

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年8月28日(2008.8.28)

【公表番号】特表2004-502773(P2004-502773A)

【公表日】平成16年1月29日(2004.1.29)

【年通号数】公開・登録公報2004-004

【出願番号】特願2002-509312(P2002-509312)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/14

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 401/14

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月11日(2008.7.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

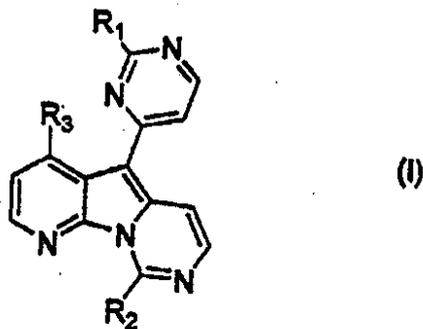
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物並びにそれらの塩およびエステル：

【化1】



ここで：

R₁およびR₂は、それぞれ独立してH、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHCOR'、N(COR')₂、NHSO₂R'、CN、ハロゲン、C(=O)H、C(=O)R'、CO₂H、CO₂R'、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキル、および置換または非置換の複素環式芳香族からなる群から選択され；および

R₃は、OHおよびOMeからなる群から選択され；

ここで、前記それぞれの基のR'は、独立してOH、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキル、置換または非置換のアリールアルケニル、および置換または非置換の複素環式芳香族からなる群から選択され、並びに、

前記基R₁またはR₂が、式N(R')₂またはN(COR')₂の基である場合、前記R'基のそれぞれは、同じか若しくは異なってもよく、または前記2つのR'基は、これらが結合された窒素原子と共に、5-14員の複素環を形成してもよく；

前記アリール基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分は、炭素環または2以上の縮合環内に6~14の炭素原子を有する環状炭素アリール基であり；

前記アラルキル基は、上記記載の通りアリール基によって置換されたC₁-C₆アルキル基であり；

前記アリールアルケニル基は、上記記載の通りアリール基によって置換されたC₂-C₆アルケニル基であり；

前記複素環式芳香族基は、1つの環または2以上の縮合環内に5~14環原子を有する複素環式芳香族基であり、該環の少なくとも一つの環原子は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され、また上記記載の通りアリール基と縮合した複素環式の芳香族のような基であり；

前記アリール基および複素環式芳香族基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分の置換基は、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂アルコキシ、C₁-C₁₂アルキルチオ、NH₂、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₄アルカノイルアミノ、ジ(C₁-C₄アルカノイル)アミノ、NO₂、CNおよびハロゲンからなる群から選択される化合物であり；

式(1)の1以上の3級アミン窒素原子が任意に四級化されており；

以下の化合物を除く；

R₁およびR₂はアミノであり、R₃はヒドロキシである化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、R₁はOH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHCOR'、N(COR')₂、NHSO₂R'、C(=O)R'、CO₂H、CO₂R'、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキルからなる群から選択され、

前記それぞれの基のR'は、独立してOH、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、アリール（これは、任意にC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、NH₂、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、NO₂、CN、およびハロゲンから選択される基で置換されてもよい）、アラルキルまたはアリールアルケニル（このアリール部分は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、NH₂、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、NO₂、CN、およびハロゲンから選択される基で任意に置換されてもよい）からなる群から選択され、並びに前記基R₁は、式N(R')₂またはN(COR')₂の基であり、前記R'基のそれぞれは、同じか若しくは異なってもよく、または前記2つのR'基は、これらが結合した窒素原子と共に、5-12員の複素環を形成してもよい化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物であって、R₁は、OR'、SR'、SOR'、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHCOR'、N(COR')₂およびNHSO₂R'からなる群から選択され、前記それぞれの基のR'は、独立してC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、アリール（これは、任意にC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシおよびハロゲンからから選択される基で置換されていてもよい）、アラルキル（このアリール部分は、任意にC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシおよびハロゲンから選択される基で置換されていてもよい）、アリールアルケニル（このアリール部分は、任意にC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシおよびハロゲンから選択される基で置換されていてもよい）からなる群から選択され、並びに前記基R₁が、式N(R')₂またはN(COR')₂の基である場合、前記2つのR'基は、これらが結合した窒素原子と共に、5-10員の複素環を形成してもよい化合物。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物であって、 R_1 は、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 アルキルチオ、 C_1 - C_4 アルキルスルフィニル、アミノ、 C_1 - C_4 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、 C_1 - C_4 アルカノイルアミノ、ジ(C_1 - C_4 アルカノイル)アミノ、 C_1 - C_4 ハロアルカノイルアミノ、アリールアミノ(ここで、前記アリール部分は、任意に C_1 - C_4 アルコキシ基で置換されてもよい)、ベンジルアミノ(ここで、前記ベンジル部分のフェニル部位は、任意に C_1 - C_4 アルコキシ基で置換されていてもよい)、シンナモイルアミノまたはジシンナモイルアミノ(ここで、前記それぞれのシンナモイル部分のフェニル部位は、任意に C_1 - C_4 アルコキシ基で置換されてもよい)からなる群から選択されるか、または前記分子の残りの部分にその窒素原子を介して結合された5-7員の窒素含有複素環である化合物。

