

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4944776号
(P4944776)

(45) 発行日 平成24年6月6日 (2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月9日 (2012.3.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C O 7 D 239/48

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 19/00

請求項の数 40 (全 246 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-517207 (P2007-517207)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月23日 (2005.6.23)
 (65) 公表番号 特表2008-503537 (P2008-503537A)
 (43) 公表日 平成20年2月7日 (2008.2.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/006815
 (87) 国際公開番号 W02006/000420
 (87) 国際公開日 平成18年1月5日 (2006.1.5)
 審査請求日 平成19年2月16日 (2007.2.16)
 (31) 優先権主張番号 60/582,425
 (32) 優先日 平成16年6月24日 (2004.6.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 0512324.5
 (32) 優先日 平成17年6月16日 (2005.6.16)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (73) 特許権者 503261524
 アイアールエム・リミテッド・ライアビリ
 ティ・カンパニー
 I R M, L L C
 英国領バーミュダ、エイチエム・エルエ
 ックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・
 ボックス・エイチエム2899、フロント
 ・ストリート131番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

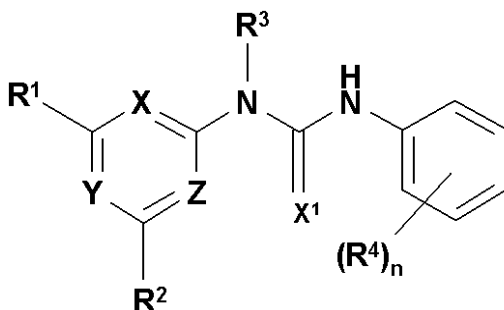
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としてのピリミジンウレア誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】

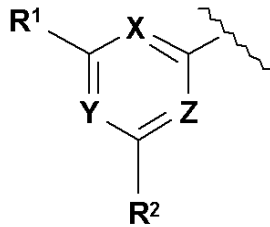


(I)

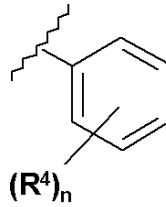
[式中、

次式で示されるフラグメントをそれぞれ「左手系環」および「右手系環」と称する：

【化 2】



左手系環



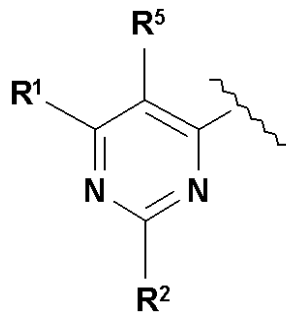
右手系環

;

10

XはC-R⁵であり、そしてYおよびZは双方共にNであって、それにより左手系環がフラグメント (A) :

【化 3】



フラグメント (A)

20

の構造を有しており ;

nは0、1、2、3、4または5であり ;

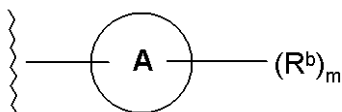
X¹は酸素であり ;

R¹はR^z-NR^aであって、ここでR^aは水素であり、R^zは

(i) 炭素数1、2、3または4の直鎖または分岐したアルキル、または

(i i) 式 :

【化 4】



30

(式中 :

環Aはフェニル、シクロヘキシルまたはピリジルであり ;

mは0、1または2であり ;

R^bまたはその各々は独立して

-L²-NR^cR^d ;

-L²-RING、ここでRINGは窒素および酸素から選択される1または2個のヘテロ原子を有する5-または6-員の飽和複素環であって、当該環は後記(*)で示されるように置換されていてもよい ;

40

ハロゲン ; ヒドロキシ ; トリ (C₁-C₄アルキル) シリル保護のヒドロキシル ; アミノ ; アミジノ ; グアニジノ ; ヒドロキシグアニジノ ; ホルムアミジノ ; イソチオウレイド ; ウレイド ; メルカプト ; C₁-C₄アルキルカルボニル ; C₁-C₄アルキルカルボニルオキシ ; カルボキシ ; スルホ ; スルファモイル ; カルバモイル ; シアノ ; ニトロ ;

および1個または複数のハロゲンおよび/またはヒドロキシ、トリ (C₁-C₄アルキル) シリル保護のヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C₁-C₄アルキルカルボニル、C₁-C₄アルキルカルボニルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイ

50

ル、カルバモイル、シアノおよびニトロから選択される 1 または 2 個の官能基により置換されてもよい炭素数 1、2、3 または 4 の直鎖または分岐したアルキルから選択され

、

ただし、上記のいずれのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイルも、少なくとも 1 個のヘテロ原子上で、1 個または複数の $C_1 - C_7$ 脂肪族基により置換されていてもよく；

L^2 は直接結合； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)-NR^a-$ ； $-OC(O)-NR^a-$ ；シクロプロピル；および $-NR^a-$ から選択される連結基であるか；または当該連結基が中間に介在および／または

10

一方または両方の末端に存在していてもよい炭素数 1、2、3 または 4 の直鎖または分岐したアルキルであり；そして

R^c および R^d はそれぞれ独立して水素および炭素数が 1、2、3 または 4 の直鎖または分岐したアルキルから選択されるか、または

R^c および R^d はその結合する窒素と一緒に、O および N より選択されるヘテロ原子をさらに含有することもある、5 または 6 員の複素環を形成し、当該環は後記（＊）で示されるように置換されていてもよい；

ただし、上記において「当該環は後記（＊）で示されるように置換されていてもよい」とは、環が以下のように置換されていてもよいことを意味する：

（＊）ハロゲン；ヒドロキシ；トリ（ $C_1 - C_4$ アルキル）シリル保護のヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト； $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル； $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；ニトロ；および 1 個または複数のハロゲンおよび／またはヒドロキシ、トリ（ $C_1 - C_4$ アルキル）シリル保護のヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノおよびニトロから選択される 1 または 2 個の官能基により置換されていてもよい $C_1 - C_7$ 脂肪族基から選択される 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基により置換され、

20

ただし、上記のいずれのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイルも、少なくとも 1 個のヘテロ原子上で、1 個または複数の $C_1 - C_7$ 脂肪族基により置換されていてもよい）

30

で示される基であり；

R^2 は水素または炭素数 1、2、3 または 4 のアルキルであり；

R^3 は水素、直鎖または分岐した $C_1 - C_4$ アルキル、あるいは 5 員または 6 員の飽和または不飽和の炭素環式または複素環式環により置換されている直鎖または分岐した $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^4 はヒドロキシ、トリ（ $C_1 - C_4$ アルキル）シリル保護のヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、トリフルオロメチルおよびハロから選択され、ここでアルキルおよびアルコキシのアルキル部分は分岐しているか、直鎖状であって、1、2、3 または 4 個の炭素原子を有しており；

40

R^5 は水素または炭素数 1、2、3 または 4 のアルキルを意味する]

で示される化合物（その塩、水和物、溶媒和物または異性体を含む）。

【請求項 2】

R^5 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

左手系環がフラグメント（B）：

【化 5】

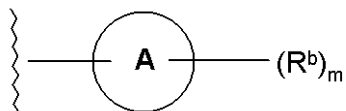


の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^z が式：

【化 6】



で示される基である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

$-L^2-NR^cR^d$ または $-L^2-RING$ である少なくとも 1 つの R^b を含んでなり、ここで L^2 は直接結合、直鎖状 C_1-C_4 アルキル、環 A に隣接して請求項 1 に記載の連結基により終端される直鎖状 C_1-C_4 アルキルであるか、または該連結基である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

該連結が $-O-$ である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

環 A がフェニルまたはシクロヘキシルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

$-L^2-NR^cR^d$ および $-L^2-RING$ から選択される単一の R^b 基が存在し、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノおよびトリフルオロメチルから選択される 0、1 または 2 個のさらなる置換基が存在し、アルキルおよびアルコキシのアルキル部分は 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

m が 1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

環 A がフェニルまたはシクロヘキシルであり、 R^b が $-L^2-NR^cR^d$ および $-L^2-RING$ から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

置換基が環 A の 3 位または 4 位にある、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

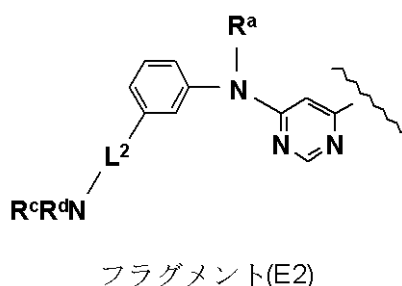
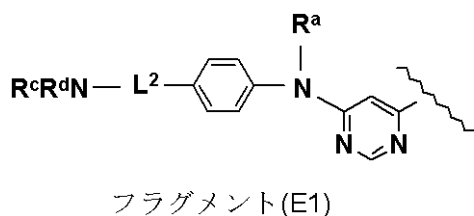
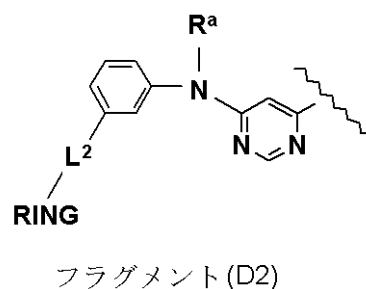
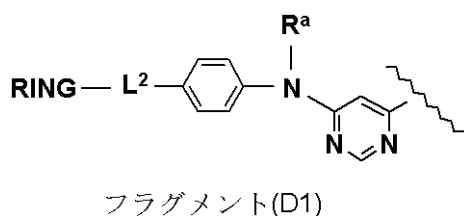
左手系環がフラグメント (D1)、(D2)、(E1) または (E2)：

10

20

30

【化 7】



に相当する構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

該フラグメントのフェニル環がハロゲン、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2、3 または 4 個のさらなる置換基を有する、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R I N G が環内窒素を含有する飽和複素環である、請求項 1 2 または 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

N R ^c R ^d 部分を含有し、ここで R ^c および R ^d は同一であるかまたは異なり、そして 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキルから選択される、請求項 1 2 または 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

N R ^c R ^d 部分を含有し、ここで R ^c および R ^d は結合する窒素と一緒になって、さらに O および N より選択される一つのヘテロ原子を含有してもよい、5 または 6 員複素環式環を形成し、直鎖または分岐した C ₁、C ₂、C ₃ もしくは C ₄ アルキル、ハロゲンおよび C ₁、C ₂、C ₃ もしくは C ₄ アルコキシから選択される 0、1、2、3、4 または 5 種の置換基により置換されてもよく、ここでアルキルおよびアルコキシのアルキル部は非置換であるかまたはハロゲンにより置換されている、請求項 1 2 ～ 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 7】

複素環が飽和している、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

L ² N R ^c R ^d が - P i p、- M o r p h、- O C H ₂ P i p、- O C H ₂ M o r p h、- O C H ₂ C H ₂ P i p、- O C H ₂ C H ₂ M o r p h、- O C H ₂ C H ₂ C H ₂ P i p、- O C H ₂ C H ₂ C H ₂ M o r p h、- C H ₂ P i p、- C H ₂ M o r p h、- C H ₂ C H ₂ P i p、- C H ₂ C H ₂ M o r p h、- C H ₂ C H ₂ C H ₂ P i p、- C H ₂ C H ₂ C H ₂ M o r p h、- C (O) P i p および - C (O) M o r p h から選択され、ここで「P i p」はピペラジンを意味し、そして「M o r p h」はモルホリンを意味し、ピペラジンは直鎖または分岐した C ₁、C ₂、C ₃ もしくは C ₄ アルキルにより N 置換されていてもよい、請求項 1 7 に記載の化合物。

10

20

30

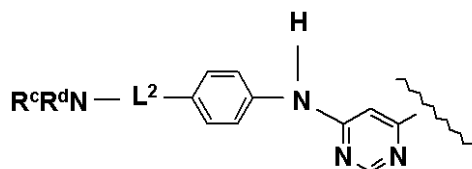
40

50

【請求項 19】

左手系環が下記のフラグメント (F) :

【化 8】



フラグメント (F)

10

の構造を有する、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 20】

n が 1、2、3 または 4 である、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

R⁴ がヒドロキシ、トリ (C₁ - C₄ アルキル) シリル保護のヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、トリフルオロメチルおよびハロから選択され、ここでアルキルおよびアルコキシのアルキル部は分岐しているかまたは直鎖であり、そして 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有している、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】

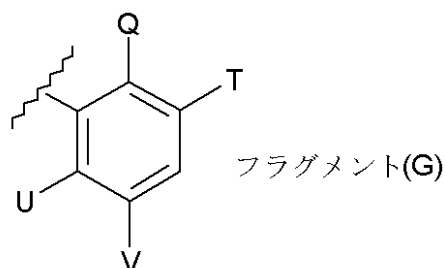
R⁴ が C1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される、請求項 21 に記載の化合物。

20

【請求項 23】

右手系環がフラグメント (G) :

【化 9】



フラグメント (G)

30

(ここで :

Q は F および C1 から選択され ;

U は H、F、C1、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択され、 ;

T および V は同一であるかまたは異なり、そして H、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される)

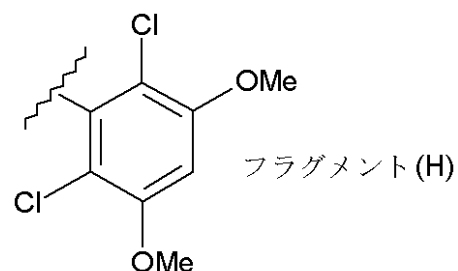
に相当する、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 24】

右手系環がフラグメント (H) :

40

【化 10】



フラグメント (H)

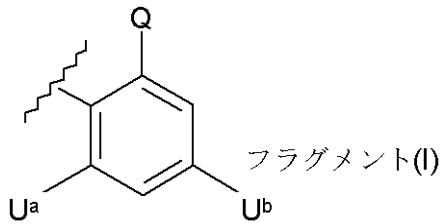
である、請求項 23 に記載の化合物。

50

【請求項 25】

右手系環がフラグメント (I) :

【化 11】



10

(ここで :

Q は F および C1 から選択され ;

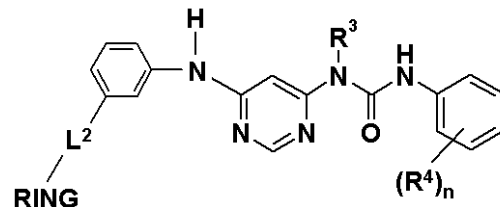
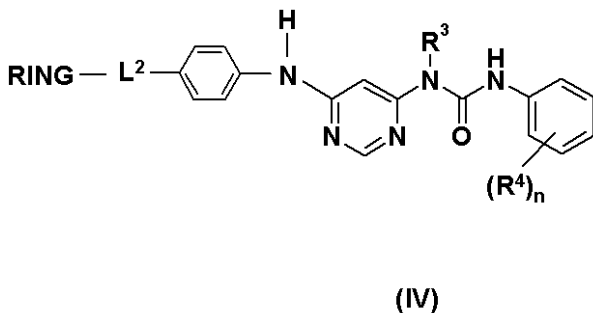
U^a および U^b は各々別個に H、F、C1、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される)

に相当する、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 26】

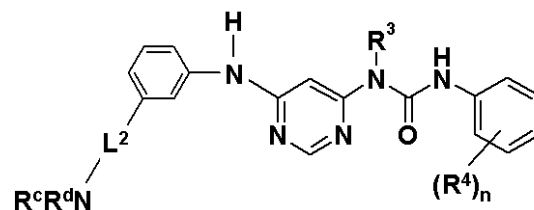
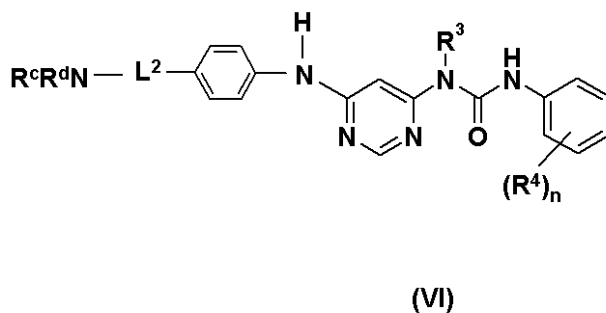
下記の式 (IV)、(V)、(VI) および (VII) :

【化 12】



(V)

20



(VII)

30

〔式中、

L²NR^cR^d は -Pip、-Morph、-OCH₂Pip、-OCH₂Morph、-OCH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂Morph、-OCH₂CH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂CH₂Morph、-CH₂Pip、-CH₂Morph、-CH₂CH₂Pip、-CH₂CH₂Morph、-CH₂CH₂CH₂Pip、および -CH₂CH₂CH₂Morph であるか、または -C(O)Pip もしくは -C(O)Morph であり、ここで「Morph」はモルホリンを意味し、場合によっては C₁-C₄ アルキルにより置換され、そして「Pip」はピペラジン进行を意味し、場合によっては C₁-C₄ アルキルにより置換され ;

L²RING は -RING、-OCH₂RING、-OCH₂CH₂RING、-OC

40

50

H₂CH₂CH₂RING、-CH₂RING、-CH₂CH₂RING、-CH₂CH₂CH₂RINGであり、そして、または-C(O)RINGであり、ここでRINGは場合によってはC₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキルにより置換された複素環であり、そしてピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンから選択され；

R³はHであり；

R⁴はCl、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択され；

nは0、1、2、3、4または5である]

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項27】

3-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(3-メトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(3-メトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレア；

1-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレア；

1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

10

20

30

40

50

- 1-イル) -フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3,5-ジメチル-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3,5-ジメチル-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピ
ペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピ
ペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(4,5-ジメトキシ-2-メチル-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(4,5-ジメトキシ-2-メチル-フェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル)-3-{6-[3-(2-モルホリ
ン-4-イル-エトキシ)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-(6-メチルアミノ-ピリ
ミジン-4-イル) -ウレア;
- 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-(6-フェニルアミノ-ピ
リミジン-4-イル) -ウレア;
- 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシ-2-メチル-フェニル)-3-{6-[3-(
4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -
ウレア;
- 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチル
アミノ-エトキシ)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;
- 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-{6-[3-(2-ジメチル
アミノ-エトキシ)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル} -ウレア;

10

20

30

40

50

- 1 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - {6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 1 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - {6-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2,3-ジメトキシ-フェニル) - 1-エチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - (6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - {6-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 1-メチル-ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - {6-[3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 1-メチル-ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1-エチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 1-チオフェン-2-イルメチル-ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - [2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル] - 1 - (6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - ウレア;
- 3 - (2-クロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - (6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - 1 - (2-ピリジン-2-イル-エチル) - ウレア;
- 3 - (2,6-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル) - 1-エチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2,6-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2,6-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;
- 3 - (2,6-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

10

20

30

40

50

3 - (2, 6-ジクロロ-3-メトキシ-フェニル) - 1 - (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル) - 1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - エチル - 1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2-クロロ-6-メチル-フェニル) - 3 - (6-イソプロピルアミノ-ピリミジン-4-イル) - ウレア;

(2, 6-ジクロロ-フェニル) - カルバミン酸 4 - {6-[3-(2, 6-ジクロロ-フェニル) - ウレイド]}-ピリミジン-4-イルアミノ} - シクロヘキシルエステル;

1 - (6-イソプロピルアミノ-ピリミジン-4-イル) - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-フェニル) - 3 - (6-イソプロピルアミノ-ピリミジン-4-イル) - ウレア;

1 - {6-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - (2-クロロ-6-メチル-フェニル) - 3 - {6-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-フェニル) - 3 - {6-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2, 5-ジクロロ-フェニル) - 3 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 5-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - (3, 4-ジクロロ-フェニル) - 3 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2, 3-ジクロロ-フェニル) - 3 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (5-クロロ-2-メトキシ-フェニル) - 3 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2-クロロ-6-メチル-フェニル) - 3 - {6-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-フェニル) - 3 - {6-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - {6-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - (2-クロロ-6-メチル-フェニル) - 3 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-フェニル) - 3 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - {6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル) - ウレア;

1 - {6-[(トランス) - 4 - (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - シクロヘキシルアミノ]}-ピリミジン-4-イル} - 3 - (2, 4, 6-トリクロロ-フェニル

10

20

30

40

50

)-ウレア;

1-[6-((トランス)-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレア;

1-{6-[(トランス)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-シクロヘキシルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-ウレア;

1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-[6-((トランス)-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア;

1-{6-[(トランス)-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-シクロヘキシルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,6-ジクロロフェニル)-ウレア;

10

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-[6-((トランス)-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア;

1-(2-クロロフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

20

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2-クロロフェニル)-3-{6-[4-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

30

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア;

1-[6-(4-ジエチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-ウレア;

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-[6-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア;

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-[6-(4-ジエチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア;

40

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-[6-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア;

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-[6-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア;

3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-[6-(4-ジエチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア;

3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-{6-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ウレア;

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル

50

- アミノ) -ピリミジン-4-イル]-ウレア；
- 3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-1-メチル-1-[6-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア；
- 1-[6-(3-シアノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-1-メチル-ウレア；
- 1-(2,6-ジクロロ-フェニル)-3-[6-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア；
- 1-[6-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-ウレア；
- 3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-1-メチル-1-[6-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア； 10
- 3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-1-[6-(2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア；
- 1-(2,6-ジクロロ-フェニル)-3-[6-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア；
- 3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-1-[6-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア；
- 1-[6-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-3-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)-ウレア；
- 3-(3-クロロ-フェニル)-1-[6-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア； 20
- 3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-1-[6-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-1-メチル-ウレア；
- 1-(2-クロロ-フェニル)-3-{6-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア ビス-塩酸塩；
- 1-(2-クロロ-フェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジメチル-フェニル)-1-メチル-ウレア； 30
- 3-(2-クロロ-フェニル)-1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア；
- 1-(2-ブromo-フェニル)-3-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-ウレア； 40
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-ウレア；
- 1-(3-クロロ-フェニル)-3-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-ウレア；
- 1-[6-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6- 50

ジクロロフェニル) -ウレア;

1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [6 - (3-クロロフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] -ウレア;

1 - [6 - (3-クロロフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 3 - (3,5-ジメトキシフェニル) -ウレア;

1 - [6 - (3-クロロフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 3 - (2,6-ジメチルフェニル) -ウレア;

1 - [6 - (3-クロロフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 3 - フェニル-ウレア;

1 - (2-クロロフェニル) - 3 - {6 - [4 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} -ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - エチル-1 - {6 - [4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} -ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - [6 - (3-ジメチルアミノメチルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 1 - メチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - {6 - [4 - (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1 - メチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - メチル-1 - (6 - {4 - [3 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - プロポキシ] - フェニルアミノ} - ピリミジン-4-イル) -ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - {6 - [4 - (3-ジメチルアミノ-プロピル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1 - メチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - メチル-1 - {6 - [4 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} -ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - {6 - [4 - (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1 - メチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - {6 - [3 - (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1 - メチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - [6 - (3-ジメチルアミノメチルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 1 - エチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - {6 - [4 - (2-ジエチルアミノ-エトキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1 - メチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - [6 - (2,6-ジメチル-ピリジン-3-イルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 1 - メチル-ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - メチル-1 - [6 - (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミノ) - ピリミジン-4-イル] -ウレア;

1 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 3 - {6 - [4 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} -ウレア;

3 - (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル) - 1 - エチル-1 - {6 - [4 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} -ウレア;

10

20

30

40

50

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - [6 - (3-ジメチルアミノメチル-フェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - (6 - {4 - [2 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - エトキシ] - フェニルアミノ} - ピリミジン-4-イル) - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - [6 - (4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - {6 - [4 - (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - {6 - [3 - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1-メチル-ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - [6 - (3 - {[(2-ジメチルアミノ-エチル) - メチル-アミノ] - メチル} - フェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 1-メチル-ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - {6 - [4 - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1-メチル-ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - {6 - [4 - (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル- {6 - [4 - (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1-エチル- {6 - [4 - (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - [6 - (4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - 1-メチル-ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - {6 - [4 - (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - {6 - [4 - (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1-メチル-ウレア;

3 - (5-アミノ-2-メトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - {6 - [4 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - {6 - [4 - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1-メチル-1 - (6 - {4 - [2 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - エトキシ] - フェニルアミノ} - ピリミジン-4-イル) - ウレア;

3 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1 - {6 - [4 - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン-4-イル} - 1-メチル-ウレア;

1 - (2, 6-ジクロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 3 - [6 - (4-ジメチル

10

20

30

40

50

アミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア；

3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-[6-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア；

3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-[6-(3-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア；

3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-{6-[3-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ウレア；

1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-{6-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-{6-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア；

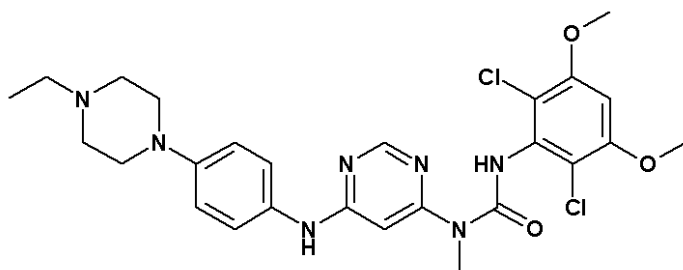
3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-[6-(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア；および

3-(2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ウレアから選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項28】

以下の構造式：

【化13】

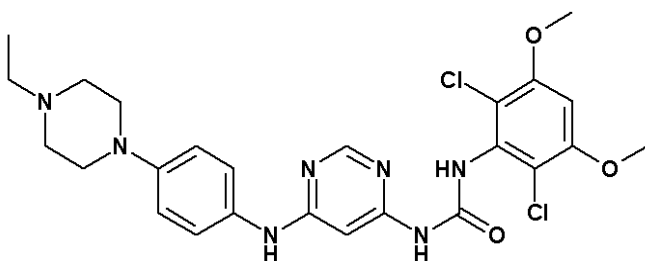


を有する化合物、3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ウレア。

【請求項29】

以下の構造式：

【化14】



を有する化合物、1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-3-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}

}-ウレア。

【請求項 30】

請求項 28 または 29 に記載の化合物の医薬上許容される塩。

【請求項 31】

医薬として用いるための、請求項 1 ～ 30 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 32】

タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置に用いるための医薬の製造における請求項 1 ～ 30 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 33】

タンパク質キナーゼ依存性疾患がチロシンキナーゼ依存性疾患である、請求項 32 に記載の使用。 10

【請求項 34】

チロシンキナーゼ依存性疾患が、次のチロシンタンパク質キナーゼ：F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3 および／または F G F R 4 の 1 つまたは複数に依存する増殖性疾患である、請求項 33 に記載の使用。

【請求項 35】

チロシンキナーゼ依存性疾患が、次のチロシンタンパク質キナーゼ：K D R、H E R 1、H E R 2、B c r - A b l、T i e 2 および／または R e t の 1 つまたは複数に依存する、増殖性疾患である、請求項 33 に記載の使用。

【請求項 36】

タンパク質キナーゼ依存性疾患が膀胱癌、乳癌および多発性骨髄腫より選択される、請求項 32 記載の使用。 20

【請求項 37】

請求項 1 ～ 30 のいずれかに記載の化合物と、1 または複数の他の治療薬との組み合わせ。

【請求項 38】

請求項 1 ～ 30 のいずれかに記載の化合物と、1 または複数の細胞静止性または細胞傷害性化合物との組み合わせ。

【請求項 39】

(N - { 5 - [4 - (4 - メチルーピペラジノーメチル) - ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - アミンを含む、請求項 38 に記載の組み合わせ。 30

【請求項 40】

治療上有効量の請求項 1 ～ 30 のいずれかに記載の化合物と、医薬上許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規化合物、製剤、方法および使用に関する。さらにとりわけそれはタンパク質キナーゼ依存性疾患の処置に、または該疾患の処置において使用するための医薬組成物の製造に有用なヘテロアリアルアリアルウレアとして記載され得る化合物に関する。本発明はさらに該疾患の処置におけるかかる化合物の使用の方法、ヘテロアリアルアリアルウレアを含んでなる医薬製剤、およびヘテロアリアルアリアルウレアの製造のための方法に関する。本発明は下記に記載するその他の対象に関する。 40

【背景技術】

【0002】

(背景)

タンパク質キナーゼ (P K) は細胞タンパク質の特異的なセリン、スレオニンまたはチロシン残基のリン酸化を触媒する酵素である。基質タンパク質のこれらの翻訳後修飾は細胞増殖、活性化および／または分化を調節する分子スイッチとして作動する。良性および 50

悪性増殖性障害を含む多くの疾患状態において、P K 活性異常または過剰が観察されている。多くの場合、P K 阻害剤を利用することによりインビトロで、そして多くの場合インビボで増殖性障害のような疾患を処置することが可能になっている。

【0003】

キナーゼは、セリンおよびスレオニンのリン酸化に特異的なもの、ならびにチロシンのリン酸化に特異的なものの大きく2つの群に分けられる。いくつかのキナーゼは「二重特異性」キナーゼと称され、チロシンおよびセリン／スレオニン残基をリン酸化することができる。

【0004】

タンパク質キナーゼをその細胞内の位置により特徴付けることもできる。あるキナーゼは細胞膜の外側でリガンドに結合することができる膜貫通受容体タンパク質である。リガンドに結合することにより受容体タンパク質キナーゼの触媒活性を変化させる。膜貫通ドメインを欠如する非受容体タンパク質もあり、そしてさらに膜貫通タンパク質の細胞外（エクト）部分に触媒性ドメインを有するか、または可溶性細胞外タンパク質として分泌されるエクトキナーゼであるものもある。

10

【0005】

多くのキナーゼが調節カスケードに関与し、その基質が、そのリン酸化状態がその活性を調節するその他のキナーゼを含み得る。したがって、下流のエフェクターの活性はその経路の活性化に起因するリン酸化により調整される。

【0006】

20

受容体タンパク質チロシンキナーゼ（R P T K）は内因性リガンド刺激性チロシンキナーゼ活性を有する膜貫通受容体のサブクラスである。R P T K 活性は厳密に制御されている。構造的に変異または変化した場合、R P T K は強力な癌タンパク質になり得て、細胞形質転換を引き起こす。原理的には、全てのR P T K が癌に関与するので、癌タンパク質の調節解除は触媒ドメインの正常な抑制を確実にする1つまたはいくつかの自己制御メカニズムの解放または攪乱に起因する。公知のR P T K の半数以上が、ヒト悪性腫瘍に関連して変異または過剰発現形態のいずれかで繰り返し見出されている（散発的な症例を含む；Blume-Jensen et al., Nature 411: 355-365 (2001)）。

【0007】

R P T K 過剰発現は二量体の濃度を上昇させることにより構成的キナーゼ活性化に至る。例はNeu/ErbB2および上皮成長因子受容体（E G F R）であり、これはしばしば乳房および肺の癌腫で増幅され、そして線維芽成長因子（F G F R）は骨格および増殖性障害に関連する（Blume-Jensen et al., 2001）。

30

【0008】

血管形成は新しい毛細血管が既存の脈管から形成されるメカニズムである。必要な場合、血管系は組織および器官の適切な機能を維持するために、新しい毛細血管ネットワークを生じる能力を有する。しかしながら成人では血管形成がかなり制限されており、創傷の治癒の過程および月経中の子宮内膜の血管新生においてのみ生じる。Merenmies et al., Cell Growth & Differentiation, 8: 3-10 (1997) 参照。一方、望ましくない血管形成は網膜症、乾癬、リウマチ性関節炎、加齢性黄斑変性症（A M D）、および癌（固形腫瘍）のようないくつかの疾患の顕著な特徴である。Folkman, Nature Med., 1: 27-31 (1995)。血管形成過程に関与することが示されているタンパク質キナーゼは成長因子受容体チロシンキナーゼファミリーの3つのメンバー：V E G F - R 2（血管内皮成長因子受容体2、K D R（キナーゼ挿入ドメイン受容体）およびF L K - 1としても公知）；F G F - R（線維芽細胞成長因子受容体）；およびT E K（T i e - 2としても公知）を含む。

40

【0009】

T E K（T i e - 2としても公知）は内皮細胞においてのみ発現される受容体チロシンキナーゼであり、これは血管形成に役割を果たすことが示されている。アンジオポエチン1因子の結合はT E K のキナーゼドメインの自己リン酸化を招き、そして内皮細胞と内皮

50

周囲支持細胞との相互作用を媒介すると考えられるシグナル伝達過程を招き；新しく形成された血管の成熟を促す。他方ではアンジオポエチン2因子がT E Kでアンジオポエチン1の作用を拮抗し、そして血管形成を崩壊させると考えられる。Maisonpierre et al., Science, 277: 55-60 (1997)。

【0010】

T i e-2のアデノウイルス発現可溶性細胞外ドメインであるA d-E x T e kの投与は腫瘍転移の臨床関連マウスモデルの原発性腫瘍の外科的切除時に送達された場合、腫瘍転移を阻害した。(Lin et al., Proc Natl Acad Sci USA 95: 8829-8834 (1998))。E x T e kによるT i e-2機能の阻害はアンジオポエチンリガンドの隔離および／または元来のT i e-2受容体とのヘテロ二量体形成の結果であろう。この研究によりT i e-2シグナル伝達経路の崩壊は第1に健常生物において十分に耐容され得て、そして第2に治療上の利益を提供し得ることが実証される。

10

【0011】

フィラデルフィア染色体は慢性骨髄性白血病(CML)の顕著な特徴であり、そしてb c r遺伝子のN末端エクソンおよびc-a b l遺伝子の主要C末端部分(エクソン2-11)を含有するハイブリッド遺伝子を担持する。遺伝子生成物は210 k Dタンパク質(p210 B c r-A b l)である。B c r-A b lタンパク質のA b l部分は野生型c-a b lで厳密に調節されるa b lチロシンキナーゼを含有するが、B c r-A b l融合タンパク質で構成的に活性化される。この調節解除されたチロシンキナーゼは複数の細胞シグナル伝達経路と相互作用し、形質転換および調節解除された細胞増殖に至る(Lugo et al., Science 247: 1079 (1990))。

20

【0012】

B c r-A b lタンパク質の変異形態もまた同定されている。B c r-A b l変異形態の詳細な概説が出版されている(Cowan-Jones et al, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2004, 4: 285-299)。

【0013】

E p h B 4 (H T Kとも称される) およびそのリガンド、エフリンB 2 (H T K L) は血管ネットワークを確立および決定するのに重大な役割を有している。静脈上皮ではE p h B 4が特異的に発現されるが、血管発達の初期の段階では、エフリンB 2は動脈内皮細胞において特異的および相反的に発現される。機能不全遺伝子はマウスの胚致死に至り、そして胚はB 2およびE p h B 4のいずれかの欠陥の場合、毛細血管連結を形成するのに同一の欠陥を示す。双方は胚発生の間の造血および血管発達の最初場で発現される。適切な造血、内皮、血管芽細胞および原始中胚葉発達のための本質的な役割が確立された。E p h B 4の不足は胚性幹細胞の中胚葉分化結果に変化を招く。哺乳動物組織におけるE p h B 4の異所性発現は無秩序な構造、異常組織機能および悪性化への傾向を招く(例えばN. Munarini et al., J. Cell. Sci. 115: 25-37 (2002) 参照)。これらのおよびその他のデータから、不十分なE p h B 4発現が悪性腫瘍の形成に関与し得て、そしてE p h B 4の阻害が悪性腫瘍、例えば癌等と闘うための手段になると予測することができる。

30

【0014】

c-S r c (p60 c-S r cとしても公知である) は細胞質性非受容体チロシンキナーゼである。c-S r cは上皮成長因子(E G F) および血小板由来成長因子(P D G F) のような多くのポリペプチド成長因子からの有糸分裂シグナルの伝達に関与している。c-S r cは乳癌、膵臓癌、神経芽種他で過剰発現する。変異体c-S r cがヒト結腸癌において同定されている。c-S r cは細胞外マトリックスと細胞質アクチン細胞骨格との間のクロストークの調節に関与する多くのタンパク質をリン酸化する。c-S r c活性の調整は細胞増殖、分化および死に関係する疾患に影響を有し得る。Bjorge, J. D., et al. Oncogene 19 (49): 5620-5635 (2000); Halpern, M. S., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93 (2): 824-7 (1996); Belsches, A. P., et al. Frontiers in Bioscience [Electronic Publication] 2: D501

40

50

— D 5 1 8 (1 9 9 7) ; Zhan, X., et. al. Chemical Reviews 1 0 1 : 2 4 7 7 — 2 4 9 6 (2 0 0 1) ; Haskell, M. D., et. al. Chemical Reviews 1 0 1 : 2 4 2 5 — 2 4 4 0 (2 0 0 1) 参照。

【 0 0 1 5 】

f m s 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) 受容体チロシンキナーゼは今や骨髄性およびいくつかのリンパ性白血病の病因における重要なメディエーターであることが認識されている。F L T 3 リガンドによる白血球における F L T 3 の活性化は細胞成長を促進し、そしてアポトーシスを阻害する経路における受容体二量体化およびシグナル伝達に至る (B l o o d 9 8 (3) 8 8 5 — 8 8 7 (2 0 0 1)) 。

【 0 0 1 6 】

A M L 治療のためのチロシンキナーゼ阻害剤の使用はキナーゼ触媒ドメインの変異の獲得により妨げられ、そして B C R — A B L の場合、これらの変異がイマチニブに対する抵抗性を付与する。

【 0 0 1 7 】

F L T 3 は A M L および急性リンパ球白血病のいくつかの症例において広く発現されている。F L T 3 における活性化変異は A M L の患者の危険性を低くする。したがって、F L T 3 は治療的介入のための有望な標的である。

【 0 0 1 8 】

血小板由来成長因子受容体 (P D G F R) チロシンキナーゼは小細胞肺癌、前立腺癌およびグリア芽腫のような多くの腫瘍において、ならびに多くの腫瘍の間質および血管区画において発現される。P D G F および P D G F 受容体 (P D G F R) の双方の発現が膵臓癌において観察されている (Ebert M et al., Int J Cancer 6 2 : 5 2 9 — 5 3 5 (1 9 9 5)) 。

【 0 0 1 9 】

線維芽細胞成長因子

正常な成長ならびに組織修復およびリモデリングは成長因子およびその受容体の活性化の特異的なおよび微妙な制御を必要とする。線維芽細胞成長因子 (F G F) は発達上で広範な種類の組織で調節され、そして発現される 2 0 を超える構造的に関係するポリペプチドのファミリーを構成する。F G F は増殖、細胞遊走および分化を刺激し、そして骨格および四肢の発達、創傷の治癒、組織修復、造血、血管形成、ならびに腫瘍形成に主要な役割を果たす (概説 Ornitz, Novartis Found Svm p 2 3 2 : 6 3 — 7 6 ; 論考 7 6 — 8 0 , 2 7 2 — 8 2 (2 0 0 1)) 。

【 0 0 2 0 】

F G F の生物学的作用はタンパク質キナーゼの R P T K ファミリーに属する特異的細胞表面受容体により媒介される。これらのタンパク質は細胞外リガンド結合ドメイン、単一の膜貫通ドメインおよび F G F の結合時にリン酸化を被る細胞内チロシンキナーゼドメインから成る。今日では 4 つの F G F R が同定されている : F G F R 1 (F l g , f m s 様遺伝子、f l t — 2、b F G F R、N — b F G F R または C e k 1 とともに称される)、F G F R 2 (B e k 細菌発現キナーゼ、K G F R、K s a m、K s a m l および C e k 3 とともに称される)、F G F R 3 (C e k 2 とともに称される) および F G F R 4。全ての成熟 F G F R はアミノ末端シグナルペプチド、3 つの細胞外免疫グロブリン様ドメイン (I g ドメイン I、I g ドメイン I I、I g ドメイン I I I) から成り、I g ドメイン (「酸性ボックス」ドメイン)、膜貫通ドメインおよび細胞内キナーゼドメインの間で酸性領域を有する共通の構造を共有する (Ullrich and Schlessinger, Cell 6 1 : 2 0 3 (1 9 9 0) ; Johnson and Williams, Adv. Cancer Res. 6 0 : 1 — 4 1 (1 9 9 2)) 。異なる F G F R アイソフォームは様々な F G F リガンドと様々な結合親和性を有し、したがって F G F 8 (アンドロゲン誘起成長因子) および F G F 9 (グリア活性化因子) は F G F R 3 に関して高い選択性を有すると考えられる (Chellaiah et al. J Biol. Chem ; 2 6 9 : 1 1 6 2 0 (1 9 9 4)) 。

【 0 0 2 1 】

細胞表面結合部位の別の主要なクラスにはF G Fファミリーの全てのメンバーの高親和性相互作用および活性化に必要であるヘパラン硫酸プロテオグリカン（H S P G）に関する結合部位が含まれる。ヘパラン硫酸構造変種の組織特異的発現はF G Fのリガンドー受容体特異性および活性を付与する。

【0022】

F G F R 関連疾患

ヒト小人症の最も共通する形態である軟骨無形性症を含む、より多くの骨格異常がF G F Rの変異に起因することが最近見出されている。

F G F R 3の異なるドメインにおける特異的点変異は、軟骨低形成症、発育遅延および黒色表皮症（S A D D A N）を伴う重篤な軟骨無形性症ならびに致死性異形成（T D）を含む常染色体優性ヒト骨格障害に関連する（Cappellen et al., Nature Genetics 23: 18-20 (1999); Webster et al., Trends Genetics 13 (5): 178-182 (1997); Tavormina et al., Am. J. Hum. Genet. 64: 722-731 (1999)）。F G F R 3変異はまた2つの頭蓋骨癒合症表現型でも記載されている：Muenke冠状頭蓋骨癒合症（Bellus et al., Nature Genetics 14: 174-176 (1996)）； Muenke et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 555-564 (1997)）および黒色表皮症を伴うクルーゾン症候群（Meyers et al., Nature Genetics 11: 462-464 (1995)）。クルーゾン症候群はF G F R 2の特異的点変異に関連し、そしてパイファー症候群の家族性および散発性の双方の形態はF G F R 1およびF G F R 2における変異に関連する（Galvin et al., PNAS USA 93: 7894-7899 (1996)； Schell et al., Hum Mol Gen 4: 323-328 (1995)）。F G F Rの変異は変異受容体の構成的な活性化および受容体タンパク質チロシンキナーゼ活性の上昇を招き、細胞および組織を分化不能にする。

