c]キノリン-5(6H)-オン

3-クロロ過安息香酸 (223 mg、0.904 mmol) を実施例 45 B (200 mg、0.565 mmol) のトルエン (10 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で1日間攪拌した。その反応混合物に、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (130 mg、0.678 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (267 μ L、1.526 mmol) を加え、混合物を40℃で3日間攪拌した。得られた混合物を減圧下に濃縮し、流量50 mL/分で12分間かけて10%から95%アセトニトリル:10 mM酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるPhenomenex Luna C8 AXIAカラム (30×75 mm、100 Å) で行う逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s、3H) 2.40–2.55 (m、4H) 3.06–3.19 (m、4H) 6.47 (d、J=7.80 Hz、1H) 7.02 (d、J=8.82 Hz、2H) 7.41 (t、J=7.46 Hz、1H) 7.53–7.88 (m、7H) 8.62 (d、J=7.80 Hz、1H) 9.20 (s、1H) 10.26 (s、1H)。MS (ESI) m/e 497 (M+H)⁺。

40

【0391】

実施例 46

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン

50

実施例 4 6 A

2-(フェニルアミノ)ニコチン酸

2-クロロニコチン酸 (1.03 g)、アニリン (1.2 mL) および p-トルエンサルホン酸 (112 mg) を水 10 mL 中で 18 時間還流した。冷却して室温とした後、得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、70 °C で高真空乾燥して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/e 215.1 (M+H)⁺。

【0392】

実施例 4 6 B

2-(フェニルアミノ)ニコチン酸メチル

実施例 4 6 A (946 mg) およびトリエチルアミン (0.65 mL) のアセトン (10 mL) 中溶液にクロロアセトニトリル (0.3 mL) を加えた。反応混合物を 18 時間還流させた。冷却して室温とした後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を脱水メタノールに溶かし、それにナトリウムメトキシド (95%、9 mg) を加えた。反応液を再度 12 時間還流させ、濃縮した。粗生成物を 1:10 酢酸エチル:ヘキサンで溶離を行うシリカゲル (40 g) で精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/e 229.1 (M+H)⁺。

【0393】

実施例 4 6 C

2-(N-フェニルアセトアミド)ニコチン酸メチル

実施例 4 6 B (770 mg) を酢酸中で 24 時間還流させた。冷却して室温とし、減圧下に濃縮した後、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。MS (ESI) m/e 270.9 (M+H)⁺。

【0394】

実施例 4 6 D

4-ヒドロキシ-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

m-キシレン (10 mL) 中の実施例 4 6 C (930 mg) にカリウム t-ブトキシド (95%、810 mg) を加えた。反応液を 18 時間還流させた。冷却して室温とした後、水 40 mL を加えた。層を分離し、水相を氷酢酸で pH 6 の酸性とした。得られた固体を回収し、水で洗浄し、室温で 24 時間乾燥させた。標題化合物をそれ以上精製せずに用いた。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.60 (br s、1H)、8.40 (m、1H)、8.27 (m、1H)、7.48 (m、3H)、7.24 (m、3H)、5.94 (s、1H)。MS (ESI) m/e 239.2 (M+H)⁺。

【0395】

実施例 4 6 E

3-((ジメチルアミノ)メチレン)-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 4 6 D (617 mg) および N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6 mL) を加熱して 65 °C として 5 時間経過させた。反応液を濃縮して標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

【0396】

実施例 4 6 F

2-(メチルチオ)-6-フェニルピリミド [5,4-c] [1,8] ナフチリジン-5(6H)-オン

実施例 4 6 E (703 mg) および S-メチルイソチオ尿素硫酸塩 (841 mg) を酢酸 (15 mL) に溶かし、混合物を 100 °C で 24 時間加熱した。反応混合物を濃縮して固体を得て、それをメタノールで洗浄し、それ以上精製せずに次の段階で用いた。MS (ESI) m/e 321.3 (M+H)⁺。

【0397】

実施例 4 6 G

10

20

30

40

50

2-(メチルスルフィニル)-6-フェニルピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オンおよび2-(メチルスルホニル)-6-フェニルピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン

メタノール(75 mL)中の実施例46F(1.16 g)をモノ過硫酸カリウム(22 g)の5:1メタノール:水(200 mL)中溶液に加えた。反応液を室温で24時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。標題生成物をスルホキシドおよびスルホンの混合物として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0398】

実施例46H

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-フェニルピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン

実施例46G(78 mg)、4-(4-メチルピペラジノ)アニリン(55 mg)およびトリフルオロ酢酸(1 μ L)をアセトニトリル(2 mL)中70°Cで24時間攪拌した。粗生成物を、254 nmで30分間かけての10/90から50/50アセトニトリル/0.1% TFA水溶液の勾配溶離を用いるRP-HPLC(5 μ m Sunfire 50 $\times$ 250 mm)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆、90°C) δ 10.00(s, 1H)、9.20(s, 1H)、8.85(d, 1H)、8.49(m, 1H)、7.78(d, 2H)、7.42(m, 4H)、7.29(m, 2H)、7.06(d, 2H)、3.42(m, 4H)、3.11(m, 4H)、2.86(s, 3H)。MS(ESI) m/e 464.3 (M+H)⁺。

【0399】

実施例47

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5, 4-c][1, 8]ナフチリジン-5(6H)-オン

実施例47A

2-(2-クロロフェニルアミノ)ニコチン酸

アニリンに代えて2-クロロアニリンを用い、実施例46Aに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS(ESI) m/e 249.1 (M+H)⁺。

【0400】

実施例47B

2-(2-クロロフェニルアミノ)ニコチン酸メチル

実施例46Aに代えて実施例47Aを用い、実施例46Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS(ESI) m/e 263.1 (M+H)⁺。

【0401】

実施例47C

2-(N-(2-クロロフェニル)アセトアミド)ニコチン酸メチル

実施例46Bに代えて実施例47Bを用い、実施例46Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS(ESI) m/e 304.9 (M+H)⁺。

【0402】

実施例47D

1-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例46Cに代えて実施例47Cを用い、実施例46Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 12.01(br s, 1H)、8.42(m, 1H)、8.29(m, 1H)、7.63(m, 1H)、7.48(m, 2H)、7.40(m, 1H)、7.30(m, 1H)、5.97(s, 1H)。MS(ESI) m/e 273.2 (M+H)⁺。

【0403】

実施例47E

10

20

30

40

50

1-(2-クロロフェニル)-3-((ジメチルアミノ)メチレン)-1,8-ナフチリジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例46Dに代えて実施例47Dを用い、実施例46Eに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

【0404】

実施例47F

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミド[5,4-c][1,8]ナフチリジン-5(6H)-オン

実施例46Eに代えて実施例47Eを用い、実施例46Fに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS(ESI)m/e 355.2(M+H)⁺。

10

【0405】

実施例47G

6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)ピリミド[5,4-c][1,8]ナフチリジン-5(6H)-オンおよび6-(2-クロロフェニル)-2-(メチルスルホニル)ピリミド[5,4-c][1,8]ナフチリジン-5(6H)-オン

実施例46Fに代えて実施例47Fを用い、実施例46Gに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。

【0406】

実施例47H

6-(2-クロロフェニル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[5,4-c][1,8]ナフチリジン-5(6H)-オン

20

実施例46Gに代えて実施例47Gを用い、実施例46Hに記載の方法に従って当該化合物を製造した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆、90℃)δ 10.05(s,1H)、9.21(s,1H)、8.86(d,1H)、8.51(m,1H)、7.76(d,2H)、7.65(m,1H)、7.47(m,4H)、7.06(d,2H)、3.40(m,4H)、3.27(m,4H)、2.81(s,3H)。MS(ESI)m/e 498.2(M+H)⁺。

【0407】

実施例48

2-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

30

実施例21C(160mg、0.437mmol)、オキサリアルデヒド(1268mg、8.74mmol)およびアンモニア(7Mメタノール中溶液、6.24mL、43.7mmol)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、10%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 6.98(s,1H) 7.20(s,1H) 7.51-7.66(m,3H) 7.66-7.74(m,2H) 8.21(s,1H) 9.11(s,1H) 12.45(s,1H)。MS(ESI)m/e 404(M+H)⁺。

【0408】

40

実施例49

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-エテニルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例25A(80mg、0.220mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かし、3-クロロ過安息香酸(54.1mg、0.220mmol)を加えた。室温で30分間攪拌後、N², N²-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2,5-ジアミン(42.6mg、0.242mmol)と次にTFA(33.8μL、0.440mmol)を加えた。得られた混合物を50℃で24時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B

50

)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIAカラム(30mm $\times$ 75mm)での逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.03(s、1H)、9.19(s、1H)、7.91(s、1H)、7.76(s、1H)、7.71–7.68(m、2H)、7.64(dd、J=8.2、1.8、1H)、7.58(dd、J=8.9、7.4、1H)、7.25(d、J=8.3、1H)、6.98(dd、J=17.8、11.5、1H)、6.10–5.99(m、1H)、5.35–5.25(m、1H)、4.16(p、J=7.7、1H)、3.40–3.27(m、3H)、3.25–3.17(m、2H)、2.85(s、6H)。MS(ESI)m/z 492(M+H)⁺。

【0409】

実施例50

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-エテニルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

N², N²-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2,5-ジアミンに代えて1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンを用い、実施例49に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。粗残留物をGilsoln(登録商標)逆相分取HPLC(10%から70%アセトニトリル/水(0.2%TFA含有)、直線勾配)によって精製して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.82(s、1H)、9.14(s、1H)、7.87(s、1H)、7.72–7.62(m、4H)、7.57(dd、J=8.8、7.4、1H)、7.03–6.92(m、3H)、6.02(dd、J=17.8、1.4、1H)、5.27(dd、J=11.4、1.4、1H)、3.87–3.77(m、2H)、3.37–3.27(m、1H)、2.81(s、6H)、2.79–2.72(m、2H)、2.13–2.04(m、2H)、1.80–1.68(m、2H)。MS(ESI)m/z 535(M+H)⁺。

【0410】

実施例51

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)-8-エテニルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例25A(50mg、0.137mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かし、3-クロロ過安息香酸(33.8mg、0.137mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で45分間攪拌し、7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-2'(3'H)-カルボン酸tert-ブチル(41.4mg、0.151mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し。次に、反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(20%から80%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)によって精製して、boc保護中間体を得た。その中間体(51mg、0.086mmol)をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン混合物(0.4mL、1:1)で室温で1時間処理し、濃縮して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.08(s、1H)、9.20(s、2H)、7.91(s、1H)、7.75–7.63(m、4H)、7.58(dd、J=8.8、7.4、1H)、6.99(dd、J=17.8、11.4、1H)、6.87(d、J=8.6、1H)、6.03(dd、J=17.8、1.4、1H)、5.31(dd、J=11.4、1.4、1H)、4.40(s、2H)、3.28(s、2H)、1.21–1.02(m、4H)。MS(ESI)m/z 490(M+H)⁺。

。

10

20

30

40

50

【0411】

実施例 5 2

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2'(3'H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて5-(4-アミノフェニル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例51に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.74(s, 1H)、9.12(s, 1H)、8.82(brs, 2H)、7.85(s, 1H)、7.71-7.65(m, 2H)、7.64-7.53(m, 3H)、6.96(dd, J=17.8, 11.4, 1H)、6.70(d, J=8.9, 2H)、6.02(dd, J=17.8, 1.3, 1H)、5.26(dd, J=11.4, 1.4, 1H)、3.54-3.46(m, 2H)、3.37-3.27(m, 6H)。MS(ESI) m/z 519(M+H)⁺。

10

【0412】

実施例 5 3

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例37A(80mg、0.217mmol)をジクロロメタン2mLに溶かし、3-クロロ過安息香酸(53.6mg、0.217mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、次に2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-アミン(45.0mg、0.239mmol)およびTFA(33.5μL、0.435mmol)を加えた。混合物を50℃で3時間攪拌した。冷却して環境温度とした後、反応混合物を濃縮し、残留物を流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム緩衝水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相分取HPLCを用いて精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.98(s, 1H)、9.17(s, 1H)、7.70-7.67(m, 3H)、7.64(dd, J=8.6, 2.1, 1H)、7.59-7.54(m, 1H)、7.46(s, 1H)、6.78(d, J=8.6, 1H)、4.69(s, 2H)、4.10(s, 2H)、2.89(s, 2H)、2.68(s, 3H)、1.09-0.95(m, 4H)。MS(ESI) m/z 508(M+H)⁺。

20

30

【0413】

実施例 5 4

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-(ヒドロキシメチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-アミンに代えてN², N²-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2, 5-ジアミンを用い、実施例53に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.72(s, 1H)、8.93(s, 1H)、7.54(s, 1H)、7.47-7.38(m, 3H)、7.32(dd, J=8.8, 7.4, 1H)、7.20(s, 1H)、6.98(d, J=8.2, 1H)、4.57(brs, 1H)、4.4

40

50

5 (s、2H)、3.78–3.65 (m、1H)、3.09–2.87 (m、4H)、2.49 (s、6H)。MS (ESI) m/z 496 (M+H)⁺。

【0414】

実施例55

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-(ヒドロキシメチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-アミンに代えて1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンを用い、実施例53に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.92 (s、1H)、9.28 (s、1H)、7.87–7.81 (m、4H)、7.73 (dd、J=8.8、7.4、1H)、7.57 (s、1H)、7.10 (d、J=9.1、2H)、4.85 (s、2H)、3.90–3.81 (m、2H)、2.92–2.82 (m、2H)、2.62–2.53 (m、1H)、2.49 (s、6H)、2.09–2.01 (m、2H)、1.80–1.67 (m、2H)。MS (ESI) m/z 539 (M+H)⁺。

10

【0415】

実施例56

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-エチニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2'(3'H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて7'-アミノ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例51に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.09 (s、1H)、9.21 (s、1H)、7.92 (s、1H)、7.73–7.69 (m、3H)、7.68 (s、1H)、7.58 (dd、J=8.8、7.4、1H)、7.48–7.44 (m、1H)、7.00 (dd、J=17.8、11.4、1H)、6.03 (dd、J=17.8、1.5、1H)、5.32 (dd、J=11.4、1.4、1H)、4.30 (s、2H)、3.25 (s、2H)、1.39 (s、6H)。MS (ESI) m/z 492 (M+H)⁺。

20

30

【0416】

実施例57

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)-8-(ヒドロキシメチル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例37A (80 mg、0.217 mmol) をジクロロメタン 2 mL に溶かし、3-クロロ過安息香酸 (53.6 mg、0.217 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、次に7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2'(3'H)-カルボン酸tert-ブチル (65.6 mg、0.239 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。沈殿したboc保護中間体を濾過し、トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン混合物 (0.4 mL、1:1) で室温で1時間処理した。濃縮後、得られた粗残留物を、流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA カラム (30 mm × 75 mm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (

40

50

400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.05 (s, 1H)、9.17 (s, 1H)、9.14 (br s, 2H)、7.82 (d, $J=1.9$, 1H)、7.72–7.63 (m, 3H)、7.56 (dd, $J=8.8$, 7.4, 1H)、7.47 (s, 1H)、6.86 (d, $J=8.6$, 1H)、4.69 (s, 2H)、4.39 (s, 2H)、3.27 (s, 2H)、1.16–1.04 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺。

【0417】

実施例 58

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-(ヒドロキシメチル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

7'-アミノ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2' (3'H)-カルボン酸 tert-ブチルに代えて7-アミノ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例 57 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.07 (s, 1H)、9.18 (s, 1H)、9.02 (br s, 2H)、7.80 (d, $J=2.0$, 1H)、7.73 (dd, $J=8.6$, 2.2, 1H)、7.70–7.66 (m, 2H)、7.56 (dd, $J=8.8$, 7.4, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.44 (d, $J=8.6$, 1H)、4.70 (s, 2H)、4.29 (s, 2H)、3.24 (s, 2H)、1.38 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 496 (M+H)⁺。

【0418】

実施例 59

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-エテニル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

7'-アミノ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2' (3'H)-カルボン酸 tert-ブチルに代えて6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例 51 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 9.87 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.70–7.65 (m, 2H)、7.60–7.53 (m, 2H)、7.48 (dd, $J=8.2$, 2.0, 1H)、7.01–6.92 (m, 2H)、6.04 (dd, $J=17.8$, 1.4, 1H)、5.29 (dd, $J=11.4$, 1.4, 1H)、3.86 (s, 2H)、3.02–2.97 (m, 2H)、2.74–2.69 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺。

【0419】

実施例 60

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-エテニルピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例 60A

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 21A (16.5 g、90 mmol) をジオキサン 358 mL および塩化チオニル (7.84 mL、107 mmol) の混合物に溶かした。N, N-ジメチルホルムアミド 4 滴を加えた。反応混合物を環境温度で 30 分間攪拌し、次に 2-クロロ-6-フルオロアニリン (17.41 g、120 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で終夜攪拌した。冷却して室温とした後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 400 mL の入った 1000 mL 分液漏斗にゆっくり注ぎ入れ、混合物を酢酸エチルで抽出した (200

10

20

30

40

50

mLで3回)。合わせた有機抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液（10重量%、200 mL）および飽和ブライン水溶液（200 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、2%から85%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）によって標題化合物を得た。

【0420】

実施例60B

6-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-2-（メチルチオ）-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-8-カルボアルデヒド

攪拌バーおよびセプタムを取り付けた500 mL丸底フラスコに、実施例60A（13.19 g、42.3 mmol）およびN-（クロロメチレン）-N-メチルメタンアミニウム（16.25 g、127 mmol）を入れた。フラスコにキャップを施し、排気および窒素最重点を2回行った。N, N-ジメチルホルムアミド（169 mL）を加え、反応混合物を環境温度で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、重炭酸ナトリウム水溶液200 mLを注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に、酢酸エチル250 mLを加え、反応混合物を分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（200 mL）および飽和ブライン水溶液（200 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、2%から60%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

【0421】

実施例60C

6-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-2-（メチルチオ）-8-ビニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例60B（1000 mg、2.86 mmol）および臭化メチルトリフェニルホスホニウム（1226 mg、3.43 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）中混合物に室温で窒素下にカリウムtert-ブトキシド（1.0 Mテトラヒドロフラン中溶液、3.72 mL、3.72 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、濃縮した。残留物をジクロロメタン（125 mL）に再溶解し、250 mL分液漏斗に注ぎ入れ、水100 mLおよび飽和ブライン水溶液100 mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、2%から40%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）によって精製して、標題化合物を得た。

【0422】

実施例60D

6-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-2-（{4-[4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ）-8-エテニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例60C（60 mg、0.173 mmol）をジクロロメタン（2 mL）に溶かし、3-クロロ過安息香酸（42.5 mg、0.173 mmol）を加えた。室温で30分間攪拌後、1-（4-アミノフェニル）-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミン（41.6 mg、0.190 mmol）を加え、得られた混合物を60℃で24時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、流量50 mL／分でアセトニトリル（A）および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液（B）（0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A）の勾配を用いるPhenomenex Luna C8（2）5 μm 100 Å AXIAカラム（30 mm×75 mm）での逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR（400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.81（s、1H）、9.13（s、1H）、7.92（s、1H）、7.68-7.51（m、4H）、7.48-7.40（m、1H）、7.03-

6. 91 (m, 3H)、6. 00 (dd、J=17. 8、1. 4、1H)、5. 27 (dd、J=11. 4、1. 4、1H)、3. 85-3. 77 (m、2H)、3. 36-3. 26 (m、1H)、2. 80 (s、6H)、2. 77-2. 69 (m、2H)、2. 14-2. 04 (m、2H)、1. 80-1. 66 (m、2H)。MS (ESI) m/z 519 (M+H)⁺。

【0423】

実施例61

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

10

1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンを用い、実施例60Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10. 01 (s、1H)、9. 18 (s、1H)、7. 96 (s、1H)、7. 78 (d、J=8. 5、2H)、7. 64-7. 53 (m、2H)、7. 48-7. 42 (m、1H)、7. 28-7. 21 (m、2H)、7. 04-6. 94 (m、1H)、6. 00 (dd、J=17. 8、1. 4、1H)、5. 29 (dd、J=11. 4、1. 4、1H)、3. 59-3. 49 (m、2H)、3. 23-3. 16 (m、1H)、2. 87-2. 77 (m、5H)、2. 13-2. 00 (m、2H)、1. 94-1. 78 (m、2H)。MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺。

20

【0424】

実施例62

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンを用い、実施例60Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9. 87 (s、1H)、9. 14 (s、1H)、7. 93 (s、1H)、7. 70 (d、J=9. 0、2H)、7. 64-7. 52 (m、2H)、7. 49-7. 40 (m、1H)、7. 05-6. 91 (m、3H)、6. 00 (dd、J=17. 8、1. 3、1H)、5. 27 (dd、J=11. 4、1. 3、1H)、3. 61-3. 38 (m、8H)、2. 88 (s、3H)。MS (ESI) m/z 491 (M+H)⁺。

30

【0425】

実施例63

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

40

1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-アミンを用い、実施例60Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50 mL/分でアセトニトリル(A)および0. 1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0. 5分10%A、0. 5から7. 0分直線勾配10%から95%A、7. 0から10. 0分95%A、10. 0から12. 0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIAカラム(30 mm×75 mm)での逆相HPLCによって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9. 89 (brs、1H)、9. 15 (s、1H)、7. 92 (s、1H)、7. 64-

50

7. 41 (m、6 H)、6. 95 (dd、J = 17. 8、11. 4、1 H)、6. 69 (dd、J = 8. 5、1 H)、6. 02 (dd、J = 17. 8、1. 5、1 H)、5. 29 (dd、J = 11. 4、1. 5、1 H)、3. 61 (s、2 H)、3. 19 (s、2 H)、2. 35 (s、3 H)、0. 95–0. 80 (m、4 H)。MS (ESI) m/z 488 (M+H)⁺。

【0426】

実施例 64

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-エチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えてN², N²-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2, 5-ジアミンを用い、実施例 60D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10. 02 (s、1 H)、9. 18 (s、1 H)、7. 95 (s、1 H)、7. 76 (s、1 H)、7. 65–7. 53 (m、3 H)、7. 48–7. 42 (m、1 H)、7. 24 (d、J = 8. 2、1 H)、6. 97 (dd、J = 17. 8、11. 5、1 H)、6. 03 (dd、J = 17. 8、1. 5、1 H)、5. 30 (dd、J = 11. 4、1. 5、1 H)、4. 15 (p、J = 7. 7、1 H)、3. 39–3. 27 (m、2 H)、3. 26–3. 18 (m、2 H)、2. 84 (s、6 H)。MS (ESI) m/z 476 (M+H)⁺。

【0427】

実施例 65

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

2ドラムバイアルに実施例 28D (35 mg、0. 099 mmol) およびジクロロメタン (994 μL) と次に3-クロロ過安息香酸 (26. 7 mg、0. 119 mmol) を入れた。反応混合物を環境温度で20分間攪拌し、メタンアミン (2 M THF 中溶液、149 μL、0. 298 mmol) を加えた。フラスコにキャップを施し、反応混合物を40℃で反応完結するまで攪拌した。濃縮後、残留物を流量50 mL/分でアセトニトリル (A) および0. 1%トリフルオロ酢酸水溶液 (B) (0から0. 5分10% A、0. 5から7. 0分直線勾配10%から95% A、7. 0から10. 0分95% A、10. 0から12. 0分直線勾配95%から10% A) の勾配を用いるPhenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA カラム (30 mm × 75 mm) での逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8. 96 (s、1 H)、8. 07–7. 97 (m、1 H)、7. 74–7. 68 (m、2 H)、7. 60–7. 48 (m、2 H)、2. 97–2. 90 (m、3 H)、2. 15 (s、3 H)。MS (ESI) m/z 335 (M+H)⁺。

【0428】

実施例 66

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 66A

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 28B (15 g、76 mmol) をジオキサン (300 mL) および塩化チオニル (6. 62 mL、91 mmol) に溶かした。N, N-ジメチルホルムアミド (3滴) を加えた。反応混合物を環境温度で60分間攪拌し、2-クロロ-6-フルオロアニリン (13. 22 g、91 mmol) を加えた。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。

フラスコを氷浴に入れ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（200 mL）を注意深く加えることで反応混合物を反応停止した。酢酸エチル 200 mL で希釈後、反応混合物を分液漏斗に投入し、水層を除去し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（150 mL で 1 回）、希重炭酸ナトリウム水溶液（10 重量%、150 mL で 1 回）および飽和ブライン水溶液（150 mL で 1 回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、5% から 85% 酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

【0429】

実施例 66B

6-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-8-メチル-2-（メチルチオ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

N-（クロロメチレン）-N-メチルメタンアミニウム（10.64 g、83 mmol）の DMF（40 mL）中溶液に、実施例 66A（9.03 g、27.7 mmol）（1355）を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃ とし、重炭酸ナトリウム水溶液 150 mL を注意深く加えることで反応停止した。その反応混合物に酢酸エチル 150 mL を加え、反応混合物を分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（150 mL）および飽和ブライン水溶液（100 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、2% から 65% 酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

【0430】

実施例 66C

6-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-8-メチル-2-〔〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

1-（4-アミノフェニル）-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて 4-（4-メチルピペラジン-1-イル）アニリンを用い、実施例 60C に代えて実施例 66B を用い、実施例 60D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分 でアセトニトリル（A）および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液（B）（0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線勾配 95% から 10% A）の勾配を用いる Phenomenex Luna C8（2）5 μm 100 Å AXIA カラム（30 mm × 75 mm）での逆相 HPLC によって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.76（s、1H）、9.10（s、1H）、7.73（d、J = 9.0、2H）、7.61-7.50（m、3H）、7.46-7.40（m、1H）、6.94（d、J = 9.0、2H）、3.22-3.17（m、4H）、2.75-2.70（m、4H）、2.42（s、3H）、2.20（s、3H）。MS（ESI）m/z 479（M+H）⁺。

【0431】

実施例 67

6-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-8-メチル-2-〔（2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ〔シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン〕-7'-イル）アミノ〕ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

1-（4-アミノフェニル）-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて 2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ〔シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン〕-7'-アミンを用い、実施例 60C に代えて実施例 66B を用い、実施例 60D に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分 でアセトニトリル（A）および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液（B）（0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A

10

20

30

40

50

、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相HPLCによって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.85(brs、1H)、9.12(s、1H)、7.66–7.50(m、5H)、7.46–7.38(m、1H)、6.68(d、J=8.5、1H)、3.61(s、2H)、2.34(s、2H)、2.22(s、2H)、1.89(s、2H)、0.95–0.80(m、4H)。MS(ESI) m/z 476 (M+H)⁺。

【0432】

実施例68

10

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えてN², N²-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2,5-ジアミンを用い、実施例60Cに代えて実施例66Bを用い、実施例60Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.98(s、1H)、9.15(s、1H)、7.85(s、1H)、7.70(dd、J=8.2、1.1、1H)、7.62–7.51(m、3H)、7.47–7.39(m、1H)、7.22(d、J=8.2、1H)、4.07(p、J=7.7、1H)、3.36–3.24(m、2H)、3.21–3.07(m、2H)、2.80(s、6H)、2.23(s、3H)。MS(ESI) m/z 464 (M+H)⁺。

20

【0433】

実施例69

30

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンを用い、実施例60Cに代えて実施例66Bを用い、実施例60Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相HPLCによって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.73(s、1H)、9.09(s、1H)、7.69(d、J=9.0、2H)、7.61–7.49(m、3H)、7.46–7.39(m、1H)、6.94–6.89(m、2H)、3.69–3.61(m、2H)、2.74–2.65(m、2H)、2.26(s、6H)、2.20(s、3H)、1.88–1.81(m、2H)、1.61–1.47(m、2H)。MS(ESI) m/z 507 (M+H)⁺。

40

【0434】

実施例70

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-[(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリド[4,

50

3-d] ピリミジン-5(6H)-オン

1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを用い、実施例60Cに代えて実施例66Bを用い、実施例60Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIAカラム(30mm $\times$ 75mm)での逆相HPLCによって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.99-9.93(m、1H)、9.15(s、1H)、7.85(d、J=8.6、1H)、7.72-7.65(m、1H)、7.62-7.50(m、3H)、7.47-7.39(m、1H)、7.36(d、J=8.5、1H)、7.23(d、J=8.6、1H)、3.51-3.42(m、2H)、2.81(s、3H)、2.63(s、2H)、2.24(s、3H)、1.32(s、6H)。MS(ESI)m/z 478(M+H)⁺。

10

【0435】

実施例71

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

20

1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンを用い、実施例60Cに代えて実施例66Bを用い、実施例60Dに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIAカラム(30mm $\times$ 75mm)での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.93(s、1H)、9.14(s、1H)、7.82(d、J=8.6、2H)、7.62-7.51(m、3H)、7.46-7.39(m、1H)、7.22(d、J=8.6、2H)、3.15-3.10(m、2H)、2.65-2.55(m、1H)、2.51-2.47(m、2H)、2.47(s、3H)、2.23(s、3H)、1.88-1.70(m、4H)。)。MS(ESI)m/z 478(M+H)⁺。