【請求項5】

請求項1に記載の化合物であって、 R_1 は、メトキシ、チオメチル、メチルスルフィニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ジアセチルアミノ、シンナモイルアミノ、ジシンナモイルアミノ、p-メトキシベンジルアミノおよびピペリジノから選択される化合物。

【請求項6】

請求項1に記載の化合物であって、 R_1 は、アミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ジアセチルアミノ、シンナモイルアミノ、ジシンナモイルアミノおよびp-メトキシベンジルアミノから選択される化合物。

【請求項7】

請求項1に記載の化合物であって、 R_2 は、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、 SO_2R' 、 NH_2 、NHR'、 $N(R')$ 、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')$ 、 $NHSO_2R'$ 、 $C(=O)R'$ 、 CO_2H 、 CO_2R' 、 C_1 - C_{12} アルキル、および C_1 - C_{12} ハロアルキルからなる群から選択され、

前記それぞれの基 R' は、独立してOH、 C_1 - C_{12} アルキル、 C_1 - C_{12} ハロアルキル、アリール(これは、任意に C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルチオ、 NH_2 、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 NO_2 、CNおよびハロゲンから選択される基で置換されていてもよい)、アラルキルまたはアリールアルケニル(このアリール部分は、任意に C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルチオ、 NH_2 、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ、 NO_2 、CNおよびハロゲンから選択される基で置換されていてもよい)からなる群から選択され、並びに前記基 R_2 が、式 $N(R')$ または $N(COR')$ の基である場合、前記 R' 基のそれぞれは、同じか若しくは異なってもよく、または前記2つの R' 基は、結合された窒素原子と共に、5-12員の複素環を形成してもよい化合物。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物であって、 R_2 は、OR'、SR'、SOR'、 NH_2 、NHR'、 $N(R')$ 、 $NHCO R'$ 、 $N(COR')$ および $NHSO_2R$ からなる群から選択され、前記それぞれの基の R' は、独立して C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、アリール(これは、任意に C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシおよびハロゲンから選択される基で置換されてもよい)、アラルキル(この基のアリール部分は、任意に C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシおよびハロゲンから選択される基で置換されてもよい)、アリールアルケニル(この基のアリール部分は、任意に C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシおよびハロゲンから選択される基で置換されてもよい)からなる群から選択され、並びに前記基 R_2 が、式 $N(R')$ または $N(COR')$ の基である場合、前記2つの R' 基は、これらが結合した窒素原子と共に、5-10員の複素環を形成してもよい化合物。

【請求項9】

請求項1に記載の化合物であって、 R_2 は、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 アルキルチオ、 C_1 - C_4 アルキルスルフィニル、アミノ、 C_1 - C_4 アルキルアミノ、ジ(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、 C_1 - C_4 アルカノイルアミノ、ジ(C_1 - C_4 アルカノイル)アミノ、 C_1 - C_4 ハロアルカノイルアミノ、アリールアミノ(ここで、前記アリール部分は、任意に C_1 - C_4 アルコキシ基で置換されていてもよい)、ベンジルアミノ(ここで、前記ベンジル部分のフェニル部位は、任意に C_1 - C_4 アルコキシ基で置換されていてもよい)、シンナモイルアミノまたはジシンナモ

イルアミノ（ここで、前記それぞれのシンナモイル部分のフェニル部位は、任意にC₁-C₄アルコキシ基で置換されていてもよい）からなる群から選択されるか、または前記分子の残りの部分にその窒素原子を介して結合された5-7員の窒素含有複素環である化合物。

【請求項10】

請求項1に記載の化合物であって、R₂は、チオメチル、メチルスルフィニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、アセチルアミノ、ジアセチルアミノ、シンナモイルアミノおよびp-メトキシベンジルアミノから選択される化合物。