【0023】

具体的には、軟骨無形性症変異は変異受容体の安定性の強化、下方調節からの受容体活性化の解離を招き、軟骨成熟の抑制および骨成長阻害に至る（Vajo et al., Endocrine Reviews 21 (1): 23-39 (2000)）にて概説）。

【0024】

種々の型の癌においてF G F R 3を活性化する変異に関する証拠が増え続けている。2つの共通する上皮性癌、膀胱および頸部、ならびに多発性骨髄腫において構成的に活性化されたF G F R 3は癌腫におけるF G F R 3の発癌の役割の最初の証拠である。加えて、極最近の研究では、大部分の良性皮膚腫瘍において変異を活性化するF G F R 3の存在が報告されている（Logie et al., Hum Mol Genet 2005）。現在F G F R 3は膀胱癌において最も頻繁に変異する発癌遺伝子であると考えられており、これは全膀胱癌症例のほぼ50%で、そして表在性膀胱腫瘍を有する症例の約70%で変異している（Cappellen, et al., Nature Genetics 23: 19-20 (1999)； van Rhijn, et al., Cancer Research 61: 1265-1268 (2001)； Billerey, et al., Am. J. Pathol. 158: 1955-1959 (2001)、第WO2004/085676号）。染色体転位t (4, 14)の結果であるF G F R 3異常過剰発現は多発性骨髄腫の症例の10-25%で報告されている（Chesi et al., Nature Genetics 16: 260-264 (1997)； Richelda et al., Blood 90: 4061-4070 (1997)； Sibley et al., BJH 118: 514-520 (2002)； Santra et al., Blood 101: 2374-2476 (2003)）。F G F R 3活性化変異はt (4, 14)を有する多発性骨髄腫の5-10%で認められており、そして腫瘍進行に随伴される（Chesi et al., Nature Genetics 16: 260-264 (1997)； Chesi et al., Blood 97 (3): 729-736 (2001)； Intini, et al., BJH 114: 362-364 (2001)）。

【0025】

この局面で、F G F R 3シグナル伝達の結果は細胞型特異的であると考えられる。軟骨細胞では、F G F R 3過剰活性化は成長阻害を招く（Omitz、2001にて概説）が、骨

髄腫細胞では、それは腫瘍進行に寄与する (Chesi et al., 2001)。

【0026】

F G F R 3 活性の阻害はT細胞媒介の炎症または自己免疫疾患を処置するための、例えば限定するものではないが、リウマチ性関節炎 (RA)、コラーゲン I I 関節炎、多発性硬化症 (MS)、全身性エリテマトーデス (SLE)、乾癬、若年発症糖尿病、シェーグレン病、甲状腺疾患、サルコイドーシス、自己免疫性ブドウ膜炎、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎)、セリアック病および重症筋無力症を含むT細胞媒介の炎症または自己免疫疾患の処置における手段を示すことが見出されている。第WO2004/110487号参照。

【0027】

F G F R 3 変異に起因する障害は第WO03/023004号および第WO02/102972号にも記載されている。

F G F R 1、F G F R 2 および F G F R 4 の遺伝子増幅および／または過剰発現は乳癌に影響している (Penault-Llorca et al., Int J Cancer (1995); Theillet et al., Genes Chrom. Cancer (1993); Adnane et al., Oncogene (1991); Jaakola et al., Int J Cancer (1993); Yamada et al., Neuro Res (2002))。F G F R 1 および F G F R 4 の過剰発現もまた膵臓腺癌および星状細胞腫に随伴される (Kobrin et al., Cancer Research (1993); Yamanaka et al., Cancer Research (1993); Shah et al., Oncogene (2002); Yamaguchi et al., PNAS (1994); Yamada et al., Neuro Res (2002))。前立腺癌もまた F G F R 1 過剰発現

【0028】

それにより前記で言及した変異に関連する臨床所見に対処し、そして種々の生物学的機能を調整する、異常な構成的受容体タンパク質チロシンキナーゼ活性、特に F G F R 活性を遮断することができる高度に選択的な分子に関するまだ満たされていない必要性が存在する。

【0029】

多くのタンパク質キナーゼ阻害剤ならびに多数の増殖性およびその他の P K 関連疾患を考慮して、P K 阻害剤として、およびしたがってこれらのタンパク質チロシンキナーゼ (P T K) 関連疾患の処置において有用である新規クラスの化合物を提供する必要性が依然

【0030】

上皮細胞成長因子ファミリーおよび関連疾患

上皮細胞成長因子受容体 (E G F - R) および E r b B - 2 キナーゼはタンパク質チロシンキナーゼ受容体であり、これはそのファミリーメンバー E r b B - 3 および E r b B - 4 と一緒に、ヒト細胞、特に上皮細胞、免疫系の細胞ならびに中枢および末梢神経系の細胞を含む多くの哺乳動物細胞においてシグナル伝達に重要な役割を果たす。例えば種々の細胞型では、受容体関連タンパク質チロシンキナーゼの E G F 誘起の活性化は細胞分割のための、そしてしたがって細胞集団の増殖のための必要条件である。最も重要なことに、E G F - R (H E R - 1) および／または E r b B - 2 (H E R - 2) の過剰発現が多

【0031】

本明細書の任意の文献の引用は、かかる文献が関連する先行技術であるという承認として意図されるものではなく、または本出願の任意の請求の範囲の特許性に対する材料であると考えられるものではない。任意の文献の内容または日付に関する任意の記載は出願時に入手可能な情報に基づき、そしてかかる記載の正確さを承認するものではない。

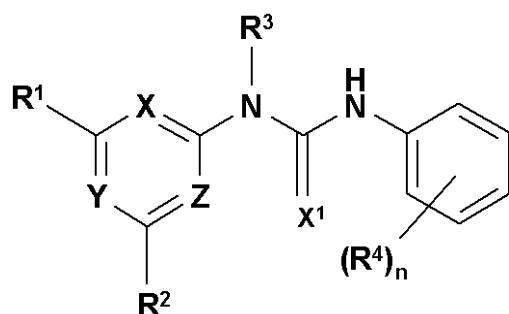
【発明の開示】

【0032】

(発明の要旨)

本発明は式 (I) :

【化1】



(I)

10

〔式中、

nは0、1、2、3、4または5であり；

X、YおよびZは各々別個にNまたはC-R⁵から選択され、ここでX、YおよびZの少なくとも2個はNであり；そして

X¹は酸素であり、

R¹、R²、R³およびR⁴は存在する場合、各々別個に有機または無機部分から選択され、

20

ここで無機部分は特にハロ、特にクロロ、ヒドロキシル、シアノ、アゾ (N=N=N)、ニトロから選択され、そして

ここで有機部分は置換されているか、または非置換であり、そしてリンカー、-L¹-を介して結合してよく、有機部分は特に水素；低級脂肪族（特にC₁、C₂、C₃またはC₄脂肪族）例えば低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル；アミノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C(O)Hまたはその他のアシル；アシルオキシ；置換ヒドロキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；置換または非置換環状基から選択され、例えば環状基は（置換されていていなくても）シクロアルキル、例えばシクロヘキシル、フェニル、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジル、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、インドリジジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、プテリジン、キノリジジン、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジン、モルホリニルまたはチオモルホリニルでよく、そして例えば置換低級脂肪族または置換ヒドロキシはかかる置換または非置換環状基により置換されてよく、

30

そして-L¹-は1、2、3、4または5個の鎖内原子を有し（例えばC、N、OおよびSから選択される）、そして場合によっては(i) C₁、C₂、C₃またはC₄アルキル、かかるアルキル基は場合によっては-O-、-C(O)-または-NR^a-連結により中断および／または終端される；-O-；-S-；-C(O)-；シクロプロピル（2個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせ；ならびに-NR^a-から選択され、ここでR^aは水素、ヒドロキシ、ヒドロカルビルオキシまたはヒドロカルビルであり、ここでヒドロカルビルは場合によっては-O-または-NH-連結により中断され、そして例えば脂肪族基（例えば1から7個、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有する）、シクロアルキル、特にシクロヘキシル、シクロアルケニル、特にシクロヘキセニルまたはその他の炭素環式基、例えばフェニルから選択されてよく；ここでヒドロカルビル部分は置換されているかまたは非置換であり；

40

各R⁴は同一であるかまたは異なり、そして有機または無機部分から選択され、例えば各R⁴は同一であるかまたは異なり、そしてハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグ

50

アニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C（O）Hまたはその他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C（O）Hもしくはその他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されているC₁－C₇脂肪族；から選択され、前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個またはそれより多いC₁－C₇脂肪族基により置換されている]

10

の化合物およびその塩、エステル、N－オキシドまたはプロドラッグに関する。

【0033】

特定の実施態様では、式（I）（式中：

nは0、1、2、3、4または5であり；

X、YおよびZは各々別個にNまたはC－R⁵から選択され、ここでX、YおよびZの少なくとも2個はNであり；そして

R¹、R²およびR⁵は各々別個にH、R^z－L¹－；ハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C（O）Hまたはその他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C（O）Hもしくはその他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されたC₁－C₇脂肪族；から選択され、前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多いC₁－C₇脂肪族基により置換されており、ここで－L¹－は1、2、3、4または5個の鎖内原子を有し、そして

20

場合によっては－NR^a－；－O－；－S－；－C（O）－；シクロプロピル（2個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせから成る群から選択される連結により中断および／または終端されるC₁、C₂、C₃またはC₄脂肪族；－NR^a－；－O－；－S－；－C（O）－；シクロプロピル（2個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせ；ならびに－NR^a－；

30

から選択され、

ここでR^aは水素、ヒドロキシ、ヒドロカルビルオキシまたはヒドロカルビルであり、ここでヒドロカルビルは1から15個の炭素原子を有し、場合によっては－O－または－NH－連結により中断され、そして非置換であるかまたはヒドロキシ、ハロ、アミノまたはモノーもしくはジ－（C₁－C₄）アルキルアミノ、低級アルカノイル、トリフルオロメチル、シアノ、アゾ、またはニトロにより置換され；

40

そしてR^zは1から30個の、C、N、O、SおよびSiから選択される多価原子ならびにHおよびハロから選択される一価原子を含有する部分であり；

R³はHであるか、または1から30個の、C、N、O、SおよびSiから選択される多価原子ならびにHおよびハロから選択される一価原子を含有する部分であり；

各R⁴は同一であるかまたは異なり、そしてハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシ

50

グアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C（O）Hまたはその他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C（O）Hもしくはその他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されたC₁－C₇脂肪族から選択され；前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多いC₁－C₇脂肪族基により置換されている）の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、N－オキシドもしくはプロドラッグが提供される。

10

【0034】

しばしば、R¹、R²およびR⁵のうちの少なくとも1つはHではなく；化合物の例では、R¹、R²およびR⁵のうちの1つだけがHではない。通常R¹はHではない。本発明はとりわけR¹、R²およびR⁵のうちの少なくとも1つがR^z－L¹－である化合物を含む。それはR¹、R²およびR⁵のうちのただ1つのみがR^z－L¹－、特にR¹である化合物のクラスを含む。本発明はR²およびR⁵がHであり、そしてR¹がHでない、例えばR^z－L¹－である化合物のクラスを含む。

20

【0035】

－NR^a－；－O－；－S－；－C（O）－；シクロプロピルの化学的に適切な組み合わせは例えば－NR^a C（O）－；－C（O）NR^a－；－C（O）O－および－OC（O）－のような化学的に安定な部分を形成する組み合わせである。多くの化合物のクラスでは、L¹はシクロプロピルを含まない。

ヘテロアリーラルアリールウレアのクラスに属するとして記載され得る前記の化合物は多くのタンパク質チロシンキナーゼの阻害を示すことが今や見出されている。

【0036】

特定の式（I）の化合物はそれ自体新規性を欠くと考えられている。したがって1つの実施態様では、本発明は式（I）の化合物およびその塩、エステル、N－オキシドまたはプロドラッグを提供するが、ここで：

30

（A）nは0であり；R³はHであり；YおよびZはNであり；XはN、C－SO₂（NH）またはC－NO₂（より広く排他的実施態様では任意のC－R⁵基）であり；R²はH、SCH₂CH＝CH₂またはSMeであり；そしてR¹は式NR[']R[']のものであり、ここでR[']およびR[']はそれらの結合する窒素と一緒にモルホリノを形成するか、またはR[']およびR[']の一方はHであり、そして他方はフェニル、MeおよびClから選択される単一の置換基により置換されたフェニルであるか、または－C（O）NHPhである；

（B）nは1であり；R⁴はメトキシであり；R³はHであり；XはCHであり；YおよびZはNであり；R¹はNH₂であり；そしてR²はHまたはSMeである；

40

（C）nは1であり；R⁴はClであり；R³はエチルであり；X、YおよびZはNであり；そしてR¹およびR²の一方はHであるが、他方はNEt₂である；または

（D）nは2であり；一方のR⁴はメタ－Clであり、そして他方はパラ－メチルであり、R³はHであり；X、YおよびZはNであり；そしてR¹およびR²の一方はHであるが、他方はPhNH－、m－クロロPhNH－、p－クロロPhNH－、m－メチルPhNH－またはp－メチルPhNH－である；

式（I）の化合物を除く。

【0037】

実施態様では、さらに（a）除かれる化合物の塩、（b）除かれる化合物のエステル、

50

(c) 除かれる化合物のN-オキシド、(d) 除かれる化合物のプロドラッグ、または(e) (a)、(b)、(c) および(d) の1、2、3または4つ、例えばその全てを除く。

治療上有効量の式Iの化合物またはその塩、エステル、N-オキシドもしくはプロドラッグを動物に投与することを含んでなる温血動物、例えばヒトのタンパク質キナーゼ依存性疾患を処置する方法が本発明に含まれる。

タンパク質キナーゼ依存性疾患の処置に使用するための医薬品の製造のための式Iの化合物またはその塩、エステル、N-オキシドもしくはプロドラッグの使用もまた含まれる。

【0038】

10

本発明の別の態様として言及できるのは、式Iの化合物またはその塩、エステル、N-オキシドもしくはプロドラッグを含んでなる経口医薬用製剤である。またさらなる態様として言及できるのは式Iの化合物またはその塩、エステル、N-オキシドもしくはプロドラッグを含んでなる静脈内用医薬用製剤である。

前記の方法、使用および製剤の実施態様では、化合物はそれ自体式(I)の化合物の形態である。その他の実施態様では、化合物はその塩、エステル、N-オキシドまたはプロドラッグの形態である。したがって特定の実施態様では、化合物は塩の形態であるが、別の態様ではそうでない。

【0039】

20

さらに詳細に下記で記載する式(I) (または例示の式) は特にタンパク質キナーゼ、例えばタンパク質チロシンキナーゼの阻害を示す。開示した化合物により阻害されるキナーゼの例としては言及できるのはFGFR1、FGFR2、FGFR3およびFGFR4である。別の阻害されるキナーゼは受容体チロシンキナーゼVEGFR、特にVEGFR受容体KDR (VEGFR2) である。開示した化合物は1つまたはそれより多いこれらのおよび／もしくはその他のタンパク質チロシンキナーゼの阻害に、ならびに／またはこれらの酵素の変異体の阻害に適切である。これらの活性を考慮して、化合物を特にかかる型のキナーゼ、特に記載したものの異常または過剰活性に関連する疾患の処置に用いることができる。

【0040】

30

開示した化合物は例えば遊離酸、遊離塩基、エステルおよびその他のプロドラッグ、塩および互変異生体のような異なる形態で存在することができ、そして開示は化合物の全ての変種形態を含む。

【0041】

保護の程度は、実際にかかる化合物を含有するかどうかに関わらず、および任意のかかる化合物が治療的に有効な量で含有されるかどうかに関わらず、本発明の化合物を含有するか、または含有すると称される偽または不正の生成物を含む。したがってパッケージが本発明の種または医薬用製剤または組成物を含むことを示す記載または指示書を含むパッケージ、ならびにかかる製剤、組成物もしくは種であるかもしくは含んでなる、またはそうであるかもしくは含んでなると称される生成物が保護の範囲に含まれる。

【0042】

40

本明細書の記載および請求の範囲の全体にわたって、その文脈から他の解釈が必要でない限り、単数は複数を包含する。特に、不明確な品目をを用いる場合、その文脈から他の解釈が必要でない限り、明細書は複数および単数を意図するものと理解されるべきである。

【0043】

本発明の特定の態様、実施態様または例と組み合わせて記載した特性、整数、特徴、化合物、化学的部分または基は、それに不適合でなければ、本明細書に記載した任意のその他の態様、実施態様または例に適用することができると理解されるべきである。

【0044】

本明細書の記載および請求の範囲の全体にわたって、「含んでなる」および「含有する」なる語およびその語の変化したもの、例えば「含んでなること」および「含んでなる」

50

は「含むが限定するものではないこと」を意味し、そしてその他の部分、付加物、成分、整数または工程を除外することを意図するものではない（そして除外しない）。

開示のさらなる態様および実施態様を下記の記載および請求の範囲で示す。

【0045】

（詳細な説明）

本発明は前記したとおりの式 I の化合物およびその塩、エステル、N-オキシドまたはプロドラッグに関する。したがって 1 つの態様では、本発明は式 I の化合物およびその塩、エステル、N-オキシドまたはプロドラッグである生成物を提供する。

【0046】

実施態様では、生成物は先行技術に含まれると考えられる化合物、および：

(A) n は 0 であり； R^3 は H であり；Y および Z は N であり；X は N、 $C-SO_2$ (NH) または $C-NO_2$ （またはより広く排他的実施態様では任意の $C-R^5$ 基）であり； R^2 は H、 $SCH_2CH=CH_2$ または SMe であり；そして R^1 は式 $NR'R''$ のものであり、ここで R' および R'' はそれらの結合する窒素と一緒にモルホリノを形成するか、または R' および R'' の一方は H であり、そして他方はフェニル、Me および Cl から選択される単一の置換基により置換されたフェニルであるか、または $-C(O)NHPh$ である；

(B) n は 1 であり； R^4 はメトキシであり； R^3 は H であり；X は CH であり；Y および Z は N であり； R^1 は NH_2 であり；そして R^2 は H または SMe である；

(C) n は 1 であり； R^4 は Cl であり； R^3 はエチルであり；X、Y および Z は N であり；そして R^1 および R^2 の一方は H であるが、他方は NEt_2 である；または

(D) n は 2 であり；一方の R^4 はメタ-CI であり、そして他方はパラ-メチルであり、 R^3 は H であり；X、Y および Z は N であり；そして R^1 および R^2 の一方は H であるが、他方は $PhNH-$ 、 m -クロロ $PhNH-$ 、 p -クロロ $PhNH-$ 、 m -メチル $PhNH-$ または p -メチル $PhNH-$ である；

の化合物は含まれない。

【0047】

別の実施態様では、除外されるカテゴリー (A)、(B)、(C) および (D) の 1、2、3 または 4 つは下記のとおりに拡大解釈される：

(A) n は 0 であり； R^3 は H であり；Y および Z は N であり；X は N または $C-R^5$ であり； R^2 は H または置換基であり；そして R^1 は式 $NR'R''$ のものであり、ここで R' および R'' は窒素と一緒に置換もしくは非置換環を形成するか、または R' および R'' は各々別個に H もしくは置換基である；

(B) n は 1 であり； R^4 は置換基であり； R^3 は H であり；Y および Z は N であり；X は CH であり（またはその他の実施態様では $C-R^5$ である）； R^2 は H または SMe であり（またはある除外される化合物では S は任意の置換基により置換される）；そして R^1 は NH_2 である（または除外される化合物のクラスでは、置換アミノまたは、時には、任意の置換基である）；

(C) n は 1 であり； R^4 はハロまたはアルキルであり（または実施態様のクラスでは任意の置換基である）； R^3 はアルキルであり；X、Y および Z は N であり；そして R^1 および R^2 のうちの一方は H であるが、他方は置換基であるか；または

(D) n は 2 であり；各 R^4 は別個にハロおよびアルキルから選択され（または実施態様のクラスでは任意の置換基である）； R^3 は H であり；X、Y および Z は N であり；そして R^1 および R^2 のうちの一方は H であるが、他方はアミノまたは置換アミノである（または実施態様では任意の置換基である）。

【0048】

実施態様では、さらに (a) 除外化合物の塩、(b) 除外化合物のエステル、(c) 除外化合物の N-オキシド、(d) 除外化合物のプロドラッグ、または (e) (a)、(b)、(c) および (d) の 1、2、3 または 4 つ、例えばその全てを除く。

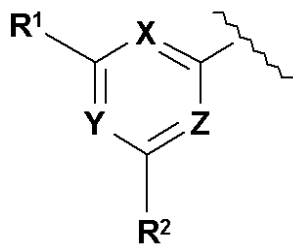
今度は式 (I) の化合物の構造的フラグメントおよび置換基をここで考える：

【0049】

左手系環

「左手系環」とはフラグメント：

【化2】



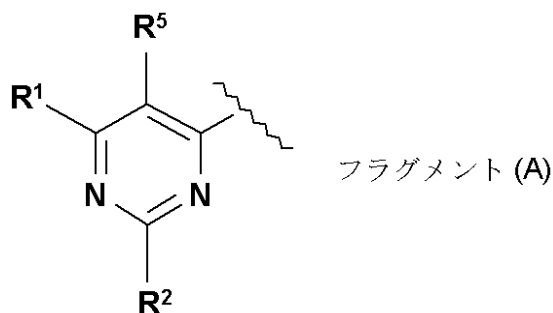
10

を意味する。

【0050】

化合物のクラスでは、X、YおよびZのうちの2つがNであり、そして一方のサブクラスではXおよびYがNであるか、もう一方はXおよびZがNであるか、他にX、YおよびZのすべてがNである。特定のクラスはYおよびZがNであり、故に例としてフラグメント（A）：

【化3】



20

を形成する。

【0051】

置換基 R⁵

ここで、制限なしに、すなわちフラグメント（A）に限定することなく左手系環を考慮すれば、R¹の同一性とは別個に、各々のR⁵は別個に例えばさらにとりわけ下記で定義するとおりのR¹基でよい。

【0052】

いくつかの化合物では各々のR⁵は別個にH；ヒドロキシ；ハロ；アミノまたはモノーもしくはジアルキルアミノ；シアノ；アゾもしくはニトロ；1から7個の炭素原子を有し、そして場合によっては—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されている、および／またはヒドロキシ、ハロ、アミノまたはモノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、アゾ、またはニトロにより置換されている脂肪族基；またはカルボニル部分が該脂肪族基、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、アゾ、またはニトロにより置換されているアシルである。アルキル基は例えば1から7個、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有し得る。

40

【0053】

しばしばR⁵はH、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、アルキル（例えばメチル）、—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されているアルキル（例えばアルコキシ、例えばメトキシを形成するために）、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノであり；任意のアルキル部分（中断されているかまたはされていない）は典型的には1、2、3または4個の炭素原子を有している。

50

【0054】

化合物のクラスでは、 R^5 はHまたはハロ、とりわけH、FまたはC1であり、例えばHまたはFである。化合物の特定のクラスでは各々の R^5 はHである。

R^5 の上記の記載はもちろんその他の左手系環構造と同様にフラグメント (A) に適用される。

【0055】

置換基 R^2

再度制限なしに左手系環を考慮すれば、 R^2 は、 R^5 に関連して前記で記載した任意の部分でよく (例えばさらにとりわけ下記に記載するとおりの任意の R^1 基でよい)、そしてもちろん R^2 および R^5 は同一または異なってよい。

10

【0056】

いくつかの化合物では、 R^2 および各々の R^5 は別個にH；ハロ；脂肪族基 (例えば1から7個、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有する) であって、脂肪族基は場合によっては—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されている、および／またはヒドロキシ、ハロ、アミノまたはモノーもしくはジアルキルアミノにより置換されており、カルボニル部分が該脂肪族基により置換されているアシル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、アゾ、またはニトロである。

【0057】

しばしば R^2 および各々の R^5 の双方は別個にH、ハロ、アルキル、—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されているアルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノであり；任意のアルキル部分 (中断されているかまたはされていない) は典型的には1、2、3または4個の炭素原子を有している。

20

【0058】

化合物のクラスでは、 R^2 および各々の R^5 の双方は別個にHまたはハロ、とりわけH、FまたはC1であり、例えばHまたはFである。化合物の特定のクラスでは、 R^2 および各々の R^5 はHである。

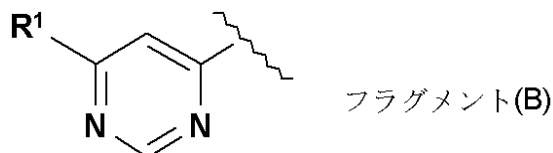
R^2 の、ならびに R^2 および R^5 の上記の記載はもちろんその他の左手系環構造と同様にフラグメント (A) に適用される。

30

【0059】

特定の左手系環構造がフラグメント (B) :

【化4】



であることは前記の記載から理解されよう。

【0060】

置換基 R^1

以前に記載したとおり、 R^1 は有機または無機部分である。

無機部分として言及できるのはハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、アゾ ($N=N=N$) およびニトロである。FおよびC1がハロゲンの例である。

40

【0061】

R^2 と称される有機部分は置換されているかまたは非置換であり、そしてリンカー、— L^1 —を介して結合してよく、有機部分は特に水素；低級脂肪族 (特に C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 脂肪族) 例えば低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル；アミノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル； $C(O)H$ またはその他

50

のアシル；アシルオキシ；置換ヒドロキシ；置換または非置換環状基から選択され、例えば環状基（置換されていても、非置換であっても）はシクロアルキル、例えばシクロヘキシル、フェニル、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジル、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、インドリジジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、プテリジン、キノリジジン、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジン、モルホリニルまたはチオモルホリニルでよく、そして例えば置換低級脂肪族または置換ヒドロキシはかかる置換または非置換環状基により置換されていてよい。R^z部分の特定のクラスの記載に関しては下記を参照。

【0062】

リンカー—L¹—は1、2、3、4または5個の鎖内原子を有し、そして場合によっては—NR^a—；—O—；—S—；—C(O)—；シクロプロピル（2個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせから成る群から選択される連結により中断および／または終端されるC₁、C₂、C₃またはC₄脂肪族（特に直鎖脂肪族、そして脂肪族はとりわけアルキルである）；—NR^a—；—O—；—S—；—C(O)—；シクロプロピル（2個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせ；ならびに—NR^a—から選択され、ここでR^aは水素、ヒドロキシ、ヒドロカルビルオキシまたはヒドロカルビルであり、ここでヒドロカルビルは1から15個（例えば1から7個）の炭素原子を有し、場合によっては—O—または—NH—連結により中断され、そして例えば脂肪族基（例えば1から7個、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有し、脂肪族はとりわけアルキルである）、シクロアルキル、特にシクロヘキシル、シクロアルケニル、特にシクロヘキセニル、または別の炭素環式基、例えばフェニルから選択され；ここでヒドロカルビル部分は置換されているかまたは非置換である。置換基の例はヒドロキシ、ハロ、アミノまたはモノ—もしくはジ—（C₁—C₄）アルキルアミノ、低級アルカノイル、トリフルオロメチル、シアノ、アゾ、またはニトロである。R^aはとりわけHである。

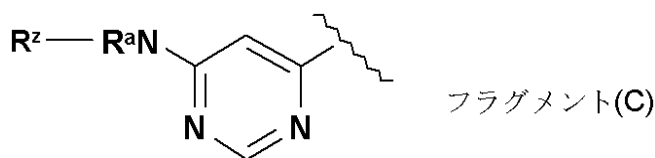
【0063】

化合物のクラスでは、R¹はリンカーL¹を含み、サブクラスではリンカーは—NR^a—、左手系環で—NR^a—により終端された（すなわちこれにより左手系環に結合している）アルキル、—NR^a—により左手系環から離れたその末端で終端されたアルキル、または—NR^a—により中断されたアルキルであり、ここでアルキルは1、2、3または4個の炭素原子を有している。化合物のこのクラスでは、R^aはとりわけHである。好ましいリンカーは—NH—である。

【0064】

換言すれば、共通する左手系環構造がフラグメント（C）：

【化5】



（ここで、R^aは前記で記載したとおりであり、そして好ましくはHであり、そしてR^zは前記で言及したとおりおよびさらに下記で記載のとおり、置換または非置換有機部分である）により示される。また言及すべきはR^zがHである、すなわちR^aもまたHである場合、R¹はアミノである化合物、およびR¹が別の置換または非置換塩基性基、例えばアミジノ、グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイドまたはウレイドである変種である。

【0065】

したがって以前に記載したとおり、R¹は特定の化合物において、場合によってはリンカーL¹を介して左手系環に結合した、置換または非置換有機部分を含んでなることがで

きる。したがってかかる化合物における R^1 は $R^z - L^1 -$ (ここで R^z は置換または非置換有機部分である) として示され得る。これはフラグメント (C) に相当するものと同様に相当しない左手系環構造に同等に適用される。

【0066】

R^z は一般に C、N、O、S および Si から選択される 1 から 30 個の鎖内および／または環内原子を含有し、そして 1 個またはそれより多い水素が場合によってはハロゲンにより置き換えられている部分である。言い換えると、かかる R^z 基は C、N、O、S および Si から選択される 1 から 30 個の多価原子ならびに H およびハロから選択される、例えば H、F、Cl および Br、例えば H、F および Cl から選択される一価原子を有する。ある R^z 部分では 1 から 25 個、例えば 1 から 20 個、例えば 1 から 16 個のような多価原子がある。

10

【0067】

R^z が下記のカテゴリ－1)、2) および 3) から選択される部分の 1 つまたは組み合わせ、ならびに場合によっては下記のカテゴリ－4) から選択される 1 つまたはそれより多い部分を含有する化合物が含まれる：

- 1) 特に 1 から 7 個、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する脂肪族部分、とりわけアルキルまたはアルケニル部分、例えばアルキル；
- 2) 飽和または不飽和 (例えば芳香族) でよい炭素環式環、とりわけ言及すべきは二環式および単環式環、ならびに特に 5 または 6 員環を有する単環式環である；
- 3) 飽和または不飽和 (例えば芳香族) でよい複素環式環、とりわけ言及すべきは二環式および単環式環、ならびに特に 5 または 6 員環を有する単環式環である；
- 4) O、N、Si および C (O) から選択される連結部分、ここで 2 個またはそれより多い連結部分は組み合わせられて大きな連結基、例えば C (O) O、C (O) NH または O C (O) NH を形成することができる。

20

【0068】

これらの化合物では、1)、2) および 3) から選択される複数の部分を直接的に、または連結部分 4) を介してのいずれかで一緒に連結することができる。もちろん 1 個の化合物は 1 個またはそれより多い連結部分を含有することができる。N および Si のような三価またはそれより多い多価連結部分は 1)、2) および 3) から選択されるちょうど 2 個の部分と一緒に連結されることができ、この場合、残りの価数は水素により適当に占有され；これに代えて N または Si は 3 個の該部分と一緒に連結されることができ、または Si は 4 個の該部分と一緒に連結されることができ。 R^z が 1)、2) および 3) から選択される複数の部分を含有する場合、部分は同一かまたは異なってよく、そしてカテゴリ－1)、2) および 3) から別個に選択される。

30

【0069】

部分 1)、2) および 3) は特にヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C (O) H もしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される 1 つまたはそれより多い置換基により置換されてよく、そのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基は今度は場合によっては少なくとも 1 個のヘテロ原子で 1 個または、可能な場合、それより多い $C_1 - C_7$ 脂肪族基により置換される。いつもではないが、しばしば R^z は 0、1、2、3 または 4 個のかかる置換基を有し；生じ得る限り多い置換基が存在し、例えば R^z は 1 個またはそれより多いペルフルオロアルキルまたは環状基、例えば CF_3 およびその他の所望の置換基を含有することがある。

40

【0070】

記載する特定の部分 1)、2) および 3) は直鎖および分岐したアルキル、5 および 6 員炭素環式環 (特にフェニルおよびシクロヘキシル)、ならびに 5 および 6 員複素環式環

50

(特に単一のヘテロ原子を含有する5員環、例えばフラン、チオフェン、ピロール；ならびに1または2個のヘテロ原子を含有する6員環、例えばピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピリジン、ピリミジンおよびピラジン)である。

【0071】

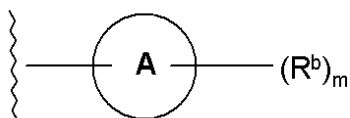
本発明は式(I) (式中、 R^1 は前記で記載したとおりの式 R^z-NR^a- のものであり、そして R^z は：

(i) C_1-C_7 脂肪族部分；

(ii) 1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、 $C(O)H$ もしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾもしくはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換された C_1-C_7 脂肪族、そのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基は今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多い C_1-C_7 脂肪族基により置換される；

(iii) 式：

【化6】



〔式中：

環Aは単または二環式環、特に5または6員炭素環式または複素環式環を示し；

mは0、1、2、3、4または5、例えば0、1または2であり；

各々の R^b は別個に $-L^2-NR^cR^d$ ； $-L^2-RING$ 、ここでRINGは、場合によっては下記で定義するとおり置換された単または二環式環、特に5または6員炭素環式または複素環式環であり；ハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト； $C(O)H$ もしくはその他の低級アシル；低級アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；またはニトロ；ならびに場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、 $C(O)H$ もしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換された C_1-C_7 脂肪族；その全てはヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基が今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多い C_1-C_7 脂肪族基により置換され；

ここで L^2 は直接結合； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)NR^a-$ ； $-OC(O)-NR^a-$ ；シクロプロピルおよび $-NR^a-$ ；から選択される連結であるか；または場合によっては単一の末端もしくは双方の末端で該連結により中断および／または終端されている C_1-C_7 脂肪族基であり(R^a は以前に定義したとおりであり、そして典型的にはHである)；

そしてここで R^c および R^d は各々別個に水素、ならびに1個もしくはそれより多いハロゲンにより、場合によっては置換された5もしくは6員複素環式もしくは炭素環式環、および／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウ

レイド、ウレイド、メルカプト、C(O)Hもしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されたC₁—C₇脂肪族から選択され、そのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基が今度の場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個またはそれより多いC₁—C₇脂肪族基により置換されるか；

またはR^cおよびR^dはその結合窒素と一緒に、場合によっては下記に記載のとおり置換された5または6員環を形成し；

該場合によっては置換された環は互いに別個にハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C(O)Hまたはその他の低級アシル；低級アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；ならびに場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C(O)Hもしくはその他の低級アシル；低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されたC₁—C₇脂肪族から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換され；前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度の場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多いC₁—C₇脂肪族基により置換されている（したがって、例えば環はアルコキシ基、例えばメトキシまたはエトキシにより置換され得る）

の基；

から選択される]

の化合物を含む。

【0072】

さらにR¹が式R^z—NR^a—のものであり、そしてR^zが前記のカテゴリー(i)、(ii)および(iii)から選択される化合物を考慮すれば、脂肪族はしばしば1、2、3または4個の炭素原子を有し、そしてしばしば直鎖状であるが、時に分岐している。化合物のクラスでは、脂肪族はアルキル、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルであり；炭素原子の数に関わらず、直鎖状アルキルがさらに一般的である。

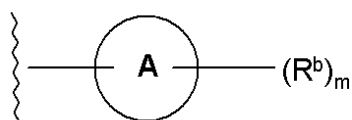
【0073】

R¹が式R^z—NR^a—のものであるこれらの化合物のサブクラスでは、R^zはアルキル、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルであり；炭素原子の数に関わらず、直鎖状アルキルがさらに一般的である。すでに記載したとおり、R^zがHである化合物もまた含まれる。したがってこのサブクラスはR¹がアミノまたはモノもしくはジアルキルアミノを含んでなる。

【0074】

R^zがカテゴリー(iii)の基である、すなわち式：

【化7】



のものである化合物に目を向けると、環Aは典型的には6員炭素環式または複素環式環、とりわけフェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルである。これらのうちフェニ

ルが好ましい。その他の例では、環Aは5員炭素環式または複素環式環である。環Aを形成する残基のその他の例はピリジルおよびピリミジルである。

【0075】

整数mは0でよい。

整数mはしばしば1である。mが1よりも大きい場合、全ての R^b 基または1つを除く全ての R^b 基はしばしばハロゲン（特にFまたはCl）、メチルまたはトリフルオロメチルである。この点ではヒドロキシおよびアミノもまた言及されるべきである。しばしば単一の R^b 基は $-L^2-NR^cR^d$ および $-L^2-RING$ から選択され、そして $-L^2-NR^cR^d$ または $-L^2-RING$ ではないが、例えばハロゲン（特にFまたはCl）、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ（例えばメトキシ）、ヒドロキシ、アミノまたはトリフルオロメチルである0、1または2個のさらなる置換基が存在する。

10

【0076】

したがって、本発明は R^z が例えばF、ClおよびBrから選択される1、2、3、4または5個のハロゲンにより置換された例えば6員炭素環式環（特にフェニル）である化合物を含み；典型的にはかかるフェニル環はFにより一もしくは二置換され、例えば2-および/もしくは4-置換されるか、またはClにより3-置換される。ハロゲンによる複数の置換の例では、全てのハロゲンが同一のものがある。したがって化合物のクラスでは、 R^z は単環式環、1個またはそれより多いとりわけFおよびClから選択されるハロゲンでのみ置換されたとりわけ6員炭素環式環（特にフェニル）であり；時に各々のハロゲンはFであるが、いくつかのその他の例では、各々のハロゲンがClである。

20

【0077】

化合物の別のクラスでは、 R^z は、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される1、2、3、4または5個の置換基、例えば1または2個の置換基により置換された単環式環、とりわけ6員炭素環式環（特にフェニル）であり、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この例での置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。特定のかかる環は0、1または2個、例えば0または1個の置換基を有する。

30

【0078】

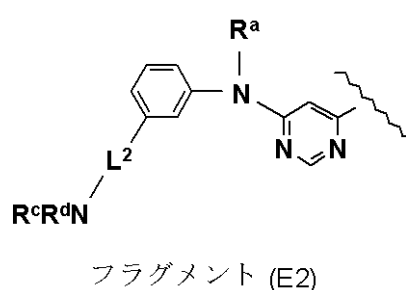
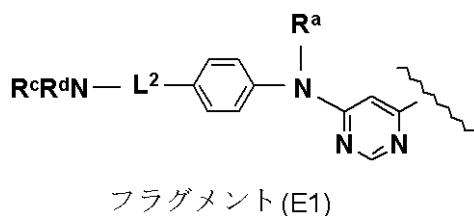
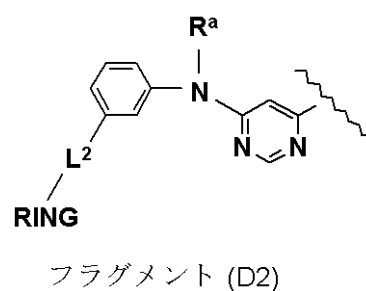
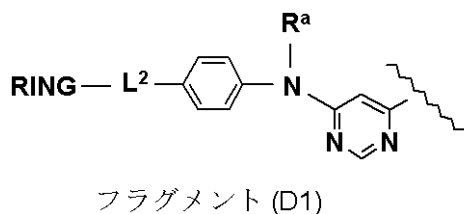
化合物の1つのクラスでは、 L^2 は直接結合、直鎖状アルキル、環Aに隣接して該連結により終端される直鎖状アルキルであるか、または該連結である。サブクラスでは、任意の該連結は-O-または-C(O)-であり、その-O-をとりわけ言及することができる。

【0079】

本発明は環Aが6員環、とりわけフェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであり、そして以前に定義したとおり $-L^2-NR^cR^d$ および $-L^2-RING$ から別個に選択される1または2個の置換基 R^b を有する化合物のクラスを含む。サブクラスでは、左手系環がフラグメント(D1)、(D2)、(E1)または(E2)：

40

【化 8】



に相当する構造を有するように、特に 3 位または 4 位で $-L^2-NR^cR^d$ および $-L^2-RING$ から選択される単一の置換基が存在する。

【0080】

以前に記載したとおり、 R^a は一般に H である。また以前に記載したとおり、フェニル環をシクロヘキシルまたはシクロヘキセニル、とりわけシクロヘキシルにより置き換えることができる。代替的に 5 または 6 員複素環、とりわけピリジンにより置き換えることができる。

【0081】

いくつかの実施態様では、前記のフラグメントのフェニル環（またはフェニルを置き換えるその他の環）は例えばハロゲン（特に F または Cl）、メチル、メトキシまたはトリフルオロメチルから選択される 1、2、3 または 4 個のさらなる置換基、例えば 1 または 2 個のかかる置換基を有する。またこの点で言及すべきはヒドロキシおよびアミノである。

【0082】

L^2 は以前に記載したとおり、すなわち直接結合； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)NR^a-$ ； $-OC(O)-NR^a-$ ；シクロプロピルおよび $-NR^a-$ ；から選択される連結；または場合によっては単一の末端もしくは双方の末端で該連結により中断および／もしくは終端されている C_1-C_7 脂肪族基である（ R^a は以前に定義したとおりであり、そして典型的には H である）。任意の脂肪族部分は、しばしばアルキル、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、その脂肪族部分がメチル、エチルまたは n -プロピルであるリンカー L^2 のサブクラスの場合も同様である。

【0083】

特定のフラグメント (D) および (E) では、 L^2 は、直接結合、直鎖状アルキル、フラグメントの上記提示におけるフェニル環に隣接して該連結により終端される直鎖状アルキルであるか、または該連結であり；必要ではないが、適当には任意の該連結は $-O-$ または $-C(O)-$ であり、その $-O-$ をとりわけ言及することができる。したがって、前記のフラグメント (D) および (E) はサブフラグメント $-Ph-NR^cR^d$ 、 $-Ph-RING$ 、 $-Ph-O-アルキル-NR^cR^d$ 、 $-Ph-O-アルキル-RING$ 、 $-Ph-アルキル-NR^cR^d$ 、 $-Ph-アルキル-RING$ を含んでなることができ、そしてまた言及すべきは、サブフラグメント $-Ph-O-NR^cR^d$ 、 $-Ph-O-RING$