30

【0436】

実施例72

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

40

実施例66B(60mg、0.179mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かし、3-クロロ過安息香酸(44.1mg、0.179mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(48.8mg、0.197mmol)を加えた。反応混合物を室温で36時間攪拌し、濃縮した。粗boc保護中間体をTFA/ジクロロメタン混合物(1:1、0.6mL)で処理し、室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIAカラム(

50

30 mm×75 mm)での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.19 (br s、1H)、9.36 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.90–7.86 (m、2H)、7.82–7.71 (m、3H)、7.68–7.60 (m、1H)、7.34 (d、J=8.4、1H)、4.36 (s、2H)、3.52 (t、J=6.3、2H)、3.17 (t、J=6.2、2H)、2.43 (s、3H)。MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺。

【0437】

実施例73

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

6-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて7-アミノ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例72に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.05 (s、1H)、9.17 (s、1H)、7.81–7.73 (m、2H)、7.63–7.50 (m、3H)、7.48–7.36 (m、2H)、4.28 (s、2H)、3.22 (s、2H)、2.24 (s、2H)、1.37 (s、6H)。MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺。

【0438】

実施例74

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イルアミノ)-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

6-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-2'(3'H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例72に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.96 (s、1H)、9.15 (s、1H)、7.75 (d、J=1.4、1H)、7.65 (dd、J=8.6、2.0、1H)、7.61–7.51 (m、3H)、7.46–7.40 (m、1H)、6.80 (d、J=8.6、1H)、4.24 (s、2H)、3.09 (s、2H)、2.23 (s、3H)、1.08–0.93 (m、4H)。MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺。

【0439】

実施例75

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

6-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて7-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例72に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.87 (s、1H)、9.14 (s、1H)、7.66 (s、1H)、7.62–7.50 (m、4H)、7.46–7.39 (m、1H)、7.06 (d、J=8.3、2H)、3.95 (s、2H)、3.06 (t、J=6.0、2H)、2.73 (t、J=5.9、2H)、2.22 (s、3H)。MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺。

【0440】

実施例76

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン
6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例66Bに代えて実施例28Dを用い、実施例72に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を酢酸塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.85(s, 1H)、9.14(s, 1H)、7.72-7.64(m, 3H)、7.60-7.51(m, 2H)、7.48(d, J=1.2, 1H)、6.99(d, J=8.3, 1H)、3.89(s, 2H)、3.03(t, J=6.0, 2H)、2.75(t, J=5.9, 2H)、2.23(s, 3H)。MS(ESI)m/z 436(M+H)⁺。

10

【0441】

実施例77

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて7-アミノ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例66Bに代えて実施例28Dを用い、実施例72に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を酢酸塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.85(s, 1H)、9.14(s, 1H)、7.68-7.60(m, 4H)、7.54(dd, J=8.8, 7.5, 1H)、7.48(d, J=1.1, 1H)、7.32-7.28(m, 1H)、3.93(s, 2H)、2.79(s, 2H)、2.24(s, 3H)、1.90(s, 3H)、1.25(s, 6H)。MS(ESI)m/z 480(M+H)⁺。

20

【0442】

実施例78

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例28D(60mg、0.170mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かし、3-クロロ過安息香酸(42.0mg、0.170mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、次に4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(36.1mg、0.190mmol)およびTFA(0.05mL)を加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌し、濃縮した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.91(s, 1H)、9.15(s, 1H)、7.82(d, J=8.6, 2H)、7.69-7.64(m, 2H)、7.54(dd, J=8.8, 7.5, 1H)、7.48(d, J=1.1, 1H)、7.21(d, J=8.6, 2H)、3.05(d, 2H)、2.60-2.51(m, 1H)、2.39(s, 3H)、2.37-2.29(m, 2H)、2.23(s, 3H)、1.88-1.67(m, 4H)。MS(ESI)m/z 494(M+H)⁺。

30

40

【0443】

実施例79

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-[(2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンに代えて2, 4, 4-トリメチル-

50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを用い、実施例78に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.89 (s、1H)、9.14 (s、1H)、7.68-7.62 (m、4H)、7.54 (dd、J=8.8、7.4、1H)、7.49 (d、J=1.1、1H)、7.31 (d、J=8.3、1H)、3.70-3.56 (m、2H)、2.59-2.49 (m、2H)、2.24 (s、3H)、1.28 (s、6H)。MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺。

【0444】

実施例80

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例66Bに代えて実施例28Dを用い、実施例72に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を酢酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.04 (s、1H)、9.17 (s、1H)、7.83 (d、J=1.6、1H)、7.72 (dd、J=8.4、2.0、1H)、7.69-7.65 (m、2H)、7.55 (dd、J=8.8、7.5、1H)、7.51 (d、J=1.1、1H)、7.21 (d、J=8.4、1H)、4.28 (s、2H)、3.40 (t、J=6.3、2H)、3.00 (t、J=6.3、2H)、2.24 (s、3H)。MS (ESI) m/z 452 (M+H)⁺。

【0445】

実施例81

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例81A

6-(6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-ホルミル-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル

実施例21C (240 mg、0.655 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶かし、3-クロロ過安息香酸 (178 mg、0.721 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル (179 mg、0.721 mmol) を加えた。得られた混合物を環境温度で24時間攪拌し、濃縮した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、5% から70% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

【0446】

実施例81B

6-(6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル

オキサアルデヒド (512 mg、3.53 mmol)、実施例81A (100 mg、0.177 mmol) およびアンモニア (2522 μL、17.65 mmol) の混合物を室温で72時間攪拌し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、1% から8% CH₃OH/ジクロロメタン、直線勾配) (1% から8% CH₃OH/CH₂Cl₂、勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

【0447】

実施例81C

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 81B (48 mg、0.079 mmol) および TFA/ジクロロメタン (1:1 混合物、1 mL) の混合物を室温で攪拌し、濃縮した。残留物を流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線 勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線 勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 10.33 (s、1H)、9.29 (s、1H)、8.42 (s、1H)、7.74–7.71 (m、2H)、7.64–7.59 (m、2H)、7.56 (dd、J = 8.3、2.1、1H)、7.41 (s、2H)、7.24 (d、J = 8.4、1H)、4.27 (s、2H)、3.42 (t、J = 6.4、2H)、3.02 (t、J = 6.3、2H)。MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺。

10

【0448】

実施例 82

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

20

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えて 4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンを用い、実施例 36B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線 勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線 勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 10.10 (s、1H)、9.18 (s、1H)、8.08 (s、1H)、7.76 (d、J = 8.5、2H)、7.71–7.66 (m、2H)、7.58 (dd、J = 8.9、7.4、1H)、7.21 (d、J = 8.6、2H)、7.16 (t、J = 5.4、7、1H)、2.91–2.85 (m、2H)、2.47–2.39 (m、1H)、2.23 (s、3H)、2.09–1.98 (m、2H)、1.81–1.59 (m、4H)。) MS (ESI) m/z 530 (M+H)⁺。

30

【0449】

実施例 83

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

40

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えて N², N²-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2, 5-ジアミンを用い、実施例 36B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線 勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線 勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 10.05 (s、1H)、9.17 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.73–7.66 (m、4H)、7.61–7.52 (m、3H)、7

50

． 1 4 (d、J = 5. 5、1 H)、7. 1 3 (t、J = 5 4. 7、1 H)、3. 2 1 - 2. 7 2 (m、5 H)、2. 2 3 (s、6 H)。MS (ESI) m/z 5 1 6 (M+H)⁺。

【0450】

実施例 8 4

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } アミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン

4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンに代えて 1 - (4 - アミノフェニル) - N, N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンを用い、実施例 3 6 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 5 0 m L / 分でアセトニトリル (A) および 0. 1 % 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0. 5 分 1 0 % A、0. 5 から 7. 0 分直線勾配 1 0 % から 9 5 % A、7. 0 から 1 0. 0 分 9 5 % A、1 0. 0 から 1 2. 0 分直線勾配 9 5 % から 1 0 % A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C 8 (2) 5 μm 1 0 0 Å AXIA カラム (3 0 mm × 7 5 mm) での逆相 HPLC によって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR (4 0 0 MHz、ジメチルスルホキシド - d₆) δ 9. 9 4 (s、1 H)、9. 1 2 (s、1 H)、8. 0 4 (s、1 H)、7. 7 1 - 7. 6 2 (m、4 H)、7. 5 7 (dd、J = 8. 9、7. 4、1 H)、7. 1 4 (t、J = 5 4. 7、1 H)、6. 9 1 (d、J = 9. 1、2 H)、3. 6 9 - 3. 6 3 (m、2 H)、2. 7 5 - 2. 6 5 (m、2 H)、2. 3 2 - 2. 2 6 (m、1 H)、2. 2 4 (s、6 H)、1. 8 7 - 1. 8 0 (m、2 H)、1. 5 9 - 1. 4 4 (m、2 H)。MS (ESI) m/z 5 5 9 (M+H)⁺。

【0451】

実施例 8 5

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - [(4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) アミノ] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン

実施例 3 6 A (7 0 m g、0. 1 8 0 m m o l) をジクロロメタン (2 m L) に溶かし、3 - クロロ過安息香酸 (4 4. 5 m g、0. 1 8 0 m m o l) を加えた。反応混合物を環境温度で 6 0 分間攪拌し、7 - アミノ - 4, 4 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (5 4. 8 m g、0. 1 9 8 m m o l) を加えた。室温で 2 4 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、TFA / ジクロロメタン混合物 (1 : 1、0. 6 m L) で処理した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、濃縮した。残留物を、流量 5 0 m L / 分でアセトニトリル (A) および 0. 1 % 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0. 5 分 1 0 % A、0. 5 から 7. 0 分直線勾配 1 0 % から 9 5 % A、7. 0 から 1 0. 0 分 9 5 % A、1 0. 0 から 1 2. 0 分直線勾配 9 5 % から 1 0 % A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C 8 (2) 5 μm 1 0 0 Å AXIA カラム (3 0 mm × 7 5 mm) での逆相 HPLC によって精製することで、標題化合物を酢酸塩として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz、ジメチルスルホキシド - d₆) δ 1 0. 1 4 (br s、1 H)、9. 2 5 (s、1 H)、8. 1 6 (s、1 H)、7. 7 9 - 7. 7 3 (m、2 H)、7. 7 1 - 7. 6 0 (m、3 H)、7. 3 8 (d、J = 8. 5、1 H)、7. 2 3 (t、J = 5 4. 7、1 H)、4. 0 2 (s、2 H)、2. 8 8 (s、2 H)、1. 3 3 (s、6 H)。MS (ESI) m/z 5 1 6 (M+H)⁺。

【0452】

実施例 8 6

6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - (ジフルオロメチル) - 2 - (2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソキノリン] - 7' - イルアミノ) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン

7 - アミノ - 4, 4 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチルに代えて 7' - アミノ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4

「ーイソキノリン」-2' (3' H)-カルボン酸 *tert*-ブチルを用い、実施例 85 に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を酢酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 10.24 (s、1H)、9.20 (s、1H)、8.12 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.72-7.66 (m、2H)、7.65-7.54 (m、2H)、7.16 (t、J=54.5、1H)、6.86 (d、J=8.6、1H)、4.38 (s、2H)、3.27 (s、2H)、1.17-1.03 (m、4H)。MS (ESI) *m/z* 514 (M+H)⁺。

【0453】

実施例 87

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-5 (6H)-オン

7-アミノ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 *tert*-ブチルに代えて7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 *tert*-ブチルを用い、実施例 85 に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 10.25 (s、1H)、9.21 (s、1H)、8.11 (s、1H)、7.85 (s、1H)、7.72-7.62 (m、3H)、7.59 (dd、J=8.9、7.4、1H)、7.21 (d、J=8.4、1H)、7.16 (t、J=54.6、1H)、4.28 (s、2H)、3.41 (t、J=6.3、2H)、3.02-2.94 (m、J=6.3、2H)。MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺。

【0454】

実施例 88

6-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1' H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-5 (6H)-オン

実施例 88A

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 28B (539 mg、2.72 mmol) のジクロロメタン (5440 μL) 中溶液に触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (5.27 μL、0.068 mmol) を加えた。得られた自由流動スラリーを冷却して約 5℃とした。オキサリクロライド (250 μL、2.86 mmol) を注射器によって滴下した。反応混合物を 5 から 10℃で 1 時間経過させ、次に冷却浴を外し、混合物を環境温度でさらに 1 時間攪拌した (留意すべき点として、環境温度で固体は完全に溶解した。)。そのスラリーに、2, 6-ジメチルアニリン (352 μL、2.86 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を 125 mL 分液漏斗に投入し、ジクロロメタン 50 mL で希釈した。有機層を水 (40 mL で 1 回)、1 M リン酸水溶液 (40 mL で 1 回) および飽和ブライン水溶液 (40 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0455】

実施例 88B

6-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-5 (6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例 88A (555 mg、1.841 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (7365 μL) と次に N-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム (707 mg、5.52 mmol) を入れ、反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。その反応混合物に酢酸エチル 80 mL を加え、反応混合物を 250 mL 分液漏斗に投入した。水層を除去

し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液（10重量%、50mL）および飽和ブライン水溶液（50mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、2%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

【0456】

実施例88C

6-（2，6-ジメチルフェニル）-8-メチル-2-〔（2'-メチル-2'，3'-ジヒドロ-1'H-スピロ〔シクロプロパン-1，4'-イソキノリン〕-7'-イル）アミノ〕ピリド〔4，3-d〕ピリミジン-5（6H）-オン

実施例88B（70mg、0.225mmol）をジクロロメタン（2248μL）に溶かし、3-クロロ過安息香酸（60.5mg、0.270mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、2'-メチル-2'，3'-ジヒドロ-1'H-スピロ〔シクロプロパン-1，4'-イソキノリン〕-7'-アミン（50.8mg、0.270mmol）と次にTFA（34.6μL、0.450mmol）を加えた。反応混合物を濃縮し、アセトニトリル1mLを加え、反応混合物を90℃で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（30mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（20mL）および飽和ブライン水溶液（20mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、2-50%、2：1メタノール：H₂O／酢酸エチル、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。¹H NMR（300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ10.17（s、1H）、9.16（s、1H）、7.75-7.60（m、2H）、7.52（s、1H）、7.35-7.18（m、3H）、6.70（d、J=8.6、1H）、3.58（s、2H）、2.44（s、2H）、2.32（s、3H）、2.23（s、3H）、2.04（s、6H）、0.97-0.69（m、4H）。MS（ESI）m/z 452（M+H）⁺。

【0457】

実施例89

2-（〔4-〔4-（ジメチルアミノ）ペペリジン-1-イル〕フェニル〕アミノ）-6-（2，6-ジメチルフェニル）-8-メチルピリド〔4，3-d〕ピリミジン-5（6H）-オン