【請求項11】

請求項1に記載の化合物であって、R₂は、アミノ、アセチルアミノ、ジアセチルアミノおよびp-メトキシベンジルアミノから選択される化合物。

【請求項12】

請求項1に記載の化合物であって、R₃は、OHである化合物。

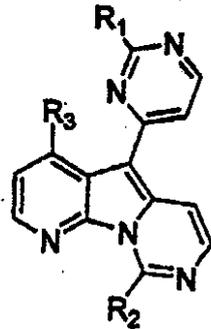
【請求項13】

請求項1に記載の化合物であって、R₃は、OMeである化合物。

【請求項14】

下式の化合物であって、

【化2】



以下の表にて番号の付された化合物：

表中、R₁、R₂およびR₃は、記載される意味を有し、

【表1】

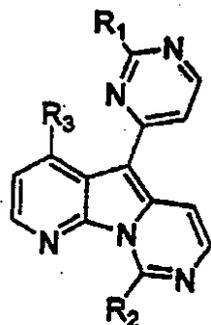
化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃
13	SMe	SMe	OMe
14	SOMe	SOMe	OMe
15	NHPMB	NHPMB	OMe
16	NHPMB	NHPMB	OH
19	SMe	SMe	H
20	SOMe	SOMe	H
23a	N(Ac) ₂	NH ₂	H
23b	N(Ac) ₂	NHAc	H
23c	N(Ac) ₂	N(Ac) ₂	H
23d	NHAc	NH ₂	H
23e	NHAc	NHAc	H
24a	N(シンナモイル) ₂	NH ₂	H
24b	N(シンナモイル) ₂	NHシンナモイル	H
25	NHSO ₂ Me	NH ₂	H
26	NHCOCF ₃	NH ₂	H
27	OMe	NH ₂	H
28d	NHBn	NH ₂	H
28b	NHBt	NH ₂	H
28a	ピペリジニル	NH ₂	H
28c	NMeBu	NH ₂	H
29	NHPMB	NHPMB	H

前記表中、Meはメチルを意味し、Etはエチルを意味し、Buはブチルを意味し、Acはアセチルを意味し、およびNHPMBはp-メトキシベンジルアミノを意味する。

【請求項15】

式(1)の化合物並びにそれらの塩およびエステルを製造するための方法であって：

【化3】



(I)

ここで：

R_1 および R_2 は、それぞれ独立してH、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、 SO_2R' 、 NO_2 、 NHR' 、 $N(R')$ ₂、 $NHCOR'$ 、 $N(COR')$ ₂、 $NHSO_2R'$ 、CN、ハロゲン、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)R'$ 、 CO_2H 、 CO_2R' 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ハロアルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキルおよび置換または非置換の複素環式芳香族化合物からなる群から選択され；および

R_3 は、OHおよびOMeからなる群から選択され；

ここで、前記それぞれの基のR'は、独立してOH、 C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ハロアルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキル、置換または非置換のアリールアルケニル、および置換または非置換の複素環式芳香族化合物からなる群から選択され、並びに、

前記基 R_1 または R_2 が、式 $N(R')$ ₂または $N(COR')$ ₂の基である場合、前記R'基のそれぞれは、同じか若しくは異なってもよく、または前記2つのR'基は、結合された窒素原子と共に、5-14員の複素環を形成してもよく；

前記アリール基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分は、炭素環または2以上の縮合環内に6~14炭素原子を有する環状炭素アリール基であり；

前記アラルキル基は、上記記載の通りアリール基によって置換された C_1-C_6 アルキル基であり；

前記アリールアルケニル基は、上記記載の通りアリール基によって置換された C_2-C_6 アルケニル基であり；

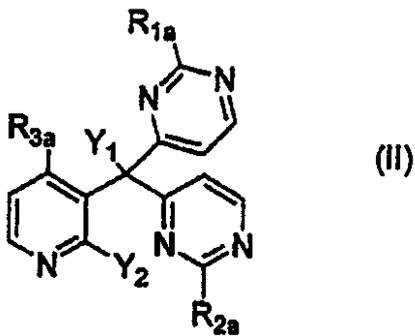
前記複素環式芳香族化合物基は、1つの環または2以上の縮合環内に5~14環原子を有する複素環式の芳香族基であり、該環の少なくとも一つの環原子は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され、また上記記載の通りアリール基と縮合した複素環式の芳香族のような基であり；

前記アリール基および複素環式芳香族基の置換基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分の置換基は、 C_1-C_{12} アルキル、 C_1-C_{12} ハロアルキル、 C_1-C_{12} アルコキシ、 C_1-C_{12} アルキルチオ、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、 C_1-C_4 アルカノイルアミノ、ジ(C_1-C_4 アルカノイル)アミノ、 NO_2 、CN、およびハロゲンからなる群から選択される化合物であり；

式(I)の1以上の3級アミン窒素原子が任意に四級化されており；

前記方法は、式(II)の中間体の環状化を含み、

【化4】

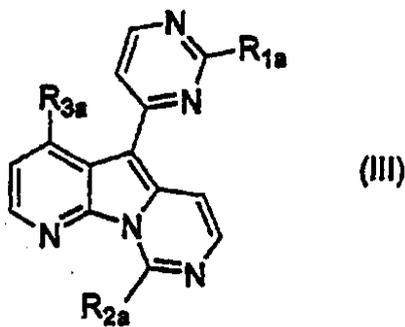


ここで：

R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} は、それぞれ R_1 、 R_2 および R_3 によって表される基のいずれかを表し、反応性官能基である全てのこのような基は保護されており；並びに、

Y_1 および Y_2 は、除去されて、縮合したピロピロピリミジン環構造が製造され、式(I II)の化合物をもたらすことが可能な基であり；

【化5】



および、必要である場合、 R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} で表される何れかの基が、それぞれ R_1 、 R_2 および R_3 で表される何れかの基に転化されている方法。

【請求項16】

Y_1 は、ヒドロキシ基である請求項15に記載の方法。

【請求項17】

Y_2 は、塩素原子である請求項15または請求項16に記載の方法。

【請求項18】

$R_{1a}=R_{2a}$ である請求項15～請求項17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