10

20

30

40

50

、 $-\text{Ph}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ および $-\text{Ph}-\text{C}(\text{O})-\text{RING}$ であり、ここでアルキルを含有するこれらの全てのサブフラグメントでは、アルキルは例えばメチル、エチルもしくは n -プロピル、または n -ブチルでよい。

【0084】

ここでさらに詳細にフラグメント (D1) および (D2) を考慮すれば、これらは環状部分であり、そして多くの場合、場合によっては以前に定義したとおり置換された5または6員炭素環式または複素環式環であるRING部分を含有する。環の例は飽和、例えばシクロペンタンまたはシクロヘキサンである。特定の化合物では、RINGは典型的にはOおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子をししばしば含有する5または6員複素環であり；サブクラスでは複素環は1または2個の窒素、および単一の窒素が存在する場合、場合によっては1個の酸素を含有する。特定の複素環は二重結合のメンバーでない窒素を含み、そしてこれらはさらにとりわけ飽和複素環である。複素環として言及できるのピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンであり；いくつかの化合物では、RINGは L^2 に相対して、4位でその窒素を有するピペリジンである。既に記載したとおり、RINGは置換されていてよく、そして化合物の1つのクラスでは、例えば、場合によっては前記したとおり置換された C_1-C_7 脂肪族基、およびそれほど頻繁ではないがその脂肪族基が場合によっては前記したとおり置換された C_1-C_7 脂肪族-オキシから選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換されていてよい。任意の脂肪族基はしばしばアルキル（直鎖または分岐した）、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、メチル、エチルまたは n -プロピルである置換基を有しているフラグメント (D1) および (D2) のサブクラスの場合も同様である。RINGの置換基の例には、例えばメチル、エチル n -プロピル、イソプロピルまたは t -ブチルのような、直鎖または分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル、そのメチルを特に言及でき、ハロゲン（特にFまたはCl）および C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルコキシが含まれ；ヒドロキシおよびアミノもまた言及すべきである。アルキル部分は非置換であるか、もしくは例えばハロゲン（特にFまたはCl）により置換され、またはヒドロキシもしくはアミノにより置換される場合もある。

【0085】

RING部分のいくつかのクラスでは、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される0、1、2、3、4または5個のかかる置換基が存在し、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。特定のRING部分は0、1または2個の、例えば0または1個の置換基を有する。

【0086】

ここでさらに詳細にフラグメント (E1) および (E2) を考慮すれば、これらは部分 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ を含有する。 R^{c} および R^{d} は以前に記載したとおりである。これらのフラグメントの1つのクラスでは、 R^{c} および R^{d} は同一であるかまたは異なり（しかしさらに通常的には同一である）、そして場合によっては前記したとおり置換された C_1-C_7 、例えば C_1-C_4 脂肪族基から選択される。脂肪族 R^{c} および R^{d} 部分として言及できるのは、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルであり、メチル、エチルまたは n -プロピルである置換基を有しているフラグメント (E1) および (E2) のサブクラスの場合も同様である。アルキルまたはその他の脂肪族部分はアミノまたはモノ-もしくはジ (C_1-C_4) アルキルアミノにより、または例えば、場合によっては以前に記載したとおり置換された、または非置換の5もしくは6員複素環式もしくは炭素環式環により置換され得る。したがって、特定の $L^2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 部分は $-\text{OCH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 CH_2NMe_2 、 $-\text{CH}_2\text{N}$

Et_2 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ である。

【0087】

フラグメント (E1) および (E2) の別のクラスでは、 R^c および R^d は結合する窒素と一緒に複素環式部分 (通常5または6員複素環式環) を形成し、場合によっては以前に記載したとおり置換されている。部分 NR^cR^d の窒素に加えて、複素環式環は少なくとも1個のさらなるヘテロ原子、そしてしばしば正確に1個のさらなるヘテロ原子を含有でき、いずれの場合も典型的にはOおよびNから選択され; サブクラスでは複素環は全部で1または2個の窒素、および単一の窒素が存在する場合、場合によっては酸素を含有する。特定の複素環は二重結合のメンバーではない窒素を含み、そしてこれらはさらにとりわけ飽和複素環である。複素環として言及できるのはピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンであり; これらの特定の複素環のなかでもピペラジンおよびモルホリンである。既に記載したとおり複素環は置換されていてよく、そして化合物の1つのクラスでは、例えば、場合によっては前記したとおり置換された C_1-C_7 脂肪族基、およびそれほど頻繁ではないが、その脂肪族基が場合によっては前記したとおり置換された C_1-C_7 脂肪族-オキシから選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換される。任意の脂肪族基はしばしばアルキル (直鎖または分岐した)、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、メチル、エチルまたはn-プロピルである置換基を有している環状 (E1) および (E2) フラグメントのサブクラスの場合も同様である。環状 (E1) および (E2) フラグメントの置換基の例には、例えばメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのような、直鎖または分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル、そのメチルを特に言及でき、ハロゲン (特にFまたはCl) および C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルコキシが含まれ; ヒドロキシおよびアミノもまた言及すべきである。アルキル部分は非置換であるか、もしくは例えばハロゲン (特にFまたはCl) により置換され、またはヒドロキシもしくはアミノにより置換される場合もある。

【0088】

環状 (E1) および (E2) フラグメント (すなわち R^c および R^d が結合する窒素と一緒に環を形成するフラグメント) のいくつかのクラスでは、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される0、1、2、3、4または5個のかかる置換基が存在し、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル (オキシ) は1、2、3または4個の炭素原子を有し; この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、Cl およびOHである。特定の環状フラグメントは0、1または2個、例えば0または1個の置換基を有する。

【0089】

特定の $\text{L}^2\text{NR}^c\text{R}^d$ 部分は $-\text{Pip}$ 、 $-\text{Morph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Pip}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Morph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Morph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Morph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Pip}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Morph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Morph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pip}$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Morph}$ である。また言及すべきは $-\text{C}(\text{O})\text{Pip}$ および $-\text{C}(\text{O})\text{Morph}$ である。略語「Pip」はピペラジンを意味し、そして「Morph」はモルホリンを意味し、そしてこれらの環は以前に記載したとおり置換されていてよい。特にピペラジンは場合によってはN-置換されている。ピペラジンおよびモルホリンは以前の段落で言及したとおり C_1-C_7 脂肪族基、例えば、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのようなアルキルおよびハロアルキルから選択される直鎖または分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 部分により置換されていてよく、そのメチルおよびトリフルオロメチルが例である。前に記載したとおり R^a は特に水素である。

【0090】

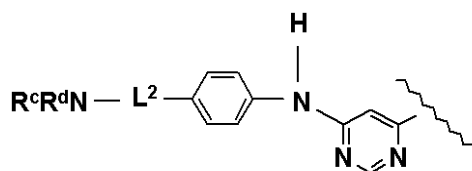
とりわけ言及すべき化合物のクラスの中でも、左手系環がフラグメント（D1）または（E1）に相当する構造を有するものである。とりわけ例は、前記したとおり R^c および R^d が結合する窒素と一緒に5または6員複素環式環を形成するフラグメント（E1）を有する化合物である。これらの環は以前に記載したとおり置換されていてよい。特にこれらは場合によっては先に言及したとおり $C_1 - C_7$ 脂肪族基、例えば、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル n -プロピル、イソプロピルまたは t -ブチルのようなアルキルおよびハロアルキルから選択される例えば直鎖または分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 部分により N -置換され、そのメチルおよびトリフルオロメチルが例である。前に記載したとおり R^a は特に水素である。

10

【0091】

本発明が下記のフラグメント（F）：

【化9】



フラグメント(F)

20

（ここで、 $L^2NR^cR^d$ は特に $-Pip$ 、 $-Morph$ 、 $-OCH_2Pip$ 、 $-OCH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2Pip$ 、 $-CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2Pip$ 、 $-CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Pip$ 、および $-CH_2CH_2CH_2Morph$ であるか、または $-C(O)Pip$ もしくは $-C(O)Morph$ である）の構造を有する左手系環を有する化合物を含むことは前記から理解されよう。「 Pip 」および「 $Morph$ 」は直前から2つ目の段落に記載しておりである。

【0092】

置換基 R^3

置換基 R^3 は式（I）に関連して以前に記載したとおりである。

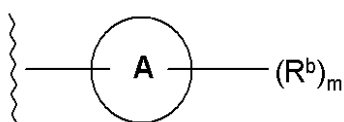
実施態様では、 R^3 は H 、 R^b 基、ならびに R^z の同一性とは別個に、 R^z に関連して前記で記載したカテゴリー（i）、（ii）および（iii）から選択される。実施態様の1つのクラスでは、 R^3 は H または $C_1 - C_7$ 脂肪族基、例えば、例えばメチル、エチルまたは n -プロピルのような直鎖または分岐した $C_1 - C_4$ アルキルであり、そのメチルが例である。その他の化合物では、 R^3 は単または二環式環、とりわけ5または6員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環により、例えばフェニル、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、ピラジンまたはピランにより置換された $C_1 - C_7$ 脂肪族基（例えば例えばメチル、エチルまたは n -プロピルのような直鎖または分岐した $C_1 - C_4$ アルキル）である。したがって R^3 はその遊離末端でかかる単または二環式環により置換された直鎖アルキル（または、例えばいづれにしても炭素原子4個まで有しているその他の直鎖脂肪族基）でよい。

40

【0093】

化合物の1つのクラスでは、 R^3 はカテゴリー（iii）部分、すなわち以前に記載したとおり前記したとおりの構造：

【化10】



50

を有している部分である。 R^3 の同一性は、既に記載した R^2 のものとは別個である。

【0094】

しかしながら、特定の化合物として言及できるのは、 R^2 および R^3 のちょうど1つがカテゴリー(i i i)の部分であるものである。サブクラスでは、 R^2 および R^3 の一方がカテゴリー(i i i)の部分であり、そして他方がHであり；この点で言及すべきは、 R^3 がカテゴリー(i i i)の部分であり、そして R^1 が NH_2 、またはこれに代えてモノもしくはジアルキルアミノである化合物である。

R^3 がカテゴリー(i i i)の部分である場合、それは以前に記載したとおりのフラグメント(D1)、(D2)、(E1)、(E2)または(F)に見出されるカテゴリー(i i i)の構造に相当する構造を有し得る。

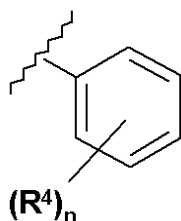
10

【0095】

右手系環

「右手系環」とはフラグメント：

【化11】



20

を意味する。

【0096】

n が0、1、2、3、4または5であり、そして各 R^4 は同一であるかまたは異なり、そして有機または無機部分から選択され、例えば各 R^4 は同一であるかまたは異なり、そしてハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C(O)Hまたはその他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C(O)Hもしくはその他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換された C_1-C_7 脂肪族；から選択され；前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多い C_1-C_7 脂肪族基により置換されている（例えば、したがって R^4 環はアルコキシ基、例えばメトキシまたはエトキシでよい）ことは以前に言及されている。

30

40

【0097】

整数 n はさらに通常的には1、2、3または4、例えば2、3または4である。特にしばしば、双方のオルト位置で、および場合によっては少なくとも1つのまたは2つのその他の位置で置換された R^4 基が存在し、例えば単一の、さらにはメタまたはパラ置換基でよい。

【0098】

R^4 はとりわけヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、トリフルオロメチルおよびハロ、特にFまたはClから選択される。 R^4 はまたBrでもよい。アルキルおよびアルコキシのアルキル部は分岐しているかまたはさらに通常的には直鎖でよく、そしてしばしば、例えばメチル、エチル、メトキシおよびエトキシの場合の

50

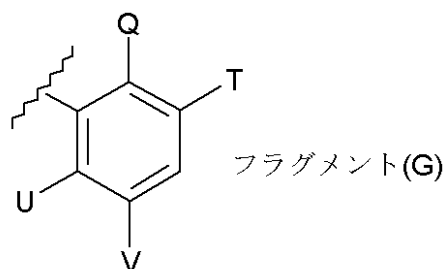
ように1、2、3または4個の炭素原子を有する。 R^4 がCl、F、メチルまたはメトキシであるそれらの化合物と同様に、 R^4 は特にCl、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択され、例えばCl、F、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される。この段落で言及したいくつかの化合物では塩素が唯一のハロゲンであり、いくつかのその他のものではフッ素が唯一のハロゲンである。複数の R^4 基が存在する場合、それらは同一であるかまたは異なっていてよいことは読者が認識する通りである。

1つまたは双方のオルト位置でFおよびClから選択されるハロゲンが存在する化合物が含まれる。

【0099】

言及すべきはフラグメント（G）：

【化12】



（ここで：

QはFおよびClから選択され；

UはH、F、Cl、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択され、そしてとりわけQおよびUは同一であるかまたは異なり、そして双方はFおよびClから選択され；

TおよびVは同一であるかまたは異なり、そしてH、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから、例えばH、メチルおよびメトキシから選択される）

に相当する右手系環である。

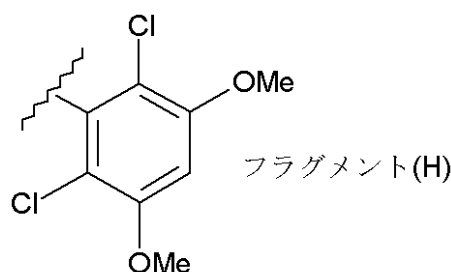
【0100】

いくつかのフラグメント（G）では、U、TおよびVの全てはHである。また別のフラグメント（G）では、QおよびUは同一であり、そしてFおよびClから選択される。

【0101】

特定の右手系環はフラグメント（H）：

【化13】



である。

【0102】

言及すべきはフラグメント（I）：

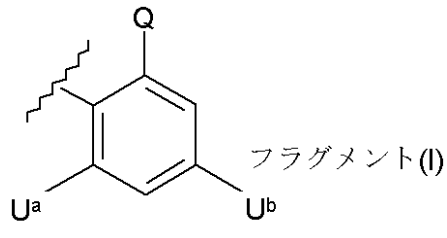
10

20

30

40

【化 1 4】



(ここで：

QはFおよびClから選択され；

U^aおよびU^bは各々別個にH、F、Cl、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択され；いくつかの化合物ではU^aおよびU^bは同一である)

に相当する右手系環である。

【0103】

フラグメント(I)の構造の例では、Q、U^aおよびU^bの全ては同一であり、そしてフッ素、またはさらにとりわけ塩素である。その他の構造の例ではQはF、またはとりわけClであるが、U^aおよびU^bは同一であるかまたは異なり、そしてメチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択され；U^aおよびU^b双方は同一でよく、例えば双方はメトキシでよい。

【0104】

式(I)の化合物

いかにして式(I)の化合物が下記の可変ドメイン：

左手系環

R³

右手系環

を有するかを前記で記載してきた。

種々の特定の部分はこれらの可変ドメインの各々に関して記載されており、そしてかかる部分の任意の組み合わせが許容されることは理解されよう。

【0105】

言及すべきは、多くのその他のものの中で下記の組み合わせを有する化合物である：

【表 1】

左手系環	R^3	右手系環
フラグメント (A)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n=1, 2, 3$ 、または4 $R^4=C1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (B)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n=1, 2, 3$ 、または4 $R^4=C1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n=1, 2, 3$ 、または4 $R^4=C1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)、 $R_a=H$ 、 R_z =カテゴリー (i) または (ii)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n=1, 2, 3$ 、または4 $R^4=C1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)、 $R_a=H$ 、 R_z =カテゴリー (i) または (ii)	例えばフラグメント (D1) のカテゴリー (iii) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (iii) 部分	$n=1, 2, 3$ 、または4 $R^4=C1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)、 $R_a=H$ 、 R_z =カテゴリー (i) または (ii)	例えばフラグメント (D2) のカテゴリー (iii) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (iii) 部分	$n=1, 2, 3$ 、または4 $R^4=C1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される

10

20

30

【表 2】

フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 1) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n = 1、2、3、または 4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 2) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n = 1、2、3、または 4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (F) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n = 1、2、3、または 4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i i i)	C ₁ - C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C ₁ - C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または 4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (D 1)	C ₁ - C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C ₁ - C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または 4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (D 2)	C ₁ - C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C ₁ - C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または 4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される

10

20

30

【0 1 0 6】

【表 3】

フラグメント (E 1)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (E 2)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (F)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (C)、R _a 典型的には=H、R _z =カ テゴリー (i i i)	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (D 1) ; R _a 典型的には=H、	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される
フラグメント (D 2) ; R _a 典型的には=H、	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される

10

20

30

【表 4】

フラグメント (E 1) ; R a 典型的には=H、	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシおよび トリフルオロメチルから選 択される
フラグメント (E 2) ; R a 典型的には=H、	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシおよび トリフルオロメチルから選 択される
フラグメント (F)	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシおよび トリフルオロメチルから選 択される
フラグメント (A)	H、C ₁ —C ₄ アルキルまた は場合によっては置換され た5または6員環により置 換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G) 、 (H) または (I)
フラグメント (B)	H、C ₁ —C ₄ アルキルまた は場合によっては置換され た5または6員環により置 換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G) 、 (H) または (I)
フラグメント (C)	H、C ₁ —C ₄ アルキルまた は場合によっては置換され た5または6員環により置 換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G) 、 (H) または (I)

【0107】

10

20

30

【表 5】

フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	H、C ₁ –C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ –C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (D 1) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (D 2) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 1) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 2) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (C)、R _a = H、R _z = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (F) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)

10

20

30

【表 6】

フラグメント (C)、R _a =H、R _z =カテゴリー (i i i)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (D 1)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (D 2)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (E 1)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (E 2)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (F)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)

10

20

【0108】

【表 7】

フラグメント (C)、R _a 典型的には=H、R _z =カテゴリー (i i i)	H	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (D 1) ; R _a 典型的には=H、	H	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (D 2) ; R _a 典型的には=H、	H	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (E 1) ; R _a 典型的には=H、	H	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (E 2) ; R _a 典型的には=H、	H	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)
フラグメント (F)	H	R ⁴ はフラグメント (G)、(H) または (I)

30

40

【0109】

R³ が場合によっては置換された環である場合、置換基は以前に記載したとおりで、例えばメチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチル、アミノまたはヒドロキシである。

前記の表の各列は、単独でまたは1つもしくはそれより多いその他の請求の範囲との組み合わせで提示される個々の特許請求の範囲を支持し、各々は表の個々の列に対応する。

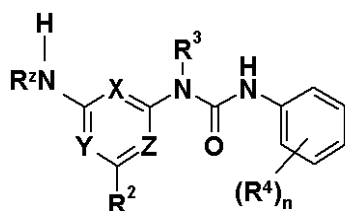
50

以前の文章は、各行の個々の特徴または特徴の組み合わせのサブクラスの記載においてかかる請求の範囲に従属する請求の範囲を支持する。表の各行に関して、1つのまたは複数の特許請求の範囲を各行で示される対象の1つのまたは複数のサブクラスを保護するために書くことができる。

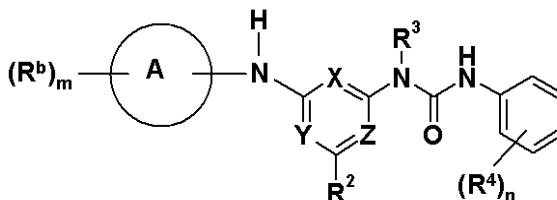
【0110】

式(I)の化合物のサブセットは下記の式(III)および(III)：

【化15】



(II)



(III)

のものであることは前記から理解されよう。

【0111】

式(III)および(III)では、X、YおよびZの2つがNであり、そしてR⁵およびR²がHであり、例えば多くの化合物ではXはCHであり、YおよびZはNであり、そしてR²はHである場合が頻繁である。これに代えて、X、YおよびZの全てはNであり、そしてR²はHである。環Aは典型的にはフェニルであるか、または全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体である。これに代えて、それは典型的には6員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンでよい。整数mは0、1または2、例えば1でよい。以前に記載したとおり1つまたはそれより多い、FまたはClであるR^b部分が存在するいくつかの例では、例えばR^b部分のみがFおよびClから選択される1または2個の部分でよい。

【0112】

したがって、式(III)および(III)はとりわけ下記のサブクラスを包含する：

- 1) X、YおよびZのうちの2つがNであり、R⁵およびR²がHであり、環Aがフェニルまたは全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体であり、mは0、1、または2、例えば1である；
- 2) X、YおよびZのうちの2つがNであり、R⁵およびR²がHであり、環Aが典型的には6員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンであり、mは0、1、または2、例えば1である；
- 3) X、YおよびZの全てがNであり、R²がHであり、環Aがフェニルまたは全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体であり、mは0、1、または2、例えば1である；
- 4) X、YおよびZの全てがNであり、R²がHであり、環Aが典型的には6員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンであり、mは0、1、または2、例えば1である；
- 5) XがCHであり、YおよびZがNであり、R²がHであり、環Aがフェニルまたは全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体であり、mは0、1、または2、例えば1である；
- 6) XがCHであり、YおよびZがNであり、R²がHであり、環Aが典型的には6員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンであり、mは0、1、または2、例えば1である。

【0113】

サブクラス1)、2)、3)、4)、5)および6)のいくつかの例では、以前に記載したとおり1つまたはそれより多い、FまたはClであるR^b部分が存在し、例えばR^b部分のみがFおよびClから選択される1または2つの部分である。

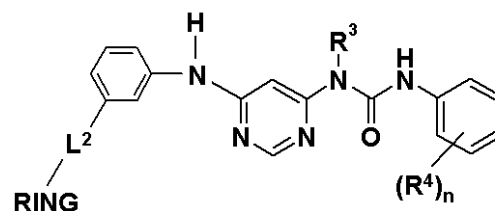
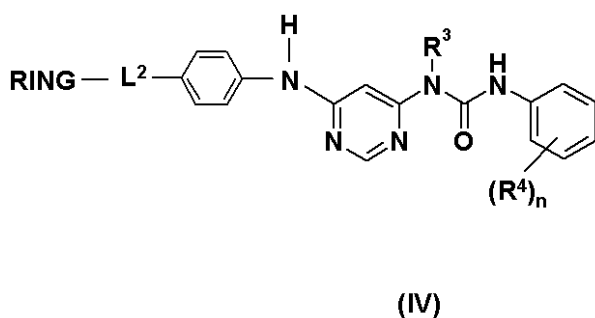
【0114】

さらに一般には環Aは $-L^2-RING$ または $-L^2-NR^cR^d$ を含んでなる1または2個の R^b 部分（そして通常は単一の R^b 部分）および場合によっては例えばハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト； $C(O)H$ またはその他の低級アシル；低級アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；から選択されるその他の置換基（例えばナンバリング1、2または3）により置換され、その置換基は今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または可能な場合それより多い C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル基により置換される。環Aの特定のさらなる置換基はハロゲン、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ（例えばメトキシ）、ヒドロキシ、アミノまたはトリフルオロメチルである。

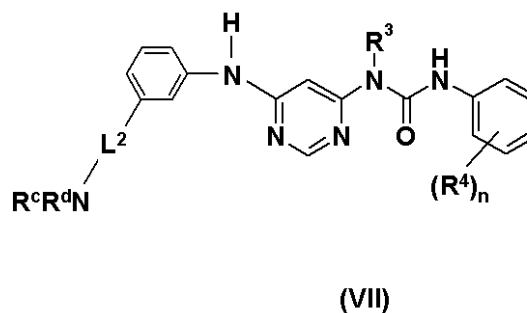
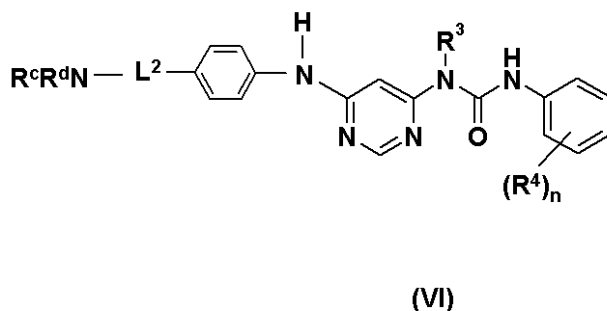
10

【0115】

したがってまた言及すべきは下記の式（IV）、（V）、（VI）および（VII）：
【化16】



20



30

〔式中、

$L^2NR^cR^d$ は特に $-Pip$ 、 $-Morph$ 、 $-OCH_2Pip$ 、 $-OCH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2Pip$ 、 $-CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2Pip$ 、 $-CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Pip$ 、および $-CH_2CH_2CH_2Morph$ であるかまたは $-C(O)Pip$ もしくは $-C(O)Morph$ であり（もちろんこれらの複素環は本明細書に記載した別のものにより置き換えられるか、またはその他の実施態様では R^c および R^d は以前に記載したとおり非環状構造を形成する）；

40

L^2RING は特に $-RING$ 、 $-OCH_2RING$ 、 $-OCH_2CH_2RING$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2RING$ 、 $-CH_2RING$ 、 $-CH_2CH_2RING$ 、 $-CH_2CH_2CH_2RING$ であるか、または $-C(O)RING$ であり、ここで $RING$ は特にピロリジン、ピペリジン、ピペラジンもしくはモルホリンであるか、または本明細書に開

50

示した別のRING部分でよく；

R^3 は以前に記載したとおりであり、そして、必ずしもではないが、とりわけHであり；

R^4 は以前に記載したとおりであり、そして、必ずしもではないが、とりわけCl、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択され；

n は0、1、2、3、4または5、例えば1、2、3または4である]

の化合物である

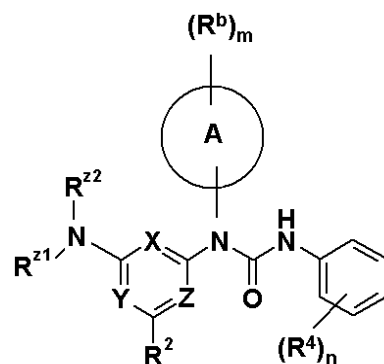
【0116】

実施態様では、 $L^2NR^cR^d$ により形成されたRINGまたは複素環はアルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される1、2、3、4または5個の置換基、例えば1または2個の置換基により置換され、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。アルキルおよびハロアルキルから選択される1もしくは2個またはそれより多い置換基（例えばトリフルオロメチル）により置換されたクラスとしての環部分と同様にN-アルキル置換されたピペラジンまたはピペリジンが例である。置換の代替としては、置換が存在しなくてもよい。

【0117】

別の実施態様は式（XX）：

【化17】



(XX)

（式中、 R^{z1} および R^{z2} は水素および1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル、例えばメチルまたはエチルから選択される）の化合物を含んでなる。実施態様では、 R^{z1} および R^{z2} のうちの1つは水素であり、そしてさらにとりわけ、双方共に水素である。XがCHであり、YおよびZがNであり、そして R^2 がHである場合が頻繁である。化合物の特定のクラスは式（XXI）、（XXII）、（XXIII）および（XXIV）：

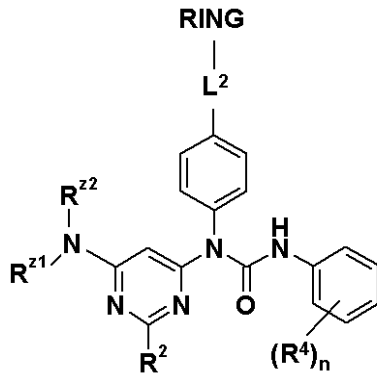
10

20

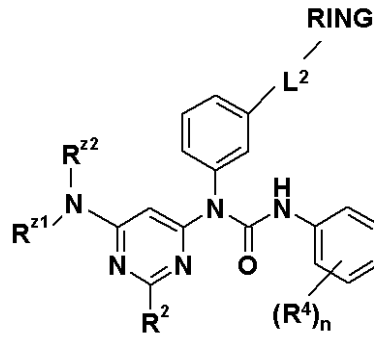
30

40

【化 1 8】

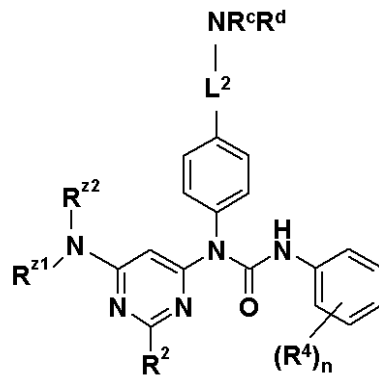


(XXI)

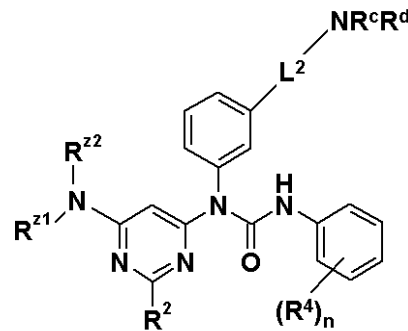


(XXII)

10



(XXIII)



(XXIV)

20

(式中、 R^{z1} および R^{z2} は水素および 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル、例えばメチルまたはエチルから選択され、そして $L^2NR^cR^d$ 、 L^2RING 、 R^3 および R^4 は式 (IV) - (VII) に関連して記載したとおりである) のものである。

30

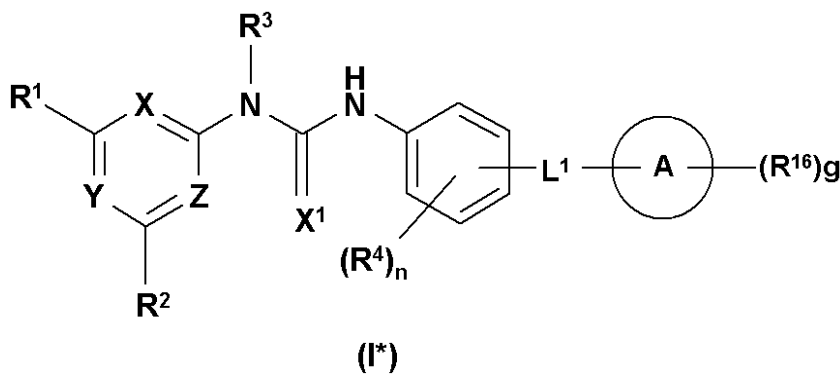
【0118】

本発明は式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XXI)、(XXII)、(XXIII) および (XXIV) に相当する化合物のクラスを含み、ここでピリミジン環はトリアジン環により置き換えられる。

【0119】

本発明の 1 つの実施態様は式 I の化合物のサブグループを示す式 (I*) :

【化 1 9】



(I*)

40

(式中、

50

式 (I*) の化合物では、ラジカルおよび記号は下記の意味を有する：

g は 0、1、2、3、4 または 5 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

X、Y および Z は各々別個に N または $C-R^{1-5}$ から選択され、ここで X、Y および Z のうちの少なくとも 1 つは N であり；

X^1 は酸素であり、

L^1 はリンカーであり；

環* A は単または二環式環であり；そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{1-5} および R^{1-6} は、存在する場合、各々別個に有機または無機部分から選択され、

ここで無機部分は特にハロ、特にクロロ、ヒドロキシル、シアノ、アゾ ($N=N=N$)、ニトロから選択され；そして

ここで有機部分は置換されているか、または非置換であり、そしてリンカー— L^2 —を介して結合でき、有機部分は特に水素；低級脂肪族（特に C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 脂肪族）例えば低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル；アミノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト； $C(O)H$ またはその他のアシル；アシルオキシ；置換ヒドロキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；置換または非置換環状基から選択され、例えば環状基（置換されていても、非置換であっても）はシクロアルキル、例えばシクロヘキシル、フェニル、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジル、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、インドリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、プテリジン、キノリジン、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジン、モルホリニルまたはチオモルホリニルでよく、そして例えば置換低級脂肪族または置換ヒドロキシはかかる置換または非置換環状基により置換されてよく、

【0120】

L^1 および L^2 は各々別個に 1、2、3、4 または 5 個の鎖内原子（例えば C、N、O および S から選択される）を有し、そして場合によっては (i) C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル、かかるアルキル基は場合によっては—O—、— $C(O)$ —または— NR^a —連結により中断および／または終端される；—O—；—S—；— $C(O)$ —；シクロプロピル（2 個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせ；ならびに— NR^a —から選択される部分から選択され、ここで R^a は水素、ヒドロキシ、ヒドロカルビルオキシまたはヒドロカルビルであり、ここでヒドロカルビルは場合によっては—O—または—NH—連結により中断され、そして例えば脂肪族基（例えば 1 から 7 個、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する）、シクロアルキル、特にシクロヘキシル、シクロアルケニル、特にシクロヘキセニルまたはその他の炭素環式基、例えばフェニルから選択されてよく；ここでヒドロカルビル部分は置換されているかまたは非置換であり、

【0121】

各 R^4 は同一であるかまたは異なり、そして有機または無機部分から選択され、例えば各 R^4 は同一であるかまたは異なり、そしてハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト； $C(O)H$ またはその他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；1 個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、 $C(O)H$ もしくはその他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される 1 もしくは 2 個の官能基により置換されている C_1-C_7 脂肪族；から選択され、前記したヒドロキシ、ア

10

20

30

40

50

ミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個またはそれより多いC₁－C₇脂肪族基により置換されている)

に対する化合物およびその塩、エステル、N－オキシドまたはプロドラッグに関する。

【0122】

したがって、式Iの化合物に提供された医薬組成物、投与量、組み合わせ、薬理学的アッセイ等に関する開示は式I*の化合物に適用される。

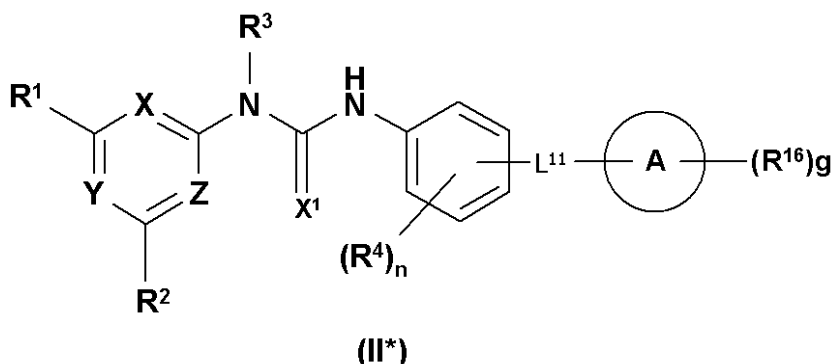
－NR^a－；－O－；－S－；－C(O)－；シクロプロピルの化学的に適切な組み合わせは例えば－NR^aC(O)－；－C(O)NR^a－；－C(O)O－；および－OC(O)－のような化学的に安定した部分を形成する組み合わせである。化合物の多くのクラスでL¹はシクロプロピルを含まない。

L¹は特に－NR^aCO－および－CONR^a－から選択される。

【0123】

別の特の実施態様では、式(II*)：

【化20】



(式中、L¹¹は－NR^aCO－および－CONR^a－から選択され、そしてその他の記号は式(I*)に関連して定義したとおりである)

の化合物が提供される。

【0124】

しばしばR¹、R²およびR¹⁶のうちの少なくとも1つはHではなく；化合物の例ではR¹、R²およびR¹⁶のうちのただ1つがHではない。通常R¹はHではない。本発明はとりわけR¹、R²およびR¹⁶のうちの少なくとも1つがR^z*－L³－である化合物を含む。それはR¹、R²およびR¹⁶のうちのただ1つがR^z*－L³－、とりわけR¹である化合物のクラスを含む。本発明はR²およびR¹⁶がHであり、そしてR¹がHでない、例えばR^z*－L³－（ここでL³はL¹に関して本明細書前記で定義したとおりでよい）である化合物のクラスを含む。

【0125】

特に本発明は式I*の化合物に関係し、ここで

- (a) X、YおよびZの全てがNである、
- (b) X、YおよびZのうちの1つがNである、
- (c) XおよびYのうちの2または3つがNである、または
- (d) XおよびZの双方がNである。

【0126】

式I*およびII*の化合物は特にFlt-3のチロシンキナーゼドメインの阻害を介してAMLを処置するのに有用である。本発明のさらなる実施態様は、治療上有効量の特許請求された化合物を投与することを含んでなる急性骨髄性白血病(AML)を処置する方法である。

【0127】

Rafセリン／スレオニンキナーゼは細胞外刺激に応答して複合転写プログラムを制御

するRas／マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）シグナル伝達モジュールの必須構成要素である。Raf遺伝子はras発癌遺伝子に結合することが解っている高度に保存されたセリンスレオニン特異的タンパク質キナーゼをコードする。これは受容体チロシンキナーゼ、p21ras、Rafタンパク質キナーゼ、Mek1（ERKアクチベーターまたはMAPKK）キナーゼおよびERK（MAPK）キナーゼから成ると考えられているシグナル伝達経路の一部であり、これは最終的に転写因子をリン酸化する。この経路でRafキナーゼはRasにより活性化され、そして二重特異性スレオニン／チロシンキナーゼであるマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ（Mek1およびMek2と称される）2つのアイソフォームをリン酸化および活性化する。双方のMekアイソフォームはマイトジェン活性化キナーゼ1および2（MAPK、細胞外リガンド調節キナーゼ1および2またはErk1およびErk2とも称される）を活性化する。MAPKは転写因子を含む多くの基質をリン酸化し、そしてその際その転写プログラムを設定する。Ras／MAPK経路におけるRafキナーゼ関与は増殖、分化、生存、発癌遺伝子形質転換およびアポトーシスのような多くの細胞機能に影響し、そして調節する。

【0128】

多くのシグナル伝達経路におけるRafの本質的な役割および位置の双方が、哺乳動物細胞における調節解除されたおよび優性な阻害性Raf変異体を用いる研究から、ならびに生化学的および遺伝的技術モデル生物を用いる研究から実証されている。多くの場合、細胞性チロシンリン酸化を刺激する受容体によるRafの活性化はRasの活性に依存し、これはRasがRafの上流で機能することを示している。活性化時に、次いでRaf-1がMek1をリン酸化および活性化し、MAPK（マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ）のような下流のエフェクターへのシグナルの伝搬を招く（Crews et al. Cell 74:215（1993））。Rafセリン／スレオニンキナーゼは動物細胞の増殖に関与する1次Rasエフェクターであると考えられている（Avruch et al. Trends Biochem. Sci. 19:279（1994））。

【0129】

Rafキナーゼは、Rasと相互作用してMAPKキナーゼ経路、組織分布および細胞内局在を活性化するその能力により区別される3つの異なるアイソフォーム、Raf-1（c-Raf）、A-RafおよびB-Rafを有している（Marias et al., Biochem. J. 351:289-305（2000）；Weber et al., Oncogene 19:169-176（2000）；Pritchard et al., Mol. Cell. Biol. 15:6430-6442（1995））。

【0130】

最近の研究により、皮膚母斑におけるB-Raf変異がメラノサイト異常増殖の発症の重要な工程であることが示されている（Pollock et al., Nature Genetics 25:1-2（2002））。さらに最新の研究により、B-Rafのキナーゼドメインにおける活性化変異が黒色腫の約66%、結腸癌の12%および肝臓癌の14%で生じることが解ってきた（Davies et al., Nature 417:949-954（2002））（Yuen et al., Cancer Research 62:6451-6455（2002））（Brose et al., Cancer Research 62:6997-7000（2002））。

【0131】

RafキナーゼのレベルでのRaf／MEK／ERK経路の阻害は、受容体チロシンキナーゼの過剰発現または変異、細胞内チロシンキナーゼの活性化を伴う腫瘍、Grb2（Sos交換因子によるRasの刺激を可能にするアダプタータンパク質）の異常発現を伴う腫瘍、ならびにRaf自体の活性化変異を抱く腫瘍に対する治療剤として有効であり得る可能性がある。初期臨床試験において、これもまたB-Rafを阻害するRaf-1キナーゼの阻害が癌治療における治療剤として有望であることが示されている（Crump, Current Pharmaceutical Design 8:2243-2248（2002）；Sebastien et al., Current Pharmaceutical Design 8:2249-2253（2002））。

【0132】

RNAアンチセンステクノロジーの適用による細胞系のRaf発現の崩壊がRasおよびRaf双方の媒介の腫瘍原性を抑制することが示されている(Kolch et al., Nature 349: 416-428 (1991); Monia et al., Nature Medicine 2 (6): 668-675 (1996))。

【0133】

開示した化合物により阻害されるキナーゼの例として言及できるのはc-AblおよびBcr-Ablであり、特にBcr-Ablの阻害に言及できる。別の阻害されるキナーゼは受容体チロシンキナーゼVEGF-R、特にVEGF受容体KDR (VEGF-R2)である。本発明の化合物はまたBcr-Ablキナーゼの変異体形態をも阻害する。開示された化合物は1つもしくはそれより多いこれらのおよび／もしくはその他のタンパク質チロシンキナーゼおよび／もしくは非受容体チロシンキナーゼRafの阻害に、ならびに／またはこれらの酵素の変異体の阻害に適切である。これらの活性を考慮して、化合物を特にかかる型のキナーゼ、特に言及したものの異常または過剰活性に関連する疾患の処置に用いることができる。

10

【0134】

例えばVEGF-受容体チロシンキナーゼ活性の阻害剤として、本発明の化合物は主として血管の成長を阻害でき、そしてしたがって例えば血管形成の調節解除に関連する多くの疾患、特に眼の血管新生により引き起こされる疾患、特に糖尿病性網膜症もしくは加齢性黄斑変性症のような網膜症、乾癬、血管腫のような血管芽細胞腫、慢性もしくは急性腎臓疾患、例えば糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症症候群もしくは移植片拒絶のようなメサングウム細胞増殖性障害、または糸球体腎炎、特にメサングウム増殖性糸球体腎炎のような特に炎症性腎臓疾患、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、糖尿病、子宮内膜症、慢性喘息、および特に特に乳癌、結腸の癌、肺癌（特に小細胞肺癌）、前立腺の癌またはカポジ肉腫のような特に新生物疾患（固形腫瘍であるが、白血病およびその他の「液状腫瘍」特にc-kit、KDR、Flt-1またはFlt-3を発現するもの）に有効である。式I*、II*、III*、IV*、V*、VI*、VII*、VIII*またはIX*の化合物（またはそのNオキシド）（または例としてそれらの製剤）は腫瘍成長を阻害し、そして特に腫瘍の転移拡散および微小転移巣の成長を予防するのに適している。