実施例88B（70mg、0.225mmol）をジクロロメタン（2248μL）に溶かし、3-クロロ過安息香酸（60.5mg、0.270mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、1-（4-アミノフェニル）-N，N-ジメチルペペリジン-4-アミン（50.8mg、0.270mmol）、次にTFA（34.6μL、0.450mmol）を加えた。反応混合物を濃縮し、アセトニトリル1mLを加え、反応混合物を90℃で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（30mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（20mL）および飽和ブライン水溶液（20mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、2%から50%〔2：1メタノール：H₂O〕／酢酸エチル（5%トリエチルアミン含有）、直線勾配）による精製と、次に酢酸エチル／ヘキサン混合物中での再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR（300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ10.06（s、1H）、9.12（s、1H）、7.76（br s、2H）、7.49（s、1H）、7.34-7.18（m、3H）、6.94（d、J=9.1、2H）、3.71-3.58（m、2H）、2.69-2.56（m、2H）、2.31-2.10（m、10H）、2.04（s、6H）、1.87-1.75（m、2H）、1.57-1.36（m、2H）。MS（ESI）m/z 483（M+H）⁺。

【0458】

実施例90

6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 90A

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 28B (539 mg、2.72 mmol) のジクロロメタン (5440 μ L) 中溶液に触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (5.27 μ L、0.068 mmol) を加えた。自由流動スラリーを冷却して約 5℃ とした。オキサリクロライド (250 μ L、2.86 mmol) を注射器で滴下した。反応混合物を 5 から 10℃ で 1 時間攪拌し、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに 1 時間攪拌した。そのスラリーに、2-クロロ-6-メチルアニリン (351 μ L、2.86 mmol) およびピリジン (495 μ L、6.12 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で終夜攪拌した。反応混合物を 125 mL 分液漏斗に投入し、ジクロロメタン 50 mL で希釈し、有機層を水 (40 mL で 1 回)、1 M リン酸水溶液 (40 mL で 1 回) および飽和ブライン水溶液 (40 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0459】

実施例 90B

6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例 90A (607 mg、1.886 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (7365 μ L) と次に N-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム (707 mg、5.52 mmol) を入れ、反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃ とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル 80 mL を加え、反応混合物を 250 mL 分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液 (10 重量%、50 mL) および飽和ブライン水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isc o (登録商標)、Red i-Sep (登録商標) カラム、2% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって標題化合物を得た。

【0460】

実施例 90C

6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 88B に代えて実施例 90B を用い、実施例 88C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isc o (登録商標)、Red i-Sep (登録商標) カラム、2% から 50% [2:1 メタノール:H₂O] / 酢酸エチル、直線勾配) による精製と次に酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.20 (s、1H)、9.15 (s、1H)、7.74-7.59 (m、2H)、7.58-7.49 (m、2H)、7.47-7.39 (m、2H)、6.70 (d、J = 8.6、1H)、3.59 (s、2H)、2.45 (s、2H)、2.33 (s、3H)、2.23 (s、3H)、2.12 (s、3H)、0.96-0.76 (m、4H)。MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺。

【0461】

実施例 91

6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピ

ペリジン-1-イル}フェニル}アミノ)-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例88Bに代えて実施例90Bを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から50%[2:1メタノール:H₂O]/酢酸エチル(5%トリエチルアミン含有)、直線勾配)による精製と、次に酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.10(b r s、1H)、9.11(s、1H)、7.77(b r s、2H)、7.58-7.49(m、2H)、7.46-7.38(m、2H)、6.94(d、J=9.1、2H)、3.72-3.60(m、2H)、2.69-2.55(m、2H)、2.27-2.15(m、10H)、2.12(s、3H)、1.88-1.75(m、2H)、1.58-1.38(m、2H)。MS(ESI)m/z 503(M+H)⁺。

10

【0462】

実施例92

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]スルファニル}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンに代えて4-(2-(ジメチルアミノ)エチルチオ)アニリンを用い、実施例78に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から50%[2:1メタノール:H₂O]/酢酸エチル、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.07(s、1H)、9.20(s、1H)、7.90(d、J=8.7、2H)、7.72-7.67(m、2H)、7.58(dd、J=8.8、7.5、1H)、7.53(d、J=1.2、1H)、7.39(d、J=8.7、2H)、3.10-3.03(m、2H)、2.65-2.57(m、2H)、2.30-2.24(m、9H)。MS(ESI)m/z 500(M+H)⁺。

20

【0463】

実施例93

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

7-アミノ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて6-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例85に記載の方法と同様にして標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.24(s、1H)、9.21(s、1H)、8.95(b r s、1H)、8.12(s、1H)、7.86(s、1H)、7.72-7.64(m、3H)、7.59(dd、J=8.9、7.4、1H)、7.20(d、J=8.4、1H)、7.14(t、J=54.6、1H)、4.25(s、2H)、3.41(t、J=6.4、2H)、3.04(t、J=6.3、2H)。MS(ESI)m/z 488(M+H)⁺。

40

【0464】

実施例94

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えて2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-アミンを用い、実施例36Bに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、

50

流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.05 (s、1H)、9.16 (s、1H)、8.08 (s、1H)、7.71–7.66 (m、2H)、7.62 (s、1H)、7.58 (dd、 J = 8.9、7.4、1H)、7.51 (dd、 J = 8.5、2.2、1H)、7.14 (t、 J = 5.4、7、1H)、6.68 (d、 J = 8.5、1H)、3.62 (s、2H)、2.49 (s、2H)、2.35 (s、3H)、0.98–0.76 (m、4H)。MS (ESI) m/z 528 (M+H) $^+$ 。

10

【0465】

実施例 95

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[2-(ピロリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}ピリド [4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 95A

1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン。

1H-インデン-2(3H)-オン (6 g、45.4 mmol) のメタノール 100 mL 中溶液に、ピロリジン (7.51 mL、91 mmol)、水素化ホウ素シアノナトリウム (5.71 g、91 mmol) および酢酸 (5.20 mL、91 mmol) を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、濃縮した。粗残留物を酢酸エチル 400 mL に溶かし、重炭酸ナトリウム水溶液 (400 mL で 2 回) および飽和ブライン水溶液 (200 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン中の再結晶によって標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 188 (M+H) $^+$ 。

20

【0466】

実施例 95B

1-(5-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン。

実施例 95A (8.38 g、44.7 mmol) の TFA (320 mL、4154 mmol) 中溶液に濃ニコチン酸 (2.86 mL、44.7 mmol) を 0°C で滴下した。反応混合物を 0 から 15°C で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル 200 mL に溶かした。有機溶液を分液漏斗に投入し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL で 2 回) および飽和ブライン水溶液 (100 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 233.1 (M+H) $^+$ 。

30

【0467】

実施例 95C

2-(ピロリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン

実施例 95B (7.25 g、31.2 mmol) のメタノール (156 mL) 中溶液にパラジウム/炭素 (10 重量%) (7.25 g、6.81 mmol) を加えた。反応混合物の排気および窒素再充填を 3 回行い、排気を行い、水素で再充填した。反応混合物を H₂ (1 気圧、風船) 下に環境温度で終夜攪拌した。反応混合物を珪藻土で濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 203.1 (M+H) $^+$ 。

40

【0468】

実施例 95D

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(ジフルオロメチル)-2-{[2-(ピロリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}ピリド [4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンに代えて実施例 95C を用い、実施

50

例 3 6 B に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL / 分でアセトニトリル (A) および 0.1 % 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10 % A、0.5 から 7.0 分直線勾配 10 % から 95 % A、7.0 から 10.0 分 95 % A、10.0 から 12.0 分直線勾配 95 % から 10 % A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.05 (s、1H)、9.16 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.73–7.65 (m、3H)、7.62–7.51 (m、2H)、7.28–6.99 (m、2H)、3.16–2.93 (m、3H)、2.88–2.74 (m、2H)、2.58–2.51 (m、4H)、1.75–1.65 (m、4H)。MS (ESI) m/z 542 (M+H)⁺。

【0469】

実施例 9 6

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]スルホニル}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 9 2 (20 mg、0.040 mmol) および過モノ硫酸カリウム (200 mg、0.325 mmol) のメタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (1 mL) および水 (0.5 mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。生成した沈澱を濾過し、固体を水 (5 mL) および酢酸エチル (5 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させて標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.56 (s、1H)、9.27 (s、1H)、8.21 (d、J=8.9、2H)、7.89 (d、J=8.9、2H)、7.71–7.65 (m、2H)、7.61–7.53 (m、2H)、3.64–3.56 (m、2H)、3.12–3.04 (m、2H)、2.53 (s、6H)、2.29 (s、3H)。MS (ESI) m/z 532 (M+H)⁺。

【0470】

実施例 9 7

8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]-6-(キノリン-8-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 9 7 A

4-エチル-2-(メチルチオ)-N-(キノリン-8-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 2 8 B (539 mg、2.72 mmol) のジクロロメタン (5440 μ L) 中溶液に触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (5.27 μ L、0.068 mmol) を加えた。自由流動スラリーを冷却して約 5 °C とした。オキサリクロライド (250 μ L、2.86 mmol) を注射器によって滴下した。反応混合物を 5 から 10 °C で 1 時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに 1 時間攪拌した。そのスラリーに、キノリン-8-アミン (412 mg、2.86 mmol) およびピリジン (495 μ L、6.12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を 125 mL 分液漏斗に投入し、ジクロロメタン 50 mL で希釈し、有機層を水 (40 mL で 1 回)、1 M リン酸水溶液 (40 mL で 1 回) および飽和ブライン水溶液 (40 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0471】

実施例 9 7 B

8-メチル-2-(メチルチオ)-6-(キノリン-8-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例 9 7 A (475 mg、1.464 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (7365 μ L) と

次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(707 mg、5.52 mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に、酢酸エチル80 mLを加え、反応混合物を250 mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液(10重量%、50 mL)および飽和ブライン水溶液(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

【0472】

実施例97C

8-メチル-2-[(2'-メチル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]-6-(キノリン-8-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例88Bに代えて実施例97Bを用い、実施例88Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から50%[2:1メタノール:H₂O]/酢酸エチル、直線勾配)による精製と、次に酢酸エチル/ヘキサン中の再結晶および流量50 mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)

(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIAカラム(30 mm×75 mm)での逆相分取HPLCによる精製によって、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.34(s, 1H)、10.22(s, 1H)、9.17(s, 1H)、8.89(dd、J=4.2、1.7、1H)、8.54(dd、J=8.4、1.6、1H)、8.18(dd、J=8.2、1.3、1H)、7.92-7.86(m、2H)、7.83-7.73(m、3H)、7.65(dd、J=8.3、4.2、1H)、6.90(d、J=8.7、1H)、4.66-4.43(m、2H)、3.61-3.48(m、1H)、3.28-3.20(m、1H)、2.96(d、J=4.5、3H)、2.25(s、3H)、1.43-0.87(m、4H)。MS(ESI) m/z 475 (M+H)⁺。

【0473】

実施例98

6-(2-クロロフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98A

N-(2-クロロフェニル)-4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例28B(539 mg、2.72 mmol)のジクロロメタン(5440 μL)中溶液に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(5.27 μL、0.068 mmol)を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリクロライド(250 μL、2.86 mmol)を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間攪拌し、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。そのスラリーに、アニリン類である2-クロロアニリン(301 mg、2.86 mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125 mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50 mLで希釈し、有機層を水(40 mLで1回)、1 Mリン酸水溶液(40 mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40 mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0474】

実施例98B

6-(2-クロロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例98A(605mg、1.966mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7365μL)と次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(755mg、5.90mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル80mLを加え、反応混合物を250mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液(10重量%、50mL)および飽和ブライン水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

10

【0475】

実施例98C

6-(2-クロロフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98B(70mg、0.220mmol)をジクロロメタン(2203μL)に溶かし、3-クロロ過安息香酸(59.2mg、0.264mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、7-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(65.6mg、0.264mmol)を加えた。反応混合物を45℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)および飽和ブライン水溶液(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、20%から80%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5mLおよび酢酸エチル1mLの混合物に溶かした。塩酸(2Mジエチルエーテル中溶液、約5mL)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR(300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ10.36(s,1H)、9.26(b r s,2H)、9.18(s,1H)、7.89(b r s,1H)、7.75-7.65(m,3H)、7.62-7.51(m,3H)、7.22(d,J=8.5,1H)、4.33-4.24(m,2H)、3.44-3.33(m,2H)、2.98(t,J=6.0,2H)、2.23(s,3H)。MS(ESI)m/z418(M+H)⁺。

20

30

【0476】

実施例99

6-(2-クロロフェニル)-2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル} アミノ)-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

40

実施例88Bに代えて実施例98Bを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から50%[2:1メタノール:H₂O]/酢酸エチル(5%トリエチルアミン含有)、直線勾配)による精製と、次に酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ10.09(b r s,1H)、9.10(s,1H)、7.82-7.66(m,3H)、7.63-7.48(m,4H)、6.96(d,J=9.1,2H)、3.78-3.65(m,2H)、2.69-2.57(m,2H)

50

、2.41 (s、6H)、2.20 (s、3H)、1.96–1.86 (m、2H)、1.65–1.48 (m、2H)。MS (ESI) m/z 489 (M+H)⁺。

【0477】

実施例100

8-メチル-6-(ナフタレン-1-イル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例100A

4-エチル-2-(メチルチオ)-N-(ナフタレン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例28B(539mg、2.72mmol)のジクロロメタン(5440μL)中溶液に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(5.27μL、0.068mmol)を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリルクロライド(250μL、2.86mmol)を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間攪拌し、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。上記で得られたスラリーに、ナフタレン-1-アミン(409mg、2.86mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50mLで希釈した。有機層を水(40mLで1回)、1Mリン酸水溶液(40mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

10

20

【0478】

実施例100B

8-メチル-2-(メチルチオ)-6-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例100A(695mg、2.149mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7365μL)と次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(755mg、5.90mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に、酢酸エチル80mLを加え、反応混合物を250mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液(10重量%、50mL)および飽和ブライン水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc(登録商標)、Redi-Sep(登録商標)カラム、2%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

30

【0479】

実施例100C

8-メチル-6-(ナフタレン-1-イル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98Bに代えて実施例100Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。による精製シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc(登録商標)、Redi-Sep(登録商標)カラム、10%から80%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5mLおよび酢酸エチル1mL中混合物に溶かした。塩酸(2Mジエチルエーテル中溶液、約5mL)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR(300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.37 (s、1H)、9.26 (brs、2H)、9.20 (s、1H)、8.14–8.07 (m、2H)、7.93 (brs、1H)、7.82–7.47 (m、7H)、7.23 (d、J=8.5、1H)、4.33–4.27 (m、2H)、3.43–3.33 (m、2H)、2.99 (t、J=6.1、2H)