R_{1a} および R_{2a} は、メチルチオ基である請求項18に記載の方法。

【請求項20】

請求項15から19の何れか1項に記載の方法であって、前記方法は、酸触媒される方法。

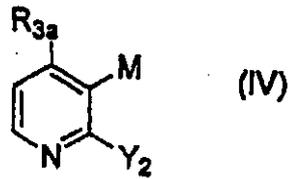
【請求項21】

請求項15から請求項20の何れか1項に記載の方法であって、前記方法は、式 $R_aR_bR_cSiH$ のトリアルキシルシラン（ここで、 R_a 、 R_b および R_c は、同じか若しくは異なってもよく、それぞれが C_1 - C_{12} アルキル基を表す）と前記式(II)の中間体との反応を含む方法。

【請求項22】

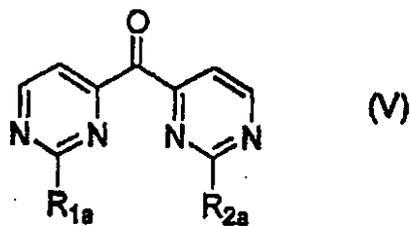
請求項15～請求項21のいずれか一項に記載の方法であって、前記式(II)の中間体は、

式 (IV) :
【化 6】



(ここで、R_{3a}およびY₂は、請求項15で定義したとおりであり、Mは金属である)、
の中間体化合物と、式 (V) の化合物:

【化 7】

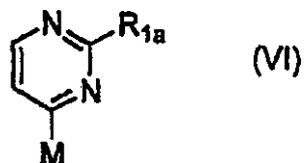


(ここで、R_{1a}およびR_{2a}は、請求項15で定義したとおりである)
との反応によって製造される方法。

【請求項 2 3】

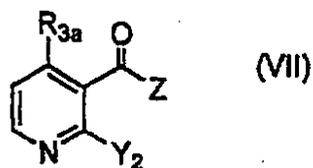
請求項15から21の何れか1項に記載の方法であって、前記式 (II) の中間体は、式 (VI)

【化 8】



(ここで、R_{1a}は、請求項15で定義したとおりであり、Mは金属である)、
の中間体化合物と、式 (VII) の化合物:

【化 9】

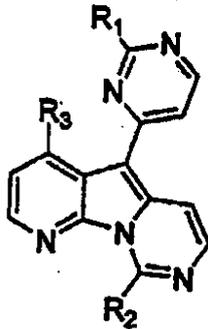


(ここで、 R_{3a} および Y_2 は、請求項15で定義したとおりであり、Zは、脱離基である)との反応によって製造される方法。

【請求項24】

式(1)の化合物並びにそれらの塩およびエステルを製造するための方法であって：

【化10】



(I)

ここで：

R_1 および R_2 は、それぞれ独立してH、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHCOR'、N(COR')₂、NHSO₂R'、CN、ハロゲン、C(=O)H、C(=O)R'、CO₂H、CO₂R'、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキルおよび置換または非置換の複素環式芳香族化合物からなる群から選択され；および

R_3 は、OHおよびOMeからなる群から選択され；

ここで、前記それぞれの基のR'は、独立してOH、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキル、置換または非置換のアリールアルケニル、および置換または非置換の複素環式芳香族化合物からなる群から選択され、並びに、

前記基 R_1 または R_2 が、式N(R')₂またはN(COR')₂の基である場合、前記R'基のそれぞれは、同じか若しくは異なってもよく、または前記2つのR'基は、結合された窒素原子と共に、5-14員の複素環を形成してもよく；

前記アリール基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分は、炭素環または2以上の縮合環内に6~14炭素原子を有する環状炭素アリール基であり；

前記アラルキル基は、上記記載の通りアリール基によって置換されたC₁-C₆アルキル基であり；

前記アリールアルケニル基は、上記記載の通りアリール基によって置換されたC₂-C₆アルケニル基であり；

前記複素環式芳香族化合物基は、1つの環または2以上の縮合環内に5~14環原子を有する複素環式の芳香族基であり、該環の少なくとも一つの環原子は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され、また上記記載の通りアリール基と縮合した複素環式の芳香族のような基であり；

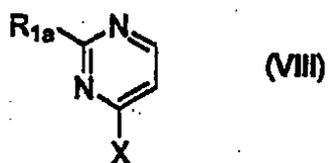
前記アリール基および複素環式芳香族基の置換基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分の置換基は、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂アルコキシ、C₁-C₁₂アルキルチオ、NH₂、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₄アルカノイルアミノ、ジ(C₁-C₄アルカノイル)アミノ、NO₂、CN、およびハロゲンからなる群から選択される化合物であり；