20

【0135】

本発明の化合物の標的キナーゼの1つのクラスはBcr-Abl変異体である。変異体Glu255→リジン、Glu255→バリンまたはThr315→イソロイシンが特に言及され、何よりも特にThr315→イソロイシン変異体である。

30

【0136】

その他のBcr-Abl変異体にはMet244→Val、Phe317→Leu、Leu248→Val、Met343→Thr、Gly250→Ala、Met351→Thr、Gly250→Glu、Glu355→Gly、Gln252→His、Phe358→Ala、Gln252→Arg、Phe359→Val、Tyr253→His、Val379→Ile、Tyr253→Phe、Phe382→Leu、Glu255→Lys、Leu387→Met、Glu255→Val、His396→Pro、Phe311→Ile、His396→Arg、Phe311→Leu、Ser417→Tyr、Thr315→Ile、Glu459→LysおよびPhe486→Serが含まれる。

40

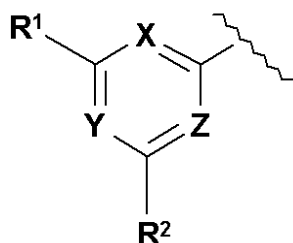
【0137】

ここで今度は式(I*)の化合物の構造的フラグメントおよび置換基を考慮する：

左手系環

「左手系環」とはフラグメント：

【化 2 1】

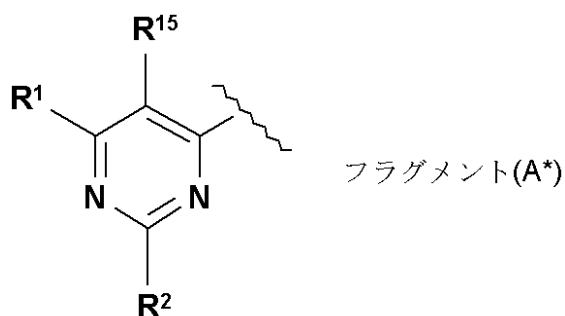


を意味する。

【0 1 3 8】

化合物のクラスでは、X、YおよびZのうちの2つはNであり、そして一方のサブクラスではXおよびYはNであるか、もう一方はXおよびZはNであるか；他にX、YおよびZの全てがNである。特定のクラスはYおよびZがNである化合物から成り、したがって、例としてはフラグメント（A*）：

【化 2 2】



を形成する。

【0 1 3 9】

置換基 R^{1 5}

ここで、制限なしに、すなわちフラグメント（A*）に限定することなく左手系環を考慮すれば、R¹の同一性とは別個に、各々のR^{1 5}は別個に例えばさらにとりわけ下記で定義するとおりのR¹基でよい。

【0 1 4 0】

いくつかの化合物では各々のR^{1 5}は別個にH；ヒドロキシ；ハロ；アミノまたはモノーもしくはジアルキルアミノ；シアノ；アゾ、またはニトロ；1から7個の炭素原子を有し、そして場合によっては—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されている、および／またはヒドロキシ、ハロ、アミノまたはモノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、アゾ、またはニトロにより置換されている脂肪族基；またはカルボニル部分が該脂肪族基、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、アゾ、またはニトロにより置換されているアシルである。アルキル基は例えば1から7個、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有し得る。

【0 1 4 1】

しばしばR^{1 5}はH、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノ、アルキル（例えばメチル）、—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されているアルキル（例えばアルコキシ、例えばメトキシを形成するために）、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノであり；任意のアルキル部分（中断されているかまたはされていない）は典型的には1、2、3または4個の炭素原子を有している。

【0 1 4 2】

化合物のクラスでは、R^{1 5}はHまたはハロ、とりわけH、FまたはC1であり、例えばHまたはFである。化合物の特定のクラスでは各々のR^{1 5}はHである。

R^{15} の上記の記載はもちろんその他の左手系環構造と同様にフラグメント (A^*) に適用される。

【0143】

置換基 R^2

再度制限なしに左手系環を考慮すれば、 R^2 は、 R^{15} に関連して前記で記載した任意の部分でよく（例えばさらにとりわけ下記で記載するとおりの任意の R^1 基でよい）、そしてもちろん R^2 および R^{15} は同一または異なってよい。

【0144】

いくつかの化合物では、 R^2 および各々の R^{15} は別個に H；ハロ；脂肪族基（例えば 1 から 7 個、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する）、場合によっては—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されている、および／またはヒドロキシ、ハロ、アミノまたはモノーもしくはジアルキルアミノにより置換されている脂肪族基、カルボニル部分が該脂肪族基により置換されているアシル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、アゾ、またはニトロである。

【0145】

しばしば R^2 および各々の R^{15} の双方は別個に H、ハロ、アルキル、—O—もしくは—NH—連結により中断されている、および／または該連結により左手系環に連結されているアルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノであり；任意のアルキル部分（中断されているかまたはされていない）は典型的には 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有している。

【0146】

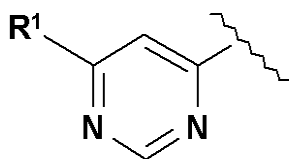
化合物のクラスでは、 R^2 および各々の R^{15} の双方は別個に H またはハロ、とりわけ H、F または Cl であり、例えば H または F である。化合物の特定のクラスでは、 R^2 および各々の R^{15} は H である。

R^2 の、ならびに R^2 および R^{15} の前記の記載はもちろんその他の左手系環構造と同様にフラグメント (A^*) に適用される。

【0147】

特定の左手系環構造がフラグメント (B^*)：

【化23】



フラグメント (B^*)

であることは前記の記載から理解されよう。

【0148】

置換基 R^1

以前に記載したとおり、 R^1 は有機または無機部分である。

無機部分として言及できるのはハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、アゾ ($N=N=N$) およびニトロである。F および Cl がハロゲンの例である。

【0149】

R^{z*} と称される有機部分は置換されているかまたは非置換であり、そしてリンカー、— L^3 —を介して結合してよく、有機部分は特に水素；

低級脂肪族（特に C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 脂肪族）例えば低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、とりわけ低級および特に C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル；アミノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；カルボキシ；スルホ；およびヒドロキシから選択される置換または非置換官能基；置換基の例は保護基であり、該低級脂肪族基、アシルとりわけ例えばそのア

10

20

30

40

50

ルキル部が1、2、3または4個の炭素原子を有する低級アルカノイル、カルボキシ、エステル化カルボキシ（例えば該低級脂肪族基によりエステル化された）；

スルファモイル；カルバモイル；C（O）Hまたはその他のアシル；アシルオキシ；ここでアシルはとりわけ例えばそのアルキル部は1、2、3または4個の炭素原子を有する低級アルカノイル；

置換または非置換環状基、例えば環状基（置換されていても、非置換であっても）はシクロアルキル、例えばシクロヘキシル、フェニル、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジル、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、インドリジジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、プテリジン、キノリジジン、ペペリジル、ペペラジニル、ピロリジン、モルホリニルまたはチオモルホリニルでよく、そして例えば置換低級脂肪族または置換ヒドロキシはかかる置換または非置換環状基により置換されていてよい；から選択される。R^z* 部分の特定のクラスの記載に関しては下記を参照。

【0150】

リンカー—L³—は1、2、3、4または5個の鎖内原子を有し、そして場合によっては—NR^a—；—O—；—S—；—C（O）—；シクロプロピル（2個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせから成る群から選択される連結により中断および／または終端されるC₁、C₂、C₃またはC₄脂肪族（特に直鎖脂肪族、そして脂肪族はとりわけアルキルである）；—NR^a—；—O—；—S—；—C（O）—；シクロプロピル（2個の鎖内原子を有すると見なされる）および化学的に適切なその組み合わせ；ならびに—NR^a—から選択され、ここでR^aは水素、ヒドロキシ、ヒドロカルビルオキシまたはヒドロカルビルであり、ここでヒドロカルビルは1から15個（例えば1から7個）の炭素原子を有し、場合によっては—O—または—NH—連結により中断され、そして例えば脂肪族基（例えば1から7個、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有し、脂肪族はとりわけアルキルである）、シクロアルキル、特にシクロヘキシル、シクロアルケニル、特にシクロヘキセニル、または別の炭素環式基、例えばフェニルから選択されてよく；ここでヒドロカルビル部分は置換されているかまたは非置換である。置換基の例はヒドロキシ、ハロ、アミノまたはモノ—もしくはジ—（C₁—C₄）アルキルアミノ、低級アルカノイル、トリフルオロメチル、シアノ、アゾ、またはニトロである。R^aはとりわけHである。

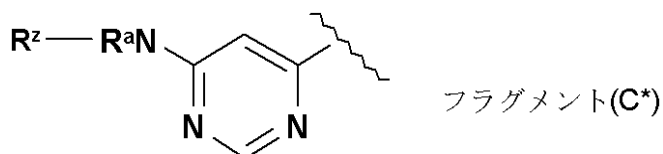
【0151】

化合物のクラスでは、R¹はリンカー—L³—を含み、サブクラスではリンカーは—NR^a—、左手系環で—NR^a—により終端された（すなわちこれにより左手系環に結合している）アルキル、—NR^a—により左手系環から離れたその末端で終端されたアルキル、または—NR^a—により中断されたアルキルであり、ここでアルキルは1、2、3または4個の炭素原子を有している。化合物のこのクラスでは、R^aはとりわけHである。好ましいリンカーは—NH—である。

【0152】

換言すれば、共通する左手系環構造はフラグメント（C*）：

【化24】



（ここで、R^aは前記で言及したとおりで、そして好ましくはHであり、そしてR^z*は前記で言及したとおり、およびさらに下記に記載するとおり、置換または非置換有機部分である）により示される。また言及すべきはR^z*がHである、すなわちR^aもまたHである場合、R¹はアミノである化合物、およびR¹が別の置換または非置換塩基性基、例えばアミジノ、グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド

またはウレイドである変種である。

【0153】

したがって以前に記載したとおり、 R^1 は特定の化合物において、場合によってはリンカー L^3 を介して左手系環に結合した、置換または非置換有機部分を含んでなることができる。したがってかかる化合物における R^1 は $Rz^* - L^3 -$ （ここで Rz^* は置換または非置換有機部分である）として示され得る。これはフラグメント（ C^* ）に相当するものと同様に相当しない左手系環構造にも同等に適用される。

【0154】

Rz^* は一般にC、N、O、SおよびSiから選択される1から30個の鎖内および／または環内原子を含有し、そして1個またはそれより多い水素が場合によってはハロゲンにより置き換えられている部分である。言い換えれば、かかる Rz^* 基はC、N、O、SおよびSiから選択される1から30個の多価原子ならびにHおよびハロから選択される、例えばH、F、ClおよびBrから選択される一価原子、例えばH、FおよびClを有する。ある Rz^* 部分では1から25個、例えば1から20個、例えば1から16個のような多価原子が存在する。

【0155】

Rz^* が下記のカテゴリー1)、2)および3)から選択される部分の1つまたは組み合わせ、ならびに場合によっては下記のカテゴリー4)から選択される1つまたはそれより多い部分を含有する化合物が含まれる：

5) 特に1から7個、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有する脂肪族部分、とりわけアルキルまたはアルケニル部分、例えばアルキル；

6) 飽和または不飽和（例えば芳香族）でよい炭素環式環、とりわけ言及すべきは二環式および単環式環、ならびに特に5または6員環を有する単環式環である；

7) 飽和または不飽和（例えば芳香族）でよい複素環式環、とりわけ言及すべきは二環式および単環式環、ならびに特に5または6員環を有する単環式環である；

8) O、N、SiおよびC(O)から選択される連結部分、ここで2個またはそれより多い連結部分は組み合わされて大きな連結基、例えばC(O)O、C(O)NHまたはOC(O)NHを形成することができる。

【0156】

これらの化合物では、1)、2)および3)から選択される複数の部分を直接的に、または連結部分4)を介してのいずれかで一緒に連結することができる。もちろん1個の化合物は1個またはそれより多い連結部分を含有することができる。NおよびSiのような三価またはそれより多い多価連結部分は1)、2)および3)から選択されるちょうど2個の部分と一緒に連結されることができ、この場合、残りの価数は水素により適当に占有され；これに代えてNまたはSiは3個の該部分と一緒に連結されることができ、またはSiは4個の該部分と一緒に連結されることができ。 Rz^* が1)、2)および3)から選択される複数の部分を含有する場合、部分は同一かまたは異なってよく、そしてカテゴリー1)、2)および3)から別個に選択される。

【0157】

部分1)、2)および3)は特にヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C(O)Hもしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1つまたはそれより多い置換基により置換されてよく、そのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基は今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多い $C_1 - C_7$ 脂肪族基により置換される。いつもではないが、しばしば Rz^* は0、1、2、3または4個のかかる置換基を有し；生じ得る限り多い置換基が存在し、例えば R^2 は1個またはそれより多いペルフルオロアルキルまたは環状基、例えば CF_3 およびその他の所望の置換基を含有

することがある。

【0158】

言及される特定の部分1)、2)および3)は直鎖および分岐したアルキル、5および6員炭素環式環(特にフェニルおよびシクロヘキシル)、ならびに5および6員複素環式環(特に単一のヘテロ原子、例えばフラン、チオフェン、ピロールを含有する5員環;ならびに1または2個のヘテロ原子、例えばピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピリジン、ピリミジンおよびピラジンを含有する6員環)である。

【0159】

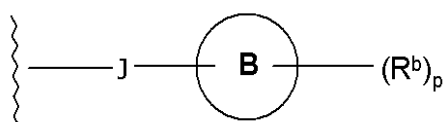
本発明は式(I*)または(II*) (式中、R¹は前記で記載したとおりの式R_z* -NR^a-のものであり、そしてR_z*は:

(i) -G-R^x、ここでGは直接結合、C(=O)またはC(=O)Oであり、そしてR^xはHおよびC₁-C₇脂肪族部分から選択される;

(II*) -G-R^y、ここでGは直接結合、C(=O)またはC(=O)Oであり、そしてR^yは1個もしくはそれより多いハロゲンおよび/またはヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C(O)Hもしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されたC₁-C₇脂肪族から選択され、そのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基は今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多いC₁-C₇脂肪族基により置換される;

(iii) 式:

【化25】



[式中:

Jは直接結合、アルキルまたはC(=O)もしくはC(=O)Oにより終端または中断されるアルキルを示し、ここでJは1、2、3、4または5個の鎖内原子を有し;

環Bは単または二環式環、特に5または6員炭素環式または複素環式環を示し;

pは0、1、2; 3、4または5、例えば0、1または2であり;

各々のR^bは別個に-L⁴-NR^cR^d; -L⁴-RING*, ここでRING*は、場合によっては下記で定義するとおりに; ハロゲン; ヒドロキシ; 保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ; アミノ; アミジノ; グアニジノ; ヒドロキシグアニジノ; ホルムアミジノ; イソチオウレイド; ウレイド; メルカプト; C(O)Hもしくはその他の低級アシル; 低級アシルオキシ; カルボキシ; スルホ; スルファモイル; カルバモイル; シアノ; アゾ; またはニトロで置換された単または二環式環、特に5または6員炭素環式または複素環式環であり; ならびに場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび/またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C(O)Hもしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されたC₁-C₇脂肪族から選択され; その全てはヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基が今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多いC₁-C₇脂肪族基により置換され;

ここで L^4 は直接結合； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)NR^a-$ ； $-OC(O)-NR^a-$ ；シクロプロピルおよび $-NR^a-$ ；から選択される連結であるか；または場合によっては単一の末端もしくは双方の末端で該連結により中断および／もしくは終端されている C_1-C_7 脂肪族基であり（ R^a は以前に定義したとおりであり、そして典型的にはHである）；

そしてここで R^c および R^d は各々別個に水素、ならびに1個もしくはそれより多いハロゲンにより、場合によっては置換された5もしくは6員複素環式もしくは炭素環式環、および／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、 $C(O)H$ もしくはその他の低級アシル、低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換された C_1-C_7 脂肪族から選択され、そのヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイルおよびシアノ基が今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個またはそれより多い C_1-C_7 脂肪族基により置換されるか；

または R^c および R^d はその結合窒素と一緒に、場合によっては下記に記載のとおり置換された5または6員環を形成し；

該場合によっては置換された環は互いに別個にハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト； $C(O)H$ またはその他の低級アシル；低級アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、 $C(O)H$ もしくはその他の低級アシル；低級アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換された C_1-C_7 脂肪族から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換され；前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多い C_1-C_7 脂肪族基により置換されている（したがって、例えば環はアルコキシ基、例えばメトキシまたはエトキシにより置換され得る）

の基；

から選択される]

の化合物を含む。

【0160】

さらに R^1 が式 $R^{z*}-NR^a-$ のものであり、そして R^{z*} が前記のカテゴリー (i)、(ii) および (iii) から選択される化合物を考慮すれば、脂肪族はしばしば1、2、3または4個の炭素原子を有し、そしてしばしば直鎖状であるが、時に分岐している。化合物のクラスでは、脂肪族はアルキル、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルであり；炭素原子の数に関わらず、直鎖状アルキルがさらに一般的である。

【0161】

前記のカテゴリー (i) の化合物のサブクラスでは、 $-G-$ は直接結合であり、そして R^x はHまたは該脂肪族基であり、そしてさらにとりわけ R^x はHまたはアルキル、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルであり；炭素原子の数に関わらず、直鎖状アルキルがさらに一般的である。したがってこのサブクラスは R^1 がアミノまたはモノーもしくはジアルキルアミノである化合物を含んでなる。R

x が H ではないが、該脂肪族基であるこのサブクラスのメンバーが含まれる。

【0162】

カテゴリー (i) 化合物の別のサブクラスでは、 $-G-$ は $C(=O)$ または $C(=O)O$ であり、そして R^x は H または該脂肪族基であり、そしてさらにとりわけ R^x は H またはアルキル、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルであり；炭素原子の数に関わらず、直鎖状アルキルがさらに一般的である。 R^x が H ではないが、該脂肪族基であるこのサブクラスのメンバーが含まれる。メチルを R^x 基の例として言及することができる。このサブクラスのある化合物では、 $-G-$ は $C(=O)$ であるが、また別の化合物では G は $C(=O)O$ である。アルカノイルアミノ、とりわけアセチルアミノ ($-NHC(O)Me$)、およびアルコキシカルボニルアミノ、とりわけメトキシカルボニルアミノ ($-NHC(O)OMe$) をこのサブクラスにより形成される R^1 基として言及できる。

10

【0163】

先行の 2 つの段落から本発明は、 R^x が H ではないが、該脂肪族基であるカテゴリー (i) の化合物を含むことは理解され、アルキル、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルの場合も同様である。

【0164】

化合物の特定の属は、 R^a が前記で定義したとおりであり、例えば水素および脂肪族基から選択され、とりわけアルキル基（例えばいずれにしても 1 から 7 個、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する）であり、そして R^1 は：

20

1) $-G-$ が直接結合であり、そして R^x が H または該脂肪族基であり、そして脂肪族がしばしば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有し、そして典型的には直鎖状であるが、時に分岐している前記のカテゴリー (i) に入る部分。これらの化合物の垂属では脂肪族はアルキル、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルであり；炭素原子の数に関わらず、直鎖状アルキルがさらに一般的である；

2) 式 $R^Z * -NR^a -$ の部分、ここで $R^Z *$ はアシル；アシルオキシであり；ここでアシルはとりわけ例えばそのアルキル部が 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有している低級アルカノイルである；

3) $-G-$ が $C(=O)$ または $C(=O)O$ であり、そして R^x が H または該脂肪族基であり、そしてさらにとりわけ R^x が H またはアルキル、例えば 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分岐したアルキルであり、炭素原子の数に関わらず、直鎖状アルキルがさらに一般的である前記のカテゴリー (i) に入る部分。 R^x が H ではないが、該脂肪族基であるこのサブクラスのメンバーが含まれ；メチルを R^x 基の例として言及することができる；

30

4) C_1 、 C_2 、 C_3 もしくは C_4 アルキル、 C_1 、 C_2 、 C_3 もしくは C_4 ハロアルキル（例えばトリフルオロメチル）、ハロ（例えば F または Cl）、ヒドロキシ、アルコキシ（例えばメトキシ）、シアノ、アゾ ($N=N=N$) またはニトロ；

から成る群から選択される。

【0165】

この属の多くの化合物では、 R^a は H である。一般に、 $R^Z *$ は先行の段落の下位項 1) または 3) で定義したとおりであり例えば、H； C_1 、 C_2 、 C_3 もしくは C_4 アルキル； C_1 、 C_2 、 C_3 もしくは C_4 アルカノイル；またはそのアルコキシ部が 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有しているアルコキシカルボニルである。

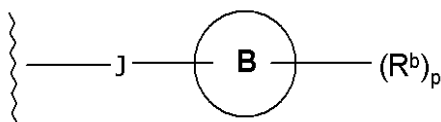
40

カテゴリー (i i) に入る特定の化合物は $-G-$ が直接結合であるものである。 $-G-$ が $C(=O)$ または $C(=O)O$ である化合物もまたカテゴリー (i i) であると言及すべきである。

【0166】

R^Z がカテゴリー (i i i) の基である、すなわち式：

【化 2 6】



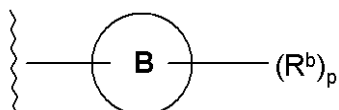
のものである化合物に目を向けると、環 B は典型的には 6 員炭素環式または複素環式環、とりわけフェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルである。これらのうちフェニルが好ましい。その他の例では、環 B は 5 員炭素環式または複素環式環である。環 B を形成する残基のその他の例はピリジルおよびピリミジルである。

【0167】

10

J はしばしば直接結合であり、したがって式：

【化 2 7】



フラグメント H

のフラグメント H を形成する。

【0168】

20

整数 p は 0 でよい。

整数 p はしばしば 1 である。p が 1 よりも大きい場合、全ての R^b 基または 1 つを除く全ての R^b 基はしばしばハロゲン（特に F または Cl）、メチルまたはトリフルオロメチルである。この点ではヒドロキシおよびアミノもまた言及すべきである。しばしば単一の R^b 基は $-L^4-NR^cR^d$ および $-L^4-RING^*$ から選択され、そして $-L^4-NR^cR^d$ または $-L^4-RING^*$ ではないが、例えばハロゲン（特に F または Cl）、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ（例えばメトキシ）、ヒドロキシ、アミノまたはトリフルオロメチルである 0、1 または 2 個のさらなる置換基が存在する。

【0169】

したがって、本発明は R_z^* が例えば F、Cl および Br から選択される 1、2、3、4 または 5 個のハロゲンにより置換された例えば 6 員炭素環式環（特にフェニル）である化合物を含み；典型的にはかかるフェニル環は F により一もしくは二置換され、例えば 2- および/もしくは 4-置換されるか、または Cl により 3-置換される。ハロゲンによる複数の置換のいくつかの例では、全てのハロゲンは同一である。したがって化合物のクラスでは、 R_z^* は単環式環、とりわけ F および Cl から選択されるとりわけ 1 個またはそれより多いハロゲンによってのみ置換された 6 員炭素環式環（特にフェニル）であり；時に各々のハロゲンは F であるが、いくつかのその他の例では、各々のハロゲンは Cl である。

30

【0170】

化合物の別のクラスでは、 R_z^* は、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基、例えば 1 または 2 個の置換基により置換された単環式環、とりわけ 6 員炭素環式環（特にフェニル）であり、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有し；この例での置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、Cl および OH である。特定のかかる環は 0、1 または 2 個、例えば 0 または 1 個の置換基を有する。

40

【0171】

化合物の 1 つのクラスでは、 L^4 は直接結合、直鎖状アルキル、環 A に隣接して該連結

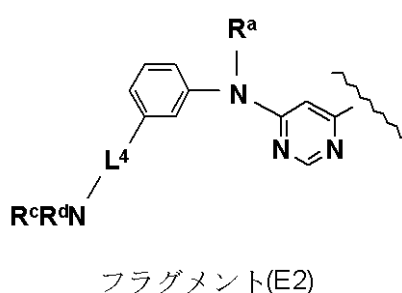
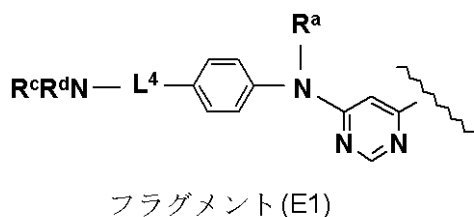
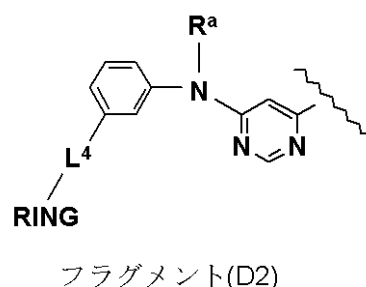
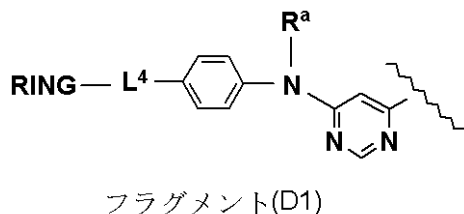
50

により終端される直鎖状アルキルであるか、または該連結である。サブクラスでは、任意の該連結は—O—、—C(O)—または直接結合であり、その—O—および直接結合をとりわけ言及することができ、例えば—O—である。

【0172】

本発明は環Aが6員環、とりわけフェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであり、そして以前に定義したとおりの—L⁴—NR^cR^dおよび—L⁴—RING*から別個に選択される1または2個の置換基R^bを有する化合物のクラスを含む。サブクラスでは、左手系環がフラグメント(D1)、(D2)、(E1)または(E2)：

【化28】



に相当する構造を有するように、特に3位または4位で—L⁴—NR^cR^dおよび—L⁴—RING*から選択される単一置換基が存在する。

【0173】

以前に記載したとおり、R^aは一般にHである。また以前に記載したとおり、フェニル環をシクロヘキシルまたはシクロヘキセニル、とりわけシクロヘキシルにより置き換えることができる。代替的に5または6員複素環、とりわけピリジンにより置き換えることができる。

【0174】

いくつかの実施態様では、前記のフラグメントのフェニル環（またはフェニルを置き換えるその他の環）は例えばハロゲン（特にFまたはCl）、メチル、メトキシまたはトリフルオロメチルから選択される1、2、3または4個のさらなる置換基、例えば1または2個のかかる置換基を有する。またこの点で言及すべきはヒドロキシおよびアミノである。

【0175】

L⁴は以前に記載したとおり、すなわち直接結合；—O—；—S—；—C(O)—；—OC(O)—；—NR^aC(O)—；—C(O)NR^a—；—OC(O)—NR^a—；シクロプロピルおよび—NR^a—；から選択される連結；または場合によっては単一の末端もしくは双方の末端で該連結により中断もしくは／または終端されているC₁—C₇脂肪族基である（R^aは以前に定義したとおりであり、そして典型的にはHである）。任意の脂肪族部分は、しばしばアルキル、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、その脂肪族部分がメチル、エチルまたはn-プロピルであるリンカーL²のサブクラスの場合も同様である。

【0176】

特定のフラグメント(D)および(E)では、L⁴は、直接結合、直鎖状アルキル、フ

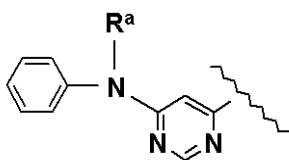
ラグメントの上記提示におけるフェニルに隣接して該連結により終端される直鎖状アルキルであるか、または該連結であり；必要ではないが、適当には任意の該連結は—O—または—C(O)—であり、その—O—をとりわけ言及することができる。したがって、前記のフラグメント(D)および(E)はサブフラグメント—Ph—NR^cR^d、—Ph—RING^{*}、—Ph—O—アルキル—NR^cR^d、—Ph—O—アルキル—RING^{*}、—Ph—アルキル—NR^cR^d、—Ph—アルキル—RING^{*}を含んでなることができ、そしてまた言及すべきは、サブフラグメント—Ph—O—NR^cR^d、—Ph—O—RING^{*}、—Ph—C(O)—NR^cR^dおよび—Ph—C(O)—RING^{*}であり、ここでアルキルを含有するこれらの全てのサブフラグメントでは、アルキルは例えばメチル、エチルもしくはn-プロピル、またはn-ブチルでよい。

10

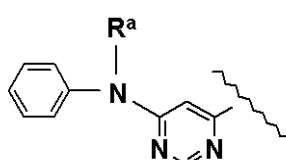
【0177】

いくつかの実施態様では、L⁴はHであり、したがってフラグメント(E3)および(E4)：

【化29】



フラグメント(E3)



フラグメント(E4)

20

を提供する。

【0178】

ここでさらに詳細にフラグメント(D1)および(D2)を考慮すれば、これらは環状部分であり、そして多くの場合、場合によっては以前に定義したとおりに置換された5または6員炭素環式または複素環式環であるRING^{*}部分を含有する。環の例は飽和、例えばシクロペンタンまたはシクロヘキサンである。特定の化合物では、RING^{*}は典型的にはOおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子をしばしば含有する5または6員複素環であり；サブクラスでは複素環は1または2個の窒素、および単一の窒素が存在する場合、場合によっては1個の酸素を含有する。特定の複素環は二重結合のメンバーでない窒素を含み、そしてこれらはさらにとりわけ飽和複素環である。複素環として言及できるのピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンであり；いくつかの化合物では、RING^{*}はL²に相対して、4位でその窒素を有するピペリジンである。既に記載したとおり、RING^{*}は置換されていてよく、そして化合物の1つのクラスでは、例えば、場合によっては前記したとおりに置換されたC₁—C₇脂肪族基、およびそれほど頻繁ではないがC₁—C₇脂肪族—オキシから選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換される。任意の脂肪族基はしばしばアルキル(直鎖または分岐した)、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、メチル、エチルまたはn-プロピルである置換基を有しているフラグメント(D1)および(D2)のサブクラスの場合も同様である。RING^{*}の置換基の例には、直鎖または分岐した、例えばメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのようなC₁、C₂、C₃またはC₄アルキル、そのメチルを特に言及でき、ハロゲン(特にFまたはCl)およびC₁、C₂、C₃またはC₄アルコキシが含まれ；ヒドロキシおよびアミノもまた言及すべきである。アルキル部分は非置換であるか、もしくは例えばハロゲン(特にFまたはCl)により置換され、またはヒドロキシもしくはアミノにより置換される場合もある。

30

40

【0179】

RING^{*}部分のいくつかのクラスでは、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノーもしくはジ-アルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される0、1、2、3、4ま

50

たは5個のかかる置換基が存在し、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。特定のRING*部分は0、1または2個の、例えば0または1個の置換基を有する。

【0180】

ここでさらに詳細にフラグメント（E1）および（E2）を考慮すれば、これらは部分NR^cR^dを含有する。R^cおよびR^dは以前に記載したとおりである。これらのフラグメントの1つのクラスでは、R^cおよびR^dは同一であるかまたは異なり（しかしさらに通常的には同一である）、そして場合によっては前記したとおりに置換されたC₁—C₇、例えばC₁—C₄脂肪族基から選択される。脂肪族R^cおよびR^d部分として言及できるのは、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルであり、メチル、エチルまたはn-プロピルである置換基を有しているフラグメント（E1）および（E2）のサブクラスの場合も同様である。アルキルまたはその他の脂肪族部分はアミノまたはモノ-もしくはジ（C₁—C₄）アルキルアミノにより、または例えば、場合によっては以前に記載したとおりに置換された、もしくは非置換の5または6員複素環式または炭素環式環により置換され得る。したがって、特定のL⁴NR^cR^d部分は—OCH₂NMe₂、—OCH₂NEt₂、—OCH₂CH₂NMe₂、—OCH₂CH₂NEt₂、—OCH₂CH₂CH₂NMe₂、—OCH₂CH₂CH₂NEt₂、CH₂NMe₂、—CH₂NEt₂、—CH₂CH₂NMe₂、—CH₂CH₂NEt₂、—CH₂CH₂CH₂NMe₂、および—CH₂CH₂CH₂NEt₂である。

【0181】

いくつかの化合物ではR^cおよびR^dは各々別個にカルボニル部分を含有できる。R^cまたはR^dのうちの1つがカルボニル部分を含有する場合、カルボニル部分は例えば窒素とアミド結合を形成することができる。アミド結合を含む誘導体には炭素環式酸残基またはエステル、例えばアルキルエステル、例えばメチルまたはエチルエステルで終端する部分が含まれる。典型的にはカルボニル部分を含有する化合物はエステルの形態である。

典型的には、R^cまたはR^dのうちの一方がカルボニル部分を含有する場合、R^cまたはR^dのもう一方は水素である。

【0182】

フラグメントの1つのクラスでは、L⁴は直接結合であり、そしてR^cおよびR^dは各々別個に水素、—C（O）—アルキル、—C（O）—アルキルから選択され、ここでアルキルは置換されているか、または非置換でよい。典型的には、アルキルは例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのようなC₁、C₂、C₃またはC₄アルキルであり、そのメチルをとりわけ言及できる。

【0183】

フラグメント（E1）および（E2）の別のクラスでは、R^cおよびR^dは結合する窒素と一緒に複素環式部分（通常5または6員複素環式環）を形成し、場合によっては以前に記載したとおりに置換されている。NR^cR^d部分の窒素に加えて、複素環式環は少なくとも1個のさらなるヘテロ原子、そしてしばしば正確に1個のさらなるヘテロ原子を含有でき、いずれの場合も典型的にはOおよびNから選択され；サブクラスでは複素環は全部で1または2個の窒素、および単一の窒素が存在する場合、場合によっては酸素を含有する。特定の複素環は二重結合のメンバーではない窒素を含み、そしてこれらはさらにとりわけ飽和複素環である。複素環として言及できるのはピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンであり；これらの特定の複素環のなかでもピペラジンおよびモルホリンである。既に記載したように複素環は置換されていてよく、そして化合物の1つのクラスでは、例えば、場合によっては前記したとおりに置換されているC₁—C₇脂肪族基、およびそれほど頻繁ではないがC₁—C₇脂肪族—オキシから選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換される。任意の脂肪族基はしばしばアルキル（直鎖または分岐した）、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその

他の脂肪族であり、メチル、エチルまたはn-プロピルである置換基を有している環状（E1）および（E2）フラグメントのサブクラスの場合も同様である。環状（E1）および（E2）フラグメントの置換基の例には、例えばメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのような、直鎖または分岐したC₁、C₂、C₃またはC₄アルキル、そのメチルを特に言及でき、ハロゲン（特にFまたはCl）およびC₁、C₂、C₃またはC₄アルコキシが含まれ；ヒドロキシおよびアミノもまた言及すべきである。アルキル部分は非置換であるか、もしくは例えばハロゲン（特にFまたはCl）により置換され、またはヒドロキシもしくはアミノにより置換される場合もある。

【0184】

環状（E1）および（E2）フラグメント（すなわちR^cおよびR^dが結合する窒素と一緒に環を形成するフラグメント）のいくつかのクラスでは、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノーもしくはジ-アルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される0、1、2、3、4または5個のかかる置換基が存在し、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。特定の環状フラグメントは0、1または2個、例えば0または1個の置換基を有する。

【0185】

特定のL⁴NR^cR^d部分は-Pip、-Morph、-OCH₂Pip、-OCH₂Morph、-OCH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂Morph、-OCH₂CH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂CH₂Morph、-CH₂Pip、-CH₂Morph、-CH₂CH₂Pip、-CH₂CH₂Morph、-CH₂CH₂CH₂Pip、および-CH₂CH₂CH₂Morphである。また言及すべきは-C(O)Pipおよび-C(O)Morphである。略語「Pip」はピペラジンを意味し、そして「Morph」はモルホリンを意味し、そしてこれらの環は以前に記載したとおりに置換されていてよい。特にピペラジンは場合によってはN-置換されている。ピペラジンおよびモルホリンは以前の段落で言及したとおりC₁-C₇脂肪族基、例えば、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのようなアルキルおよびハロアルキルから選択される直鎖または分岐したC₁、C₂、C₃またはC₄部分により置換されていてよく、そのメチルおよびトリフルオロメチルは例である。前に記載したとおりR^aは特に水素である。

【0186】

とりわけ言及すべき化合物のクラスの中でも、左手系環がフラグメント（D1*）または（E1）に相当する構造を有するものである。とりわけ例は、前記したとおりR^cおよびR^dが結合する窒素と一緒に5または6員複素環式環を形成するフラグメント（E1*）を有するかかる化合物である。これらの環は以前に記載したとおりに置換されていてよい。特にこれらは場合によっては先に言及したとおりのC₁-C₇脂肪族基、例えば、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのようなアルキルおよびハロアルキルから選択される直鎖または分岐したC₁、C₂、C₃またはC₄部分によりN-置換され、そのメチルおよびトリフルオロメチルは例である。前に記載したとおりR^aは特に水素である。

【0187】

本発明が下記のフラグメント（F*）：

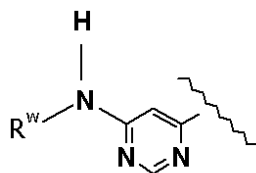
10

20

30

40

【化 30】



フラグメント(F)

(ここで R^w は：

(i) H； C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル； C_1 、 C_2 、 C_3 もしくは C_4 アルカノイル；またはアルコキシカルボニル、そのアルコキシ部は1、2、3または4個の炭素原子を有している；

(ii) 4-フェニルまたは $L^4 NR^c R^d$ により置換された4-フェニル、ここで $L^4 NR^c R^d$ は前記で定義したとおりであり、そして特に：

(a) $-Pip$ 、 $-Morph$ 、 $-OCH_2Pip$ 、 $-OCH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2Pip$ 、 $-CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2Pip$ 、 $-CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Pip$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2Morph$ であり、または $-C(O)Pip$ もしくは $-C(O)Morph$ でありここで「 Pip 」および「 $Morph$ 」は直前から2つ目の段落に記載したとおりである；または

(b) $-OCH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2NEt_2$ 、 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2CH_2NEt_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NMe_2$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2NEt_2$ ；

である；

から成る群から選択される)

の構造を有する左手系環を有する化合物を含むことは前記から理解されよう。

【0188】

特定の化合物では R^w はH、ホルミル、アセチルまたはメトキシカルボニルである。

実施態様では、フラグメント(D1)、(D2)、(E1)、(E2)および(F)のピリジン環はピリジンまたはトリアジン環により置き換えられる。

【0189】

置換基 R^3

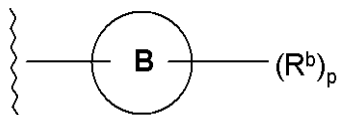
置換基 R^3 は式(I*)または(II*)に関連して以前に記載したとおりである。

実施態様では、 R^3 はH、 R^b 基、ならびに Rz^* の同一性とは別個に、 Rz^* に関連して前記で記載したカテゴリー(i)、(ii)および(iii)から選択される。実施態様の1つのクラスでは、 R^3 はHまたは C_1-C_7 脂肪族基、例えば、例えばメチル、エチルまたは n -プロピルのような直鎖または分岐した C_1-C_4 アルキルであり、そのメチルは例である。その他の化合物では、 R^3 は単または二環式環、とりわけ5または6員飽和または不飽和炭素環式または複素環式環により、例えばフェニル、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオフエン、フラン、ピロール、ピリジン、ピラジンまたはピランにより置換された C_1-C_7 脂肪族基(例えば例えばメチル、エチルまたは n -プロピルのような直鎖または分岐した C_1-C_4 アルキル)である。したがって R^3 はその遊離末端でかかる単または二環式環により置換された直鎖アルキル(または、例えばいずれにしても炭素原子4個まで有している場合、その他の直鎖脂肪族基)でよい。

【0190】

化合物の1つのクラスでは、 R^3 はカテゴリー(iii)の部分、すなわち特に以前に記載したとおりのフラグメントH：

【化 3 1】



フラグメントH

の構造を有している部分である。R³の同一性は、既に記載したR^{z*}のものとは無関係である。

【0191】

10

しかしながら、特定の化合物として言及できるのは、R^{z*}およびR³のちょうど1つがカテゴリー(i i i)の部分であるものである。サブクラスでは、R^{z*}およびR³の一方がカテゴリー(i i i)の部分であり、そして他方がHであり；この点で言及すべきは、R³がカテゴリー(i i i)の部分であり、そしてR¹がNH₂、またはこれに代えてモノもしくはジアルキルアミノである化合物である。

R³がカテゴリー(i i i)の部分である場合、それは以前に記載したとおりフラグメント(D1)、(D2)、(E1)、(E2)または(F)に見出されるカテゴリー(i i i)構造に相当する構造を有し得る。

【0192】

多くの化合物ではR³はHであり；それがHでない場合、それはしばしばC₁、C₂、C₃またはC₄アルキル（例えばエチルまたはメチル）である。それはまた例えばその遊離末端で5または6員複素環式環により置換されたかかるアルキル基でもよく；典型的には環は飽和しており、例えばそれはピペリジン、ピペラジン、チアゾリジン、モルホリンおよびチオモルホリンから選択され得る。