40

50

、2.26 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 434 (M+H)⁺。

【0480】

実施例101

2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8-メチル-6-(ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例88Bに代えて実施例100Bを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から50%[2:1メタノール:H₂O] / 酢酸エチル(5%トリエチルアミン含有)、直線勾配)による精製と、次に酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR(300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.09 (br s, 1H)、9.13 (s, 1H)、8.16-8.05 (m, 2H)、7.80 (br s, 2H)、7.73-7.46 (m, 6H)、6.97 (d, J=9.1, 2H)、3.80-3.66 (m, 2H)、2.71-2.59 (m, 2H)、2.42 (s, 6H)、2.23 (s, 3H)、1.97-1.87 (m, 2H)、1.68-1.46 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 505 (M+H)⁺。

【0481】

実施例102

6-(2,5-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例102A

N-(2,5-ジクロロフェニル)-4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例28B(539mg、2.72mmol)のジクロロメタン(5440μL)中溶液に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(5.27μL、0.068mmol)を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリルクロライド(250μL、2.86mmol)を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。得られたスラリーに、2,5-ジクロロアニリン(463mg、2.86mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50mLで希釈し、有機層を水(40mLで1回)、1Mリン酸水溶液(40mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0482】

実施例102B

6-(2,5-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに、実施例102A(575mg、1.68mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7365μL)と次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(755mg、5.90mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル80mLを加え、反応混合物を250mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液(10重量%、50mL)および飽和ブライン水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0483】

実施例102C

6-(2,5-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98Bに代えて実施例102Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、10%から80%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5mLおよび酢酸エチル1mLの混合物に溶かした。塩酸(2Mジエチルエーテル中溶液、約5mL)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から100%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相分取HPLCによってさらに精製して、標題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.39(b r s、1H)、9.18(s、1H)、8.98(b r s、2H)、7.88(b r s、1H)、7.83(d、J=2.5、1H)、7.77-7.59(m、5H)、7.23(d、J=8.5、1H)、4.36-4.25(m、2H)、3.46-3.35(m、2H)、3.02-2.93(m、2H)、2.23(s、3H)。MS(ESI)m/z 452(M+H)⁺。

10

20

【0484】

実施例103

6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例103A

4-エチル-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例28B(539mg、2.72mmol)のジクロロメタン(5440μL)中溶液に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(5.27μL、0.068mmol)を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリルクロライド(250μL、2.86mmol)を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間反応進行させ、冷却浴を外し、混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。得られたスラリーに、2-フルオロ-6-メチルアニリン(357mg、2.86mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50mLで希釈し、有機層を水(40mLで1回)、1Mリン酸水溶液(40mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

30

40

【0485】

実施例103B

6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例103A(585mg、1.916mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7365μL)と次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(736mg、5.75mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル80mLを加え、反応混合物を250mL分液漏斗に投入した。水層を除去し

50

、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液（10重量%、50mL）および飽和ブライン水溶液（50mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、2%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

【0486】

実施例103C

6-（2-フルオロ-6-メチルフェニル）-8-メチル-2-（1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

10

実施例98Bに代えて実施例103Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、10%から80%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5mLおよび酢酸エチル1mLの混合物に溶かした。塩酸（2Mジエチルエーテル中溶液、約5mL）を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR（300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ10.37（s、1H）、9.30（br s、2H）、9.19（s、1H）、7.89（br s、1H）、7.78-7.63（m、2H）、7.52-7.38（m、1H）、7.36-7.17（m、3H）、4.31-4.23（m、2H）、3.44-3.32（m、2H）、3.03-2.92（m、2H）、2.23（s、3H）、2.14（s、3H）。MS（ESI）m/z 416（M+H）⁺。

20

【0487】

実施例104

2-（{4-[4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ）-6-（2-フルオロ-6-メチルフェニル）-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例88Bに代えて実施例103Bを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、2%から50%[2:1メタノール：H₂O]／酢酸エチル（5%トリエチルアミン含有）、直線勾配）による精製と、次に酢酸エチル／ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR（300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ10.10（br s、1H）、9.11（s、1H）、7.76（br s、2H）、7.61（s、1H）、7.50-7.38（m、1H）、7.32-7.21（m、2H）、6.94（d、J=9.1、2H）、3.71-3.61（m、2H）、2.68-2.57（m、2H）、2.22（s、6H）、2.20（d、J=0.6、3H）、2.13（s、3H）、1.90-1.80（m、2H）、1.57-1.38（m、2H）。MS（ESI）m/z 487（M+H）⁺。

30

【0488】

実施例105

8-メチル-6-[2-（1,3-オキサゾール-5-イル）フェニル]-2-（1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例105A

4-エチル-2-（メチルチオ）-N-（2-（オキサゾール-5-イル）フェニル）ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例28B（539mg、2.72mmol）のジクロロメタン（5440μL）中溶液に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド（5.27μL、0.068mmol）を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリクロライド（250μL

40

50

、2.86 mmol)を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間反応進行させ、冷却浴を除去し、混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。得られたスラリーに、2-(オキサゾール-5-イル)アニリン(457 mg、2.86 mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125 mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50 mLで希釈し、有機層を水(40 mLで1回)、1 Mリン酸水溶液(40 mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40 mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0489】

実施例105B

8-メチル-2-(メチルチオ)-6-(2-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに、実施例105A(645 mg、1.895 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7365 μ L)と次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(736 mg、5.75 mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に、酢酸エチル80 mLを加え、反応混合物を250 mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液(10重量%、50 mL)および飽和ブライン水溶液(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

【0490】

実施例105C

8-メチル-6-[2-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98Bに代えて実施例105Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、10%から80%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5 mLおよび酢酸エチル1 mLの混合物に溶かした。塩酸(2 Mジエチルエーテル中溶液、約5 mL)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR(300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.38(s, 1H)、9.33(br s, 2H)、9.15(s, 1H)、8.40(s, 1H)、7.99-7.87(m, 2H)、7.77-7.48(m, 5H)、7.22(d, J=8.5, 1H)、6.85(s, 1H)、4.32-4.24(m, 2H)、3.42-3.31(m, 2H)、3.04-2.93(m, 2H)、2.24(s, 3H)。MS(ESI) m/z 451(M+H)⁺。

【0491】

実施例106

2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル} アミノ)-8-メチル-6-[2-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例88Bに代えて実施例105Bを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から50%[2:1メタノール:H₂O]/酢酸エチル(5%トリエチルアミン含有)、直線勾配)による精製と、次に酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz

、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10. 11 (b r s、1 H)、9. 07 (s、1 H)、8. 40 (s、1 H)、7. 97-7. 89 (m、1 H)、7. 78 (b r s、2 H)、7. 69-7. 46 (m、4 H)、6. 95 (d、 $J=9. 1$ 、2 H)、6. 85 (s、1 H)、3. 71-3. 62 (m、2 H)、2. 69-2. 57 (m、2 H)、2. 24 (s、6 H)、2. 20 (s、3 H)、1. 90-1. 80 (m、2 H)、1. 60-1. 38 (m、2 H)。MS (ESI) m/z 522 ($M+H$)⁺。

【0492】

実施例107

4-クロロ-3-[8-メチル-5-オキソ-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6(5H)-イル]安息香酸メチル

10

実施例107A

4-クロロ-3-(4-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド)安息香酸メチル

実施例28B(539mg、2. 72mmol)のジクロロメタン(5440 μ L)中溶液に、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(5. 27 μ L、0. 068mmol)を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリルクロライド(250 μ L、2. 86mmol)を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間攪拌し、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。得られたスラリーに、3-アミノ-4-クロロ安息香酸メチル(530mg、2. 86mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50mLで希釈し、有機層を水(40mLで1回)、1Mリン酸水溶液(40mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

20

【0493】

実施例107B

4-クロロ-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-5-オキソピリド[4, 3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)安息香酸メチル

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに、実施例107A(827mg、2. 255mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7365 μ L)と次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(736mg、5. 75mmol)を入れた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル80mLを加え、反応混合物を250mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液(10重量%、50mL)および飽和ブライン水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から100%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

30

40

【0494】

実施例107C

4-クロロ-3-[8-メチル-5-オキソ-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6(5H)-イル]安息香酸メチル

実施例98Bに代えて実施例107Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、10%から80%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配)による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0. 5mLおよび酢酸エチル1mLの混合物に溶かした。塩酸(2Mジエチルエーテル、約5

50

mL)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR (300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.38 (s、1H)、9.28 (br s、2H)、9.18 (s、1H)、8.14–8.05 (m、2H)、7.94–7.83 (m、2H)、7.76–7.67 (m、2H)、7.22 (d、J=8.5、1H)、4.33–4.26 (m、2H)、3.89 (s、3H)、3.43–3.33 (m、2H)、3.03–2.94 (m、2H)、2.23 (d、J=0.9、3H)。MS (ESI) m/z 476 (M+H)⁺。

【0495】

実施例108

4-クロロ-3-[2-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェニル} アミノ)-8-メチル-5-オキソピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル]安息香酸メチル

実施例88Bに代えて実施例107Bを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、2%から50% [2:1メタノール:H₂O] / 酢酸エチル (5%トリエチルアミン含有)、直線勾配) による精製と、次に酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.12 (br s、1H)、9.10 (s、1H)、8.12–8.04 (m、2H)、7.87 (d、J=8.3、1H)、7.76 (br s、2H)、7.66 (d、J=0.8、1H)、6.95 (d、J=9.1、2H)、3.89 (s、3H)、3.74–3.62 (m、2H)、2.69–2.57 (m、2H)、2.30–2.12 (m、9H)、1.89–1.79 (m、2H)、1.57–1.38 (m、2H)。MS (ESI) m/z 548 (M+H)⁺。

【0496】

実施例109

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98Bに代えて実施例37Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10%から80%酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5 mLおよび酢酸エチル1 mLの混合物に溶かした。塩酸 (2 Mジエチルエーテル溶液、約5 mL)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.17 (s、1H)、9.38 (br s、2H)、9.20 (s、1H)、8.00 (d、J=4.0、1H)、7.85 (s、1H)、7.72–7.65 (m、3H)、7.59 (dd、J=8.8、7.4、1H)、7.21 (d、J=8.4、1H)、5.53 (d、J=48.4、2H)、4.25 (s、2H)、3.44–3.34 (m、2H)、3.07–2.94 (m、2H)。MS (ESI) m/z 470 (M+H)⁺。

【0497】

実施例110

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98Bに代えて実施例37Bを用い、7-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルに代えて6-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを用い、実施例98Cに記載の方

10

20

30

40

50

法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、10%から80%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によってB o c保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5mLおよび酢酸エチル1mLの混合物に溶かした。塩酸（2Mジエチルエーテル溶液、5mL）を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR（400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ10.17（s、1H）、9.39（br s、2H）、9.21（s、1H）、8.00（d、J=4.0、1H）、7.86（s、1H）、7.72-7.67（m、3H）、7.59（dd、J=8.9、7.4、1H）、7.20（d、J=8.4、1H）、5.52（d、J=48.4、2H）、4.22（s、2H）、3.41-3.33（m、2H）、3.05（t、J=6.3、2H）。MS（ESI）m/z 470（M+H）⁺。

【0498】

実施例111

6-（2，6-ジクロロフェニル）-2-（{4-[4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ）-8-（フルオロメチル）ピリド[4，3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例88Bに代えて実施例37Bを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル（A）および0.1%酢酸アンモニウム水溶液（B）（0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A）の勾配を用いるPhenomenex Luna C8（2）5μm 100Å AXIAカラム（30mm×75mm）での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR（400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ9.85（s、1H）、9.11（s、1H）、7.92（d、J=4.0、1H）、7.71-7.63（m、4H）、7.57（dd、J=8.8、7.4、1H）、6.91（d、J=9.1、2H）、5.48（d、J=48.4、2H）、3.69-3.59（m、2H）、2.75-2.62（m、2H）、2.21（s、6H）、1.87-1.78（m、2H）、1.59-1.43（m、2H）。MS（ESI）m/z 541（M+H）⁺。

【0499】

実施例112

6-（2，6-ジクロロフェニル）-2-（{[2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アミノ}-8-（フルオロメチル）ピリド[4，3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例88Bに代えて実施例37Bを用い、1-（4-アミノフェニル）-N，N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えてN²，N²-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2，5-ジアミンを用い、実施例89に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル（A）および0.1%酢酸アンモニウム水溶液（B）（0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A）の勾配を用いるPhenomenex Luna C8（2）5μm 100Å AXIAカラム（30mm×75mm）での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR（400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ9.97（s、1H）、9.16（s、1H）、7.95（d、J=4.1、1H）、7.74-7.65（m、3H）、7.63-7.49（m、2H）、7.13（d、J=8.1、1H）、5.49（d、J=48.4、2H）、3.12-2.92（m、3H）、2.84-2.70（m、2H）、2.21（s、6H）。MS（ESI）m/z 498（M+H）⁺。

【0500】

実施例 113

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(フルオロメチル)-2-[(2'-メチル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 88B に代えて実施例 37B を用い、1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて 2'-メチル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-アミンを用い、実施例 89 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 9.97 (br s、1H)、9.15 (s、1H)、7.96 (d、J=4.0、1H)、7.72-7.66 (m、2H)、7.64-7.50 (m、3H)、6.68 (d、J=8.6、1H)、5.50 (d、J=48.4、2H)、3.61 (s、2H)、2.99 (s、2H)、2.34 (s、3H)、1.01-0.74 (m、4H)。MS (ESI) m/z 510 (M+H)⁺。

10

【0501】

実施例 114

2-[(4-{[6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)スルファニル]-N-メチルアセトアミド

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンに代えて 2-(4-アミノフェニルチオ)-N-メチルアセトアミドを用い、実施例 78 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 10.04 (s、1H)、9.16 (s、1H)、7.86 (d、J=8.7、2H)、7.71-7.62 (m、2H)、7.58-7.45 (m、2H)、7.37 (d、J=8.7、2H)、3.54 (s、2H)、2.61 (d、J=4.7、3H)、2.24 (s、3H)。MS (ESI) m/z 500 (M+H)⁺。

20

30

【0502】

実施例 115

6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-[(1,1,2-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンに代えて 1,1,2-トリメチルイソインドリン-5-アミンを用い、実施例 78 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 9.90 (br s、1H)、9.14 (s、1H)、7.77 (s、1H)、7.72-7.64 (m、3H)、7.54 (dd、J=8.8、7.5、1H)、7.48 (d、J