式(1)の1以上の3級アミン窒素原子が任意に四級化されており；

以下の工程を含む方法：

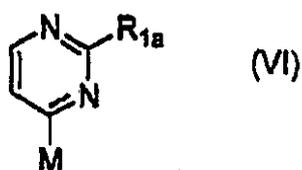
a) 式(VIII)の化合物を、

【化 1 1】



式 (VI) の化合物に転化すること；

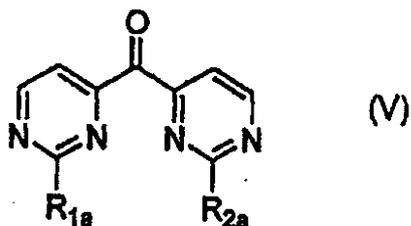
【化 1 2】



ここで、 R_{1a} は、 R_1 で表される何れかの基を意味し、反応性官能基である全てのこのよ
うな基は保護されており； X は、ハロゲン原子であり、 M は金属である；

b) 式 L_1-CO-L_2 の化合物（ここで、 L_1 および L_2 は、同じか若しくは異なってもよく
、それぞれが、脱離基を表す）と式 (VI) の化合物を反応させて、式 (V) の化合物を得
ること；

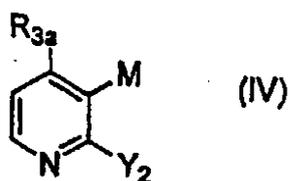
【化 1 3】



ここで、 R_{1a} および R_{2a} は、それぞれ R_1 および R_2 で表される何れかの基を意味し、反応性
官能基である全てのこのような基は保護されており；

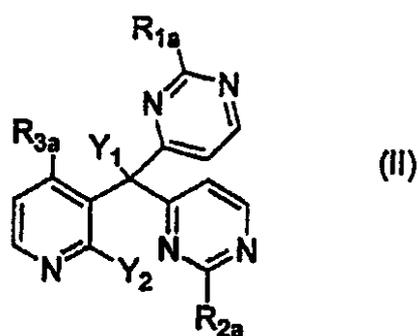
c) 式 (IV) の化合物と式 (V) の化合物を反応させ、

【化 1 4】



式 (II) の化合物を形成すること；

【化 1 5】

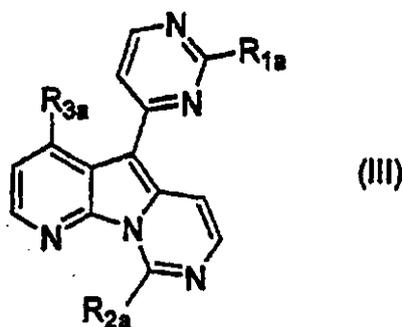


ここにおいて、

R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} は、それぞれ R_1 、 R_2 および R_3 で表される何れかの基を意味し、反応性官能基である全てのこのような基は保護されており、 Y_1 および Y_2 は、除去されて、縮合した三環のピロピロピリミジン環構造を製造することが可能な基であり、およびMは金属である；

d) 式(II)の化合物を環状化させて、式(III)の化合物を形成すること；

【化16】



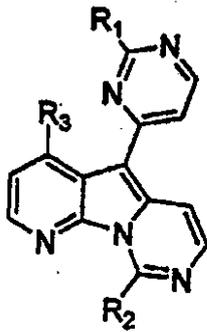
ここにおいて、 R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} は、それぞれ R_1 、 R_2 および R_3 で表される何れかの基を意味し、反応性官能基である全てのこのような基は保護されている；

e) 必要に応じて、 R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} によって表された前記基のいずれかを、それぞれ R_1 、 R_2 および R_3 によって表された前記基のいずれかに転化すること。

【請求項25】

式(1)の化合物並びにそれらの塩およびエステルを製造するための方法であって；

【化17】



(I)

ここで：

R_1 および R_2 は、それぞれ独立してH、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHCOR'、N(COR')₂、NHSO₂R'、CN、ハロゲン、C(=O)H、C(=O)R'、CO₂H、CO₂R'、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキルおよび置換または非置換の複素環式芳香族化合物からなる群から選択され；および

R_3 は、OHおよびOMeからなる群から選択され；

ここで、前記それぞれの基のR'は、独立してOH、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキル、置換または非置換のアリールアルケニル、および置換または非置換の複素環式芳香族化合物からなる群から選択され、並びに、

前記基 R_1 または R_2 が、式N(R')₂またはN(COR')₂の基である場合、前記R'基のそれぞれは、同じか若しくは異なってもよく、または前記2つのR'基は、結合された窒素原子と共に、5-14員の複素環を形成してもよく；

前記アリール基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分は、炭素環または2以上の縮合環内に6~14炭素原子を有する環状炭素アリール基であり；

前記アラルキル基は、上記記載の通りアリール基によって置換されたC₁-C₆アルキル基であり；

前記アリールアルケニル基は、上記記載の通りアリール基によって置換されたC₂-C₆アルケニル基であり；

前記複素環式芳香族化合物基は、1つの環または2以上の縮合環内に5~14環原子を有する複素環式の芳香族基であり、該環の少なくとも一つの環原子は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され、また上記記載の通りアリール基と縮合した複素環式の芳香族のような基であり；