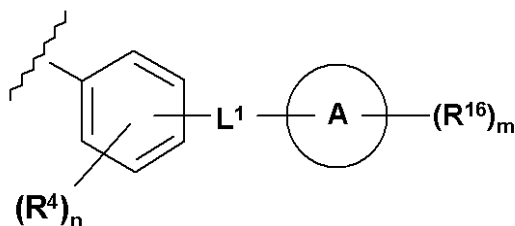
20

【0193】

右手系環

「右手系環」とはフラグメント(G*)：

【化 3 2】



30

フラグメントG

を意味する。

【0194】

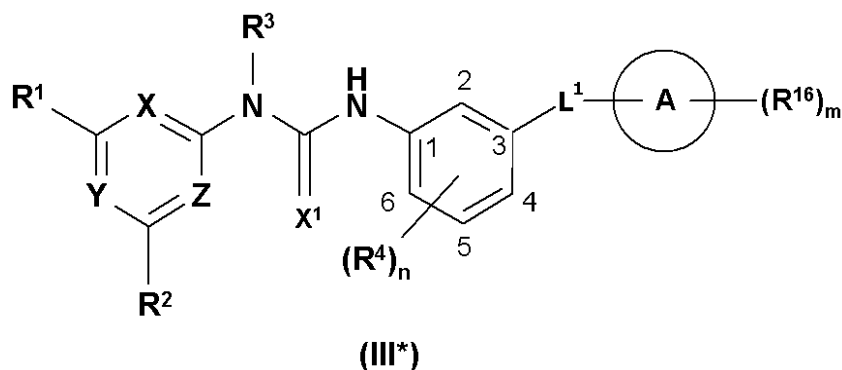
nは0、1、2、3または4であり；mは0、1、2、3、4または5であり；各R⁴は同一であるかまたは異なり、そして有機および無機部分から選択され；L¹はリンカーであり；環Aは単または二環式環であり；そして各R¹⁶は同一であるかまたは異なり、そして有機および無機部分から選択される：ことは以前に言及されている。

40

【0195】

整数mは通常1である。典型的にはL¹基はL¹に相対してフェニル環の3位に存在する。したがって好ましい化合物は式(I I I*)：

【化 3 3】



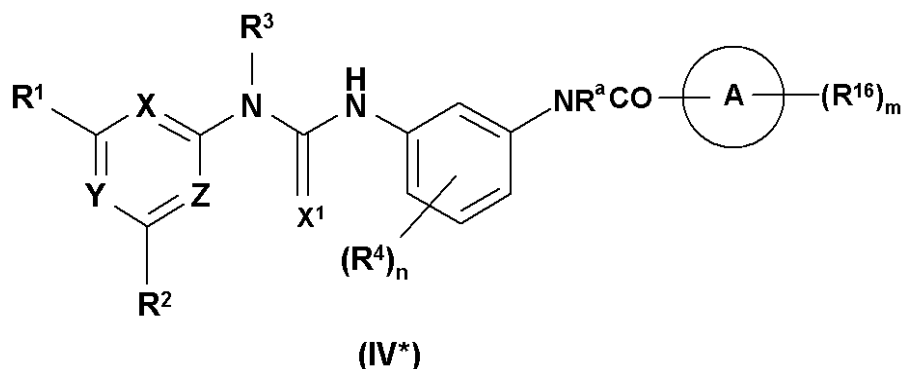
10

である。

【0196】

式 (I*) および (II*) では、 L^1 は典型的には $-NR^aCO-$ および $-CONR^a-$ から選択されるリンカー L^{11} であり、ここで R^a は以前に定義したとおりであり、そして典型的には H または低級（例えば 1、2、3 または 4 C）アルキル、とりわけ H である。 L^1 はさらに特に $-NR^aCO-$ 、例えば $-NHCO-$ であり、式 (IV*)：

【化 3 4】



20

の化合物を形成する。

整数 n はしばしば 0、1、2 または 3、例えば 0、1 または 2 である。化合物の一方のクラスでは、 n は 0 であり；他方では n は 1 である。

30

【0197】

実施態様では、各 R^4 は同一であるかまたは異なり、そしてハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト； $C(O)H$ またはその他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；場合によっては 1 個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、 $C(O)H$ もしくはその他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される 1 もしくは 2 個の官能基により置換された C_1-C_7 脂肪族；から選択され；前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも 1 個のヘテロ原子で 1 個または、可能な場合、それより多い C_1-C_7 脂肪族基により置換されている（例えば、したがって R^4 はアルコキシ基、例えばメトキシまたはエトキシでよい）。

40

【0198】

R^4 はとりわけヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、トリフルオロメチルおよびハロ、特に F または Cl から選択される。 R^4 はまた Br でも

50

よい。アルキルおよびアルコキシのアルキル部は分岐しているかまたはさらに通常的には直鎖でよく、そしてしばしば、例えばメチル、エチル、メトキシおよびエトキシの場合のように1、2、3または4個の炭素原子を有する。 R^4 は特にC1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択され、例えばC1、F、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択され、同様にこれらの化合物では R^4 がC1、F、メチルまたはメトキシである。特定の化合物では、 R^4 はメチルまたはメトキシであり、そのメチルを特に言及できる。この段落で言及したいいくつかの化合物では塩素が唯一のハロゲンであり、いくつかのその他のものではフッ素が唯一のハロゲンである。複数の R^4 基が存在する場合、それらは同一であるかまたは異なっていてよいことはお気づきのとおりである。

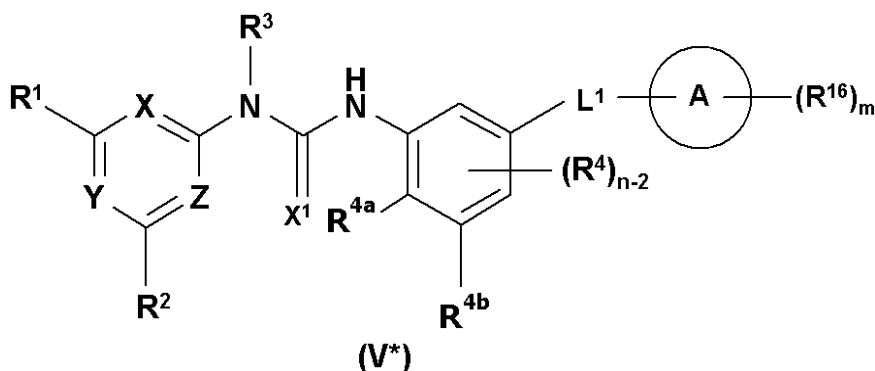
10

化合物の特定のクラスでは、 n は1であり、すなわち例えばメチル、メトキシまたはトリフルオロメチルのような単一の R^4 基が存在する。

【0199】

尿素部分($-NR_3C(O)NH-$)に相対して1つまたは双方のオルト位に R^4 基が存在する化合物が含まれる。単一の R^4 基(例えばメチル、メトキシまたはトリフルオロメチル)が存在し、それが尿素部分に相対して6位である化合物もまた本発明に含まれる。したがって、式(V^*):

【化35】



20

(式中、 R^{4a} および R^{4b} は各々別個にH、ハロ(特にFまたはC1)、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシから選択され、ここでアルキルおよびアルコキシのアルキル部は分岐しているかまたは直鎖であり、そしてしばしば1、2、3または4個の炭素原子を有している)の化合物が含まれ;実施態様では、 R^{4a} および R^{4b} はさらにヒドロキシおよびアミノから選択され得る。典型的には R^{4a} はH、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシ、例えばH、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、またはエトキシのような例えばH、低級アルキル、低級ハロアルキルまたは低級アルコキシである。化合物の特定のクラスでは R^{4a} はH、メチルもしくはメトキシであるか、または別のクラスでは、トリフルオロメチルである。典型的には R^{4b} はHまたは例えばメトキシもしくはエトキシのようなアルコキシである。

30

【0200】

R^{4a} または R^{4b} のうちの少なくとも1つがHではない実施態様、および R^{4a} または R^{4b} の双方がHである実施態様が含まれる。化合物の1つの特定のクラスでは R^{4a} または R^{4b} のうちの少なくとも一方がHであり、そして他方はHでない。

40

しばしば R^4 基は存在しない。例えば特定の化合物では、 R^4 基が存在せず、そして(i) R^{4a} はメチルもしくはメトキシであるか、または時にはトリフルオロメチルであり、そして R^{4b} はHであるか;または(ii) R^{4a} はHであり、そして R^{4b} はメトキシである;のいずれかの化合物である。

【0201】

実施態様では、各 R^{16} は同一であるかまたは異なり、そしてハロゲン;ヒドロキシ;保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ;アミノ;アミジノ;グアニジノ;ヒドロキシグアニジノ;ホルムアミジノ;イソチオウレイド;ウレイド;メルカ

50

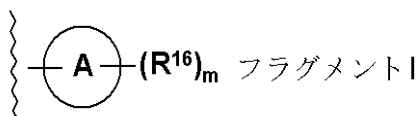
プト；C（O）Hまたはその他のアシル；アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；場合によっては1個もしくはそれより多いハロゲンおよび／またはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、C（O）Hもしくはその他のアシル、アシルオキシ、カルボキシ、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、シアノ、アゾ、またはニトロから選択される1もしくは2個の官能基により置換されたC₁－C₇脂肪族；から選択され；前記したヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドロキシグアニジノ、ホルムアミジノ、イソチオウレイド、ウレイド、メルカプト、カルボキシ、スルホ、スルファモイルおよびカルバモイル基の全ては、今度は場合によっては少なくとも1個のヘテロ原子で1個または、可能な場合、それより多いC₁－C₇脂肪族基により置換されている（例えば、したがってR¹⁶はアルコキシ基、例えばメトキシまたはエトキシでよい）。

10

【0202】

環Aおよび任意の置換基R¹⁶を便宜的に以後フラグメントI：

【化36】



20

と称する。

【0203】

フラグメントIは本明細書にてフラグメントHに関して記載した任意の構造を有し得て、そして存在する場合フラグメントHと同一または異なってよい。したがって、環Aは単または二環式環、特に5または6員炭素環式または複素環式環、例えばフェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルでよい。これらのうち、フェニルが好ましい。その他の例では、環Aは5員炭素環式または複素環式環である。環Aを形成する残基のその他の例はピリジルおよびピリミジルである。

【0204】

整数mはしばしば、0、1、2または3、例えば0、1または2であり、mが0または1である化合物の場合も同様である。例えば環Aが6員環である場合、しばしば3または4位に置換基が存在する。

30

【0205】

整数mはしばしば1である。mが1よりも大きい場合、1つを除く全てのR¹⁶基はしばしばハロゲン（特にFまたはCl）、メチルまたはトリフルオロメチルである。この点ではヒドロキシルおよびアミノもまた言及されるべきである。しばしば単一のR¹⁶基は－L⁵－NR^cR^dまたは－L⁵－RING*から選択され、そして－L⁵－NR^cR^dまたは－L⁵－RING*ではないが、例えばハロゲン（特にFまたはCl）、低級アルキル（例えばメチル）、低級アルコキシ（例えばメトキシ）、ヒドロキシル、アミノまたはトリフルオロメチルである0、1または2個のさらなる置換基が存在する。

40

【0206】

したがって、本発明はR¹⁶が例えばF、ClおよびBrから選択される1、2、3、4または5個のハロゲンにより置換された例えば6員炭素環式環（特にフェニル）である化合物を含み；典型的にはかかるフェニル環は一もしくは二置換された、例えばR²および／もしくはFにより4－置換されるか、またはClにより3－置換される。ハロゲンによる複数の置換のいくつかの例では、全てのハロゲンは同一である。したがって化合物のクラスでは、R¹⁶は単環式環、とりわけFおよびClから選択されるとりわけ1個またはそれより多いハロゲンによってのみ置換された6員炭素環式環（特にフェニル）であり；時にVまたは各ハロゲンはFであるが、いくつかのその他の例では、Vまたは各ハロゲンはClである。

50

【0207】

化合物の別のクラスでは、 R^{1-6} は、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される1、2、3、4または5個の置換基、例えば1または2個の置換基により置換された単環式環、とりわけ6員炭素環式環（特にフェニル）であり、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この例での置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。特定のかかる環は0、1または2個、例えば0または1個の置換基を有する。

10

【0208】

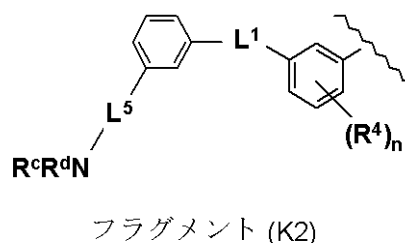
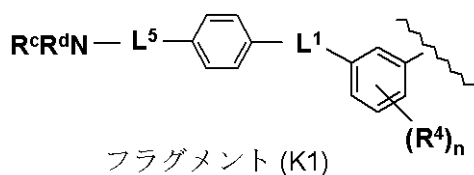
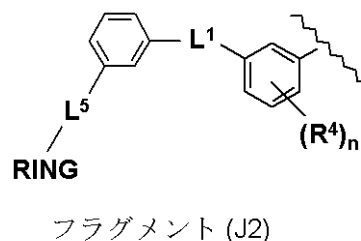
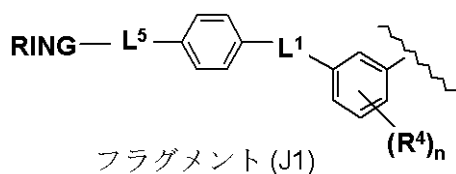
化合物の1つのクラスでは、 L^5 は直接結合、直鎖状アルキル、RING* 部分により終端された直鎖状アルキルである。サブクラスでは、 L^5 は—Oまたは—C(O)—または1、2、3または4個の鎖内炭素原子を有する直鎖状アルキルであるかまたは、その—CH₂—をとりわけ—C(O)—と同様に言及することができる。

【0209】

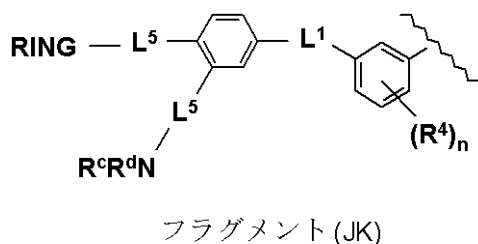
本発明は環Aが6員環、とりわけフェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであり、そして以前に定義したとおりの— L^5 —NR^cR^d および— L^5 —RING* から別個に選択される1または2個の置換基 R^{1-6} を有する化合物を含む。サブクラスでは、右手系環がフラグメント（J1）、（J2）、（K1）、（K2）または（JK）：

20

【化37】



30



40

に相当する構造を有するように、特に3位または4位で— L^5 —NR^cR^d および— L^5 —RING* から選択される単一の置換基が存在する。

【0210】

いくつかの実施態様では、前記のフラグメント（J1）、（J2）、（K1）、（K2）または（JK）のフェニル環（または例えばフェニルを置き換えるシクロヘキシルのようなその他の環）は例えばハロゲン（特にFまたはCl）、メチル、メトキシまたはトリ

50

フルオロメチルから選択される1、2、3または4個のさらなる置換基、例えば1または2個のかかる置換基を有する。またこの点で言及すべきはヒドロキシおよびアミノである。

【0211】

L⁵は以前に記載したとおりであり、すなわち直接結合；—O—；—S—；—C(O)—；—OC(O)—；—NR^aC(O)—；—C(O)NR^a—；—OC(O)—NR^a—；シクロプロピルおよび—NR^a—；から選択される連結；または場合によっては単一の末端もしくは双方の末端で該連結により中断および／もしくは終端されているC₁—C₇脂肪族基である(R^aは以前に定義したとおりであり、そして典型的にはHである)。任意の脂肪族部分は、しばしばアルキル、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、その脂肪族部分がメチル、エチルまたはn-プロピルであるリンカーL²のサブクラスの場合も同様である。

10

【0212】

特定のフラグメント(J)および(K)では、L²は、直接結合、直鎖状アルキル、フラグメントの上記提示におけるフェニルに隣接して該連結により終端される直鎖状アルキルであるか、または該連結であり；必要ではないが、適当には任意の該連結は—O—または—C(O)—であり、その—O—をとりわけ言及することができる。したがって、前記のフラグメント(J)および(K)はサブフラグメント—Ph—NR^cR^d、—Ph—RING^{*}、—Ph—O—アルキル—NR^cR^d、—Ph—O—アルキル—RING^{*}、—Ph—アルキル—NR^cR^d、—Ph—アルキル—RING^{*}を含んでなることができ、そしてまた言及すべきは、サブフラグメント—Ph—O—NR^cR^d、—Ph—O—RING^{*}、—Ph—C(O)—NR^cR^dおよび—Ph—C(O)—RING^{*}であり、ここでアルキルを含有するこれらの全てのサブフラグメントでは、アルキルは例えばメチル、エチルもしくはn-プロピル、またはn-ブチルでよい。

20

フラグメント(JK)ではリンカーL⁵は同一かまたは異なってよい。

【0213】

ここでさらに詳細にフラグメント(K1)および(K2)を考慮すれば、これらは環状部分であり、そして多くの場合、場合によっては以前に定義したとおりに置換された5または6員炭素環式または複素環式環であるRING^{*}部分を含有する。環の例は飽和、例えばシクロペンタンまたはシクロヘキサンである。特定の化合物では、RING^{*}は典型的にはOおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子をしばしば含有する5または6員複素環であり；サブクラスでは複素環は1または2個の窒素、および単一の窒素が存在する場合、場合によっては酸素を含有する。特定の複素環は二重結合のメンバーでない窒素を含み、そしてこれらはさらにとりわけ飽和複素環である。複素環として言及できるのピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンであり；いくつかの化合物では、RING^{*}はL²に相対して4位でその窒素を有するピペリジンである。既に記載したとおり、RING^{*}は置換されていてよく、そして化合物の1つのクラスでは、例えば、場合によっては前記したとおりに置換されたC₁—C₇脂肪族基、およびそれほど頻繁ではないがC₁—C₇脂肪族—オキシから選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換される。任意の脂肪族基はしばしばアルキル(直鎖または分岐した)、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、メチル、エチルまたはn-プロピルである置換基を有しているフラグメント(H1)および(H2)のサブクラスの場合も同様である。RING^{*}の置換基の例には、直鎖または分岐した、例えばメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのようなC₁、C₂、C₃またはC₄アルキル、そのメチルを特に言及でき、ハロゲン(特にFまたはCl)およびC₁、C₂、C₃またはC₄アルコキシが含まれ；ヒドロキシおよびアミノもまた言及すべきである。アルキル部分は非置換であるか、もしくは例えばハロゲン(特にFまたはCl)により置換され、またはヒドロキシもしくはアミノにより置換される場合もある。

30

40

【0214】

50

R I N G * 部分のいくつかのクラスでは、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノーもしくはジールキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される0、1、2、3、4または5個のかかる置換基が存在し、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。特定のR I N G * 部分は0、1または2個の、例えば0または1個の置換基を有する。

【0215】

ここでさらに詳細にフラグメント（J1）および（J2）を考慮すれば、これらはNR^cR^d部分を含有する。R^cおよびR^dは以前に記載したとおりである。これらのフラグメントの1つのクラスでは、R^cおよびR^dは同一であるかまたは異なり（しかしさらに通常的には同一である）、そして場合によっては前記したとおりに置換されたC₁—C₇、例えばC₁—C₄脂肪族基から選択される。脂肪族R^cおよびR^d部分として言及できるのは、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルであり、メチル、エチルまたはn-プロピルである置換基を有しているフラグメント（E1）および（E2）のサブクラスの場合も同様である。アルキルまたはその他の脂肪族部分はアミノまたはモノーもしくはジ（C₁—C₄）アルキルアミノにより、または例えば、場合によっては以前に記載したように置換された、もしくは非置換の5もしくは6員複素環式もしくは炭素環式環により置換され得る。したがって、特定のL²NR^cR^d部分は—OCH₂NMe₂、—OCH₂NEt₂、—OCH₂CH₂NMe₂、—OCH₂CH₂NEt₂、—OCH₂CH₂CH₂NMe₂、—OCH₂CH₂CH₂NEt₂、CH₂NMe₂、—CH₂NEt₂、—CH₂CH₂NMe₂、—CH₂CH₂NEt₂、—CH₂CH₂CH₂NMe₂、および—CH₂CH₂CH₂NEt₂である。

【0216】

フラグメント（J1）および（J2）の別のクラスでは、R^cおよびR^dは結合する窒素と一緒に複素環式部分（通常5または6員複素環式環）を形成し、場合によっては以前に記載したとおりに置換されている。NR^cR^d部分の窒素に加えて、複素環式環は少なくとも1個のさらなるヘテロ原子、およびしばしば正確に1個のさらなるヘテロ原子を含有でき、いずれの場合も典型的にはOおよびNから選択され；サブクラスでは複素環は全部で1または2個の窒素、および単一の窒素が存在する場合、場合によっては酸素を含有する。特定の複素環は二重結合のメンバーではない窒素を含み、そしてこれらはさらにとりわけ飽和複素環である。複素環として言及できるのはピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンであり；これらの特定の複素環のなかでもピペラジンおよびモルホリンである。既に記載したように複素環は置換されていてよく、そして化合物の1つのクラスでは、例えば、場合によっては前記したとおりに置換されたC₁—C₇脂肪族基、およびそれほど頻繁ではないがC₁—C₇脂肪族—オキシから選択される0、1、2、3、4または5個の置換基により置換される。任意の脂肪族基はしばしばアルキル（直鎖または分岐した）、例えば1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルまたはその他の脂肪族であり、メチル、エチルまたはn-プロピルである置換基を有している環状（K1）および（K2）フラグメントのサブクラスの場合も同様である。環状（K1）および（K2）フラグメントの置換基の例には、例えばメチル、エチルn-プロピル、イソプロピルまたはt-ブチルのような、直鎖または分岐したC₁、C₂、C₃またはC₄アルキル、そのメチルを特に言及でき、ハロゲン（特にFまたはCl）およびC₁、C₂、C₃またはC₄アルコキシが含まれ；ヒドロキシおよびアミノもまた言及すべきである。アルキル部分は非置換であるか、もしくは例えばハロゲン（特にFまたはCl）により置換され、またはヒドロキシもしくはアミノにより置換される場合もある。

【0217】

環状（J1）および（J2）フラグメント（すなわちR^cおよびR^dが結合する窒素と一緒に環を形成するフラグメント）のいくつかのクラスでは、アルキル、アルコキシ、ア

10

20

30

40

50

ルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノーもしくはジールキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される0、1、2、3、4または5個のかかる置換基が存在し、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。特定の環状フラグメントは0、1または2個、例えば0または1個の置換基を有する。

【0218】

特定の $L^2NR^cR^d$ 部分は $-Pip$ 、 $-Morph$ 、 $-OCH_2Pip$ 、 $-OCH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2Pip$ 、 $-CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2Pip$ 、 $-CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Pip$ 、および $-CH_2CH_2CH_2Morph$ である。また言及すべきは $-C(O)Pip$ および $-C(O)Morph$ である。略語「 Pip 」はピペラジンを意味し、そして「 $Morph$ 」はモルホリンを意味し、そしてこれらの環は以前に記載したとおりに置換されていてよい。特にピペラジンは場合によってはN-置換されている。ピペラジンおよびモルホリンは以前の段落で言及したとおり C_1-C_7 脂肪族基、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルまたは t -ブチルのようなアルキルおよびハロアルキルから選択される、例えば直鎖または分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 部分により置換されていてよく、そのメチルおよびトリフルオロメチルは例である。前に記載したとおり R^a は特に水素である。

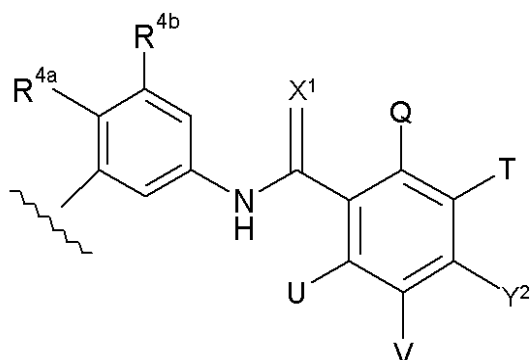
【0219】

とりわけ言及すべき化合物のクラスの中でも、左手系環がフラグメント（J1）または（K1）に相当する構造を有するものである。とりわけ例は、前記したとおり R^c および R^d が結合する窒素と一緒に5または6員複素環式環を形成するフラグメント（K1）を有するかかる化合物である。これらの環は以前に記載したとおりに置換されていてよい。特にこれらは場合によっては先に言及したとおり C_1-C_7 脂肪族基、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルまたは t -ブチルのようなアルキルおよびハロアルキルから選択される、例えば直鎖または分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 部分によりN-置換され、そのメチルおよびトリフルオロメチルは例である。前に記載したとおり R^a は特に水素である。

【0220】

言及すべきはフラグメント（L）：

【化38】



フラグメント (L)

（ここで：

R^{4a} および R^{4b} は以前に定義したとおりであり；

QおよびUは同一であるかまたは異なり、そしてH、FおよびClから選択され、例えば双方共にHであり；

TおよびVは同一であるかまたは異なり、そしてH、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから、例えばHおよびトリフルオロメチルから選択され、TおよびVの一方がH

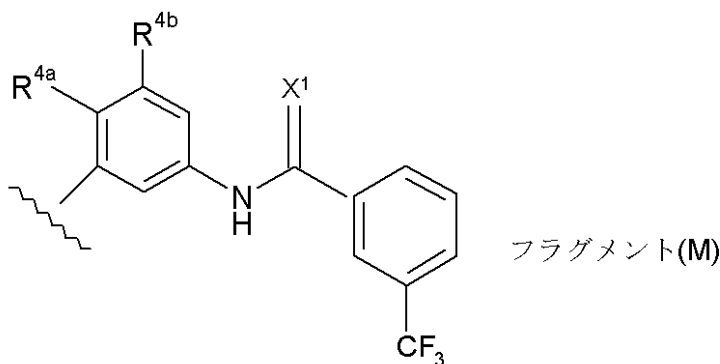
であり、そして他方がトリフルオロメチルである場合も同様である；
 Y^2 はH、 C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル（例えばメチルまたはエチル）から選択され、これは非置換であるかまたは置換されていてよく、例えばその遊離末端で場合によっては1C、2C、3Cまたは4Cアルキルにより置換された5または6員複素環式環により置換されてもよく；典型的には場合によって置換された環は飽和であり、そして例えばピペリジン、4-(C_1-C_4)アルキルピペリジン、ピペラジン、4-(C_1-C_4)アルキルピペラジン、チアゾリジン、モルホリンまたはチオモルホリンから選択され得る)

に相当する右手系環である。

【0221】

特定の右手系環はフラグメント(M)：

【化39】

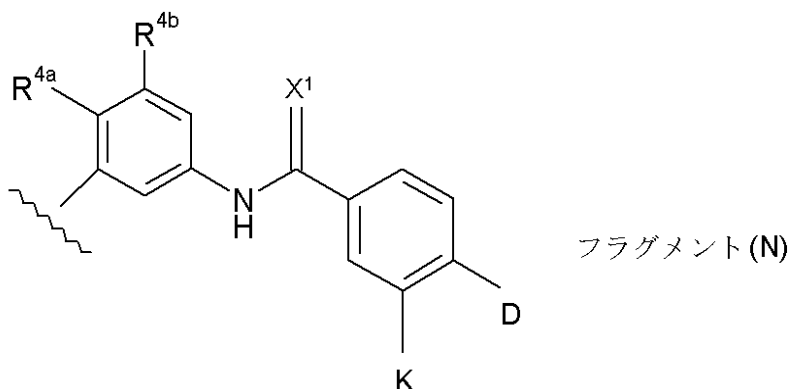


(ここで、 R^{4a} および R^{4b} は以前に定義したとおりである) である。

【0222】

言及すべきはフラグメント(N)：

【化40】



(ここで：

R^{4a} および R^{4b} は以前に定義したとおりであり；

KはH、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択され、そして特にHまたはトリフルオロメチルであり；そして

Dは1C、2C、3Cおよび4Cアルキル、ならびにピペリジン、4-(C_1-C_4)アルキルピペリジン、ピペラジン、4-(C_1-C_4)アルキルピペラジン、チアゾリジン、モルホリンまたはチオモルホリンにより置換された1C、2C、3Cまたは4Cアルキルから選択される)に相当する右手系環である。特定のD基は4-メチルピペラジンであり；例えば多くの化合物においてDは4-メチルピペラジンであり、そしてKはHまたはトリフルオロメチルである。

【0223】

フラグメントLおよびNでは、アルキルはとりわけ直鎖状アルキルであり、そして多くの場合、メチルである。

10

20

30

40

50

本明細書に開示する任意の式は、式 L、M または N の右手系環により置き換えられたその説明された右手系環を有し得る。

【0224】

式 (I*) の化合物

いかにして式 (I*) の化合物が下記の可変ドメイン：

左手系環

R^3

右手系環

を有するかを前記で記載してきた。

種々の特定の部分はこれらの可変ドメインの各々に関して記載されており、そしてかかる部分の任意の組み合わせが許容されることは理解されよう。

言及すべきは、多くのものの中で下記の組み合わせを有する化合物である：

【0225】

【表 8】

左手系環	R^3	右手系環
フラグメント (A*)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n = 1, 2, 3$ 、または 4 $R^4 = C_1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (B*)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n = 1, 2, 3$ 、または 4 $R^4 = C_1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (C*)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n = 1, 2, 3$ 、または 4 $R^4 = C_1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (C*)、 $R^a = H$ 、 $R^z =$ カテゴリー (i) または (ii)	H、 C_1-C_4 アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C_1-C_4 アルキル	$n = 1, 2, 3$ 、または 4 $R^4 = C_1, F$ 、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換されたアルキルから選択される

10

20

30

40

50

【表 9】

フラグメント (C*)、R a =H、R z*=カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (D 1*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n=1、2、3、または4 R ⁴ =C l、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	10
フラグメント (C*)、R a =H、R z*=カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (D 2*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n=1、2、3、または4 R ⁴ =C l、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	
フラグメント (C*) R a =H、R z*=カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 1*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n=1、2、3、または4 R ⁴ =C l、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	20
フラグメント (C*) R a =H、R z*=カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 2*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n=1、2、3、または4 R ⁴ =C l、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	30
フラグメント (C*)、R a =H、R z*=カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 3) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n=1、2、3、または4 R ⁴ =C l、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	40

【0 2 2 6】

【表10】

フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 4) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (F*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i i i)	C ₁ - C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ - C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (D 1*)	C ₁ - C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ - C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (D 2*)	C ₁ - C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ - C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C 1、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される

10

20

30

40

【表 1 1】

フラグメント (E 1*)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C ₁ 、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	10
フラグメント (E 2*)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C ₁ 、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	
フラグメント (E 3)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C ₁ 、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	20
フラグメント (E 4)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C ₁ 、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	30
フラグメント (F*)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	n = 1、2、3、または4 R ⁴ = C ₁ 、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された5または6員環により置換されたアルキルから選択される	40

【0 2 2 7】

【表 1 2】

フラグメント (C*)、R _a 典型的には=H、R _z *= カテゴリー (i i i)	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシ、トリ フルオロメチル、および場 合によっては置換された5 または6員環により置換さ れたアルキルから選択され る	10
フラグメント (D 1*) ; R _a 典型的には=H	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシ、トリ フルオロメチル、および場 合によっては置換された5 または6員環により置換さ れたアルキルから選択され る	
フラグメント (D 2*) ; R _a 典型的には=H	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシ、トリ フルオロメチル、および場 合によっては置換された5 または6員環により置換さ れたアルキルから選択され る	20
フラグメント (E 1*) ; R _a 典型的には=H	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシ、トリ フルオロメチル、および場 合によっては置換された5 または6員環により置換さ れたアルキルから選択され る	30
フラグメント (E 2*) ; R _a 典型的には=H	H	n = 1、2、3、または4 R ⁴ =C 1、F、ヒドロキシ 、メチル、メトキシ、トリ フルオロメチル、および場 合によっては置換された5 または6員環により置換さ れたアルキルから選択され る	40

【表 1 3】

フラグメント (F*)	H	n = 1、2、3、または 4 R ⁴ = C ₁ 、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、および場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換されたアルキルから選択される
フラグメント (A*)	H、C ₁ –C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C ₁ –C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (B*)	H、C ₁ –C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C ₁ –C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)	H、C ₁ –C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C ₁ –C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	H、C ₁ –C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された 5 または 6 員環により置換された C ₁ –C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (D 1*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (D 2*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)

10

20

30

【0 2 2 8】

【表 1 4】

フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 1*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 2*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 3) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (E 4) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i) または (i i)	例えばフラグメント (F*) のカテゴリー (i i i) 構造に相当する構造を有しているカテゴリー (i i i) 部分	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a = H、R _z * = カテゴリー (i i i)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)

10

20

30

【表 15】

フラグメント (D 1 *)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (D 2 *)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 1 *)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 2 *)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 3)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 4)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (F*)	C ₁ —C ₄ アルキルまたは場合によっては置換された5または6員環により置換されたC ₁ —C ₄ アルキル	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (C*)、R _a 典型的には=H、R _z *= カテゴリー (i i i)	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (D 1 *) ; R _a 典型的には=H	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)

10

20

30

【0229】

【表 1 6】

フラグメント (D 2 [*]) ; R _a 典型的には=H	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 1 [*]) ; R _a 典型的には=H	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 2 [*]) ; R _a 典型的には=H	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 3) ; R _a 典型的には=H	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (E 4) ; R _a 典型的には=H	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)
フラグメント (F [*])	H	R ⁴ はフラグメント (L)、(M) または (N)

10

【0 2 3 0】

R³ が場合によっては置換された環である場合、置換基は以前に記載したとおりで、例えばメチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチル、アミノまたはヒドロキシである。

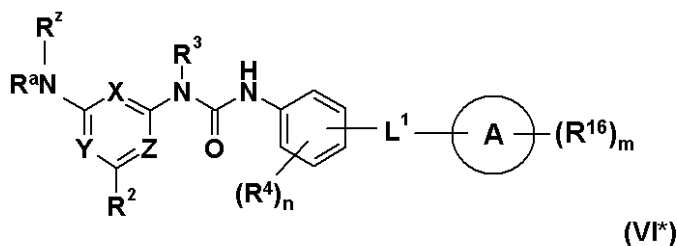
前記の表の各列は、単独でまたは1つもしくはそれより多いその他の請求項と共に提示される個々の特許請求の範囲を支持し、各々は表の個々の列に対応する。以前の文章は、各行の個々の特徴または特徴の組み合わせのサブクラスに記載におけるかかる請求項に従属する請求項を支持する。表の各行に関して、1つのまたは複数の請求項は各行で示される対象の個々のサブクラスまたは複数のサブクラスを保護するために記載し得る。

20

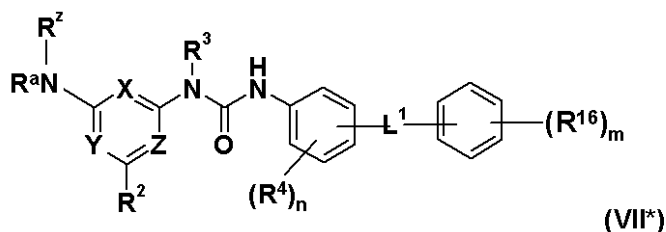
【0 2 3 1】

式 (I^{*}) の化合物のサブセットは下記の式 (VI^{*}) および (VII^{*}) :

【化 4 1】



30



40

のものであることは前記から理解されよう。

【0 2 3 2】

式 (VI^{*}) および (VII^{*}) では、X、YおよびZのうちの2つがNであり、そしてR³ および R² がHであり、例えば多くの化合物ではXがCHであり、YおよびZがNであり、そしてR² がHである場合が頻繁である。これに代えて、X、YおよびZの全てはNであり、そしてR² はHである。環Aは典型的にはフェニルであるか、または全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体である。これに代えて、それは典型的には6員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンでよい。整数mは0、1または2、例えば1でよい。以前に記載したとおりFまたはClである1つまたはそれより多いR^b 部分が存

50

在するいくつかの例では、例えば R^b 部分のみが F および C 1 から選択される 1 または 2 個の部分であってよい。

【0233】

したがって、式 (VI*) および (VII*) はとりわけ下記のサブクラスを包含する：

- 1) X、Y および Z のうちの 1 つが N であり、 R^{15} および R^2 が H であり、環 A がフェニルまたは全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体であり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である；
- 2) X、Y および Z のうちの 1 つが N であり、 R^{15} および R^2 が H であり、環 A が典型的には 6 員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンであり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である；
- 3) X、Y および Z のうちの 2 つが N であり、 R^{15} および R^2 が H であり、環 A がフェニルまたは全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体であり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である；
- 4) X、Y および Z のうちの 2 つが N であり、 R^{15} および R^2 が H であり、環 A が典型的には 6 員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンであり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である；
- 5) X、Y および Z の全てが N であり、 R^2 が H であり、環 A がフェニルまたは全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体であり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である；
- 6) X、Y および Z の全てが N であり、 R^2 が H であり、環 A が典型的には 6 員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンであり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である。
- 7) X が CH であり、Y および Z が N であり、 R^2 が H であり、環 A がフェニルまたは全体的もしくは部分的に水素化されたその類似体であり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である；
- 8) X が CH であり、Y および Z が N であり、 R^2 が H であり、環 A が典型的には 6 員の複素環、例えばピリジンまたはピリミジンであり、m は 0、1、または 2、例えば 1 である。

【0234】

サブクラス 1)、2)、3)、4)、5) および 6) のいくつかの例では、以前に記載したとおり F または C 1 である、1 つまたはそれより多い R^b 部分が存在し、例えば R^b 部分のみが F および C 1 から選択される 1 または 2 個の部分である。

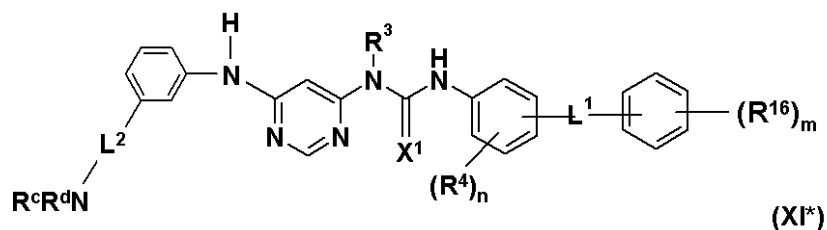
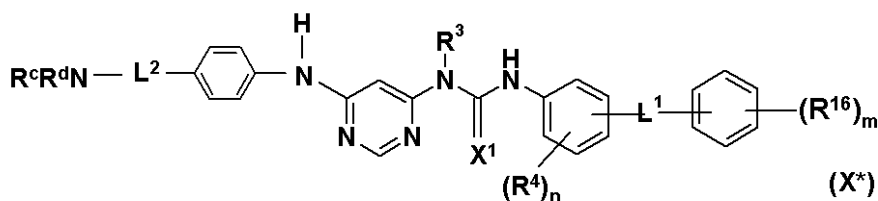
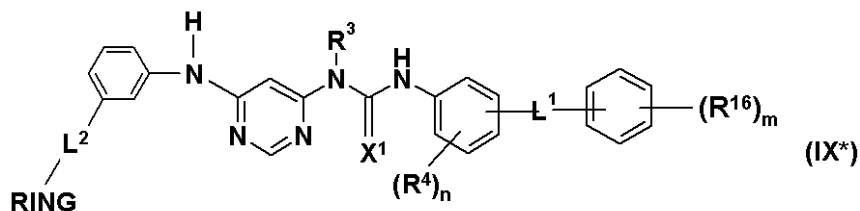
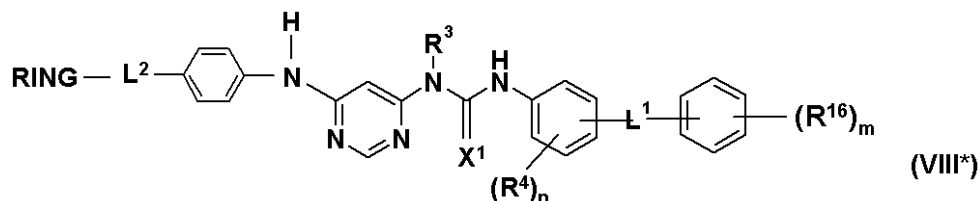
【0235】

さらに一般には環 A は $-L^2-RING^*$ または $-L^2-NR^cR^d$ を含んでなる 1 または 2 個の R^b 部分 (通常単一の R^b 部分) および場合によっては例えばハロゲン；ヒドロキシ；保護されたヒドロキシ、例えばトリアルキルシリルヒドロキシ；アミノ；アミジノ；グアニジノ；ヒドロキシグアニジノ；ホルムアミジノ；イソチオウレイド；ウレイド；メルカプト；C(O)H もしくはその他の低級アシル；低級アシルオキシ；カルボキシ；スルホ；スルファモイル；カルバモイル；シアノ；アゾ；ニトロ；から選択されるその他の置換基 (例えばナンバリング 1、2 または 3) により置換され、その置換基は今度の場合によっては少なくとも 1 個のヘテロ原子で 1 個または可能な場合それより多い C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキル基により置換される。環 A の特定のさらなる置換基はハロゲン、低級アルキル (例えばメチル)、低級アルコキシ (例えばメトキシ)、ヒドロキシ、アミノまたはトリフルオロメチルである。

【0236】

したがってまた言及すべきは下記の式 (VIII*)、(IX*)、(X*) および (XI*)：

【化 4 2】



(式中、

$L^2NR^cR^d$ は特に $-Pip$ 、 $-Morph$ 、 $-OCH_2Pip$ 、 $-OCH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2Morph$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Pip$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2Pip$ 、 $-CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2Pip$ 、 $-CH_2CH_2Morph$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Pip$ 、および $-CH_2CH_2CH_2Morph$ であるか、または $-C(O)Pip$ もしくは $-C(O)Morph$ であり (もちろんこれらの複素環は本明細書に記載した別のものにより置き換えられるか、またはその他の実施態様では R^c および R^d は以前に記載したとおり非環状構造を形成する) ;

L^2RING^* は特に $-RING^*$ 、 $-OCH_2RING^*$ 、 $-OCH_2CH_2RING^*$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2RING^*$ 、 $-CH_2RING^*$ 、 $-CH_2CH_2RING^*$ 、 $-CH_2CH_2CH_2RING^*$ であるか、または $-C(O)RING^*$ であり、ここで $RING^*$ は特にピロリジン、ピペリジン、ピペラジンもしくはモルホリンであるか、または本明細書に開示した別の $RING^*$ 部分でよく ;

R^3 は以前に記載したとおりであり、そして、必ずしもではないが、とりわけ H であり ;

R^4 は以前に記載したとおりであり、そして、必ずしもではないが、とりわけ Cl、F、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択され ;

L^1 は特に $-NR^aCO-$ および $CONR^a-$ であり ;

R^{16} は以前に記載したとおりであるが、特に置換されたアルキルであり、ここで置換基は特にフッ素およびピペリジンであり ;