40

50

= 1. 1、1 H)、7. 13 (d、J = 8. 2、1 H)、3. 85 (s、2 H)、2. 38 (s、3 H)、2. 23 (s、3 H)、1. 20 (s、6 H)。MS (ESI) m/z 480 (M+H)⁺。

【0503】

実施例 116

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル}アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンに代えてN¹-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼン-1, 4-ジアミンを用い、実施例78に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50 mL/分でアセトニトリル(A)および0. 1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0. 5分10% A、0. 5から7. 0分直線勾配10%から95% A、7. 0から10. 0分95% A、10. 0から12. 0分直線勾配95%から10% A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIAカラム(30 mm×75 mm)での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9. 55 (br s、1 H)、9. 05 (s、1 H)、7. 68-7. 62 (m、2 H)、7. 57-7. 50 (m、4 H)、7. 41 (d、J = 1. 2、1 H)、6. 60 (d、J = 8. 9、2 H)、3. 22-3. 11 (m、1 H)、2. 76-2. 66 (m、2 H)、2. 18 (s、3 H)、2. 12-2. 01 (m、2 H)、1. 93-1. 83 (m、5 H)、1. 52-1. 36 (m、2 H)。MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺。

【0504】

実施例 117

6-(2-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 117A

4-エチル-N-(2-ヒドロキシフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例28B(539 mg、2. 72 mmol)のジクロロメタン(5440 μL)中溶液に触媒量のN, N-ジメチルホルムアミド(5. 27 μL、0. 068 mmol)を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリルクロライド(250 μL、2. 86 mmol)を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。上記で得られたスラリーに、2-アミノフェノール(312 mg、2. 86 mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125 mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50 mLで希釈し、有機層を水(40 mLで1回)、1 Mリン酸水溶液(40 mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40 mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0505】

実施例 117B

6-(2-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例117A(595 mg、2. 039 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(7365 μL)と、次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(789 mg、6. 12 mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル80 mLを加え、反応混合物を250 mL分液漏斗に投入した。水層を除去

し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液（10重量%、50 mL）および飽和ブライン水溶液（50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、2%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

【0506】

実施例117C

6-（2-ヒドロキシフェニル）-8-メチル-2-（1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例98Bに代えて実施例117Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、20%から70%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によってB o c保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5 mLおよび酢酸エチル1 mLの混合物に溶かした。塩酸（2 Mジエチルエーテル溶液、約5 mL）を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、生成物を、流量50 mL／分でアセトニトリル（A）および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液（B）（0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A）の勾配を用いるP h e n o m e n e x L u n a C 8（2）5 μm 100 Å A X I Aカラム（30 mm×75 mm）での逆相分取H P L Cによってさらに精製して、標題化合物をT F A塩として得た。¹H NMR（300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.29（s、1H）、9.91（br s、1H）、9.15（s、1H）、8.99（br s、2H）、7.90（s、1H）、7.72（dd、J = 8.4、1.8、1H）、7.57（d、J = 1.1、1H）、7.34-7.18（m、3H）、7.03（dd、J = 8.2、1.2、1H）、6.92（td、J = 7.6、1.2、1H）、4.30（s、2H）、3.45-3.33（m、2H）、2.97（t、J = 6.1、2H）、2.22（s、3H）。MS（ESI）m/z 400（M+H）⁺。

【0507】

実施例118

6-（2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル）-8-メチル-2-（1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例118A

4-エチル-N-（2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル）-2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例28B（539 mg、2.72 mmol）のジクロロメタン（5440 μL）中溶液に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド（5.27 μL、0.068 mmol）を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリルクロライド（250 μL、2.86 mmol）を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。得られたスラリーに、メチル2-アミノ-3-メチルフェノール（352 mg、2.86 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125 mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50 mLで希釈し、有機層を水（40 mLで1回）、1 Mリン酸水溶液（40 mLで1回）および飽和ブライン水溶液（40 mLで1回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0508】

実施例118B

6-（2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル）-8-メチル-2-（メチルチオ）ピリ

ド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例 118A (385mg、1.269mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (7365μL) と次に N-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム (789mg、6.12mmol) を入れ、反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃ とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル 80mL を加え、反応混合物を 250mL 分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液 (10 重量%、50mL) および飽和ブライン水溶液 (50mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、2% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって標題化合物を得た。

10

【0509】

実施例 118C

6-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

実施例 98B に代えて実施例 118B を用い、実施例 98C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、20% から 70% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって、Boc 保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン 0.5mL および酢酸エチル 1mL の混合物に溶かした。塩酸 (2M ジエチルエーテル溶液、約 5mL) を加え、反応混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、生成物を、流量 50mL/分 でアセトニトリル (A) および 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5μm 100Å AXIA カラム (30mm×75mm) での逆相分取 HPLC によってさらに精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.29 (s, 1H)、9.78 (br s, 1H)、9.17 (s, 1H)、8.99 (br s, 2H)、7.90 (br s, 1H)、7.79-7.66 (m, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.27-7.07 (m, 2H)、6.91-6.74 (m, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.47-3.33 (m, 2H)、2.97 (t, J=6.1, 2H)、2.22 (s, 3H)、2.02 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺。

20

30

【0510】

実施例 119

8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-6-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -オン

40

実施例 119A

4-エチル-2-(メチルチオ)-N-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 28B (539mg、2.72mmol) のジクロロメタン (5440μL) 中溶液に触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (5.27μL、0.068mmol) を加えた。自由流動スラリーを冷却して約 5℃ とした。オキサリルクロライド (250μL、2.86mmol) を注射器によって滴下した。反応混合物を 5 から 10℃ で 1 時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに 1 時間攪拌した。得られたスラリーに、1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-アミン (358mg、2.86mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を 12

50

5 mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50 mLで希釈し、有機層を水(40 mLで1回)、1 Mリン酸水溶液(40 mLで1回)および飽和ブライン水溶液(40 mLで1回)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0511】

実施例119B

8-メチル-2-(メチルチオ)-6-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例119A(535 mg、1.929 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(7365 μ L)と次にN-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム(741 mg、5.79 mmol)を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル80 mLを加え、反応混合物を250 mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液(10重量%、50 mL)、飽和ブライン水溶液(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

【0512】

実施例119C

8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-6-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例98Bに代えて実施例119Bを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、20%から70%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配)による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5 mLおよび酢酸エチル1 mLの混合物に溶かした。塩酸(2 Mジエチルエーテル中溶液、約5 mL)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR(300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.31(s, 1H)、9.33(br s, 2H)、9.17(s, 1H)、7.88(s, 1H)、7.78-7.66(m, 1H)、7.58(d, J=1.1, 1H)、7.21(d, J=8.5, 1H)、4.27(s, 2H)、3.72(s, 3H)、3.45-3.33(m, 2H)、2.97(t, J=6.1, 2H)、2.21(s, 3H)、2.07(s, 3H)、1.97(s, 3H)。MS(E SI)m/z 416(M+H)⁺。

【0513】

実施例120

2-[(4-{[6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)スルホニル]-N-メチルアセトアミド

実施例114(50 mg、0.100 mmol)および過モノ硫酸カリウム(307 mg、0.500 mmol)のメタノール(1 mL)、テトラヒドロフラン(1 mL)および水(0.5 mL)中混合物を室温で1時間攪拌した。濃縮後、残留物を、流量50 mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIAカラム(30 mm $\times$ 75 mm)での逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR

(400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.51 (s, 1H)、9.26 (s, 1H)、8.16 (d, $J=8.9$, 2H)、7.83 (d, $J=8.9$, 2H)、7.77 (br s, 1H)、7.72–7.65 (m, 2H)、7.61–7.51 (m, 2H)、4.14 (s, 2H)、2.59 (d, $J=4.7$, 3H)、2.29 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 532 (M+H)⁺。

【0514】

実施例 121

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 98B に代えて実施例 28D を用い、7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルに代えて 5-アミノ-1, 1-ジメチルイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例 98C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、3% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって Boc 保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン 0.5 mL および酢酸エチル 1 mL の混合物に溶かした。塩酸 (2 M ジエチルエーテル溶液、約 5 mL) を加え、反応混合物を 50℃ で 3 時間撹拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物を HCl 塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.17 (s, 1H)、9.73 (br s, 2H)、9.19 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.92–7.82 (m, 1H)、7.73–7.63 (m, 2H)、7.58–7.48 (m, 2H)、7.32 (d, $J=8.4$, 1H)、4.53 (s, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.66 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 466 (M+H)⁺。

【0515】

実施例 122

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンに代えて 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリンを用い、実施例 78 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相 HPLC によって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド- d_6) δ 9.81 (s, 1H)、9.12 (s, 1H)、7.76 (d, $J=9.0$, 2H)、7.69–7.63 (m, 2H)、7.54 (dd, $J=8.8$, 7.4, 1H)、7.46 (d, $J=1.1$, 1H)、6.93 (d, $J=9.0$, 2H)、4.32–4.22 (m, 1H)、2.68–2.56 (m, 2H)、2.23–2.17 (m, 8H)、1.96–1.86 (m, 2H)、1.72–1.59 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 510 (M+H)⁺。

【0516】

実施例 123

6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 123A

N-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-エチル-2-(メチル

10

20

30

40

50

チオ) ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 28B (539 mg、2.72 mmol) のジクロロメタン (5440 μ L) 中溶液に触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (5.27 μ L、0.068 mmol) を加えた。自由流動スラリーを冷却して約 5℃ とした。オキサリルクロライド (250 μ L、2.86 mmol) を注射器によって滴下した。反応混合物を 5 から 10℃ で 1 時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに 1 時間攪拌した。得られたスラリーに、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン (317 mg、2.86 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を 125 mL 分液漏斗に投入し、ジクロロメタン 50 mL で希釈し、有機層を水 (40 mL で 1 回)、1 M リン酸水溶液 (40 mL で 1 回) および飽和ブライン水溶液 (40 mL で 1 回) で洗

10

【0517】

実施例 123B

6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5(6H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例 123A (392 mg、1.345 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (7365 μ L) と次に N-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム (662 mg、5.17 mmol) を入れ、反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃ とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル 80 mL を加え、反応混合物を 250 mL 分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液 (10 重量%、50 mL) および飽和ブライン水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isc o (登録商標)、Red i-Sep (登録商標) カラム、2% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって標題化合物を得た。

20

【0518】

実施例 123C

6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 98B に代えて実施例 119B を用い、実施例 98C に記載の方法と同様にして標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isc o (登録商標)、Red i-Sep (登録商標) カラム、0% から 20% [2:1 CH₃OH:H₂O] / 酢酸エチル、直線勾配) による精製によって、Boc 保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン 0.5 mL および酢酸エチル 1 mL の混合物に溶かした。塩酸 (2 M ジエチルエーテル溶液、約 5 mL) を加え、反応混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物を HCl 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.31 (s, 1H)、9.37 (br s、2H)、9.17 (s, 1H)、7.89 (br s、1H)、7.71 (d、J=8.4、1H)、7.61 (s、1H)、7.21 (d、J=8.5、1H)、4.27 (s、2H)、3.43-3.30 (m、2H)、2.97 (t、J=6.0、2H)、2.22 (d、J=0.5、3H)、2.05 (s、6H)。MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺。

30

40

【0519】

実施例 124

6-(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)-8-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-5(6H)-オン

50

実施例 1 2 4 A

N-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-4-エチル-2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 2 8 B（539 mg、2.72 mmol）のジクロロメタン（5440 μ L）中溶液に触媒量の N，N-ジメチルホルムアミド（5.27 μ L、0.068 mmol）を加えた。自由流動スラリーを冷却して約 5℃とした。オキサリクロライド（250 μ L、2.86 mmol）を注射器によって滴下した。反応混合物を 5 から 10℃で 1 時間攪拌し、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに 1 時間攪拌した。上記から得られたスラリーに、3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン（320 mg、2.86 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を 125 mL 分液漏斗に投入し、ジクロロメタン 50 mL で希釈し、有機層を水（40 mL で 1 回）、1 M リン酸水溶液（40 mL で 1 回）および飽和ブライン水溶液（40 mL で 1 回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

10

【0520】

実施例 1 2 4 B

6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-8-メチル-2-（メチルチオ）ピリド [4，3-d] ピリミジン-5（6H）-オン

攪拌バーおよびセブタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例 1 2 4 A（504 mg、1.724 mmol）および N，N-ジメチルホルムアミド（7365 μ L）と次に N-（クロロメチレン）-N-メチルメタンアミニウム（662 mg、5.17 mmol）を入れ、反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル 80 mL を加え、反応混合物を 250 mL 分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液（10 重量%、50 mL）および飽和ブライン水溶液（50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isco（登録商標）、Redi-Sep（登録商標）カラム、2% から 100% 酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

20

【0521】

実施例 1 2 4 C

6-（3，5-ジメチル-1，2-オキサゾール-4-イル）-8-メチル-2-（1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）ピリド [4，3-d] ピリミジン-5（6H）-オン

実施例 9 8 B に代えて実施例 1 2 4 B を用い、実施例 9 8 C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isco（登録商標）、Redi-Sep（登録商標）カラム、20% から 100% 酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって、Boc 保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン 0.5 mL および酢酸エチル 1 mL の混合物に溶かした。塩酸（2 M ジエチルエーテル、約 5 mL）を加え、反応混合物を 50℃で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を HCl 塩として得た。¹H NMR（300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.38（s、1H）、9.31（br s、2H）、9.18（s、1H）、7.87（s、1H）、7.76-7.63（m、2H）、7.21（d、J=8.5、1H）、4.27（s、2H）、3.47-3.31（m、2H）、3.05-2.92（m、2H）、2.33（s、3H）、2.22（s、3H）、2.12（s、3H）。MS（ESI）m/z 403（M+H）⁺。

40

【0522】

実施例 1 2 5

6-（2，6-ジクロロフェニル）-8-メチル-2-（{4-[(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]フェニル}アミノ）ピリド [4，3-d] ピリミジン-5（6

50

H) -オン

実施例 28D (70 mg、0.199 mmol) をジクロロエタン (1987 μ L) に溶かし、3-クロロ過安息香酸 (53.4 mg、0.238 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、トリフルオロ酢酸 (30.6 μ L、0.397 mmol) および N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル) ベンゼン-1,4-ジアミン (45.6 mg、0.238 mmol) を加え、反応混合物を濃縮した。アセトニトリル 1.5 mL を加えた後、反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) および飽和ブライン水溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、2% から 50% [2:1 メタノール:H₂O] / 酢酸エチル (5% トリエチルアミン含有)、直線勾配) による精製と、次に酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.00 (brs, 1H)、9.06 (s, 1H)、7.78-7.47 (m, 6H)、6.55 (d, J=8.9, 2H)、5.54 (d, J=7.1, 1H)、3.95-3.76 (m, 1H)、2.81-2.68 (m, 1H)、2.64-2.53 (m, 1H)、2.45-2.29 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.22-2.10 (m, 4H)、1.65-1.43 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺。