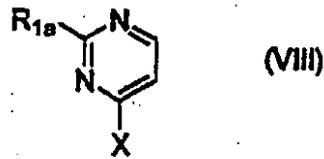
前記アリール基および複素環式芳香族基の置換基、並びに前記アラルキル基およびアリールアルケニル基のアリール部分の置換基は、C₁-C₁₂アルキル、C₁-C₁₂ハロアルキル、C₁-C₁₂アルコキシ、C₁-C₁₂アルキルチオ、NH₂、C₁-C₆アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、C₁-C₄アルカノイルアミノ、ジ(C₁-C₄アルカノイル)アミノ、NO₂、CN、およびハロゲンからなる群から選択される化合物であり；

式(I)の1以上の3級アミン窒素原子が任意に四級化されており；

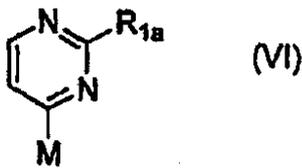
以下の工程を含む方法：

a) 式(VIII)の化合物を、

【化18】



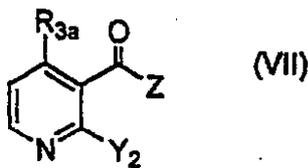
式 (VI) の化合物に転化すること；
【化 19】



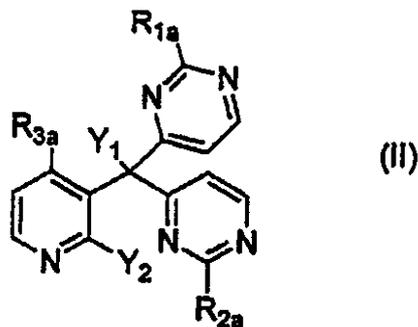
ここにおいて、R_{1a}は、R₁で表される何れかの基を意味し、反応性官能基である全てのこのような基は保護されており；Xは、ハロゲン原子であり、Mは金属である；

b) 式 (VII) の化合物と式 (VI) の化合物を反応させて、

【化 20】



式 (II) の化合物を製造すること；
【化 21】



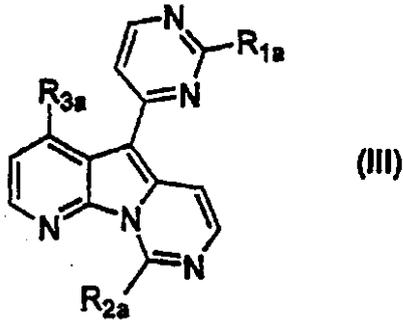
ここにおいて、

R_{1a}、R_{2a}およびR_{3a}は、それぞれR₁、R₂およびR₃で表される何れかの基を意味し、反応性官能基である全てのこのような基は保護されており、Y₁およびY₂は、除去されて、縮合した三環のピリドピロピリミジン環構造を製造することが可能な基であり、およびMは

金属であり、Zは脱離基である；

c) 式(II)の化合物を環状化させて、式(III)の化合物を形成すること；

【化22】



ここにおいて、 R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} は、それぞれ R_1 、 R_2 および R_3 で表される何れかの基を意味し、反応性官能基である全てのこのような基は保護されている；

d) 必要に応じて、 R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} によって表された前記基のいずれかを、それぞれ R_1 、 R_2 および R_3 によって表された前記基のいずれかに転化すること。

【請求項26】

式(1)の化合物(ここで、 R_1 および R_2 は、アミノ基であり、且つ R_3 は、請求項15で定義されたものである)を製造するための請求項15に記載の方法であって、前記方法は以下の工程を含む方法：

a) 式(III)の化合物(ここで、 R_{1a} および R_{2a} は、メチルスルフィニルであり、 R_{3a} は、請求項15で定義されたものである)を、 NH_2Prot の化合物(ここで、Protは、アミノ保護基である)で処理して、式(III)の化合物(ここで、 R_{1a} および R_{2a} は、保護されたアミノであり、 R_{3a} は、請求項15で定義されたものである)を得ること、および

b) 前記アミノ保護基を除去して、式(1)の化合物(ここで、 R_1 および R_2 は、アミノ基であり、且つ R_3 は、定義されたものである)を得ること。

【請求項27】

式(1)の化合物(ここで、 R_1 は、メチルチオまたはアミノ基であり、 R_2 は、アミノ基であり、且つ R_3 は、請求項15で定義された通りである)を製造するための請求項15に記載の方法であって、前記工程は、以下の工程を含む方法：

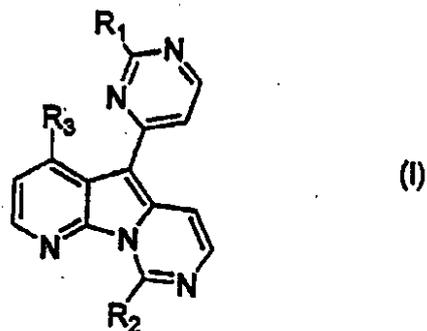
a) 任意に、式(III)の化合物(ここで、 R_{1a} および R_{2a} は、メチルチオであり、 R_{3a} は請求項15に定義されたものである)を、式(III)の化合物(ここで、 R_{1a} および R_{2a} は、メチルスルフィニルである)に酸化すること；および、

b) 式(III)の化合物(ここで、 R_{1a} および R_{2a} は、メチルチオまたはメチルスルフィニルである)を、アジ化ナトリウムおよびアンモニアから選択される薬剤で処理すること。