10

20

30

40

50

mは0、1、2、3、4または5、例えば1または2であり；
 nは0、1、2、3、4または5、例えば1、2、3または4である）
 の化合物である

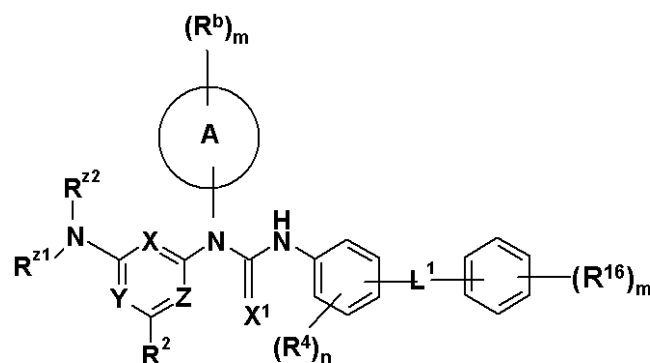
【0237】

実施態様では、 $L^2NR^cR^d$ により形成されたRING*または複素環はアルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、アミノ、モノーもしくはジアルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシから選択される1、2、3、4または5個の置換基、例えば1または2個の置換基により置換され、ここでアルキルまたはアルコキシのアルキル部およびアルカノイル（オキシ）は1、2、3または4個の炭素原子を有し；この場合の置換基の例はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、トリフルオロメチル、シアノ、F、ClおよびOHである。N-アルキル置換されたピペラジンまたはピペリジンは例であり、アルキルおよびハロアルキルから選択される1もしくは2個またはそれより多い置換基（例えばトリフルオロメチル）により置換されたクラスとしてRING*部分も同様である。置換の代替としては、置換が存在しなくてもよい。

【0238】

別の実施態様は式（XXI*）：

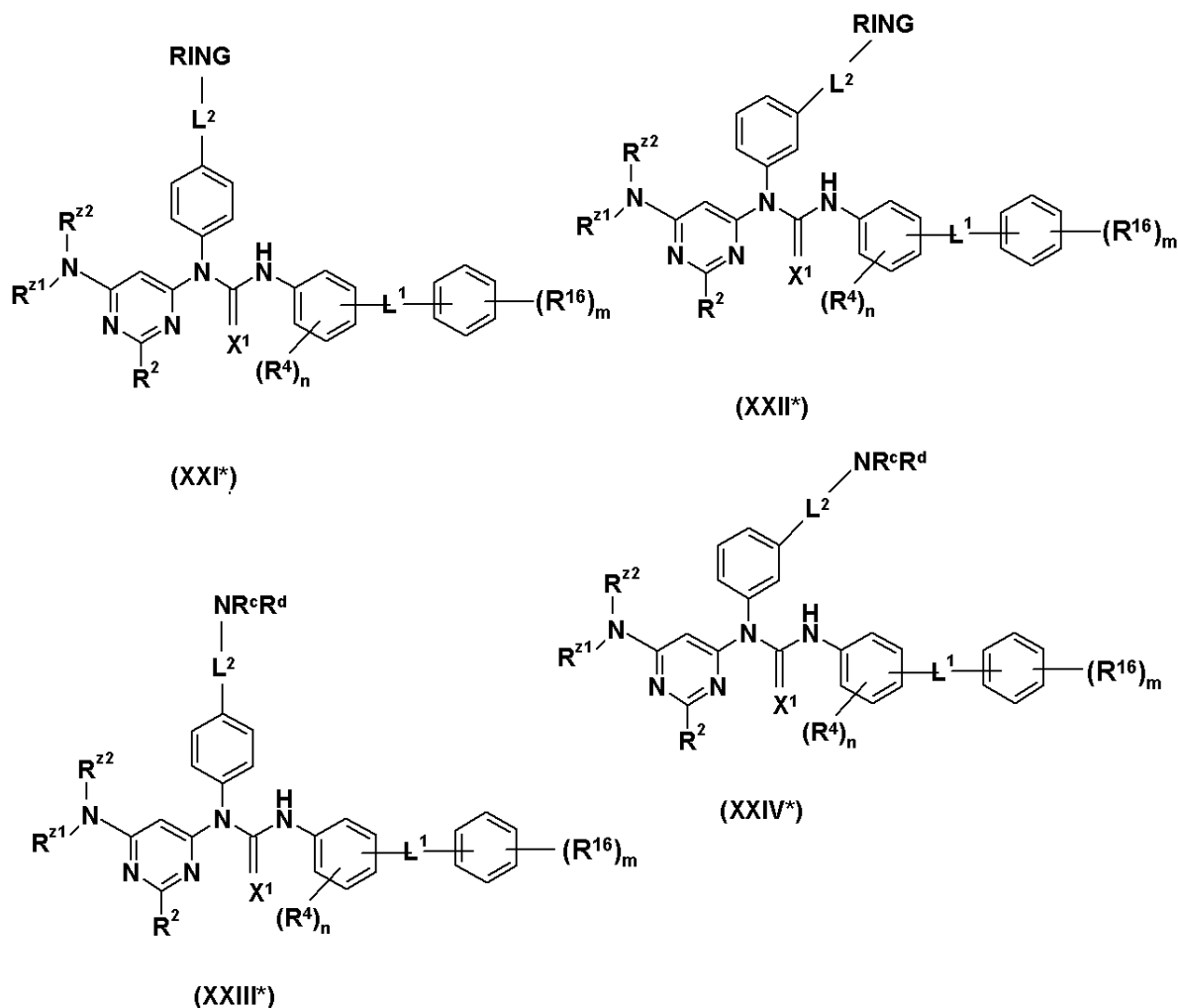
【化43】



(XX*)

（式中、 Rz^{*1} および Rz^{*2} は水素および1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル、例えばメチルまたはエチルから選択される）の化合物を含んでなる。実施態様では、 Rz^{*1} および Rz^{*2} のうちの1つは水素であり、そしてさらにとりわけ、双方共に水素である。XがCHであり、YおよびZがNであり、そして R^2 がHである場合が頻繁である。化合物の特定のクラスは式（XXI*）、（XXII*）、（XXIII*）および（XXIV*）：

【化 4 4】



10

20

(式中、 R^{z*1} および R^{z*2} は水素および 1、2、3 または 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐したアルキル、例えばメチルまたはエチルから選択され、そして $L^2 NR^c R^d$ 、 $L^2 RING^*$ 、 R^3 および R^4 は式 (IV*) – (VII*) に関連して記載したとおりである) のものである。

30

【0239】

本発明は式 (IV*)、(V*)、(VI*)、(VII*)、(XXI*)、(XXII*)、(XXIII*) および (XXIV*) に相当する化合物のクラスを含み、ここでピリジン環はトリアジン環により置き換えられる。

【0240】

置換基

下記の定義を適切でありかつ予測される限り、ならびに特記しない場合、本発明の化合物に適用する。

40

「置換された」とは、部分に関して用いる限り、各々の部分の 1 つまたはそれより多い水素原子、特に 5 個まで、さらに特に 1、2 または 3 個の水素原子が互いに別個に対応する数の、好ましくは低級アルキル、例えばメチル、エチルまたはプロピル、ハロ低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、 C_6-C_{16} -アリール、特にフェニルピリジンから成る群から別個に選択される置換基により置き換えることを意味する。

【0241】

C_6-C_{16} -アリールは非置換であるか、または例えば低級アルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ、低級アルコキシ、フェニル-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、アミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロ、ハロー低級アルキル、例え

50

ばトリフルオロメチル、スルホ、スルファモイル、カルバモイル、N—置換またはN、N—二置換カルバモイル、N—低級アルキル—カルバモイル、N—（2—ヒドロキシエチル）—カルバモイルのようなN—（ヒドロキシ—低級アルキル）—カルバモイル、シアノ、シアノ—低級アルキルおよびニトロ；から選択される1個もしくはそれより多い、特に1、2もしくは3個の部分により置換される。

【0242】

置換基はまたヒドロキシ、 C_3-C_{10} —シクロアルキル、特にシクロプロピルまたはシクロヘキシル、ヒドロキシ—シクロヘキシルのようなヒドロキシ— C_3-C_8 —シクロアルキル、5または6個の環原子およびO、NおよびSから選択される1から3個の環ヘテロ原子を有するヘテロシクリル、特にピペリジニル、特にピペリジン—1—イル、ピペラジニル、特にピペラジン—1—イル、モルホリニル、特にモルホリン—1—イル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロー低級アルコキシ、特に2,2,2—トリフルオロエトキシ、フェニル—低級アルコキシ、2—アミノエトキシのようなアミノ—低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ、ヒドロキシメチルまたは2—ヒドロキシエチルのようなヒドロキシ—低級アルキル、アミノ、一または二置換アミノ、カルバモイル—低級アルコキシ、N—低級アルキルカルバモイル—低級アルコキシまたはN、N—ジ—低級アルキルカルバモイル—低級アルコキシ、アミジノ、ウレイド、メルカプト、N—ヒドロキシ—アミジノ、グアニジノ、2—アミジノエチルのようなアミジノ—低級アルキル、N—ヒドロキシ—アミジノ—メチルまたは—2—エチルのようなN—ヒドロキシアミジノ—低級アルキル、ハロゲン、例えばフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、カルボキシ、エステル化カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルのようなフェニル—、ナフチル—またはフルオレニル—低級アルコキシカルボニル、ベンゾイル、低級アルカノイル、スルホ、低級アルカンスルホニル、例えばメタンスルホニル（ $CH_3-S(O)_2-$ ）、低級アルキルチオ、フェニルチオ、フェニル—低級アルキルチオ、低級アルキルフェニルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニル—低級アルキルスルフィニル、低級アルキルフェニルスルフィニル、ハロゲン—低級アルキルメルカプト、特にトリフルオロメタンスルホニルのようなハロゲン—低級アルキルスルホニル、ジヒドロキシボラ（ $-B(OH)_2$ ）、ホスホノ（ $-P(=O)(OH)_2$ ）、ヒドロキシ—低級アルコキシホスホリルまたはジ—低級アルコキシホスホリル、カルバモイル、モノ—またはジ—低級アルキルカルバモイル、モノ—またはジ—（ヒドロキシ—低級アルキル）—カルバモイル、スルファモイル、モノ—またはジ—低級アルキルアミノスルホニル、ニトロ、シアノメチルのようなシアノ—低級アルキル、およびシアノ、低級アルケニル、低級アルキニルをも含む。

【0243】

置換基が、それらが化学的に可能である位置にのみあり、当業者にはどの置換が可能であり、そしてどれが不可能であるかを不適切な努力なしに（実験的または理論的のいずれかで）決定することができることは言うまでもない。例えば、炭素原子への結合が不飽和（例えばオレフィン）結合を伴うとき、遊離水素を有するアミノまたはヒドロキシ基は不安定であり得る。加えて、前記で列挙したような置換基はそれ自体当業者に認識されるような適切な置換基に対する前記の制限に従う任意の置換基により置換されてよいことはもちろん理解されよう。

【0244】

その他の定義

本明細書前記および後記で用いる一般的な用語は、特記しない場合、好ましくはこの明細書の範囲内で下記の意味を有する：

【0245】

接頭語「低級」は最大7個を含んで7個までの鎖内原子、特に最大4個を含んで4個までの鎖内原子を有するラジカルを意味する。アルキルおよび脂肪族の特定のクラスは1、2、3または4個の炭素原子を含んでなる。問題のラジカルは直鎖状または単一もしくは複数の分岐を有して分岐しているかのいずれかである。

低級アルキルは好ましくは1個を含んで1個から7個を含んで7個までの炭素原子、好ましくは1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキルであり、そして直鎖状または分岐しており；例えば低級アルキルはn-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルのようなブチル、n-プロピルもしくはイソプロピルのようなプロピル、エチルまたはメチルである。低級アルキルの例はチル、プロピルまたはtert-ブチルである。

【0246】

化合物、塩等に関して複数の形態を用いる場合、これはまた単一の化合物、塩等をも意味すると解釈される。

任意の不斉炭素原子は(R)-、(S)-または(R, S)立体配置で、好ましくは(R)-または(S)-立体配置で存在し得る。任意の不飽和を有するラジカルはシス-、トランス-または(シス、トランス)形態で存在する。したがって化合物は異性体の混合物として、または純粋な異性体として、好ましくはエナンチオピュアなジアステレオマーとして存在し得る。

【0247】

本発明はまた開示した化合物の可能な互変異性体にも関する。

中間物質として用いることができるこれらの塩を含む、遊離形態のおよびその塩の形態のヘテロアリアルアリアルウレア間の密接な関係を考慮して、例えば新規化合物、互変異性体または互変異性体混合物およびその塩の精製または同定において、これらの化合物に対して本明細書前記および後記の任意の参照は、適切におよび便宜的に、ならびに特記しない場合、これらの化合物の対応する互変異性体またはこれらのいずれかの塩に対する言及としても理解すべきである。

【0248】

互変異性体は例えば、各々が少なくとも1個の結合水素を有するアミノまたはヒドロキシが二重結合により隣接する原子に結合する炭素原子に結合する場合に存在し得る（例えばケト-エノールまたはイミン-エナミン互変異性）。

「化合物・・・、その互変異性体；またはその塩」等と言及する場合、これは「化合物・・・、その互変異性体；または化合物もしくは互変異性体の塩」を意味する。

【0249】

アシルとは、例えばヒドロキシル基が除去されている有機酸の残基に相当する有機ラジカル、すなわち式 $R-C(O)-$ （ここでRは特に脂肪族もしくは置換脂肪族でよい、または例えば置換もしくは非置換単もしくは二環式環でよい）を有するラジカルを意味する。したがって、Rを低級 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチル基から選択することができる。とりわけ他のアシルの例はアルキル-カルボニルである。アシル基の例には、限定するものではないがホルミル、アセチル、プロピオニルおよびブチリルが含まれる。低級アシルは、例えばホルミルまたは低級アルキルカルボニル、特にアセチルである。

【0250】

脂肪族は20個まで、例えば12個までの炭素原子を有してよく、そして直鎖状または1回もしくはそれより多く分岐し；低級脂肪族、特に C_1-C_4 -脂肪族が好ましい。脂肪族部分はアルキル、アルケニルまたはアルキニルでよく；アルケニルおよびアルキニルは1個またはそれより多い、例えば1または2個の不飽和炭素-炭素結合を含有し得る。

【0251】

アルキルは20個まで、例えば12個までの炭素原子を有してよく、そして直鎖状または1回もしくはそれより多く分岐し；低級アルキル、特に C_1-C_4 -アルキル、特にメチル、エチルまたはi-プロピルもしくはt-ブチルが好ましい。アルキルが1個またはそれより多い置換基により置換され得る場合、前記の「置換基」の題の下で言及されたものから別個に選択される。非置換アルキル、好ましくは低級アルキルは特に好ましい。アルキルなる用語はまたさらに下記で定義するとおりシクロアルキルをも包含する。

【0252】

アルキルは場合によっては1個またはそれより多い鎖内ヘテロ原子、例えば－O－により中断されてよく、したがって例えばエーテル連結を形成する。

シクロアルキルは好ましくは、 $C_3 - C_{10}$ －シクロアルキル、特にシクロプロピル、ジジメチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルであり、非置換であるかまたは前記の「置換基」の題の下で定義した置換基から成る群から別個に選択される1個またはそれより多い、特に1、2または3個の置換基により置換されたシクロアルキルである。

【0253】

アルケニルは1個またはそれより多い二重結合を有してよく、そして好ましくは2から20個まで、さらに好ましくは12個までの炭素原子を有し；それは直鎖状または1回もしくはそれより多く（炭素原子数を鑑みて可能な限り）分岐する。 $C_2 - C_7$ －アルケニル、特にアリルまたはクロチルのような C_3 または C_4 －アルケニルが好ましい。アルケニルは非置換かまたは特に前記の「置換基」の題の下で言及された1個またはそれより多い、さらに特に3個までの置換基により置換され得る。アミノまたはヒドロキシのような置換基（遊離の解離性水素を有する）は好ましくは二重結合に関与する炭素原子に結合せず、そしてあまり安定でないその他の置換基もまた除外されるのが好ましい。非置換アルケニル、特に $C_2 - C_7$ －アルケニルが好ましい。

【0254】

アルキニルは好ましくは1個またはそれより多い三重結合を有する部分であり、そして好ましくは2から20個まで、さらに好ましくは12個までの炭素原子を有し；直鎖状または1回もしくはそれより多く（炭素原子数を鑑みて可能な限り）分岐する。 $C_2 - C_7$ －アルキニル、特にエチニルまたはプロピン－2－イルのような C_3 または C_4 －アルキニルが好ましい。アルキニルは非置換かまたは特に前記の「置換基」の題の下で言及された1個またはそれより多い、さらに特に3個までの置換基により置換され得る。アミノまたはヒドロキシのような置換基（遊離の解離性水素を有する）は好ましくは三重結合に関与する炭素原子に結合せず、そしてあまり安定でないその他の置換基もまた除外されるのが好ましい。非置換アルキニル、特に $C_2 - C_7$ －アルキニルが好ましい。

【0255】

アリール基は芳香族ラジカルであり、そして複素環式または炭素環式でよい。好ましくはアリールは炭素環式であり、そしてラジカルの芳香族環炭素原子に位置する結合を介して分子に結合する（または場合によっては－O－または－CH₂－のような連結基を介して結合する）。好ましくはアリールは炭素原子が多くて16個の環系を有し、そして好ましくは単、二または三環式であり、そして完全にまたは部分的に置換されてよく、例えば少なくとも2個の置換基により置換され得る。好ましくはアリールはフェニル、ナフチル、インデニル、アズレニルおよびアントリルから選択され、そして好ましくは各々の場合で非置換または低級アルキル、特にメチル、エチルもしくはn－プロピル、ハロ（特にフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード）、ハロー低級アルキル（特にトリフルオロメチル）、ヒドロキシ、低級アルコキシ（特にメトキシ）、ハロー低級アルコキシ（特に2,2,2－トリフルオロエトキシ）、アミノ－低級アルコキシ（特に2－アミノ－エトキシ）、低級アルキル（特にメチルまたはエチル）カルバモイル、N－（ヒドロキシ－低級アルキル）－カルバモイル（特にN－（2－ヒドロキシエチル）－カルバモイル）および／またはスルファモイル－置換アリール、特に対応する置換または非置換フェニルである。また下記で記載のとおりここで複素環式基に言及することもできる。

【0256】

任意の炭素環式基は特に環に3、4、5、6または7個の炭素原子を含んでなり、そして芳香族（アリール）または非芳香族でよい。炭素環が非芳香族である場合、それは飽和または不飽和でよい。特に好ましい炭素環はフェニル、シクロヘキシルおよびシクロペンチルである。

【0257】

ヘテロシクリル（または複素環式基）は好ましくは、不飽和、飽和または部分的飽和で

10

20

30

40

50

あり、そして好ましくは単環式または本発明の広い態様では二環式もしくは三環式環である複素環式ラジカルであり；3から24個、さらに好ましくは4から16個の環原子を有する。複素環は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される1個またはそれより多い、好ましくは1から4個、特に1または2個の環形成ヘテロ原子を含有してよく、その環は好ましくは4から12個、特に5から7個の環原子を有する。複素環は非置換かまたは特に前記の「置換基」の題の下で定義した置換基から成る群から別個に選択される1個またはそれより多い、特に1から3個の置換基により置換され得る。複素環は特にオキシラニル、アジリニル、1,2-オキサチオールアニル、イミダゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラニオール、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジル、特にピペリジン-1-イル、ピペラジニル、特にピペラジン-1-イル、ピリダジニル、モルホリニル、特にモルホリノ、チオモルホリニル、特にチオモルホリノ、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニルおよびクロマニルから成る群から選択されるラジカルであり、これらのラジカルの各々は非置換であるかまたは低級アルキル、特にメチルもしくはtert-ブチル、低級アルコキシ、特にメトキシ、およびハロ、特にブロモもしくはクロロから成る群から選択される1から2個のラジカルにより置換される。非置換ヘテロシクリル、特にピペリジル、ピペラジニル、チオモルホリノまたはモルホリノが好ましい。

【0258】

任意の複素環式基は特に少なくとも1個がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子である5または6個の鎖内原子を含んでなる。特に好ましい複素環はピリジン、ピロリジン、ピペリジンおよびモルホリンである。

【0259】

一または二置換アミノは、「置換基」の題目の下で列挙されたとおり1個またはそれより多い置換基により置換されたアミノ基でよく、そして第二級もしくは第三級アミン基を形成することができ、および／または特に式 NR^k_2 、 NR^kOH 、 NR^kCOR^k （例えば NHCO -アルキル）、 NR^kCOOR^k （例えば NR^kCOO -アルキル）、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{H}$ （例えば $\text{NHC}(\text{NH})\text{H}$ ）、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{OH}$ （例えば $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHOH}$ ）、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{CN}$ 、（例えば $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHCN}$ ）、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{COR}^k$ 、（例えば $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHCOR}^k$ ）、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^2$ 、（例えば $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^k$ ）、 $\text{N}(\text{COOR}^k)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NCOOR}^k$ 、（例えば $\text{N}(\text{COOR}^k)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NCOOR}^k$ ）（式中、各 R^k は「置換基」の題目の下で列挙されたとおり置換基から別個に選択され、そして特に水素、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、メチルのような低級アルキル；2-ヒドロキシエチルのようなヒドロキシ-低級アルキル；ハロ-低級アルキル、メトキシエチルのような低級アルコキシ低級アルキル；アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アセチルのような低級アルカノイル；ベンゾイル；置換ベンゾイル、フェニル、ベンジルまたは2-フェニルエチルのようなフェニル-低級アルキルから選択され得る）を有するアミノである。

【0260】

任意の R^k 基は「置換基」の題目の下で定義したような置換基により置換されてよく、そして置換基は好ましくは1または2個のニトロ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイル；ならびにフェニル低級アルコキシカルボニルから選択され得る。

【0261】

このように、置換アミノ基の例はN-メチルアミノのようなN-低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、アミノメチルまたは2-アミノエチルのようなN-低級アルキルアミノ-低級アルキル、2-ヒドロキシエチルアミノまたは2-ヒドロキシプロピルのようなヒドロキシ-低級アルキルアミノ、メトキシエチルのような低級アルコキシ低級アルキル、ベンジルアミノのようなフェニル-低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、N-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ、アセチルアミノのような低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニル-低級アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイルまたはアミノカルボニルアミノ、アミノ-低級アルキル-オキシフェニルアミノ、スルファモイルフェニルアミノ、[N-(ヒドロキシ-低級アルキル)-カルバモイル]-フェニルアミノである。置換アミノの例は4-置換シクロヘキシルにより置換されたアミノ、例えばシクロヘキサノ-4-オールである。

【0262】

二置換アミノはまた低級アルキレン-アミノ、例えばピロリジノ、2-オキソピロリジノまたはピペリジノ；低級オキサアルキレン-アミノ、例えばモルホリノ、または低級アザアルキレン-アミノ、例えばピペラジノまたはN-メチルピペラジンのようなN-置換ピペラジノ、N-メトキシカルボニルピペラジノ、N-置換またはN,N-二置換カルバモイル、N-低級アルキル-カルバモイルまたはN-(2-ヒドロキシエチル)-カルバモイルのようなN-(ヒドロキシ-低級アルキル)-カルバモイルでよい。アルカノイルアミノをカルバミン酸メチルエステルのようなカルバメートまで広げることもまた意図される。

ハロゲン（ハロ）は特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、特にフッ素、塩素または臭素、何よりも特に塩素またはフッ素である。

【0263】

エーテル化ヒドロキシは特にn-デシルオキシのような C_8-C_{20} アルキルオキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシもしくはtert-ブチルオキシのような低級アルコキシ（好ましい）、ベンジルオキシ、フェニルオキシのようなフェニル-低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシもしくは1,1,2,2-テトラフルオロエトキシのようなハロゲン-低級アルコキシ、または1もしくは2個の窒素原子を含んでなる単もしくは二環式ヘテロアリアルにより置換された低級アルコキシ、好ましくは1H-イミダゾール-1-イルのようなイミダゾリル、ピロリル、1-ベンゾイミダゾリルのようなベンゾイミダゾリル、ピリジル、特に2-、3-もしくは4-ピリジル、ピリミジニル、特に2-ピリミジニル、ピラジニル、イソキノリニル、特に3-イソキノリニル、キノリニル、インドリルまたはチアゾリルにより置換された低級アルコキシである。

【0264】

エステル化ヒドロキシは特に低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシのような低級アルコキシカルボニルオキシまたはベンジルオキシカルボニルオキシのようなフェニル-低級アルコキシカルボニルオキシである。

エステル化カルボキシは特にtert-ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、メトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル、フェニル-低級アルコキシカルボニル、またはフェニルオキシカルボニルである。

アルカノイルはアルキルカルボニル、特に低級アルカノイル、例えばアセチルである。アルカノイル基のアルキル部は置換されて R^{10} 部分を形成し得る。

【0265】

N—またはN,N—二置換カルバモイルは特に低級アルキル、フェニル—低級アルキルおよびヒドロキシ—低級アルキル、または場合によっては末端窒素原子で置換されている低級アルキレン、オキサ—低級アルキレンもしくはアザ—低級アルキレンから別個に選択される1または2個の置換基により置換される。

塩は特にそれらが塩形成基を形成する場合、特に式(I)の化合物(または例示の式)の薬学的に許容される塩である。

【0266】

塩形成基は塩基性または酸性特性を有する基またはラジカルである。少なくとも1個の塩基性基または少なくとも1個の塩基性ラジカル、例えばアミノ、ペプチド結合を形成しない第二級アミノ基またはピリジルラジカルを有する化合物は、例えば塩酸、硫酸もしくはリン酸のような無機酸と、または適当な有機カルボン酸もしくはスルホン酸、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸もしくはシュウ酸のような脂肪族—もしくは二カルボン酸、またはアルギニンもしくはリジンのようなアミノ酸、安息香酸、2-フェノキシ—安息香酸、2-アセトキシ—安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸のような芳香族カルボン酸、マンデル酸もしくは桂皮酸のような芳香族—脂肪族カルボン酸、ニコチン酸もしくはイソニコチン酸のような複素環式芳香族カルボン酸、メタン—、エタン—もしくは2-ヒドロキシエタンスルホン酸のような脂肪族スルホン酸、または芳香族スルホン酸、例えばベンゼン—、p-トルエン—もしくはナフタレン—2-スルホン酸と酸付加塩を形成し得る。いくつかの塩基性基が存在する場合、一または多酸付加塩を形成することができる。

【0267】

酸性基、カルボキシ基またはフェノール性ヒドロキシ基を有する化合物は、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩のような金属もしくはアンモニウム塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムもしくはカルシウム塩、またはアンモニアもしくは第三級モノアミンのような適当な有機アミンとのアンモニウム塩、例えばトリエチルアミンもしくはトリ—(2-ヒドロキシエチル)—アミン、または複素環式塩基、例えばN-エチル—ペリジンもしくはN,N'-ジメチル—ペラジンを形成し得る。塩の混合物は可能である。

酸性および塩基性基の双方を有する化合物は分子内塩を形成することができる。

【0268】

単離または精製の目的のために、および中間物質としてさらに使用される化合物の場合は薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩を用いることもまた可能である。しかしながら薬学的に許容される無毒性の塩のみを治療目的で用いることができ、そしてしたがってこれらの塩が好ましい。

【0269】

好ましくは有機または無機酸と、塩基性窒素原子を有する式(I)の化合物(または例示の式)から、例えば酸付加塩としてかかる塩、特に薬学的に許容される塩が形成される。適当な無機酸は、例えば塩酸、硫酸またはリン酸のようなハロゲン酸である。適当な有機酸は、例えばカルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルタミン酸もしくはアスパラギン酸のようなアミノ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、桂皮酸、メタン—もしくはエタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン—1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、2-,3-もしくは4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチル—、

N-エチルーもしくはN-プロピルースルファミン酸、またはアスコルビン酸のようなその他の有機プロトン酸である。

【0270】

カルボキシまたはスルホのような負に荷電したラジカルが存在下では、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩のような金属もしくはアンモニウム塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムもしくはカルシウム塩、またはアンモニアもしくは第三級モノアミンのような適当な有機アミンとのアンモニウム塩、例えばトリエチルアミンもしくはトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、または複素環式塩基、例えばN-エチルーピペリジンもしくはN,N'-ジメチルピペラジンを形成し得る。

同一分子内に塩基性基および酸性基が存在する場合、式(I)の化合物(または例示の式)は分子内塩をも形成し得る。

10

単離または精製の目的のためには薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩の使用もまた可能である。治療用途には薬学的に許容される塩または遊離の化合物のみが用いられ(医薬組成物の形態で適用される場合)、そしてしたがってこれらが好ましい。

【0271】

遊離形態の新規化合物と、中間物質として用いることができるこれらの塩を含むその塩の形態のものとの間の、例えば新規化合物の精製または同定における密接な関係に鑑みて、本明細書前記および後記の遊離の化合物に対する任意の参照は、適切におよび便宜的に、対応する塩に対する言及としても理解すべきである。

20

式(I)の化合物(または例示の式)およびそのN-オキシドは、本明細書前記および後記に記載するとおり貴重な薬理学的特性を有する。

【0272】

生物学

本発明の化合物のBcr-Ab1、EGF-R、VEGF-R2(KDR)およびFGFR3(KDR)受容体チロシンキナーゼ活性の阻害剤としての有効性を下記のように実証することができる：

Bcr-Ab1に対する活性に関する試験：

p210 Bcr-Ab1発現ベクターpGDP210Bcr/Ab1(32D-bcr/a b1)でトランスフェクトしたマウス骨髓系前駆細胞系32Dcl3をJ. Griffin (Dana Faber Cancer Institute, Boston, MA, USA)から入手した。細胞は構成的に活性なa b1キナーゼを有する融合Bcr-Ab1タンパク質を発現し、そして成長因子非依存的に増殖する。細胞をRPMI1640(AMIMED)、10%ウシ胎仔血清、2mMグルタミン(Gibco)(「完全培地」)に広げ、そして凍結培地(95%FCS、5%DMSO(SIGMA))中バイアルあたり 2×10^6 細胞のアリコートで凍結させることにより作業用ストックを調製する。解凍後、細胞を最大10から12継代の間で実験に使用する。抗体抗a b1 SH3ドメイン(カタログ番号06-466、Upstate Biotechnology)をELISAに使用する。bcr-ab1リン酸化の検出のために、アルカリホスファターゼ(PY10(AP))(カタログ番号03-7722、ZYMED)で標識した抗ホスホチロシン抗体Ab PY20を用いる。比較および参照として、化合物(N-{5-[4-(4-メチルーピペラジノーメチル)-ベンゾイルアミド]-2-メチルフェニル}-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジン-アミンのメタンスルホン酸(モノメシラート)塩(STI571)の形態(Gleevec(登録商標)またはGlivec(登録商標)として市販、Novartis)を用いる。DMSO中10mMのストック溶液を調製し、そして-20℃で保存する。細胞アッセイ用にストック溶液を完全培地中2段階(1:100および1:10)で希釈して10μMの出発濃度を生じ、続いて完全培地で連続3倍希釈を調製する。この手順を用いると溶解性の問題に遭遇しない。同様に被験化合物を処理する。アッセイ用に96ウェル丸底組織培養プレートにウェルあたり50μl中32D-bcr/a b1 200000セルを播種する。ウェルあたり50μlの被験化合物の連続3倍希釈物を細胞に3検体ずつで加える。被験化合物の最終濃度は例えば5μMから下は0.01μM

30

40

50

までの範囲である。未処理細胞を対照として用いる。化合物を細胞と一緒に37℃、5% CO₂で90分間インキュベートし、続いて組織培養プレートを1300rpm (Beckman GPR遠心)で遠心し、そしてペレット化した細胞を全く除去しないように注意して注意深く吸引することにより上澄を除去する。溶解バッファー(50mM Tris/HCl、pH7.4、150mM塩化ナトリウム、5mM EDTA、1mM EGTA、1%NP-40(非イオン性界面活性剤、Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)、2mMオルトバナジウム酸ナトリウム、1mMフッ化フェニルメチルスルホニル、50μg/mlアプロチニンおよび80μg/mlロイペプチン)150μlを添加して細胞ペレットを溶解し、そして即座にELISAに使用するかまたは使用時まで-20℃で保存するかのいずれかである。抗αβ1-SH3ドメイン抗体をウェルあたりPBS50μl中200ngでコーティングしてELISAプレート(Packard HTRF-96ブラックプレート; 6005207)を4℃で一晩遮断する。0.05%Tween 20(PBST)および0.5%TopBlock(Juro、カタログ番号TB 232010)含有PBS 200μl/ウェルで3回洗浄した後、残留するタンパク質結合部位をPBST、3%TopBlock 200μl/ウェルで室温で4時間遮断し、続いて未処理または被験化合物処理細胞のライゼート50μl(ウェルあたり全タンパク質20μg)と共に4℃で3-4時間インキュベートする。3回洗浄した後、遮断バッファーで0.5μg/mlに希釈したPY20(AP)(Zymed)50μl/ウェルを加え、そして一晩インキュベートする(4℃)。全インキュベーション工程に関してプレートをプレートシーラーで被覆する(Costar、カタログ番号3095)。最終的にプレートを洗浄バッファーでさらに3回、および脱イオン水で1回洗浄した後、Emerald IIを伴うAP基質CPDStar RTU 90μl/ウェルを加える。Packard Top Seal(商標)-Aプレートシーラー(カタログ番号6005185)で今密閉したプレートを室温で暗中45分間インキュベートし、そしてPackard Top Count マイクロプレートシンチレーションカウンター(Top Count)で秒あたりのカウント(CPS)を測定することにより発光を定量する。最終的に最適化したELISAに関して、96ウェル組織培養プレート中で成長させ、処理し、そして溶解した細胞のライゼート50μlをこれらのプレートから、Upstateのウサギポリクローナル抗αβ1-SH3ドメインAB 06-466 50ng/ウェルで予めコーティングしたELISAプレートに直接移す。抗ホスホチロシンAB PY20(AP)の濃度を0.2μg/mlまで低下させることができる。洗浄、遮断および発光基質を伴うインキュベーションは前記のとおりである。定量化を下記のように達成する: 未処理32D-bcr/αβ1細胞のライゼートで得られたELISA読み出し(CPS)とアッセイバックグラウンド(全成分であるが、細胞ライゼートを含まない)の読み出しとの間の差異を計算し、そしてこれらの細胞に存在する構成的リン酸化bcr-αβ1タンパク質を100%反映するとして取る。bcr-αβ1キナーゼ活性における化合物の活性をbcr-αβ1リン酸化の低下%として表現する。グラフィック補間または外挿法によりIC₅₀の値を用量応答曲線から決定する。本明細書では本発明の化合物は好ましくは15nMから500μMまで、最も好ましくは15nMから200μMまでの範囲でIC₅₀値を示す。

【0273】

細胞アッセイに関しては、化合物をDMSOに溶解し、そして完全培地で希釈して10μMの出発濃度を生じ、続いて完全培地で連続3倍希釈を調製する。「wt」-Bcr-Aβ1またはBcr-Aβ1変異体(例えばT-315-I)のいずれかを発現する32DまたはBa/F3細胞を完全培地50μl中200000セルで播種し、96ウェル丸底組織培養プレートにウェルあたりで播種する。ウェルあたり50μlの被験化合物の連続3倍希釈を細胞に3検体ずつで加える。未処理細胞を対照として用いる。化合物を細胞と一緒に37℃、5% CO₂で90分間インキュベートし、続いて組織培養プレートを1300rpm (Beckman GPR遠心)で遠心し、そしてペレット化した細胞を全く除去しないように注意して注意深く吸引することにより上澄を除去する。溶解バッファー(50mM Tris/HCl、pH7.4、150mM塩化ナトリウム、5mM EDTA、1mM EGTA、1%NP-40、2mMオルトバナジウム酸ナトリウム、1mM PMS

10

20

30

40

50

F、 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ アプロチニンおよび $80\mu\text{g}/\text{ml}$ ロイペプチン) $150\mu\text{l}$ を添加して細胞ペレットを溶解し、そして即座にELISAに使用するかまたは使用時まで -20°C でプレート中で凍結して保存するかのいずれかである。

【0274】

Upstateのウサギポリクローナル抗 $\alpha\text{b1-SH3}$ ドメインAB06-466をウェルあたりPBS $50\mu\text{l}$ 中 50ng でコーティングしてELISAプレート(Packard HTRF-96ブラックプレート; 6005207)を 4°C で一晩遮断した。 0.05% Tween 20 (PBST) および 0.5% TopBlock (Juro) 含有PBS $200\mu\text{l}/\text{ウェル}$ で3回洗浄した後、残留するタンパク質結合部位をPBST、 3% TopBlock $200\mu\text{l}/\text{ウェル}$ で室温で4時間遮断し、続いて未処理または化合物処理細胞のライゼート $50\mu\text{l}$ (ウェルあたり全タンパク質 $20\mu\text{g}$) と共に 4°C で3-4時間インキュベートする。3回洗浄した後、遮断バッファーで $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ に希釈した、アルカリ性ホスファターゼ (Zymed) で標識した抗ホスホチロシン $\alpha\text{bPY20(AP)}$ $50\mu\text{l}/\text{ウェル}$ を加え、そして一晩インキュベートする(4°C)。全インキュベーション工程に関してプレートをプレートシーラー(Costar)で被覆する。最終的にプレートを洗浄バッファーでさらに3回、および脱イオン水で1回洗浄した後、Emerald IIを伴うAP基質CDPStar RTU $90\mu\text{l}/\text{ウェル}$ を加える。Packard Top Seal (商標) - A プレートシーラーで今密閉したプレートを室温で暗中45分間インキュベートし、そしてPackard Top Count マイクロプレートシンチレーションカウンター (Top Count) で秒あたりのカウント (CPS) を測定することにより発光を定量する。

【0275】

未処理32D-Bcr/Ab1細胞のライゼートで得られたELISA読み出し (CPS) とアッセイバックグラウンド (全成分であるが、細胞ライゼートを含まない) の読み出しとの間の差異を計算し、そしてこれらの細胞に存在する構成的リン酸化Bcr-Ab1タンパク質を 100% 反映するとして取る。Bcr-Ab1キナーゼ活性における化合物の活性をBcr-Ab1リン酸化の低下%として表現する。グラフィック外挿法により IC_{50} (および IC_{90}) の値を用量応答曲線から決定する。

【0276】

本明細書において本発明の化合物は好ましくは、自己リン酸化の阻害およびBa/F3トランスフェクトされた細胞、特にT315IにおけるBcr-Ab1変異体のIL-3非依存的増殖の阻害に関して 500nM 以下の IC_{50} 値を示す。

32D-cl3細胞はAmerican Type Culture Collection (ATCC CRL11346) から、およびBa/F3細胞はGerman Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ、BraunschweigおよびDSMZ番号ACC300) から入手した。

Palacios et al., Nature 309: 126 (1984)、PubMed ID 6201749.