10

【0523】

20

実施例 126

6-(2,6-ジメチルフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例 98B に代えて実施例 88B を用い、実施例 98C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、3% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって、Boc 保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン 0.5 mL および酢酸エチル 1 mL の混合物に溶かした。塩酸 (2 M ジエチルエーテル溶液、約 5 mL) を加え、反応混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を 2HCl 塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.95 (s, 1H)、9.50 (brs, 2H)、9.18 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.73 (dd, J=8.4, 2.1, 1H)、7.41 (d, J=1.1, 1H)、7.31-7.14 (m, 4H)、4.24 (s, 2H)、3.38-3.32 (m, 2H)、3.01 (t, J=6.3, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.05 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺。

30

【0524】

実施例 127

6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-8-メチル-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

40

実施例 98B に代えて実施例 90B を用い、実施例 98C に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、3% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって Boc 保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン 0.5 mL および酢酸エチル 1 mL の混合物に溶かした。塩酸 (2 M ジエチルエーテル溶液、約 5 mL) を加え、反応混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を 2HCl 塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.99 (s, 1H)、9.47 (brs, 2H)、9.17 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.72 (dd, J=8.3, 2.0, 1H)、7.51-7.35 (m, 4H)、7.19 (d, J=8.4, 1H)、4.24 (s, 2

50

H)、3.40-3.33 (m、2H)、3.01 (t、J=6.3、2H)、2.24 (s、3H)、2.13 (s、3H)。MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

【0525】

実施例128

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-(1-ヒドロキシエチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

実施例27(48mg、0.094mmol)をテトラヒドロフラン(1.5mL)に溶かし、反応混合物を冷却して0℃とした。次に、メチルマグネシウムブロミド(94μL、0.188mmol)を加え、反応混合物を0℃で10分間攪拌してから濃縮した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、3%から15%エチルメタノール/ジクロロメタン、直線勾配)によって直接精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆)δ9.77(s、1H)、9.11(s、1H)、7.72-7.62(m、J=8.6、4H)、7.59-7.50(m、1H)、7.38(s、1H)、6.94(d、J=9.1、2H)、5.21-5.10(m、1H)、4.88(b r s、1H)、3.26-3.19(m、4H)、2.79-2.71(m、4H)、2.44(s、3H)、1.47(d、J=6.3、3H)。MS (ESI) m/z 525 (M+H)⁺。

【0526】

実施例129

5-{[6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-5-オキソ-5, 6-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1, 4-ジアミンに代えて5-アミノ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)安息香酸メチルを用い、実施例125に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Isc o(登録商標)、Red i-Sep(登録商標)カラム、2%から15%エチルメタノール/ジクロロメタン、直線勾配)による精製によって標題化合物を得た。

¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆)δ10.03(s、1H)、9.15(s、1H)、8.37(d、J=2.4、1H)、7.86(dd、J=8.8、2.7、1H)、7.71-7.63(m、2H)、7.59-7.47(m、2H)、7.15(d、J=8.8、1H)、3.83(s、3H)、3.12-3.02(m、4H)、2.74-2.63(m、4H)、2.41(s、3H)、2.24(s、3H)。MS (ESI) m/z 553 (M+H)⁺。

【0527】

実施例130

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1, 4-ジアミンに代えてN¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ベンゼン-1, 4-ジアミンを用い、実施例125に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相分取HPLCによる精製によって、標題化合物を2TFA塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆)δ9.65(s、1H)、9.08(s、1H)、7.70-7.60(m、4H)、7.54(dd、J=8.7、7.5、1H

)、7.44 (d、J=1.1、1H)、6.68 (d、J=8.7、2H)、3.46-3.40 (m、2H)、3.28 (t、J=6.3、2H)、2.86 (s、6H)、2.19 (s、3H)。MS (ESI) m/z 483 (M+H)⁺。

【0528】

実施例131

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンに代えて4-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アニリンを用い、実施例125に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相HPLCによって精製することで標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆)δ9.74(s、1H)、9.10(s、1H)、7.71(d、J=9.0、2H)、7.68-7.63(m、2H)、7.54(dd、J=8.7、7.5、1H)、7.45(d、J=1.1、1H)、6.92(d、J=9.1、2H)、3.17-3.11(m、2H)、2.72-2.66(m、2H)、2.59-2.55(m、4H)、2.50-2.40(m、10H)、2.21(s、3H)、1.79-1.67(m、2H)。MS (ESI) m/z 566 (M+H)⁺。

【0529】

実施例132

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンに代えてN¹-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)ベンゼン-1,4-ジアミン(1:1混合物シス:トランス)を用い、実施例125に記載の方法と同様にして標題化合物を製造した。流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相分取HPLCによる精製によって、標題化合物(先に溶出する異性体)を2TFA塩として得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆)δ9.68(s、1H)、9.09(s、1H)、7.72-7.49(m、5H)、7.44(s、1H)、6.73(d、J=8.8、2H)、3.34-3.11(m、2H)、2.77(s、6H)、2.20(s、3H)、2.17-2.01(m、4H)、1.68-1.51(m、2H)、1.37-1.22(m、2H)。MS (ESI) m/z 537 (M+H)⁺。

【0530】

実施例133

6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{[シス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンに代えてN¹-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)ベンゼン-1,4-ジアミン(1:1混合物シス:トランス)を用い、実施例125に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造

した。流量 50 mL/分でアセトニトリル (A) および 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXI A カラム (30 mm $\times$ 75 mm) での逆相分取 HPLC による精製によって、標題化合物 (後で溶出する異性体) を 2 TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 9.62 (br s、1H)、9.07 (s、1H)、7.69–7.50 (m、5H)、7.43 (s、1H)、6.70 (d、J = 8.8、2H)、3.64–3.54 (m、1H)、3.26–3.13 (m、1H)、2.77 (s、6H)、2.19 (s、3H)、2.01–1.90 (m、2H)、1.85–1.75 (m、4H)、1.69–1.55 (m、2H)。MS (ESI) *m/z* 537 (M+H)⁺。

10

【0531】

実施例 134

7-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド[4,3-*e*][1,2,4]トリアジン-8 (7H)-オン

実施例 134A

2-アセトキシ-2-クロロ-3-オキソペンタン酸エチル

3-オキソペンタン酸エチル (10.1 g、70.1 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに塩化スルフリル (6.55 mL、81 mmol) をゆっくり加えた。室温で 4 時間攪拌後、溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し (100 mL で 2 回)、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過後、濾液を濃縮して 2-クロロ-3-オキソペンタン酸エチルを得て、それを精製せずに次の反応で用いた。氷酢酸 (50 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (250 mL) 中溶液を氷冷下に攪拌しながら、それにトリエチルアミン (50 mL) をゆっくり加えた。昇温させて室温とした後、2-クロロ-3-オキソペンタン酸エチル (12.5 g、70.0 mmol) を加え、溶液を室温で 20 時間攪拌状態に放置した。溶液を水 (200 mL) に投入し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、2-アセトキシ-3-オキソペンタン酸エチルを得た。2-アセトキシ-3-オキソペンタン酸エチル (7.7 g、38.1 mmol) のジクロロメタン (95 mL) 中溶液を氷冷攪拌しながら、それに塩化スルフリル (3.56 mL、43.8 mmol) をゆっくり加えた。冷却浴を外し、混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を分液漏斗に投入し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し (150 mL で 2 回)、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。生成物を、精製せずに次の段階で用いた。

20

30

【0532】

実施例 134B

5-エチル-3-(メチルチオ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸エチル

実施例 134A (2.93 g、12.38 mmol) および重炭酸ナトリウム (2.080 g、24.76 mmol) のエタノール (141 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに (E)-メチルカルバモヒドラゾノチオアート・HI 塩 (3.9 g、16.73 mmol) を加えた。反応混合物を還流下に 4 時間攪拌した。反応混合物を分液漏斗に投入し、水 (250 mL) および酢酸エチル (200 mL) を加えた。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) および飽和ブライン水溶液 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、3% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって標題化合物を得た。

40

【0533】

実施例 134C

50

5-エチル-3-(メチルチオ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボン酸

実施例 134B (1.74 g、7.66 mmol) のテトラヒドロフラン (15.31 mL) 中溶液を攪拌しながら、それにメタノール約 5 mL とともに水酸化リチウム (15.31 mL、15.31 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸水溶液 (20 mL) で酸性とした。反応混合物を分液漏斗に投入し、酢酸エチル (80 mL) を加えた。水層を除去し、有機層を飽和ブライン水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン混合物中の再結晶によって標題化合物を得た。

【0534】

実施例 134D

10

N-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-エチル-3-(メチルチオ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド

実施例 134C (0.830 g、4.17 mmol) のジクロロメタン (8.33 mL) 中溶液に触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (8.06 μ L、0.104 mmol) を加え、自由流動スラリーを冷却して約 5 °C とした。オキサリルクロライド (0.383 mL、4.37 mmol) を注射器によって滴下した。反応混合物を 5 から 10 °C で 1 時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに 1 時間攪拌した。得られたスラリーに、アニリン化合物である 2, 6-ジクロロアニリン (0.709 g、4.37 mmol) およびピリジン (0.758 mL、9.37 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を 125 mL 分液漏斗に投入し、ジクロロメタン 50 mL で希釈した。有機層を水 (40 mL で 1 回)、1 M リン酸水溶液 (40 mL で 1 回) および飽和ブライン水溶液 (40 mL で 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) によって精製して、標題化合物を得た。

20

【0535】

実施例 134E

7-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-メチル-3-(メチルチオ)ピリド [4, 3-e] [1, 2, 4] トリアジン-8(7H)-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例 134D (430 mg、1.253 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (5011 μ L) と、次に N-(クロロメチレン)-N-メチルメタンアミニウム (481 mg、3.76 mmol) を入れた。反応混合物を環境温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0 °C とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル 80 mL を加え、反応混合物を 250 mL 分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液 (10 重量%、50 mL) および飽和ブライン水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Isco (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、10% から 60% 酢酸エチル/ヘキサン、直線勾配) による精製によって標題化合物を得た。

30

40

【0536】

実施例 134F

7-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-メチル-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリド [4, 3-e] [1, 2, 4] トリアジン-8(7H)-オン

実施例 134E (55 mg、0.156 mmol) をジクロロエタン (1557 μ L) に溶かし、3-クロロ過安息香酸 (41.9 mg、0.187 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 30 分間攪拌してから、7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (46.4 mg、0.264 mmol) を加え、反応混合物を 45 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希

50

釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）および飽和ブライン水溶液（20 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、20%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって、Boc保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5 mLおよび酢酸エチル1 mLの混合物に溶かした。塩酸（2 Mジエチルエーテル溶液、約5 mL）を加え、混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をHCl塩として得た。¹H NMR（300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.23（br s、1H）、9.15（br s、2H）、7.85-7.70（m、5H）、7.62（dd、J=8.9、7.4、1H）、7.27（d、J=8.5、1H）、4.31（s、2H）、3.48-3.36（m、2H）、3.08-2.95（m、2H）、2.22（s、3H）。MS（ESI）m/z 453（M+H）⁺。

10

【0537】

実施例135

7-（2，6-ジクロロフェニル）-5-メチル-3-〔（2'-メチル-2'，3'-ジヒドロ-1'H-スピロ〔シクロプロパン-1，4'-イソキノリン〕-7'-イル）アミノ〕ピリド〔4，3-e〕〔1，2，4〕トリアジン-8（7H）-オン

実施例134E（55 mg、0.156 mmol）をジクロロメタン（1557 μL）に溶かし、3-クロロ過安息香酸（41.9 mg、0.187 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、2'-メチル-2'，3'-ジヒドロ-1'H-スピロ〔シクロプロパン-1，4'-イソキノリン〕-7'-アミン（35.2 mg、0.187 mmol）およびTFA（24 μL、0.311 mmol）を加えた。反応混合物を濃縮し、アセトニトリル1 mLを加え、反応混合物を90℃で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（30 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）および飽和ブライン水溶液（20 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（Isc o（登録商標）、Red i-Sep（登録商標）カラム、2%から50%〔2：1メタノール：H₂O〕／酢酸エチル（2%トリエチルアミン含有）、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.10（s、1H）、7.84-7.72（m、3H）、7.70-7.54（m、3H）、6.75（d、J=8.3、1H）、3.60（s、2H）、2.45（s、2H）、2.33（s、3H）、2.21（s、3H）、0.97-0.81（m、4H）。MS（ESI）m/z 493（M+H）⁺。

20

30

【0538】

実施例136

6-（2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル）-2-〔（1，1-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル）アミノ〕-8-メチルピリド〔4，3-d〕ピリミジン-5（6H）-オン

実施例136A

N-（2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル）-4-エチル-2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボキサミド

40

実施例28B（830 mg、4.19 mmol）のジクロロメタン（8370 μL）中溶液に触媒量のN，N-ジメチルホルムアミド（8.1 μL、0.105 mmol）を加えた。自由流動スラリーを冷却して約5℃とした。オキサリルクロライド（385 μL、4.40 mmol）を注射器によって滴下した。反応混合物を5から10℃で1時間反応進行させ、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度でさらに1時間攪拌した。得られたスラリーに、メチル2-アミノ-3-メチルフェノール（631 mg、4.40 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を125 mL分液漏斗に投入し、ジクロロメタン50 mLで希釈し、有機層を水（40 mLで1回）、1 Mリン酸水溶液（40 mLで1回）および飽和ブライン水溶液（40 mLで1回）で洗浄し、硫酸

50

マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、10%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）によって精製し、次に酢酸エチル／ヘキサン混合物中で再結晶して、標題化合物を得た。

【0539】

実施例136B

6-（2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル）-8-メチル-2-（メチルチオ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

攪拌バーおよびセプタムを取り付けたシンチレーションバイアルに実施例136A（590mg、1.822mmol）およびN, N-ジメチルホルムアミド（7288μL）と、次にN-（クロロメチレン）-N-メチルメタンアミニウム（700mg、5.47mmol）を入れ、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を注意深く加えることで反応停止した。反応混合物に酢酸エチル80mLを加え、反応混合物を250mL分液漏斗に投入した。水層を除去し、有機層を希重炭酸ナトリウム水溶液（10重量%、50mL）および飽和ブライン水溶液（50mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、30%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によって標題化合物を得た。