【請求項28】

式(1)の化合物を製造するための方法であって、

【化23】



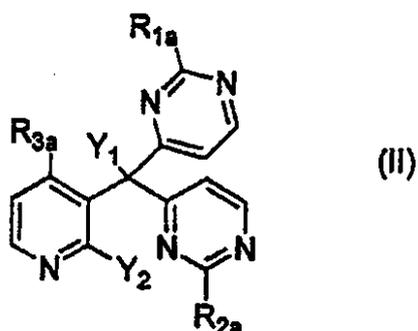
ここにおいて：

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、 SCH_3 、 SOCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、および NH (4-メトキシベンジル)からなる群から選択され；および

R_3 は、 H であり；

前記方法は、式(II)の中間体を環状化し、

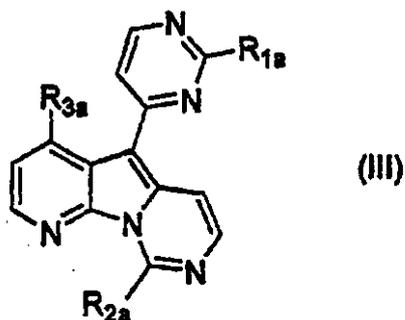
【化24】



(ここにおいて、 R_{1a} および R_{2a} はそれぞれ SCH_3 であり； R_{3a} は水素であり； Y_1 は H または OH であり；および Y_2 はクロロである)

式(III)の化合物をもたらし、

【化25】



(ここにおいて、 R_{1a} および R_{2a} はそれぞれ SCH_3 であり；および R_{3a} は水素である)

必要である場合は、 R_{1a} および R_{2a} で表される何れかの基が、式(I)中 R_1 および R_2 で表される何れかの基への転化を含む方法。

【請求項29】

請求項 28 に記載の方法であって、 Y_1 がヒドロキシ基である方法。

【請求項 30】

請求項 28 または 29 に記載の方法であって、酸触媒される方法。

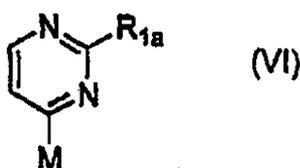
【請求項 31】

請求項 28 から 30 の何れか 1 項に記載の方法であって、式 (II) の中間体とトリエチルシランとの反応を含む方法。

【請求項 32】

請求項 28 から 31 の何れか 1 項に記載の方法であって、式 (II) の中間体が、式 (VI)

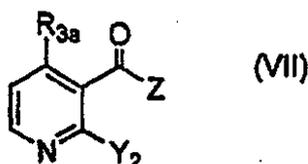
【化 26】



(ここにおいて、 R_{1a} は CH_3 であり、および M はリチウムである)

式 (VII) による中間体化合物との反応により製造される方法；

【化 27】



(ここにおいて、 R_{3a} は H であり、 Y_2 および Z は共にクロロである)。

【請求項 33】

式 (I) の化合物を製造するための請求項 28 に記載の方法であって、

ここにおいて、 R_1 および R_2 はそれぞれ 4 - メトキシベンジルアミノ基であり、

前記方法は以下を含む方法：

a) 式 (III) の化合物を酸化し、式 (I) の化合物(ここにおいて、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に $SOCH_3$ または SO_2CH_3 である)を提供すること；および

b) 式 (I) の化合物(ここにおいて、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に $SOCH_3$ または SO_2CH_3 である)を 4 - メトキシベンジルアミノで処理し；それによって、式 (I) の化合物(ここにおいて、 R_1 および R_2 は 4 - メトキシベンジルアミノ基である)を提供すること。

【請求項 34】

請求項 33 に記載の方法であって、更に、4 - メトキシベンジル基を除去し、式 (I) に記載の化合物(ここにおいて、 R_1 および R_2 のそれぞれはアミノ基である)を与えることを含む方法。

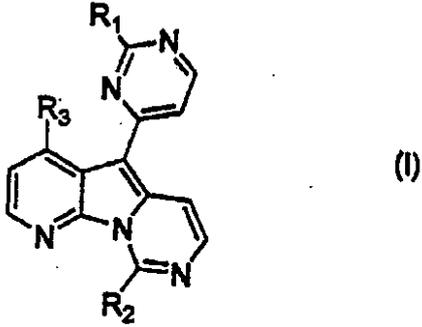
【請求項 35】

請求項 33 に記載の方法であって、工程 a) が式 (I) の化合物(ここにおいて、 R_1 および R_2 のそれぞれが $SOCH_3$ である)を提供する方法。