Palacios et al., Cell 41: 727 (1985)、PubMed ID 3924409

【0277】

Ba/F3. p210細胞およびマウス造血性32D-cl3細胞(32D p210細胞)はIL-3依存性マウス造血性Ba/F3細胞系を、p210BCR-ABL (B2A2) cDNAを含有するpGDベクターでトランスフェクトすることにより得られた。

Daley and Baltimore (1988); Sattler et al. (1996); Okuda et al. (1996)

Daley, G.Q., Baltimore, D., 「慢性骨髄性白血病特異的p210 BCR-ABLタンパク質によるインターロイキン3依存性造血細胞系の形質転換」、PNAS 85: 9312-9316 (1988)

【0278】

Sattler M, Salgia R, Okuda K, Uemura N, Durstin MA, Pisick E, et al. 「プロトオンコジーン生成物p120CBLならびにアダプタータンパク質CRKLおよびc-CR

Kはc-A B L、p 1 9 0 B C R-A B Lおよびp 2 1 0 B C R-A B Lをホスファチリノシトル-3'キナーゼ経路に関連づける」、Oncogene 12:839-46 (1996)

Okuda K, Golub TR, Gilliland DG, Griffin JD.、「p 2 1 0 B C R-A B L、p 1 9 0 B C R-A B LおよびT E L/A B Lは造血細胞系における類似のシグナル伝達経路を活性化する」、Oncogene 13:1147-52 (1996)

【0279】

c-K i Tに対する活性に関する試験

バキュロウイルスドナーベクターp F b a c G 0 1 (GIBCO)を用いて、ヒトc-K i tの細胞質キナーゼドメインのアミノ酸領域アミノ酸544-976を発現する組換えバキュロウイルスを作成する。c-K i tの細胞質ドメインに関するコード化配列をP C Rによりヒト子宮c-D N Aライブラリー (Clontech) から増幅する。増幅したD N Aフラグメントおよびp F b a c G 0 1ベクターをB a m H 1およびE c o R Iで消化することによりライゲーションに適合させる。これらのD N Aフラグメントのライゲーションが結果的にバキュロウイルスドナープラスミドc-K i tをもたらす。ウイルスの生成、S f 9細胞におけるタンパク質の発現およびG S T融合タンパク質の精製は下記のとおり実施する：

【0280】

ウイルスの生成

c-K i tキナーゼドメインを含有するトランスファーベクターp F b a c G 0 1-c-K i tをD H 1 0 B a c細胞系 (GIBCO) にトランスフェクトし、そしてトランスフェクトされた細胞を選択寒天培地にプレートする。ウイルスゲノム (細菌により担持される) に融合配列が挿入されないコロニーは青色である。単一の白色コロニーを取り、そして標準的なプラスミド精製手順によりウイルスD N A (bacmid) を細菌から単離する。次いで25cm²フラスコ中S f 9細胞またはS f 2 1細胞 (American Type Culture Collection) をCellfectin試薬を用いてウイルスD N Aでトランスフェクトする。

【0281】

S f 9細胞における小規模タンパク質発現の決定

ウイルス含有培地をトランスフェクトされた細胞培養から収集し、そして感染に用いてその力価を上昇させる。2ラウンドの感染の後に得られたウイルス含有培地を大規模タンパク質発現に用いる。大規模タンパク質発現のために、100cm²丸底組織培養プレートに5×10⁷細胞/プレートで播種し、そしてウイルス含有培地1mlで感染させる (およそ5MOI)。3日後、細胞をプレートからこすり落とし、そして500rpmで5分間遠心する。10-20枚の100cm²プレートからの細胞ペレットを氷冷溶解バッファー (25mM Tris-HCl、pH7.5、2mM EDTA、1%NP-40、1mM DTT、1mM PMSF) 50mlに再懸濁する。細胞を氷上で15分間攪拌し、そして次に5000rpmで20分間遠心する。

【0282】

G S Tタグ化タンパク質の精製

遠心した細胞ライゼートを2mlグルタチオン-セファロースカラム (Pharmacia) に負荷し、そして25mM Tris-HCl、pH7.5、2mM EDTA、1mM DTT、200mM NaCl 10mlで3回洗浄する。25mM Tris-HCl、pH7.5、10mM還元グルタチオン、100mM NaCl、1mM DTT、10%グリセロールを10回 (各1ml) 適用することによりG S Tタグ化タンパク質を溶出し、そして-70℃で保存する。

【0283】

キナーゼアッセイ

精製したG S T-c-K i tを用いるチロシンタンパク質キナーゼアッセイを、酵素タンパク質200-1800ng (特異活性に依存する)、20mM Tris-HCl、pH7.6、3mM MnCl₂、3mM MgCl₂、1mM DTT、10μM Na₃

10

20

30

40

50

VO_4 、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ポリ (Glu、Tyr) 4 : 1、1% DMSO、 $1.0 \mu\text{M}$ ATP および $0.1 \mu\text{Ci}$ [$\gamma^{33}\text{P}$] ATP を含有する最終容量 $30 \mu\text{l}$ 中で実施する。阻害剤の存在下または不在下で、[$\gamma^{33}\text{P}$] ATP からポリ (Glu、Tyr) 4 : 1 基質への ^{33}P の組み込みを測定することにより活性を検定する。下記に記載する条件下で周囲温度で 20 分間 96 ウェルプレートでアッセイ ($30 \mu\text{l}$) を実施し、そして 125mM EDTA $20 \mu\text{l}$ の添加により終了させる。続いて反応混合物 $40 \mu\text{l}$ を予めメタノールに 5 分間浸した Immobilon-P VDF 膜 (Millipore, Bedford, MA, USA) に移し、水ですすぎ、次いで 0.5% H_3PO_4 で 5 分間浸し、そして真空源と分離された真空マニホールドに装着する。全試料をスポットティングした後、真空に繋ぎ、そして各ウェルを 0.5% H_3PO_4 $200 \mu\text{l}$ ですすぎ。膜を除去し、そしてシェーカー上で 1.0% H_3PO_4 で 4 回、およびエタノールで 1 回洗浄する。周囲温度で乾燥させ、Packard TopCount 96-ウェルフレームに装着し、そして Microscint (商標) (Packard) $10 \mu\text{l}$ / ウェルを加えた後膜を計数する。2 検体ずつ 4 濃度 (通常 0.01 、 0.1 、 1 および $10 \mu\text{M}$) で各化合物の阻害パーセンテージの直線回帰分析により IC_{50} 値を計算する。タンパク質キナーゼ活性の 1 単位を 37°C で分あたりタンパク質 mg あたり [$\gamma^{33}\text{P}$] ATP から基質タンパク質に移動した ^{33}P ATP の 1 ナノモルとして定義する。

【0284】

EphB4 に対する活性の試験

阻害剤、すなわちエフリン B4 受容体 (EphB4) キナーゼとしての式 I の化合物の有効性を下記のとおり実証することができる：

Bac-to-Bac (商標) (Invitrogen Life Technologies, Basel, Switzerland) GST-融合発現ベクターの作成：EphB クラスの全細胞質コード化領域を PCR により各々ヒト胎盤または脳から誘導した cDNA ライブラリーから増幅する。ヒト EphB4 受容体 (SwissProt データベース、受け入れ番号 P54760) のアミノ酸領域 566-987 を発現する組換えバキュロウイルスを作成する。GST 配列を pFastBac1 (登録商標) ベクター (Invitrogen Life Technologies, Basel, Switzerland) にクローン化し、そして PCR 増幅する。EphB4 受容体ドメインをコードする cDNA は各々 GST 配列に対して 3' 末端のインフレームでこの修飾 FastBac1 ベクターにクローン化して pBac-to-Bac (商標) ドナーベクターを作成する。形質転換から生じた単一のコロニーを接種して小規模プラスミド調製のための一晚培養物を生じる。プラスミド DNA の制限酵素分析によりいくつかのクローンが予測される大きさのインサートを含むことが示される。自動シーケンシングにより、インサートおよびおよそ 50bp のフランキングベクター配列が双方の鎖で確認される。

【0285】

ウイルスの生成：

特記しない場合、GIBCO により供給されるプロトコールに従って各々のキナーゼのためのウイルスを作る。簡単には、キナーゼドメインを含有するトランスファーベクターを DH10Bac 細胞系 (GIBCO) にトランスフェクトし、そして選択寒天プレートにプレートする。ウイルスゲノム (細菌により担持される) に融合配列が挿入されていないコロニーは青色である。単一の白色コロニーを取り、そして標準的なプラスミド精製手順によりウイルス DNA (bacmid) を細菌から単離する。次いでプロトコールに従って 25cm^2 フラスコ中 Sf9 細胞または Sf21 細胞を Cellfectin 試薬を用いてウイルス DNA でトランスフェクトする。

【0286】

GST タグ化キナーゼの精製：

遠心した細胞ライゼートを 2ml グルタチオン-セファロースカラム (Pharmacia) に負荷し、そして 25mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 2mM EDTA、 1mM DTT、 200mM NaCl 10ml で 3 回洗浄する。次いで 25mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 10mM 還元グルタチオン、 100mM NaCl、 1mM DTT、 10% グリセロールを 10 回 (各 1ml) 適用することにより GST タグ化タンパク質を溶出

し、そして -70°C で保存する。

【0287】

タンパク質キナーゼアッセイ：

阻害剤の存在下または不在下で、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ から基質としてグルタミン酸およびチロシンのポリマー（ポリ（Glu、Tyr））への ^{33}P の組み込みを測定することによりタンパク質キナーゼの活性を検定する。 20mM Tris-HCl 、 $\text{pH } 7.5$ 、 10mM MgCl_2 、 $3-50\text{mM MnCl}_2$ 、 $0.01\text{mM Na}_3\text{VO}_4$ 、 $1\%\text{DMSO}$ 、 1mM DTT 、 $3\mu\text{g/ml}$ ポリ（Glu、Tyr）4：1（Sigma；St. Louis, Mo., USA）および $2.0-3.0\mu\text{M ATP}$ （ $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP } 0.1\mu\text{Ci}$ ）を含有する最終容量 $30\mu\text{l}$ 中周囲温度で $15-30$ 分間、精製されたGST-EphB（ 30ng ）でキナーゼアッセイを実施する。 125mM EDTA $20\mu\text{l}$ の添加によりアッセイを終了させる。続いて反応混合物 $40\mu\text{l}$ を予めメタノールに5分間浸したImmobilon-PVDF膜（Millipore, Bedford, MA, USA）に移し、水ですすぎ、次いで $0.5\%\text{H}_3\text{PO}_4$ で5分間浸し、そして真空源と分離された真空マニホールドに装着する。全試料をスポットティングした後、真空に繋ぎ、そして各ウェルを $0.5\%\text{H}_3\text{PO}_4$ $200\mu\text{l}$ ですすぎ。膜を除去し、そしてシェーカー上で $1.0\%\text{H}_3\text{PO}_4$ で4回、エタノールで1回洗浄する。周囲温度で乾燥させ、Packard TopCount 96-ウェルフレームに装着し、そしてMicroscint（商標）（Packard） $10\mu\text{l}$ /ウェルを加えた後、膜を計数する。2検体ずつ4濃度（通常 0.01 、 0.1 、 1 および $10\mu\text{M}$ ）で各化合物の阻害パーセンテージの直線回帰分析により IC_{50} 値を計算する。タンパク質キナーゼ活性の1単位を 37°C で分あたりタンパク質 mg あたり $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ から基質タンパク質に移動した ^{33}P ATPの1ナノモルとして定義する。

【0288】

EGF-Rに対する活性に関する試験

公知の方法、例えばEGF-受容体の組換え細胞内ドメインを用いて[EGF-R IC₅₀；例えば、E. McGlynn et al., Europ. J. Biochem. 207：265-275（1992）参照] EGF-Rチロシンキナーゼ活性の阻害を実証することができる。阻害剤を含まない対照と比較して、式Iの化合物は、例えば 0.0005 から $0.5\mu\text{M}$ 、特に 0.001 から $0.1\mu\text{M}$ 濃度で酵素活性を 50% まで阻害する（ IC_{50} ）。

【0289】

EGF-Rチロシンキナーゼ活性の阻害と同様に、またはそれに代えて、式Iの化合物はErbB-2のような受容体のこのファミリーのその他のメンバーをも阻害する。阻害活性（ IC_{50} ）はおおよそ 0.001 から $0.5\mu\text{M}$ の範囲である。ErbB-2チロシンキナーゼ（HER-2）の阻害を例えばEGF-Rタンパク質チロシンキナーゼで用いた方法に類似して決定することができる[C. House et al., Europ. J. Biochem. 140：363-367（1984）参照]。それ自体公知のプロトコールにより、例えばT. Akiyama et al., Science 232：1644（1986）に従って、ErbB-2キナーゼを単離し、そしてその活性を決定することができる。

【0290】

VEGF-R2（KDR）に対する活性に関する試験

ヒトVEGF-R2受容体（KDR）を永続的に発現する、トランスフェクトされたCHO細胞のような細胞を6ウェル細胞培養プレート中の完全培養培地（ 10% ウシ胎仔血清＝FCS含有）に播種し、そして $5\%\text{CO}_2$ 下 37°C で約 80% の集密度を示すまでインキュベートする、さらなるインビトロ実験においてVEGF誘起の受容体自己リン酸化の阻害を確認することができる。次いで試験すべき化合物を培養培地（FCS不含、 0.1% ウシ血清アルブミン含有）で希釈し、そして細胞に加える。（対照は被験化合物を含有しない培地を含んでなる）。 37°C で2時間のインキュベーションの後、組換えVEGFを加え；最終VEGF濃度は 20ng/ml である。さらに 37°C で5分間のインキュベーションの後、細胞を氷冷PBS（リン酸塩緩衝食塩水）で2回洗浄し、そしてウェルあたり溶解バッファー $100\mu\text{l}$ で即座に溶解する。次いでライゼートを遠心して細胞核

を除去し、そして市販のタンパク質アッセイ（B I O R A D）を用いて上澄のタンパク質濃度を決定する。次いでライゼートを即座に用いるか、または必要により－20℃で保存する。

【0291】

サンドイッチE L I S Aを実施してV E G F－R 2リン酸化を測定する：V E G F－R 2に対するモノクローナル抗体（例えばM a b 1495.12.14；H. Towbinにより調製、Novartisまたは匹敵するモノクローナル抗体）をブラックE L I S Aプレート（OptiPlate（商標）H T R F－96、Packard）に固定する。次いでプレートを洗浄し、そして残留する遊離のタンパク質結合部位をTween 20（登録商標）（モノラウリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン、ICI/Uniquema）含有リン酸塩緩衝食塩水（P B S T）中3%TopBlock（登録商標）（Juro、カタログ番号T B 232010）で飽和させる。次いで細胞ライゼート（ウェルあたりタンパク質20μg）をこれらのプレートで4℃で一晩、アルカリ性ホスファターゼに結合した抗ホスホチロシン抗体（P Y 20：A P、Zy med）と一緒にインキュベートする。（プレートを再度洗浄し、そして）抗ホスホチロシン抗体の捕捉されたリン酸化受容体に対する結合を発光A P基質（CDP-Star、完成品、Emerald IIを伴う；Applied Biosystems）を用いて実証する。Packard Top Countマイクロプレートシンチレーションカウンターで発光を測定する。陽性対照のシグナル（V E G Fで刺激）と陰性対照のシグナル（V E G Fで刺激しない）との間の差異はV E G F誘起V E G F－R 2リン酸化（＝100%）に相当する。被験物質の活性をV E G F誘起V E G F－R 2リン酸化の阻害のパーセントとして計算し、ここで最大阻害の半分を誘起する物質濃度をI C₅₀（50%阻害のための阻害用量）として定義する。

【0292】

組換えタンパク質キナーゼR e t（R e t－M e n 2 A）、T i e－2（T e k）およびF G F R 3－K 6 5 0 Eに対する活性に関する試験：

組換えタンパク質キナーゼのクローニングおよび発現：

（R e t）；バキュロウイルスドナーベクターp F B－G S T X 3を用いて、R e tの野生型キナーゼドメインに相当するヒトR e t－M e n 2 Aの細胞質内キナーゼドメインのアミノ酸領域658－1072を発現する組換えバキュロウイルスを作成した。R e tの細胞質ドメインのためのコード化配列を、Dr. James Fagin（College of Medicine, University of Cincinnati（Novartisと提携））から受領したプラスミドp B A B E p u r o R E T－M e n 2 AからP C Rにより増幅した。増幅したD N Aフラグメントおよびp F B－G S T X 3ベクターをS a l IおよびK p n Iでの消化によりライゲーションに適合させた。これらのD N Aフラグメントのライゲーションは結果的にバキュロウイルスドナープラスミドp F B－G X 3－R e t（－M e n 2 A）をもたらした。

【0293】

（T i e－2／T e k）：バキュロウイルスドナーベクターp F b a c G 0 1を用いてG S TにN末端融合した、ヒトT e kの細胞質キナーゼドメインのアミノ酸領域アミノ酸773－1124を発現する組換えバキュロウイルスを作成した（共同研究に基づいてDr. Marme（Institute of Molecular Medicine, Freiburg, Germany）により提供）。E c o R I切断およびE c o R I消化したp F b a c G 0 1（F B G－T i e 2／T e k）へのライゲーションにより、T e kをp F b a c G 0 1トランスファーベクターに再クローン化した。

【0294】

（F G F R－3－K 6 5 0 E）：バキュロウイルスドナーベクターp F a s t B a c G S T 2を用いてG S TにN末端融合した、ヒトF G F R－3の細胞質ドメインのアミノ酸（a a）領域アミノ酸411－806を発現する組換えバキュロウイルスを作成した（共同研究に基づいてDr. Jim Griffin（Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA）により提供）。アミノ酸411－806をコードするD N AをP C Rにより増幅し、p F a s t B a c－G T 2ベクターに挿入してp F B－G T 2－F G F R 3－w tを生じた。今度はこのプラスミドを用いてStratagene X L部位特異的変異誘発キットを用いてK 6 5 0

で変異を有する F G F R 3 (4 1 1 - 8 0 6) をコードするベクターを作成して、p F B - G T 2 - F G F R 3 - K 6 5 0 E を生成した。ウイルスの生成、S f 9 細胞におけるタンパク質の発現および G S T 融合タンパク質の精製は下記のセクションに記載するとおりを実施した。

【0295】

ウイルスの生成：

キナーゼドメインを含有するトランスファーベクターを D H 1 0 B a c 細胞系 (G I B C O) にトランスフェクトし、そして選択寒天プレートにプレートした。ウイルスゲノム (細菌により担持される) に融合配列が挿入されていないコロニーは青色である。単一の白色コロニーを取り、そして標準的なプラスミド精製手順によりウイルス DNA (bacmid) を細菌から単離する。次いで 25 cm^2 フラスコ中 S f 9 細胞または S f 2 1 細胞を Cellfectin 試薬を用いてウイルス DNA でトランスフェクトした。

10

【0296】

S f 9 細胞における小規模タンパク質発現の決定：

ウイルス含有培地をトランスフェクトされた細胞培養から収集し、そして感染に用いてその力価を上昇させた。2 ラウンドの感染の後に得られたウイルス含有培地を大規模タンパク質発現に用いた。大規模タンパク質発現のために、 100 cm^2 丸底組織培養プレートに 5×10^7 セル/プレートで播種し、そしてウイルス含有培地 1 ml で感染させた (およそ 5 MOI) 。3 日後、細胞をプレートからこすり落とし、そして 500 rpm で 5 分間遠心した。10 - 20 枚の 100 cm^2 プレートからの細胞ペレットを氷溶解バッファー (25 mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 2 mM EDTA、 1% NP-40、 1 mM DTT、 1 mM PMSF) 50 ml に再懸濁した。細胞を氷上で 15 分間攪拌し、そして次に 5000 rpm で 20 分間遠心した。

20

【0297】

G S T タグ化タンパク質の精製：

遠心した細胞ライゼートを 2 ml グルタチオンセファロースカラムに負荷し、そして 25 mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 2 mM EDTA、 1 mM DTT、 200 mM NaCl 10 ml で 3 回洗浄した。次いで 25 mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 10 mM 還元グルタチオン、 100 mM NaCl、 1 mM DTT、 10% グリセロールを 10 回 (各 1 ml) 適用することにより G S T タグ化タンパク質を溶出し、そして -70°C で保存した。

30

【0298】

酵素活性の測定：

精製した G S T - R e t、G S T - T e k または G S T - F G F R - 3 - K 6 5 0 E のいずれかを用いるチロシンタンパク質キナーゼアッセイを下記の成分の最終濃度で最終容量 $30\text{ }\mu\text{l}$ 中で実施した：R e t は G S T - R e t 15 ng 、 20 mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 1 mM MnCl_2 、 10 mM MgCl_2 、 1 mM DTT、 $3\text{ }\mu\text{g/ml}$ ポリ (G l u、T y r) 4 : 1、 1% DMSO および $2.0\text{ }\mu\text{M}$ ATP (γ - $[^3\text{P}]$ - ATP $0.1\text{ }\mu\text{Ci}$) を含んだ。T e k は G S T - T e k 150 ng 、 20 mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 3 mM MnCl_2 、 3 mM MgCl_2 、 1 mM DTT、 0.01 mM Na_3VO_4 、 $250\text{ }\mu\text{g/ml}$ PEG 20000、 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ ポリ (G l u、T y r) 4 : 1、 1% DMSO および $4.0\text{ }\mu\text{M}$ ATP (γ - $[^3\text{P}]$ - ATP $0.1\text{ }\mu\text{Ci}$) を含んだ。F G F R - 3 - K 6 5 0 E は G S T - F G F R - 3 - K 6 5 0 E 10 ng 、 20 mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.5$ 、 3 mM MnCl_2 、 3 mM MgCl_2 、 1 mM DTT、 0.01 mM PEG 20000、 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ ポリ (G l u、T y r) 4 : 1、 1% DMSO および $4.0\text{ }\mu\text{M}$ ATP (γ - $[^3\text{P}]$ - ATP $0.1\text{ }\mu\text{Ci}$) を含んだ。阻害剤の存在下または不在下で、 $[^3\text{P}]$ ATP からポリ (G l u、T y r) 4 : 1 への ^3P の組み込みを測定することにより活性を検定した。下記に記載する条件下で周囲温度で 30 分間 96 ウェルプレートでアッセイを実施し、そして 125 mM EDTA $50\text{ }\mu\text{l}$ の添加により終了させた。

40

50

続いて反応混合物 $60 \mu\text{l}$ を予めメタノールに5分間浸したImmobilon-P V D F 膜 (Millipore, Bedford, MA, USA) に移し、水ですすぎ、次いで $0.5\% \text{H}_3\text{PO}_4$ で5分間浸し、そして次いで真空源と分離された真空マニホールドに装着した。全試料をスポットティングした後、真空に繋ぎ、そして各ウェルを $0.5\% \text{H}_3\text{PO}_4$ $200 \mu\text{l}$ ですすいだ。膜を除去し、そしてシェーカー上で $1.0\% \text{H}_3\text{PO}_4$ で4回、エタノールで1回洗浄した。膜を周囲温度で乾燥させ、Packard TopCount 96-ウェルフレームに装着し、そしてMicroscint (商標) (Packard) $10 \mu\text{l}$ ウェルを加えた後、計数した。2検体ずつ4濃度 (通常 0.01 、 0.1 、 1 および $10 \mu\text{M}$) で各化合物の阻害パーセンテージの直線回帰分析により IC_{50} 値を計算した。タンパク質キナーゼ活性の1単位を 37°C で分あたりタンパク質 mg あたり $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}] \text{ATP}$ から基質タンパク質に移動した ^{33}P ATP の1ナノモルとして定義する。

10

【0299】

本明細書前記で記載した阻害研究に基づいて、本発明による式 (I) または (I*) の化合物 (または例示の式) は特にタンパク質キナーゼに依存する障害、特に増殖性疾患に対して治療効果を示す。

【0300】

本発明に従って有用なヘテロアリアルアリアルウレア、特に、言及したタンパク質キナーゼ活性、特に前記および後記で言及するチロシンタンパク質キナーゼを阻害する式 (I) の化合物 (または例示の式) を、したがってタンパク質キナーゼ依存性疾患の処置に用いることができる。タンパク質キナーゼ依存性疾患は特に増殖性疾患であり、好ましくは良性または特に悪性腫瘍 (例えば腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣または甲状腺の癌腫、肉腫、グリア芽腫、および頸部および頭部の多くの腫瘍、ならびに白血病) である。それらは腫瘍の退行をもたらし、そして腫瘍転移の形成および転移 (また微小転移) の成長を防御することができる。加えて、それらを表皮過剰増殖 (例えば乾癬) に、前立腺肥大に、および腫瘍症、特に上皮性のもの、例えば乳癌の処置に用いることができる。式 (I) の化合物 (または例示の式) をいくつかのまたは、特に個々のチロシンタンパク質キナーゼが関与している限り、免疫系の疾患の処置に用いることも可能であり; さらに式 (I) の化合物 (または例示の式) を、特に具体的に言及したものから選択される、少なくとも1つのチロシンタンパク質キナーゼによるシグナル伝達が関与する中枢または末梢神経系の疾患の処置に用いることもできる。

20

30

【0301】

繊維芽細胞成長因子受容体ファミリーに属する FGFR1 (「F1g」としても公知)、FGFR2 (「Be k」としても公知) 等の発現が、脳腫瘍、肺癌、乳癌、胃癌、頭部および頸部癌、並びに前立腺癌のような種々の癌において見出されることも報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 5710-5714 (1990); Oncogene. 1997 August 14; 15 (7): 817-26; Cancer Res. 1994 January 15; 54 (2): 523-30; Cancer Res. 1992 February 1; 52 (3): 571-7)。特に、胃癌に関しては、FGFR2の過剰発現が主にスキルス胃癌のようなあまり分化していない癌における予後不良と相関することが報告されている (Clin Cancer Res. 1996 August; 2 (8): 1373-81; J Cancer Res Clin Oncol. 2001 April; 127 (4): 207-16; Int Rev Cytol.; 204: 49-95 (2001))。FGFR1およびFGFR4に関連する別の疾患は糖尿病および肥満である。

40

【0302】

FGFR1、FGFR2、FGFR3およびFGFR4に関係する疾患は本明細書の「背景」の題目の下で以前に記載されており、そして本発明の化合物はこれらのキナーゼの阻害剤としてこれらの疾患の処置における適用を見出すことができる。

【0303】

VEGF-受容体チロシンキナーゼ活性の阻害剤として、本発明の化合物はまず血管の成長を阻害することができ、そしてしたがって、例えば調節解除された血管形成に関連す

50

る多くの疾患、特に眼の血管新生により引き起こされる疾患、特に糖尿病性網膜症もしくは加齢性黄斑変性症のような網膜症、乾癬、血管腫のような血管芽細胞腫、慢性もしくは急性腎臓疾患、例えば糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症症候群もしくは移植片拒絶のようなメサングウム細胞増殖性障害、または糸球体腎炎、特にメサングウム増殖性糸球体腎炎のような特に炎症性腎臓疾患、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、糖尿病、子宮内膜症、慢性喘息、および特に乳癌、結腸の癌、肺癌（特に小細胞肺癌）、前立腺の癌またはカポジ肉腫のような特に新生物疾患（固形腫瘍であるが、白血病およびその他の「液状腫瘍」、特にKDRを発現するもの）に有効である。式（I）の化合物（または例示の式）（またはそのNオキシド）は腫瘍成長を阻害し、そして特に腫瘍の転移拡散および微小転移巣の成長を防御するのに適している。

10

【0304】

血管内皮成長因子受容体-2（VEGF-R2；KDR）は一次血管内皮細胞において選択的に発現され、そして正常な血管発達に必要である。最小限の大きさを超えて成長するために、腫瘍は新しい血管供給を作成しなければならない。血管形成、すなわち新しい血管の出芽は固形腫瘍の成長における中心的な過程である。多くの癌にとって、腫瘍の血管新生の程度は侵襲性疾患および転移の可能性の増大を示す負の予後指標である。腫瘍関連の血管形成の分子的基盤を理解するための近年の努力により、血管形成因子血管内皮成長因子（VEGF）のための受容体チロシンキナーゼを含むいくつかの可能性のある治療標的が同定されている（Zeng et al., J. Biol. Chem. 276（35）：32714-32719（2001）参照）。したがってKDR阻害剤として使用するための本発明によるヘテロアリアルアリアルウレア、特に式（I）の化合物（または例示の式）は、特にVEGF受容体チロシンキナーゼ過剰発現に関係する疾患の治療に適切である。これらの疾患の中でも特に網膜症、加齢性黄斑変性症、乾癬、血管芽細胞腫、血管腫、動脈硬化、リウマトイドもしくはリウマチ性炎症疾患のような炎症性疾患、特にリウマチ様関節炎のような関節炎、または慢性喘息のようなその他の慢性炎症性障害、動脈または移植後アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症、ならびに特に新生物疾患、例えばいわゆる固形腫瘍（特に消化管、膵臓、乳房、胃、頸部、膀胱、腎臓、前立腺、卵巣、子宮内膜、肺、脳、黒色腫、カポジ肉腫、頭部および頸部の扁平上皮癌、悪性胸膜中皮腫、リンパ腫または多発性骨髄腫）および液状腫瘍（例えば白血病）が特に重要である。

20

30

【0305】

特に本発明は増殖性障害、骨格障害、癌、固形腫瘍、特に上皮癌、T細胞媒介炎症、または自己免疫疾患の処置のための医薬品の製造のための式Iの化合物の使用に関する。

【0306】

慢性骨髄性白血病（CML）では、造血性幹細胞（HSC）における相互均衡の取れた染色体転座はBCR-ABLハイブリッド遺伝子を生成する。後者は発癌性Bcr-Abl融合タンパク質をコードする。ABLは厳しく調節されたタンパク質チロシンキナーゼをコードし、これは細胞増殖、付着およびアポトーシスの調節において基本的な役割を果たすが、BCR-ABL融合遺伝子は構成的に活性化されたキナーゼとしてコードし、これはHSCを形質転換して調節解除されたクローン増殖、骨髄間質への付着能力の低下および変異誘発刺激に対するアポトーシス応答の低下を呈する表現型を生成し、それは進行的にさらに悪性の形質転換を累積させることができる。得られた顆粒球は成熟リンパ球に発達することができず、そして循環に放出され、成熟細胞の欠損および感染に対する感受性の上昇に至る。Bcr-AblのATP競合阻害剤はキナーゼがマイトジェンおよび抗アポトーシス経路（例えばP-3キナーゼおよびSTAT5）を活性化するのを防ぎ、BCR-ABL表現型細胞の死に至り、そしてそれによりCMLに対する有効な治療を提供すると記載されている。本発明に従って有用なヘテロアリアルアリアルウレア、特に式（I）の化合物（または例示の式）は、したがって特にその過剰発現に関係する疾患、特に白血病、例えばCMLまたはALLのような白血病の治療に適切である。

40

【0307】

50

式 I *、I I *、I I I *、I V *、V *、V I *、V I I *、V I I I * または I X * の化合物（または例示の式）は P D G F 受容体阻害剤としてその活性に鑑みて、増殖性疾患、特に小細胞肺癌、アテローム性動脈硬化症、血栓症、乾癬、強皮症または線維症の処置にも適切である。

【0308】

インビボで式 (I) の化合物（または例示の式）の抗腫瘍活性を実証するための実験もある：例えばヒトエストロゲン依存性乳癌 M C F - 7 (A T C C : H T B 2 2) もしくは Z R - 7 5 - 1 (A T C C : C R L 1 5 0 0) またはエストロゲン非依存性乳癌 M D A - M B 4 6 8 (A T C C : H T B 1 3 2) もしくは M D A - M B 2 3 1 (A T C C : H T B 2 6) のような乳癌細胞系；結腸癌 C o l o 2 0 5 (A T C C : C C L 2 2 2) のような結腸癌細胞系；グリア芽細胞腫 U - 8 7 M G (A T C C : H T B 1 4) もしくは U - 3 7 3 M G (A T C C : H T B 1 7) のようなグリア芽細胞腫細胞系；「小細胞肺癌」N C I - H 6 9 (A T C C : H T B 1 1 9) もしくは N C I - H 2 0 9 (A T C C : H T B 1 7 2) または肺癌 N C I - H 5 9 6 (A T C C : H T B 1 7 8) のような肺癌細胞系；黒色腫 H s 2 9 4 T (A T C C : H T B 1 4 0) もしくは A 3 7 5 (A T C C : C R L 1 6 1 9) のような皮膚腫瘍細胞系；卵巣癌 N I H - O v c a r 3 (A T C C : H T B 1 6 1) および前立腺癌 D U 1 4 5 (A T C C : H T B 8 1) もしくは P C - 3 (A T C C : C R L 1 4 3 5) または膀胱癌 T 2 4 (A T C C : H T B 4) のような泌尿生殖器系の腫瘍細胞系；上皮癌 K B 3 1 のような上皮癌；または（特に白血病に関して）K 5 6 2 細胞 (A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n, M a n n a s s a s, V A) もしくはヒト C F U - G 細胞 (C F U - G は顆粒球コロニー形成単位を表し、そして血流または骨髄で循環する前駆細胞を形成する初期だが委任された顆粒球を示す) を用いてインビボ抗腫瘍活性を試験し、その各々を雌または雄 B a l b / c ノードマウスに移植する。その他の細胞系には K - 5 6 2、S U P B 1 5、M E G 0 1、K u 8 1 2 F、M O L M - 1 3、B a F 3、C E M / 0、J U R K A T / 0 または U 8 7 M G のような白血病細胞系が含まれる。

【0309】

各々の細胞（リン酸塩緩衝生理学的食塩水 1 0 0 m l 中最低 2×10^6 細胞）をキャリアマウス（例えば細胞系あたりマウス 4 - 8 匹）に皮下注射した後腫瘍が得られる。処置を開始する前に、得られた腫瘍を少なくとも 3 回連続移植を続けて行う。移植のために F o r e n e 麻酔 (A b b o t t, S w i t z e r l a n d) 下で 1 3 ゲージトロカール針を用いて腫瘍断片（各約 2 5 m g）を動物の側腹部に皮下注射しする。エストロゲン依存性腫瘍を移植されたマウスには、加えてエストロゲンペレット（エストラジオール (S i g m a) 5 m g を含有する医学目的に適切な品質のチューブ (D o w C h e m i c a l s) 1 . 0 c m）を供給する。腫瘍が平均サイズ 1 0 0 m m³ に到達するとすぐに（すなわち低または中全身腫瘍組織量で）日常的な処置を開始する。垂直直径を測定することにより腫瘍成長を週 1、2 または 3 回（細胞系の腫瘍成長に依存する）および最後の処置後 2 4 時間に決定する。腫瘍の場合、式 $L \times D \times p / 6$ (E v a n s, B. D., S m i t h, I. E., S h o r t h o u s e, A. J. and M i l l a r, J. J., B r i t. J. C a n c e r 4 5 : 4 6 6 - 4 6 8 (1 9 8 2) 参照) に従って腫瘍容量を決定する。抗腫瘍活性は $T / C \%$ （処置動物の腫瘍容量の増加平均を対照動物の腫瘍容量の増加平均で割って 1 0 0 をかける）として表現する。腫瘍退行 (%) は処置開始時の平均腫瘍容量に比較した最小平均腫瘍容量を示す。腫瘍が 1 . 5 から 2 c m³ よりも大きい直径に到達した各動物を屠殺する。白血病細胞系で腫瘍形成した動物において白血病罹病を末梢白血球数ならびに脾臓および胸腺の重量の双方を試験することにより評価する。

【0310】

ヘテロアリアルアリアルウレア、特に式 (I) のもの（または例示の式）、またはその塩の投与のためのスケジュールの例（限定するものではないが）は毎日投与、好ましくは 1 日 1 から 3 回長期間投与をおそらく疾患が治癒するまでであり、緩和処置しか達成されないときは、必要とする限りであり；これに代えて、例えば 5 日間の処置、ならびに／または 1、4 および 9 日で投与し、処置無しの一定期間後に最終的に繰り返すことが可能である。これに代えて、例えば直前の文で示した時点で、1 日数回の処置（例えば 2 から 5

回) または連続投与 (例えば注入) による処置が可能である。一般的に投与は経口的または非経口的、好ましくは経口的である。被験化合物は好ましくは水または 0.9% 滅菌食塩水で希釈する。

【0311】

特記しない場合、全てのヒト腫瘍細胞系を American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD., USA) から入手し、そして特記しない場合、示唆される培地中で対応する添加物 (ATCC 培養条件) を伴って培養する。c-sis および v-sis 形質転換 BALB/c 3T3 細胞を Dr. C. Stiles (Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA) から入手する。これらを「ダルベッコ修飾イーグル培地」(DMEM)、すなわち 10% ウシ血清および 0.2 mg/ml の濃度のヒグロマイシン B または 0.5 mg/ml の濃度の G418 を補充したものの中で培養する。BALB/c AMuLV A. 6 R. 1 細胞 (ATCC) を 10% ウシ胎仔血清を補充した DMEM 中で維持する。

10

【0312】

式 (I) のヘテロアリアルアリアルウレア (または例示の式) の薬理的活性を、例えば臨床試験で、または本明細書後記で本質的に記載するとおりの試験手順で実証することができる。

【0313】

適当な臨床試験は、例えば前記で言及した腫瘍疾患の 1 つを有する患者におけるオープンラベル非無作為用量増加試験である。増殖性疾患における有利な効果を、これらの試験の結果から直接的に、または当業者に公知であるとおりの試験設計における変化により決定することができる。処置の効果をかかる試験、例えば腫瘍の場合 18 または 24 週後に 6 週毎の腫瘍の放射線学的評価により、白血病の場合例えば白血球計数異常の決定により、ならびに単核細胞の染色により、および/または例えば FACS-LPC MRD もしくは PCR による微小残存病変 (MRD) の決定の手段により決定することができる。

20

【0314】

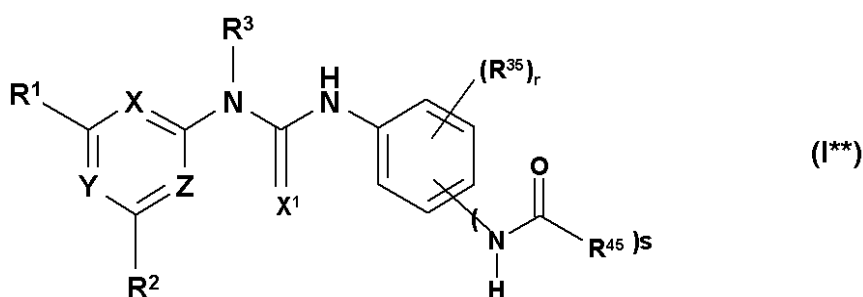
これに代えて、本発明に従って有用なヘテロアリアルアリアルウレア、特に本明細書にて言及した式 (I) の化合物 (または例示の式) の利点を解明するためにプラセボ対照、二重盲検試験を用いることができる。

【0315】

さらなる実施態様では、本発明は式 I の化合物のサブグループを示す式 I** :

30

【化 45】



(式中、

40

r は 0、1 および 2 から選択され；

s は 0 および 1 から選択され；

X¹ は O または S から選択され；

X は C₆R₆ であり；

Y および Z は双方共に窒素であり；

R¹ は -X₅NR₇R₈、-X₅NR₇X₅NR₇R₈、-X₅NR₇X₅C(O)OR₈、-X₅OR₇、-X₅R₇ および -X₅S(O)₀₋₂R₇ から選択され；ここで X₅ は結合または場合によっては 1 から 2 個の C₁₋₆ アルキルラジカルにより置換された C₁₋₄ アルキレンであり；R₇ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₀₋₄ アルキル、C₅₋₁₀ ヘテロアリール-C₀₋₄ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキ

50

ル— C_{0-4} アルキルおよび C_{3-10} ヘテロシクロアルキル— C_{0-4} アルキルから選択され；そして R_8 は水素および C_{1-6} アルキルから選択されるか；または R_7 および R_8 は、 R_7 および R_8 の双方が結合する窒素と一緒にヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルを形成し；

ここで R_7 の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル、または R_7 および R_8 の組み合わせは場合によってはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ置換アルキル、ハロ置換アルコキシ、 $-X_5NR_9R_{10}$ 、 $-X_5OR_9$ 、 $-X_5NR_9S(O)_2R_{10}$ 、 $-X_5NR_9S(O)R_{10}$ 、 $-X_5NR_9SR_{10}$ 、 $-X_5C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-X_5NR_9C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-X_5NR_9C(O)R_{10}$ 、 $-X_5NR_9X_5NR_9R_{10}$ 、 $-X_5NR_9X_5OR_9$ 、 $-X_5NR_9C(=NR_9)NR_9R_{10}$ 、 $-X_5S(O)_{0-2}R_{11}$ 、 $-X_5NR_9C(O)R_{10}$ 、 $-X_5NR_9C(O)R_{11}$ 、 $-X_5R_{11}$ 、 $-X_5C(O)OR_{10}$ 、 $-X_5S(O)_2NR_9R_{10}$ 、 $-X_5S(O)NR_9R_{10}$ および $-X_5SNR_9R_{10}$ から別個に選択される 1 から 3 個のラジカルで置換されてよく；ここで X_5 は結合または C_{1-4} アルキレンであり； R_9 および R_{10} は水素および C_{1-4} アルキルから別個に選択され；そして R_{11} は場合によっては C_{1-4} アルキル、 $-X_5NR_9X_5NR_9R_9$ 、 $X_5NR_9X_5OR_9$ および $-X_5OR_9$ から選択される 1 から 3 個のラジカルで置換された C_{3-10} ヘテロシクロアルキルであり；

R_3 は水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール— C_{0-4} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール— C_{0-4} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル— C_{0-4} アルキルおよび C_{3-10} ヘテロシクロアルキル— C_{0-4} アルキルから選択され；ここで R^3 の任意のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは場合によってはハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-X_5S(O)_{0-2}NR_9R_{10}$ および $-X_5OR_9$ から選択される 1 から 3 個のラジカルにより置換され；ここで X_5 、 R_9 および R_{10} は前記で記載したとおりであり；

R_{45} は C_{6-10} アリール— C_{0-4} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール— C_{0-4} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル— C_{0-4} アルキルおよび C_{3-10} ヘテロシクロアルキル— C_{0-4} アルキルから選択され；ここで R_{45} の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは場合によってはハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-8} ヘテロシクロ C_{0-4} アルキルから選択される 1 から 3 個のラジカルで置換され；ここで R^4 の任意のヘテロシクロアルキル置換基は場合によっては 1 から 3 個の C_{1-4} アルキルラジカルにより置換され；

R_2 、 R_6 および R_{35} はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルキルおよびハロ置換 C_{1-4} アルコキシから別個に選択される) の化合物およびその N オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護された誘導体、個々の異性体および異性体の混合物；ならびにかかる化合物の薬学的に許容される塩および溶媒和物 (例えば水和物) を提供する。

【0316】

式 I ** の化合物の定義に関しては下記の定義を適用する：

「アルキル」は基としてならびにその他の基の構造エレメント、例えばハロ置換アルキルおよびアルコキシとして直鎖状または分岐しているかのいずれかでよい。 C_{1-4} アルコキシはメトキシ、エトキシ等を含む。ハロ置換アルキルはトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル等を含む。

【0317】

「アリール」は 6 から 10 個の環炭素原子を含有する単環式または融合二環式芳香族環集合体を意味する。例えばアリールはフェニルまたはナフチル、好ましくはフェニルでよい。「アリーレン」はアリール基に由来する 2 価ラジカルを意味する。

「ヘテロアリール」は前記のアリールに関して定義したとおりであり、ここで 1 個またはそれより多い環メンバーがヘテロ原子である。例えばヘテロアリールはピリジル、イン

10

20

30

40

50

ドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ [1,3] ジオキソール、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チエニル等を含む。

「シクロアルキル」は示された数の環原子を含有する飽和または部分的不飽和、単環式、融合二環式または架橋多環式環集合体を意味する。例えば C_{3-10} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含む。

【0318】

「ヘテロシクロアルキル」はこの出願において定義したとおりのシクロアルキルを意味し、ただし示された1個またはそれより多い環炭素は—O—、—N=、—NR—、—C(O)—、—S—、—S(O)—、または—S(O)₂—から選択される部分により置き換えられ、ここでRは水素、 C_{1-4} アルキルまたは窒素保護基である。例えば本発明の化合物を記載するための本出願で用いるような C_{3-8} ヘテロシクロアルキルはモルホリノ、ピロリジニル、ピロリジニル-2-オン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニルオン、1,4-ジオキサ-8-アザースピロ [4.5] デック-8-イル等を含む。

「ハロゲン」（またはハロ）は好ましくはクロロまたはフルオロを示すが、ブロモまたはヨードでもよい。

「BCR-Ab1の変異体形態」とは野生型配列からの単一または複数のアミノ酸変化を意味する。今日では22を超える変異が報告されており、最も一般的であるのがG250E、E255V、T315I、F317LおよびM351Tである。