【0540】

実施例136C

6-（2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル）-2-〔（1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル）アミノ〕-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例98Bに代えて実施例136Bを用い、7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸t e r t -ブチルに代えて5-アミノ-1, 1-ジメチルイソインドリン-2-カルボン酸t e r t -ブチルを用い、実施例98Cに記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（I s c o（登録商標）、R e d i - S e p（登録商標）カラム、20%から100%酢酸エチル／ヘキサン、直線勾配）による精製によってB o c保護中間体を得た。生成物をジクロロメタン0.5mLおよび酢酸エチル1mLの混合物に溶かした。塩酸（2Mジエチルエーテル溶液、約5mL）を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物をH C l塩として得た。¹H NMR（300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ10.45（b r s、2H）、9.52（b r s、2H）、9.18（s、1H）、8.03-7.86（m、2H）、7.55（s、1H）、7.41-7.27（m、2H）、7.13-6.93（m、2H）、4.60-4.52（m、2H）、2.23（d、J=1.0、3H）、1.63（s、6H）。M S（E S I）m/z 448（M+H）⁺。

【0541】

実施例137

6-（2, 6-ジクロロフェニル）-8-メチル-2-〔〔2-（1-メチルペリジン-4-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル〕アミノ〕ピリド[4, 3-d]ピリミジン-5（6H）-オン

実施例28D（70mg、0.199mmol）をジクロロエタン（1987μL）に溶かし、3-クロロ過安息香酸（53.4mg、0.238mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、トリフルオロ酢酸（30.6μL、0.397mmol）および1-（5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）-N, N-ジメチルペリジン-4-アミン（55.2mg、0.238mmol）を加え、反応混合物を濃縮した。アセトニトリル1.5mLを加えた後、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（30mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶

液 (20 mL) および飽和ブライン水溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって (Iscor (登録商標)、Redi-Sep (登録商標) カラム、2% から 50% [2:1 メタノール:H₂O] / 酢酸エチル (5% トリエチルアミン含有)、直線勾配) と、次に流量 50 mL/分 でアセトニトリル (A) および 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA カラム (30 mm × 7.5 mm) での逆相分取 HPLC による精製によって、標題化合物を 2 TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.03 (br s, 1H)、10.57 (s, 1H)、9.63 (br s, 1H)、9.22 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.87 (d, J = 8.1, 1H)、7.78–7.67 (m, 3H)、7.60 (dd, J = 8.9, 7.4, 1H)、7.41 (d, J = 8.4, 1H)、4.97–4.49 (m, 4H)、3.10–2.92 (m, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.45–2.31 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.98–1.75 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 535 (M+H)⁺。

10

【0542】

実施例 138

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

20

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1, 4-ジアミンに代えて 4-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)アニリンを用い、実施例 125 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分 でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA カラム (30 mm × 7.5 mm) での逆相 HPLC によって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.85 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)、7.72 (d, J = 8.8, 2H)、7.69–7.65 (m, 2H)、7.55 (dd, J = 8.7, 7.7, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.91 (d, J = 9.1, 2H)、3.13–3.06 (m, 4H)、2.59–2.53 (m, 4H)、2.50–2.38 (m, 4H)、2.21 (s, 3H)、2.19 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 552 (M+H)⁺。

30

【0543】

実施例 139

2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-6-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-メチルピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

40

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1, 4-ジアミンに代えて 4-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アニリンを用い、実施例 28D に代えて実施例 88B を用い、実施例 125 に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量 50 mL/分 でアセトニトリル (A) および 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液 (B) (0 から 0.5 分 10% A、0.5 から 7.0 分 直線勾配 10% から 95% A、7.0 から 10.0 分 95% A、10.0 から 12.0 分 直線勾配 95% から 10% A) の勾配を用いる Phenomenex Luna C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA カラム (30 mm × 7.5 mm) での逆相 HPLC によって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.65 (s, 1H)、9.12 (s, 1H)、7.73 (d, J = 9.0, 2

50

H)、7.35 (d、J=1.1、1H)、7.29-7.15 (m、3H)、6.91 (d、J=9.1、2H)、3.14-3.09 (m、4H)、2.55-2.50 (m、5H)、2.39-2.33 (m、2H)、2.28-2.24 (m、2H)、2.22 (d、J=1.0、3H)、2.14 (s、6H)、2.05 (s、6H)、1.64-1.51 (m、2H)。MS (ESI) m/z 526 (M+H)⁺。

【0544】

実施例140

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]-8-(フルオロメチル)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1, 4-ジアミンに代えて4-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アニリンを用い、実施例28Dに代えて実施例37Bを用い、実施例125に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。残留物を、流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%酢酸アンモニウム水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相HPLCによって精製することで、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.87 (s、1H)、9.13 (s、1H)、7.93 (d、J=4.0、1H)、7.74-7.65 (m、4H)、7.58 (dd、J=8.9、7.4、1H)、6.95-6.86 (m、2H)、5.49 (d、J=48.4、2H)、3.16-3.11 (m、4H)、2.55-2.50 (m、4H)、2.40-2.33 (m、2H)、2.29-2.23 (m、2H)、2.14 (s、6H)、1.63-1.53 (m、2H)。MS (ESI) m/z 584 (M+H)⁺。

【0545】

実施例141

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-({2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}アミノ)-8-メチルピリド [4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

1-(5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンに代えて2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)インドリン-5-アミンを用い、実施例137に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Iscro(登録商標)、Redi-Sep(登録商標)カラム、2%から50%[2:1メタノール:H₂O]/酢酸エチル(5%トリエチルアミン含有)、直線勾配)と、次に流量50mL/分でアセトニトリル(A)および0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)(0から0.5分10%A、0.5から7.0分直線勾配10%から95%A、7.0から10.0分95%A、10.0から12.0分直線勾配95%から10%A)の勾配を用いるPhenomenex Luna C8(2) 5μm 100Å AXIAカラム(30mm×75mm)での逆相分取HPLCによる精製によって、標題化合物を2TFA塩として得た。¹H NMR(300MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.49 (s、1H)、9.20 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.80 (d、J=8.4、1H)、7.77-7.72 (m、2H)、7.69 (d、J=1.2、1H)、7.59 (dd、J=8.9、7.3、1H)、7.36 (d、J=8.2、1H)、4.57-4.24 (m、4H)、3.60-3.28 (m、4H)、2.85 (s、6H)、2.23 (d、J=1.1、3H)。MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺。

【0546】

実施例142

Weelアッセイ:

競合的Wee1阻害薬による急速可逆性オレゴン・グリーン標識ATP競合キナーゼプロブ（N-（2-（2-（2-（4-（4-（5-クロロ-4-（2-（1-ヒドロキシシクロブチル）チアゾール-5-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）エトキシ）エチル）-2',7'-ジフルオロ-3',6'-ジヒドロキシ-3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,9'-キサテン]-5-カルボキサミド）の置換をモニタリングする時間分解蛍光平衡結合アッセイを用いて、Wee1キナーゼのアッセイを行った。GST標識Wee1キナーゼ（Carnabio #05-177、最終濃度2nM）を、最終容量18μLのキナーゼ緩衝液（20mM HEPES、pH7.5、10mM MgCl₂、100μM Na₃VO₄、0.0075% Triton X-100、1mM DTT、2% DMSO）中で蛍光プロブ（最終濃度300nM、K_d=137nM）およびテルビウム標識抗GST抗体（最終濃度1nM、Invitrogen #PV3551）、次に阻害薬（0.003から10μモル）と混合し、インキュベート（1時間）して平衡状態とし、Envisionプレート読取装置（Perkin Elmer；ex=337nm、em=495/520nm）を用いて時間分割蛍光を測定した。

【0547】

表1には、例示的化合物の酵素結合データ（K_i）を示してある。

【0548】

【表1】

実施例	Wee-1 結合 (K _i nM)	実施例	Wee-1 結合 (K _i nM)	実施例	Wee-1 結合 (K _i nM)
1	0.071	17	>3	33	0.48
2	0.011	18	1.7	34	<0.001
3	0.14	19	>3	35	<0.001
4	0.125	20	0.5	36	<0.001
5	0.018	21	0.003	37	<0.001
6	0.002	22	0.002	38	<0.001
7	0.9	23	0.003	39	0.12
8	0.042	24	<0.001	40	0.19
9	0.15	25	0.001	41	0.11
10	0.094	26	<0.001	42	0.058
11	0.11	27	<0.001	43	0.021
12	0.92	28	<0.001	44	0.016
13	0.084	29	<0.001	45	0.002
14	0.32	30	<0.001	46	0.048
15	1.3	31	<0.001	47	0.008
16	0.91	32	<0.001	48	0.004

【0549】

【表 2】

実施例	We e - 1 結合 (K _i nM)	実施例	We e - 1 結合 (K _i nM)	実施例	We e - 1 結合 (K _i nM)
49	0.3	81	0.4	113	0.4
50	0.5	82	0.1	114	0.8
51	0.4	83	0.2	115	0.2
52	1.8	84	0.328	116	0.1
53	0.3	85	0.265	117	2.0
54	0.4	86	0.305	118	0.6
55	0.6	87	0.254	119	1.6
56	0.5	88	0.544	120	0.3
57	0.1	89	0.897	121	0.1
58	0.1	90	0.193	122	0.4
59	0.1	91	0.22	123	1.3
60	0.5	92	0.378	124	1.6
61	0.3	93	0.358	125	0.3
62	0.3	94	0.568	126	0.4
63	0.9	95	0.38	127	0.3
64	0.5	96	1.8	128	2.0
65	127	97	28.2	129	0.2
66	0.9	98	0.5	130	0.3
67	0.8	99	0.9	131	0.2
68	0.9	100	4.3	132	0.4
69	2.4	101	2.8	133	0.5
70	1.6	102	17.8	134	6.5
71	1.2	103	0.9	135	5.7
72	5.1	104	0.9	136	0.2
73	1.5	105	122	137	0.4
74	0.6	106	115	138	0.2
75	0.8	107	321	139	2.1
76	0.5	108	242	140	0.2
77	0.3	109	0.3	141	1.0
78	0.2	110	0.4		
79	0.4	111	0.2		
80	0.5	112	0.4		

【0550】

本明細書で引用した刊行物および特許出願はいずれも、あたかも各個々の刊行物または特許出願が参照によって組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、

10

20

30

40

50

参照によって本明細書に組み込まれる。前記の発明について、理解を深めることを目的として、図示および実施例によってある程度詳細に説明したが、当業界で通常の知識を有する者であれば、本発明の記載を考慮することで、添付の特許請求の範囲の精神または範囲を逸脱しない限りにおいて、ある種の変更および修正を行うことが可能であることは容易に理解できよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/027265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/52 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KH S SHIKHALIEV ET AL: "Annulation of a pyridine ring with vicinal ethoxycarbonyl(methyl)pyrimidines", RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 58, no. 9, 20 August 2010 (2010-08-20), pages 1996-1999, XP019829715, ISSN: 1573-9171 compound 5d ----- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2013

Date of mailing of the international search report

17/04/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/027265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 25 June 2008 (2008-06-25), XP002694820, retrieved from STN Database accession no. 1030518-03-6 abstract	1
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 March 2007 (2007-03-06), XP002694819, retrieved from STN Database accession no. 925017-96-5 abstract	1
Y	----- WO 2010/019637 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; ATKINSON FRANCIS LOUIS [GB]; AXTEN JEFFR) 18 February 2010 (2010-02-18) claims; examples	1-23
Y	----- WO 01/70741 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BOOTH RICHARD JOHN [US]; DOBRUSIN ELLEN MYRA []) 27 September 2001 (2001-09-27) claims; examples	1-23
Y	----- WO 2007/088014 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HONOLD KONRAD [DE]; PAUL JANE [GB]; ROESCHLAUB) 9 August 2007 (2007-08-09) the whole document	1-23
A	----- WO 2005/105801 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BRUENDL MICHELLE M [US]; GOGLIOTTI ROCCO DEAN) 10 November 2005 (2005-11-10) the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/027265

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010019637	A1	18-02-2010	EP 2330909 A1	15-06-2011
			JP 2012500204 A	05-01-2012
			US 2011136838 A1	09-06-2011
			WO 2010019637 A1	18-02-2010

WO 0170741	A1	27-09-2001	AR 034119 A1	04-02-2004
			AU 3302801 A	03-10-2001
			BG 107161 A	30-06-2003
			BR 0109056 A	03-06-2003
			CA 2401368 A1	27-09-2001
			CN 1422268 A	04-06-2003
			CO 5280200 A1	30-05-2003
			CR 6736 A	10-03-2004
			CZ 20022929 A3	12-02-2003
			EE 200200506 A	16-02-2004
			EP 1268476 A1	02-01-2003
			GT 200100037 A	04-03-2002
			HR P20020798 A2	29-02-2004
			HU 0300136 A2	28-05-2003
			IS 6524 A	23-08-2002
			JP 2003528101 A	24-09-2003
			MA 26881 A1	20-12-2004
			MX PA02008535 A	13-12-2002
			NO 20024235 A	05-11-2002
			NZ 520962 A	26-09-2003
			OA 12227 A	18-03-2004
			PA 8513201 A1	30-06-2003
			PE 11772001 A1	23-11-2001
			PL 358271 A1	09-08-2004
			SK 12472002 A3	01-04-2003
			SV 2001000338 A	30-11-2001
			WO 0170741 A1	27-09-2001
			YU P66502 A	19-09-2005
			ZA 200207110 A	04-12-2003

WO 2007088014	A1	09-08-2007	AT 439361 T	15-08-2009
			AU 2007211684 A1	09-08-2007
			BR P10706781 A2	05-04-2011
			CA 2636981 A1	09-08-2007
			CN 101374840 A	25-02-2009
			EP 1981886 A1	22-10-2008
			ES 2329419 T3	25-11-2009
			JP 2009525292 A	09-07-2009
			KR 20080083046 A	12-09-2008
			US 2009030020 A1	29-01-2009
			WO 2007088014 A1	09-08-2007

WO 2005105801	A1	10-11-2005	AT 373659 T	15-10-2007
			BR P10510560 A	20-11-2007
			CA 2563669 A1	10-11-2005
			DE 602005002562 T2	31-01-2008
			EP 1749004 A1	07-02-2007
			ES 2292130 T3	01-03-2008
			JP 2007536370 A	13-12-2007
			US 2008255162 A1	16-10-2008
			WO 2005105801 A1	10-11-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/02

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

(72)発明者 ライ, チュンチウ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、タマラック・レイン・1103

(72)発明者 ガンディー, ビラージクマール・ビー

アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、マホガニー・コート・5335

(72)発明者 ペニング, トーマス

アメリカ合衆国、イリノイ・60126、エルムハースト、ハイビュー・321

Fターム(参考) 4C065 AA05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH02 HH03 JJ04 KK01 LL07

PP03 PP09 PP15 PP16 PP18 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 CB10 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20