【請求項 36】

式 (I) の化合物を製造するための方法であって；

【化 28】



ここにおいて：

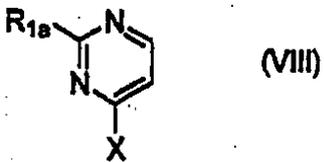
R₁およびR₂はそれぞれ独立にSCH₃、SOCH₃、SO₂CH₃、NH₂およびNH(4-メトキシベンジル)から成る群から選択され；および

R₃はHであり；

以下の工程を含む方法：

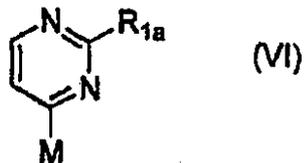
a)式(VIII)の化合物を

【化29】



式(VI)の化合物に添加すること

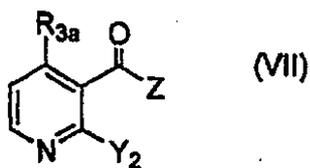
【化30】



(ここにおいて、R_{1a}はSCH₃であり；Xはクロロまたはヨードであり；およびMはリチウムである)

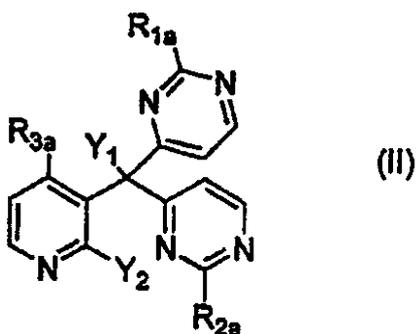
b)式(VI)の化合物と式(VII)の化合物とを反応させ、

【化31】



式 (II) の化合物を製造すること

【化 3 2】

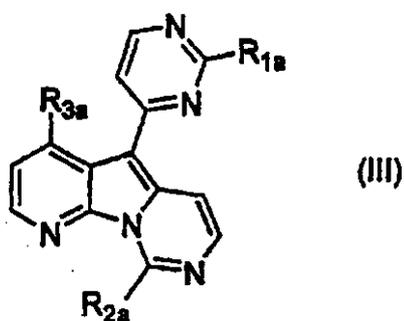


ここにおいて：

R_{1a} および R_{2a} のそれぞれは SCH₃ であり、R_{3a} は水素であり；Y₁ は H または OH であり；および Y₂ および Z は共に クロロ である：

c) 式 (II) の化合物を環状化し、式 (III) の化合物を形成すること

【化 3 3】



ここにおいて：

R_{1a} および R_{2a} のそれぞれは SCH₃ であり、R_{3a} は水素である：

d) 必要であれば、R_{1a} および R_{2a} で表される何れかの基を、それぞれ式 (I) の R₁ および R₂ で表される何れかの基に転化すること。

【請求項 3 7】

薬理的に活性な化合物の有効な量をキャリアまたは希釈剤と共に含む医薬組成物であって、前記薬理的に活性な化合物は、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物である医薬組成物。

【請求項 38】

薬剤として使用するための、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

癌の治療または予防に使用するための、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

癌の治療または予防のための薬剤の製造における、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 41】

ヒト以外の哺乳類における癌の治療または予防のための方法であって、このような治療が必要なヒト以外の哺乳類に、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物の有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 42】

卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌およびメラノーマから選択される癌の治療または予防に使用するための、請求項15で定義された式(Ⅰ)の化合物。

【請求項 43】

卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌およびメラノーマから選択される癌の治療または予防での使用の際の、請求項15で定義された式(Ⅰ)の化合物。

【請求項 44】

卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌およびメラノーマから選択される癌の治療または予防のための薬剤の製造における、請求項15で定義された式(Ⅰ)の化合物の使用。

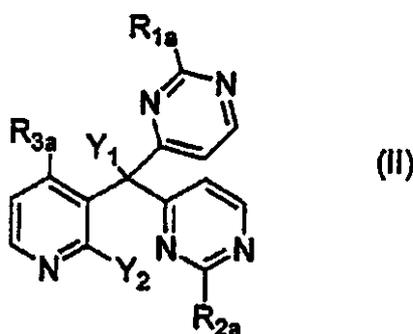
【請求項 45】

卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌およびメラノーマから選択される癌の治療または予防のための方法であって、このような治療が必要なヒト以外の哺乳類に、請求項15に記載の化合物の有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 46】

式(Ⅱ)の化合物：

【化 3 4】



ここで、 R_{1a} 、 R_{2a} および R_{3a} は、請求項 15 にそれぞれ R_1 、 R_2 および R_3 によって表され

る基の何れかであり、反応性官能基である全てのこのような基は保護されており；並びにY₁およびY₂は、除去されて、縮合した三環のピリドピロロピリミジン環構造を製造することが可能な基である。

【請求項47】

請求項46に記載の化合物であって、Y₁は、ヒドロキシ基である化合物。

【請求項48】

請求項46または請求項47に記載の化合物であって、Y₂は塩素原子である化合物。

【請求項49】

請求項46～48のいずれか一項に記載の化合物であって、R_{1a}=R_{2a}である化合物。

【請求項50】

請求項49に記載の化合物であって、R_{1a}およびR_{2a}は、メチルチオ基である化合物。