「処理する」、「処理すること」および「処理」とは疾患および／またはその付随する症状を緩和または寛解する方法を意味する。

融合タンパク質BCR-Ab1は、Ab1プロトオンコジーンをBcr遺伝子と融合する相互転座の結果である。次いでBCR-Ab1は分裂促進活性の増加によりB細胞を形質転換することができる。この増加の結果、アポトーシスに対する感受性の低下ならびにCML前駆細胞の付着およびホーミングの変化を招く。本発明はキナーゼ関連疾患特にAb1、BCR-Ab1、BMX、FGFR35、Lck、JNK1、JNK2、CSK、RAF、MKK6およびP38キナーゼ関連疾患の処置のための式I**の化合物、組成物および方法を提供する。例えば白血病およびBCR-Ab1に関係するその他の増殖性障害を、BCR-Ab1の野生型および変異体形態の阻害により処置することができる。

【0319】

式I**の化合物に関しては、好ましくは：

rは0、1および2から選択され；

sは0および1から選択され；

X₁はOまたはSから選択され；

R₁はX₅NR₇R₈、—X₅NR₇X₅NR₇R₈、—X₅NR₇X₅C(O)OR₈から選択され；ここでX₅は結合または場合によっては1から2個のC₁₋₆アルキルラジカルにより置換されたC₁₋₄アルキレンであり；R₇は水素、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール—C₀₋₄アルキル、C₅₋₁₀ヘテロアリール—C₀₋₄アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル—C₀₋₄アルキルおよび C_{3-10} ヘテロシクロアルキル—C₀₋₄アルキルから選択され；そしてR₈は水素およびC₁₋₆アルキルから選択されるか；またはR₇およびR₈は、R₇およびR₈の双方が結合する窒素と一緒にヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルを形成し；

ここでR₇の任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルまたはR₇およびR₈の組み合わせは場合によってはハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ置換アルキル、—X₅NR₉R₁₀、—X₅C(O)NR₉R₁₀、—X₅NR₉C(O)R₁₀、—X₅S(O)₀₋₂R₁₁、—X₅R₁₁から別個に選択される1から3個のラジカルで置換されてよく；R₉およびR₁₀は別個に水素およびC₁₋₄アルキルから選択され；そしてR₁₁は場合によっては1から3個のC₁₋₄アルキルラジカルで置換された C_{3-10} ヘテロシクロアルキルであり；

10

20

30

40

50

R₃ は水素、C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₀₋₄ アルキル、C₅₋₁₀ ヘテロアリール-C₀₋₄ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₀₋₄ アルキルおよび C₃₋₁₀ ヘテロシクロアルキル-C₀₋₄ アルキルから選択され；ここで R₃ の任意のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは場合によってはハロ、C₁₋₄ アルキル、-X₅S(O)₀₋₂NR₉R₁₀ および-X₅OR₉ から選択される 1 から 3 個のラジカルにより置換され；ここで X₅、R₉ および R₁₀ は前記で記載したとおりであり；

R₄₅ は場合によってはハロ置換-C₁₋₄ アルキルおよび C₃₋₈ ヘテロシクロ C₀₋₄ アルキルから選択される 1 から 3 個のラジカルで置換された C₆₋₁₀ アリール-C₀₋₄ アルキルから選択され；ここで R₄₅ の任意のヘテロシクロアルキル置換基は場合によ

10

ては 1 から 3 個の C₁₋₄ アルキルラジカルにより置換され；
R₃₅、R₂ および R₆ はハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシおよびハロ置換 C₁₋₄ アルキルから別個に選択される。

【0320】

別の実施態様では、本発明は式 I^{**}（式中、

R₁ は NR₇R₈ を示し、ここで：

R₇ は水素、メチル、イソプロピル、カルボキシーエチル、アミノプロピル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、ジイソプロピル-アミノエチル、ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イル、フェニル、フラニル-メチル、ベンジル、1-フェニル-エチル、ピリジニル、フェネチル、モルホリノ-プロピル、3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル、シクロヘプチル、モルホリノ-エチル、シクロプロピル、ピリジニル-エチルから選択され；ここで任意のフェニル、ベンジル、ピリジニル、フェネチル、モルホリノ、シクロプロピル、シクロヘプチル、ピリジニル、フラニルおよびベンゾ-ジオキソリルは場合によってはメチル、ジメチル-アミノ、メチル-カルボニル-アミノ、モルホリノ、モルホリノ-メチル、モルホリノ-スルホニル、メチル-ピペラジニル、トリフルオロ-メチル、ハロ、メトキシ、メチル-アミノ-カルボニル、アミノ-カルボニル、メチル-カルボニル-アミノから選択される 1 から 2 個のラジカルにより置換され；
R₈ は水素であるか、または R₇ および R₈ は、R₇ および R₈ が結合する窒素原子と一緒にモルホリノを形成し、

20

X₁ は酸素であり、そしてその他のラジカルおよび記号は前記の式 I^{**} の化合物に関して提供したのと同じ意味を有する）

30

の化合物を提供する。

【0321】

式 I^{**} の化合物に関するさらなる実施態様では、R₃ は水素、メチル、2-メトキシ-1-メチル-エチル、ピリジニル-メチル、ピリジニル-エチル、モルホリノ、ピロリジニル-エチル、フェネチル、モルホリノ-エチル、モルホリノ-プロピル、3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル、シクロヘプチル、3-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メチル、ピロリジニル-エチルおよびピラジニル-メチルから選択され；ここで R₃ の任意のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは場合によってはフルオロ、メチルおよびアミノ-スルホニルから選

40

択される 1-3 個のラジカルにより置換される。

【0322】

式 I^{**} の化合物に関する別の実施態様では、s および r は双方共に 1 であり；R₃₅ はメチル、メトキシおよびフルオロから選択され；そして R₄₅ 場合によってはトリフルオロメチルにより置換されたフェニル、ピペラジニル-メチルから選択され；ここで R₄₅ の任意のピペラジニル置換基は場合によってはメチルにより置換される。

別の実施態様では、r は 0 であり；s は 1 または 2 から選択され；そして R₃₅ はメトキシおよびトリフルオロメチルから選択される。

【0323】

好ましい式 I^{**} の化合物は：N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[(

50

テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(3-{3-[6-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(3-{3-[6-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(3-{3-[6-(3-アセチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(4-メチル-3-{3-メチル-3-[6-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレイド}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-{3-[3-(6-アミノ-ピリミジン-4-イル)-3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ウレイド]-4-メチル-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(3-{3-(6-アミノ-ピリミジン-4-イル)-3-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(4-フルオロ-3-{3-[6-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレイド}-フェニル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド; N-(3-{3-[6-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-{4-メチル-3-[3-メチル-3-(6-フェネチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-ウレイド]-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(3-{3-[6-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-{4-メチル-3-[3-メチル-3-(6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-ウレイド]-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(4-メチル-3-{3-メチル-3-[6-(1-フェニル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレイド}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(4-メチル-3-{3-メチル-3-[6-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレイド}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-{3-[3-(6-シクロペンチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-メチル-ウレイド]-4-メチル-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(3-{3-[6-(2-ジイソプロピルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(4-メチル-3-{3-メチル-3-[6-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレイド}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド;

【0324】

N-{3-[3-(6-イソプロピルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-メチル-ウレイド]-4-メチル-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-[3-(3-{6-[(フラン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-メチル-ウレイド)-4-メチル-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-{3-[3-(6-アミノ-ピリミジン-4-イル)-3-メチル-ウレイド]-4-メチル-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(3-{3-[6-(2-アミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-[3-(3

- {6 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル}
 - 3 - メチル - ウレイド) - 4 - メチル - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズ
 アミド; N - (3 - {3 - [6 - (4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - ピリミジン - 4 -
 イル] - 3 - メチル - ウレイド} - 4 - メチル - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル -
 ベンズアミド; 3 - (6 - {1 - メチル - 3 - [2 - メチル - 5 - (3 - トリフルオロメ
 チル - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - ウレイド} - ピリミジン - 4 - イルアミノ) -
 プロピオン酸; N - (3 - {3 - [6 - (3 - アミノ - プロピルアミノ) - ピリミジン -
 4 - イル] - 3 - メチル - ウレイド} - 4 - メチル - フェニル) - 3 - トリフルオロメチ
 ル - ベンズアミド; N - [3 - (3 - {6 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル
 アミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - 3 - メチル - ウレイド) - 4 - メチル - フェニル] 10
 - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - (3 - {3 - [6 - (6 - メトキシ - ピ
 リジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ウレイド} - 4 - メ
 チル - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - (4 - メチル - 3 - {
 3 - メチル - 3 - [6 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - ピリミジン - 4
 - イル] - ウレイド} - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - [3
 - (3 - {6 - [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - ピリ
 ミジン - 4 - イル} - 3 - メチル - ウレイド) - 4 - メチル - フェニル] - 3 - トリフル
 オロメチル - ベンズアミド; N - {4 - メチル - 3 - [3 - メチル - 3 - (6 - モルホリ
 ン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - ウレイド] - フェニル} - 3 - トリフルオロメ
 チル - ベンズアミド; N - (4 - メチル - 3 - {3 - メチル - 3 - [6 - (2 - モルホリ 20
 ン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ウレイド} - フェニル) - 3
 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - (4 - メチル - 3 - {3 - メチル - 3 - [6
 - ((3 - メチル - アミノ - カルボニル - フェニル) - アミノ) - ピリミジン - 4 - イル
] - ウレイド} - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - {3 - [3
 - (6 - シクロプロピルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ウレイド] - 4
 - メチル - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - (4 - メチル - 3
 - {3 - メチル - 3 - [6 - ((4 - アミノ - カルボニル - フェニル) - アミノ) - ピリ
 ミジン - 4 - イル] - ウレイド} - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド
 ; N - (3 - {3 - [6 - (4 - アセチルアミノ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 -
 イル] - 3 - メチル - ウレイド} - 4 - メチル - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 30
 ベンズアミド; N - [4 - メチル - 3 - (3 - メチル - 3 - {6 - [4 - (4 - メチル -
 ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - ウレイド
) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - (4 - メチル - 3 - {3
 - メチル - 3 - [6 - (3 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニルアミノ) - ピリミジ
 ン - 4 - イル] - ウレイド} - フェニル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N
 - [4 - メチル - 3 - (3 - メチル - 3 - {6 - [3 - (モルホリン - 4 - スルホニル)
 - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - ウレイド) - フェニル] - 3 - トリフル
 オロメチル - ベンズアミド; N - {3 - [3 - (6 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル) -
 3 - シクロペンチル - ウレイド] - 4 - メチル - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル -
 ベンズアミド; N - {3 - [3 - (6 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (テトラ 40
 ヒドロフラン - 2 - イルメチル) - ウレイド] - 4 - メチル - フェニル} - 3 - トリフ
 ルオロメチル - ベンズアミド; N - {3 - [3 - (6 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル)
 - 3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ウレイド] - 4 - メチル - フェニル} -
 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド; N - {3 - [3 - (6 - アミノ - ピリミジン -
 4 - イル) - 3 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル) - ウレイド] - 4 - メチル
 - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

【0325】

N - {3 - [3 - (6 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (2 - メトキシ - 1 - メ
 チル - エチル) - ウレイド] - 4 - メチル - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベン
 ズアミド; N - {3 - [3 - (6 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - ピリジン - 2 50

-イルメチルーウレイド] - 4-メチルーフェニル} - 3-トリフルオロメチルーベンズ
 アミド; N- {3- [3- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- (2-ピリジン
 -2-イル-エチル) -ウレイド] - 4-メチルーフェニル} - 3-トリフルオロメチルー
 ベンズアミド; N- {3- [3- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3-モルホ
 リン-4-イル-ウレイド] - 4-メチルーフェニル} - 3-トリフルオロメチルーベン
 ズアミド; N- (3- {3- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- [2- (1-
 メチルーピロリジン-2-イル) -エチル] -ウレイド} - 4-メチルーフェニル) - 3-
 ートリフルオロメチルーベンズアミド; N- (3- {3- (6-アミノ-ピリミジン-4
 -イル) - 3- [2- (4-スルファモイル-フェニル) -エチル] -ウレイド} - 4-
 メチルーフェニル) - 3-トリフルオロメチルーベンズアミド; N- {3- [3- (6-
 アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- (3-モルホリン-4-イル-プロピル) -ウレ
 イド] - 4-メチルーフェニル} - 3-トリフルオロメチルーベンズアミド; N- (3-
 {3- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- [2- (2-フルオロ-フェニル)
 -エチル] -ウレイド} - 4-メチルーフェニル) - 3-トリフルオロメチルーベンズア
 ミド; N- {3- [3- [6- (2, 6-ジメチルーピリジン-3-イルアミノ) -ピリ
 ミジン-4-イル] - 3- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ウレイド] - 4-メ
 チルーフェニル} - 3-トリフルオロメチルーベンズアミド; N- {3- [3- [6- (4,
 6-ジメチルーピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イル] - 3- (2-
 モルホリン-4-イル-エチル) -ウレイド] - 4-メチルーフェニル} - 3-トリフル
 オロメチルーベンズアミド; N- {3- [3- (6-アミノ-5-メチルーピリミジン-
 4-イル) - 3- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ウレイド] - 4-メチルーフ
 ェニル} - 3-トリフルオロメチルーベンズアミド; N- {3- [3- (6-アミノ-2
 -メチルーピリミジン-4-イル) - 3- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ウレ
 イド] - 4-メチルーフェニル} - 3-トリフルオロメチルーベンズアミド; 1- (6-
 アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- (2, 4-ジメトキシ-フェニル) - 1- (2-
 モルホリン-4-イル-エチル) -ウレア; 1- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル)
 - 3- (2, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1- (2-モルホリン-4-イル-エチル)
 -ウレア; 1- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- (3, 4-ジメトキシ-フ
 ェニル) - 1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ウレア; 1- (6-アミノ-ピ
 リミジン-4-イル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-フェニル) - 1- (2-モルホリン
 -4-イル-エチル) -ウレア; 1- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- (3
 , 5-ビス-トリフルオロメチルーフェニル) - 1- (2-モルホリン-4-イル-エチ
 ル) -ウレア; および 1- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) - 3- (3, 5-ビス
 -トリフルオロメチルーフェニル) - 1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -チオ
 ウレアから選択される。

【0326】

さらに好ましい式 I * * の化合物を下記の実施例および表 I に詳記する。

式 I * * の化合物はキナーゼ、特に v-a b l キナーゼを阻害する。式 I * * の化合物
 はまた野生型 B C R-A b l キナーゼおよび B C R-A b l キナーゼの変異体をも阻害し
 、そしてしたがって、B c r-a b l 陽性癌および白血病（特に慢性骨髄性白血病および
 急性リンパ芽球性白血病、この場合特に作用のアポトーシスメカニズムが見出されている
 ）のような腫瘍疾患の処置に適当であり、そしてまた白血病性幹細胞のサブグループに及
 ぼす影響ならびに該細胞の除去（例えば骨髄除去）後インビトロでのこれらの細胞の精製
 および癌細胞が浄化された後の細胞の再移植（例えば精製された骨髄細胞の再移植）のた
 めの能力も示されている。

【0327】

P D G F（血小板由来成長因子）は非常に一般的に生じる成長因子であり、これは正常
 な成長、ならびにまた、例えばアテローム性動脈硬化症および血栓症における血管の平滑
 筋細胞の発癌および疾患において認められるような病理細胞増殖の双方において重要な役
 割を果たす。式 I * * の化合物は P D G F 受容体（P D G F R）活性を阻害することがで

10

20

30

40

50

き、そしてしたがって、グリオーマ、肉腫、前立腺腫瘍ならびに結腸、乳房および卵巣の腫瘍のような腫瘍疾患の処置に適當である。

【0328】

式 I * * の化合物を例えば小細胞肺癌における腫瘍阻害物質としてのみならず、アテローム性動脈硬化症、血栓症、乾癬、強皮症および線維症のような非悪性増殖性障害を処置するため、および例えば 5-フルオロウラシルのような化学療法剤の血液毒性効果に対抗するための幹細胞の保護のための薬剤として、ならびに喘息においても使用することができる。式 I * * の化合物を特に PDGF 受容体キナーゼの阻害に応答する疾患の処置に用いることができる。

【0329】

式 I * * の化合物は移植、例えば同種移植の結果として生じる障害、特に閉塞性細気管支炎 (OB) のような、特に組織拒絶、すなわち同種肺移植の慢性拒絶の処置において有用な効果を示す。OB でない患者と対照的に、OB の患者はしばしば気管支肺胞洗浄液中の PDGF 濃度の上昇を示す。

【0330】

式 I * * の化合物はまた、再狭窄およびアテローム性動脈硬化症のような血管平滑筋細胞遊走および増殖 (ここで PDGF および PDGF-R もまたしばしば役割を果たす) に関連する疾患において有効である。インビトロおよびインビボでの血管平滑筋細胞の増殖および遊走に関するこれらの効果およびその結果を、本発明の化合物の投与により、そしてまたインビボでの機械的損傷に続く血管内膜の肥厚に及ぼすその効果を調べることでより実証することができる。

【0331】

式 I * * の化合物はまた、SCF 受容体 (kit) 自己リン酸化および SCF 刺激の MAPK キナーゼ (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ) 活性化の阻害のような幹細胞因子 (SCF、c-kit リガンドまたは造血幹細胞因子としても公知) に関する細胞過程をも阻害する。MO7e 細胞はヒト前巨核球白血病細胞系であり、これは増殖に関して SCF に依存する。本発明の化合物は SCF 受容体の自己リン酸化を阻害することができる。

【0332】

ニューロトロフィン受容体の trk ファミリー (trkA、trkB、trkC) はニューロン性および非ニューロン性組織の生存、成長および分化を促進する。trkB タンパク質は小腸および結腸の神経内分泌型細胞、膵臓のアルファ細胞、リンパ節および脾臓の単球およびマクロファージ、ならびに表皮の顆粒層において発現される (Shibayama and Koizumi, 1996)。TrkB タンパク質の発現はウィルムス腫瘍および神経芽腫の望ましくない進行に随伴されている。TrkB はさらに癌性前立腺細胞において発現されるが正常細胞においては発現されない。trk 受容体の下流のシグナル伝達経路は Shc、活性化 Ras、ERK-1 および ERK-2 遺伝子を介する MAPK 活性化のカスケード、ならびに PLC ガンマシグナル伝達経路を伴う (Sugimoto et al., 2001)。

【0333】

キナーゼ c-Src は多くの受容体の発癌シグナルを伝達する。例えば腫瘍における EGF R または HER3/neu の過剰発現は c-src の構成的活性化に至り、これは悪性細胞に特徴的であるが、正常細胞には存在しない。一方、c-src の発現を欠損するマウスは大理石骨病表現型を呈し、これは破骨細胞機能における c-src の重要な関与および関連する障害への関与の可能性を示している。

Tec ファミリーキナーゼ、Bmx、非受容体タンパク質チロシンキナーゼは乳房上皮癌細胞の増殖を制御する。

【0334】

線維芽細胞成長因子受容体 3 は骨成長および軟骨細胞増殖の阻害に負の調節効果を奏することが示された。致死性骨異形成症は線維芽細胞成長因子受容体 3 の種々の変異により引き起こされ、そして 1 つの変異である TDII FGF R 35 は構成的チロシンキナー

10

20

30

40

50

ゼ活性を有し、それは転写因子 S t a t 1 を活性化し、細胞サイクル阻害剤の発現、成長停止および骨発達異常に至る (Su et al., Nature 386: 288-292 (1997))。F G F R 3 5 はまたしばしば多発性骨髄腫型癌においても発現される。

【0335】

血清および糖質コルチコイド調節キナーゼ (S G K) の活性は不安定なイオンチャンネル活性、特にナトリウムおよび／またはカリウムチャンネルの活性に相関し、そして本発明の化合物は高血圧を処置するのに有用であり得る。

Lin et al., J. Clin. Invest. 100 (8): 2072-2078 (1997) および P. Lin, PNAS 95: 8829-8834 (1998) はアデノウイルス感染中、または乳房腫瘍および黒色腫異種移植モデルにおける T i e - 2 (T e k) の細胞外ドメインの注射の間の腫瘍成長および血管新生の阻害ならびにまた肺転移の低下を示している。T i e 2 阻害剤を新血管新生が不適切に起こる状況で (すなわち糖尿病性網膜症、慢性炎症、乾癬、カポジ肉腫、黄斑変性症による慢性新血管新生、リウマチ性関節炎、乳児血管腫および癌において) 用いることができる。

【0336】

L c k は T 細胞シグナル伝達において役割を果たす。L c k 遺伝子を欠くマウスは胸腺細胞を発達させる能力に乏しい。T 細胞シグナル伝達の陽性アクチベーターとしての L c k の機能により、L c k 阻害剤がリウマチ性関節炎のような自己免疫疾患の処置に有用であり得ることが示唆される。

【0337】

J N K はその他の M A P K と一緒に、癌に対する細胞応答、トロンビン誘起の血小板凝集、免疫不全障害、自己免疫疾患、細胞死、アレルギー、骨粗鬆症および心臓疾患を媒介するのに役割を有することに関わっている。J N K 経路の活性化に関係する治療標的には、慢性骨髄性白血病 (C M L)、リウマチ性関節炎、喘息、骨関節炎、虚血、癌および神経変成疾患が含まれる。肝臓疾患または肝虚血の発症に関連する重要な J N K 活性化の結果として、本発明の化合物はまた種々の肝臓障害を処置するのに有用であり得る。J N K が種々の形態の心臓ストレスに対する肥大応答を媒介することが示されているので、心筋梗塞または鬱血性心不全のような心臓血管疾患における J N K の役割もまた報告されている。J N K カスケードはまた、I L - 2 プロモーターの活性化を含む T 細胞活性化においても役割を果たすことが実証されている。したがって J N K の阻害剤は病理学的免疫応答を変化させるのに治療的価値を有し得る。種々の癌における J N K 活性化の役割もまた確立されており、これは癌における J N K 阻害剤の使用の可能性を示唆している。例えば構成的に活性化された J N K は H T L V - 1 媒介の腫瘍発生に随伴される [Oncogene 13: 135-42 (1996)]。J N K はカポジ肉腫 (K S) において役割を果たし得る。血管内皮成長因子 (V E G F)、I L - 6 および T N F α のような K S 増殖に関わるその他のサイトカインのその他の増殖性効果もまた J N K により媒介され得る。加えて、p 2 1 0 B C R - A B L 形質転換細胞における c - j u n 遺伝子の調節は J N K の活性と一致し、これは慢性骨髄性白血病 (C M L) の処置における J N K 阻害剤の役割を示唆している [Blood 92: 2450-60 (1998)]。

【0338】

特定の異常増殖状態は r a f 発現に随伴されると考えられており、そしてしたがって、r a f 発現の阻害に応答すると考えられている。r a f タンパク質の異常に高レベルの発現はまた形質転換および異常細胞増殖にも関わる。これらの異常増殖状態はまた r a f 発現の阻害に応答すると考えられている。例えば全ての肺癌細胞系の 60% が c - r a f m R N A およびタンパク質を異常に高レベルで発現することが報告されているので、c - r a f タンパク質の発現は異常細胞増殖において役割を果たすと考えられている。異常増殖状態のさらなる例は癌、腫瘍、過形成、肺線維症、血管形成、乾癬、アテローム性動脈硬化症および血管形成術後の狭窄または再狭窄のような血管の平滑筋細胞増殖のような過剰増殖障害である。r a f が一部である細胞シグナル伝達経路もまた、例えば組織片移植、エンドトキシンショック、および糸球体腎炎のような T 細胞増殖 (T 細胞活性化および

10

20

30

40

50

成長)を特徴とする炎症性障害に関わっている。

【0339】

ストレス活性化タンパク質キナーゼ (SAPK) は、結果的に c-jun 転写因子の活性化および c-jun により調節される遺伝子の発現を招くシグナル伝達経路において最後から2番目の工程を示すタンパク質キナーゼのファミリーである。特に c-jun は遺伝毒性傷害により損傷を受けたDNAの修復に関与するタンパク質をコードする遺伝子の転写に関与する。したがって、細胞において SAPK 活性を阻害する薬剤はDNA修復を防御し、そしてDNA損傷を誘起するかもしくはDNA合成を阻害し、そして細胞のアポトーシスを誘起するかまたは細胞増殖を阻害する薬剤に対して細胞を鋭敏にする。

【0340】

マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) は、転写因子、翻訳因子およびその他の標的分子を種々の細胞外シグナルに応答して活性化する保存されたシグナル伝達経路のメンバーである。MAPK はマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ (MKK) による Thr-X-Tyr 配列を有する二重リン酸化モチーフでのリン酸化により活性化される。高等な真核細胞では、MAPK シグナル伝達の生理学的役割は増殖、発癌性、発達および分化のような細胞事象と相関している。したがって、これらの経路を介して (特に MKK4 および MKK6 を介して) シグナル伝達を調節する能力は炎症性疾患、自己免疫疾患および癌のような MAPK シグナル伝達に関連するヒト疾患のための処置および予防治療の開発に至り得る。

【0341】

前記にしたがって、本発明はさらに前記で記載した疾患または障害のいずれかを、かかる処置を必要とする対象において防御または処置するための方法を提供し、その方法は該対象に治療上有効量 (下記の「投与および医薬組成物」を参照) の式 I ** の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含んでなる。いずれかの前記の使用のために、必要な用量は投与様式、処置される特定の症状および望まれる効果に依存して異なる。

【0342】

一般に、式 I ** の化合物を治療上有効量でいずれかの通常のおよび許容される当分野において公知である様式により、単独でまたは1つもしくはそれより多い治療剤と組み合わせて投与する。治療上有効量は疾患の重篤度、対象の年齢および相対的健康状態、用いる化合物の効力、ならびにその他の因子に依存して大きく異なり得る。一般に、体重あたり約 0.03 から 2.5 mg/kg の1日用量で満足できる結果が全身的に得られることが示される。大型哺乳動物、例えばヒトでは示された1日用量は約 0.5 mg から 100 mg の範囲であり、便利には例えば1日4回まで分割した用量で、または遅延形態で投与される。経口投与に適当な単位用量形態は約 1 から 50 mg の活性成分を含んでなる。

【0343】

式 I ** の化合物を医薬組成物として任意の従来の経路により、特に経腸的に、例えば経口的に、例えば錠剤もしくはカプセルの形態で、または非経口的に、例えば注射用溶液もしくは懸濁液の形態で、局所的に、例えばローション、ゲル、軟膏もしくはクリームの形態で、または鼻用もしくは坐剤形態で投与することができる。遊離の形態または薬学的に許容される塩の形態の本発明の化合物を含んでなり、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤に随伴される医薬組成物を、混合、顆粒化またはコーティング方法により従来の様式で製造することができる。例えば経口組成物は活性成分を a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン; b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール; 錠剤用にはまた c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン; 所望により d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または飽和剤; ならびに/または e) 吸収剤、着色剤、着香剤

10

20

30

40

50

および甘味剤と一緒に含んでなる錠剤またはゼラチンカプセルでよい。注射用組成物は水性等張溶液または懸濁液でよく、そして坐剤は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から調製することができる。組成物は滅菌されてよく、そして／または保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩および／またはバッファーを含有できる。加えて、これはその他の治療上価値のある物質を含有することもできる。経皮適用に適切な処方是有効量の本発明の化合物を担体と共に含む。担体は宿主の皮膚の通過を補助するための薬理的に許容される吸収性溶媒を含むことができる。例えば経皮装置は裏打ち部分、場合によっては担体を伴って化合物を含有する貯蔵部、場合によっては制御されたおよび予め決定された速度で長期間にわたって宿主の皮膚に化合物を分配するための速度制御バリア、ならびに皮膚に装置を固定するための手段を含んでなる包帯の形態である。マトリックス経皮処方を用いることもできる。例えば皮膚および眼への、局所適用のための適切な処方は好ましくは当分野において周知である。水溶液、軟膏、クリームまたはゲルである。このようなものは可溶化剤、安定剤、張度増強剤、バッファーおよび保存剤を含有することができる。

10

【0344】

式 I ** の化合物を治療上有効量で1つまたはそれより多い治療剤と組み合わせて（医薬用の組み合わせ）投与することができる。例えばシクロスポリン、ラパマイシン、もしくはアスコマイシン、またはその免疫抑制類似体、例えばシクロスポリン A (CsA)、シクロスポリン G、FK-506、ラパマイシン、または匹敵する化合物、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、ブレキナール、レフルノミド、ミゾリビン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、15-デオキシシスパガリン、免疫抑制抗体、特に白血球受容体のモノクローナル抗体、例えば MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD45、CD58 もしくはそのリカンド、または CTLA41g のようなその他の免疫調整化合物との組み合わせで用いる場合、例えばその他の免疫調整または抗炎症性物質との相乗効果を生じることができる。本発明の化合物をその他の治療と組み合わせて投与する場合、同時投与する化合物の用量はもちろん用いる併用薬の型、用いる具体的な薬物、処置される症状等に依存して異なる。

20

【0345】

本発明はまた医薬用の組み合わせ、例えば a) 遊離の形態または薬学的に許容される塩形態の本明細書に開示する式 I ** の化合物である第1の薬剤、および b) 少なくとも1つの併用薬剤を含んでなるキットをも提供する。キットはその投与のための指示書を含んでなることができる。

30

【0346】

本明細書にて利用する「同時投与」または「組み合わせ投与」等なる用語は単一の患者に対して選択された治療薬の投与を包含することを意味し、そして薬剤が同一の投与経路により、または同時に投与される必要はない処置計画を含むことを意図する。

【0347】

本明細書で用いる「医薬用の組み合わせ」なる用語は1つ以上の活性成分の混合または組み合わせの結果である生成物を意味し、そして活性成分の固定されたまたは固定されていない組み合わせの双方を含む。「固定された組み合わせ」なる用語は活性成分、例えば式 I ** の化合物および併用薬剤を双方共に単一のものすなわち投与量の形態で患者に同時に投与することを意味する。「固定されていない組み合わせ」なる用語は活性成分、例えば式 I ** の化合物および併用薬剤を別個のものとして、具体的な時間制限なしに同時に、一斉に、または逐次的にのいずれかで投与され、ここにかかる投与により患者の体内で2つの化合物の治療上の有効レベルが提供されることを意味する。後者はまたカクテル治療、例えば3つまたはそれより多い活性成分の投与にも適用される。

40

【0348】

本発明はまた式 I ** の化合物の調製の方法をも含む。本明細書に記載する反応では、反応性の官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基を保護す

50

る必要があり得て、これらは最終生成物において反応における望ましくない関与を回避するために望ましい。従来の保護基を標準的な実施方法に従って用いることができ、例えば T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons (1991) 参照。

式 I * * の化合物の合成の詳細な例を後記の実施例において見出すことができる。実施例は式 I * * の化合物の固相合成を含む

【0349】

式 (I) の化合物 (または例示の式) を単独でもしくは1つまたはそれより多いその他の治療薬と組み合わせて投与することができ、可能な組み合わせ治療は、固定された組み合わせの形態か、または交互であるかもしくは互いに別個に与えられる本発明の化合物および1つもしくはそれより多い治療薬の投与、または固定された組み合わせおよび1つまたはそれより多いその他の治療薬の組み合わせ投与の形態を取る。式 (I) の化合物 (または例示の式) をその上にまたは加えて、特に白血病治療のような腫瘍治療のために化学療法、放射線治療、免疫治療、外科的介入またはこれらの組み合わせと組み合わせて投与することができる。前記したとおり、その他の治療計画の局面で長期治療は補助治療と同等に可能である。その他の可能な処置は腫瘍退行の後の患者の状態を維持するための治療、またはさらには例えば危険性のある患者における化学的予防治療である。

【0350】

可能な組み合わせのための治療薬は特に1つまたはそれより多い細胞増殖抑制性または細胞毒性化合物、例えば化学療法剤またはインダルビシン、シタラビン、インターフェロン、ヒドロキシウレア、ビスルファン、もしくはポリアミン生合成の阻害剤、タンパク質キナーゼ、特にタンパク質キナーゼCのようなセリン/スレオニンタンパク質キナーゼの、もしくは上皮細胞成長因子受容体チロシンキナーゼのようなチロシンタンパク質キナーゼの阻害剤、サイトカイン、TGF- β もしくはIFN- β のような負の成長調節剤、アロマターゼ阻害剤、古典的細胞増殖抑制剤、およびSH2ドメインとリン酸化されたタンパク質との相互作用の阻害剤含んでなる群から選択されるいくつかである。組み合わせ薬剤の具体的な例は (N- {5- [4- (4-メチル-ピペラジノ-メチル) -ベンゾイルアミド] -2-メチルフェニル} -4- (3-ピリジル) -2-ピリミジン-アミン (Glivec (登録商標) /Gleevec (登録商標)) である。

【0351】

本発明による化合物はヒトの (予防的および好ましくは治療的) 管理用のみならず、その他の温血動物、例えば商業的に有用な動物、例えばマウス、ウサギもしくはラットのようなげっ歯類、またはモルモットの処置用でもある。かかる化合物を前記で記載した試験系における参照標準として用いてその他の化合物との比較を可能にすることもできる。

一般に、本発明はインビトロまたはインビボのいずれかでのチロシンキナーゼ活性の阻害のための式 (I) の化合物 (または例示の式) またはそのN-オキシドの使用にも関する。

【0352】

式 (I) の好ましい化合物 (または例示の式) およびそのN-オキシドの基で、本明細書前記で言及される一般的な定義からの置換基の定義を合理的に用いて、より一般的な定義を、例えばより具体的な定義と、または特に好ましいとして特徴付けられている定義と置き換えることができる。

特に本発明は、タンパク質キナーゼ活性の阻害に応答する疾患の処置のための医薬用組成物の調製のための式 (I) の化合物 (または例示の式) またはそのN-オキシドもしくは可能な互変異性体、またはかかる化合物の薬学的に許容される塩の使用に関し、ここで疾患は新生物疾患である。

【0353】

さらに特に、本発明はその変異体形態を含むAb1、Ab1-Bcrの阻害、およびVEGF-R2チロシンキナーゼ活性に応答する白血病の処置のための医薬組成物の調製のための式 (I) の化合物 (または例示の式) またはそのN-オキシドもしくは可能な互変

10

20

30

40

50

異性体；またはかかる化合物の薬学的に許容される塩の使用に関する。

特に活性な生成物は実施例において指名された化合物およびその塩、エステル、N-オキシドまたはプロドラッグである。

【0354】

加えて、本発明は式(I)の化合物(または例示の式)またはそのN-オキシドもしくは薬学的に許容される塩(ここでラジカルおよび記号は前記で定義した意味を有する)を該疾患に対して有効な量でかかる処置を必要とする温血動物に投与することを含んでなるタンパク質キナーゼ活性の阻害に応答する疾患の処置のための方法を提供する。

【0355】

本発明の化合物を、本発明の新しい化合物に関してこれまでには適用されていないが、それ自体公知である方法により調製することができ、ここで塩形成基が存在し、そして塩形態での反応が可能であれば、化合物および中間物質はまた必要により保護された形態および／または塩の形態の官能基を伴って存在し得る；

式(I)の化合物(または例示の式)の保護誘導体における任意の保護基は除去される；

そしてそのように所望する場合、得られた式(I)の化合物(または例示の式)を式(I)の化合物(または例示の式)もしくはそのN-オキシドの別の化合物に変換し、遊離の式(I)の化合物(または例示の式)を塩に変換し、式(I)の化合物(または例示の式)の得られた塩を遊離の化合物もしくは別の塩に変換し、そして／または式(I)の異性体化合物(または例示の式)の混合物を個々の異性体に分離する。

【0356】

適当な不活性有機溶媒(例えばアセトニトリル、エタノール、水性ジオキサン等)中0から80℃で還元剤(例えばイオウ、二酸化イオウ、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化物等)と処理することにより本発明の化合物のN-オキシドから非酸化形態の本発明の化合物を調製することができる。

【0357】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体を当業者に公知の方法により調製することができる(例えばさらに詳細にはSaulnier et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 4巻1985頁(1994)参照)。例えば本発明の非誘導体化合物を適当なカルバミル化剤(例えば1,1-アシルオキシアルキルカルバノクロリダート、パラ-ニトロフェニルカルボナート等)と反応させることにより適切なプロドラッグを調製することができる。

【0358】

本発明の化合物の保護された誘導体を当業者に公知の手段により作ることができる。保護基の創成およびその除去に適用できる技術の詳細な記載をT. W. Greene, 「Protecting Groups in Organic Chemistry」第3版、John Wiley and Sons, Inc. (1999)に見出すことができる。

本発明の過程で本発明の化合物を溶媒和物(例えば水和物)として都合良く調製または形成することができる。ジオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールのような有機溶媒を用いて水性／有機溶媒混合物から再結晶することにより本発明の化合物の水和物を都合良く調製することができる。

【0359】

化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させてジアステレオ異性体化合物の対を形成し、ジアステレオマーを分離し、そして光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより本発明の化合物をその個々の立体異性体として調製することができる。本発明の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を用いてエナンチオマーの分割を実施できるが、解離可能な複合体(例えば結晶性ジアステレオマー塩)が好ましい。ジアステレオマーは異なる物理学的特性(例えば融点、沸点、溶解性、反応性等)を有し、そしてこれらの相違点を利用することにより容易に分離することができる。ジアステレオマーを

クロマトグラフィーにより、または好ましくは溶解性の差に基づく分離／分割技術により分離することができる。次いでラセミ化を招かない任意の実用的な手段により光学的に純粋なエナンチオマーを分割剤と一緒に回収する。化合物の立体異性体のそのラセミ混合物からの分割に適用できる技術のさらに詳細な記載はJean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc. (1981)に見出すことができる。

【0360】

出発材料の生成を特記しない場合、化合物は公知であるか、または当分野において公知の方法に類似して、もしくは本明細書後記の実施例に開示するとおり調製することができる。

10

前記の形質転換は本発明の化合物の調製のための方法の代表例に過ぎず、そしてその他の周知の方法を同様に用いることができることは当業者には理解されよう。

【0361】

保護基

1個またはそれより多いその他の官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプトが、その反応に参加すべきでないために、式(I)の化合物(または例示の式)において保護されているか、または保護されている必要がある場合、これらは通常アミド、特にペプチド化合物、ならびにまたセファロスポリンおよびペニシリン、および核酸誘導体および糖の合成において用いられるような基である。

【0362】

20

保護基は既に前駆体に存在することができ、そして関係する官能基を、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解、および類似の反応のような望ましくない二次反応に対して保護すべきである。保護基は容易に、すなわち望まれない二次反応を伴わず、典型的には加溶媒分解、還元、光分解により、または、また酵素活性により、例えば生理学的条件に類似した条件下で除去され、そして最終生成物には存在しないというのが保護基の特徴である。当業者はどの保護基が本明細書前記および後記で言及される反応に適当であるかを知っているか、または容易に確立することができる。

【0363】

かかる保護基によるかかる官能基の保護、保護基自体、およびその除去反応は、例えば本明細書前記で引用したペプチド合成に関する標準的な参考書において、ならびに J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York (1973), 「Methoden der organischen Chemie」 (Methods of organic chemistry), Houben-Weyl, 第4版、15/I巻、Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)、およびT. W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley, New Yorkのような保護基に関する特別な書籍において例に関して記載されている。

30

【0364】

医薬製剤、方法および使用

本発明はまた式(I)の化合物(または例示の式)またはそのN-オキシドを活性成分として含んでなり、そして特に前記した疾患の処置において用いることができる医薬組成物にも関する。

40

本発明の薬理学的に許容される化合物を用いて、例えば活性成分として薬学的に有効な量の式(I)の化合物(または例示の式)または薬学的に許容されるその塩を、有意な量の1つまたはそれより多い無機または有機、固体または液体の薬学的に許容される担体と一緒にまたは混合して含んでなる医薬組成物を調製することができる。

【0365】

本発明はまた、チロシンタンパク質キナーゼ活性の阻害に応答する疾患、特に式(I)の化合物(または例示の式)の使用に関して好ましいとして前記で言及された疾患の1つの処置、または本発明の広義の態様では、防御(＝予防)のために、温血動物、特にヒトに(または温血動物、特にヒトから誘導される細胞または細胞系、例えばリンパ球に)投与するの適当である、該阻害に有効な量である式(I)の新規化合物(または例示の式)

50

または薬学的に許容されるその塩を少なくとも1つの薬学的に許容される担体と一緒に含んでなる医薬組成物にも関する。

【0366】

温血動物、特にヒトへの鼻、口腔、直腸、または特に経口投与のような経腸投与のための、および静脈内、筋肉内、皮下投与のような非経口投与のための組成物は特に好ましい。組成物は活性成分を単独で、または好ましくは薬学的に許容される担体と一緒に含んでなる。活性成分の用量は処置される疾患ならびに種、その年齢、体重、および個々の症状、個々の薬物動態データ、および投与様式に依存する。

【0367】

本発明は特に式(I)の化合物(または例示の式)、その互変異性体、N-オキシドもしくは薬学的に許容される塩、または水和物もしくは溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物に関する。

10

本発明はまたヒトまたは動物体の予防的または特に治療的管理のための方法において使用するための医薬組成物、その(特に腫瘍の処置のための組成物の形態の)調製のための方法、および腫瘍疾患、特に本明細書前記で言及されるものを処置する方法に関する。

【0368】

本発明はまた活性要素(活性成分)として式(I)の化合物(または例示の式)またはそのN-オキシドを含んでなる医薬製剤の調製のための方法および式(I)の化合物(または例示の式)またはそのN-オキシドの使用にも関する。

【0369】

20

医薬組成物はおよそ1%からおよそ95%の活性成分を含んでなり、単回用量投与形態は好ましい実施態様ではおよそ20%からおよそ90%の活性成分を含んでなり、そして単回用量型のものではない形態は好ましい実施態様ではおよそ5%からおよそ20%の活性成分を含んでなる。単位用量形態は、例えばコーティングおよび非コーティング錠剤、アンプル、バイアル、坐剤またはカプセルである。さらなる投与形態は例えば軟膏、クリーム、ペースト、泡状、チンキ剤、スプレー等である。例は約0.05 gから約1.0 gの活性成分を含有するカプセルである。

【0370】

本発明の医薬組成物をそれ自体公知の様式で、例えば従来の混合、顆粒化、コーティング、溶解または凍結乾燥方法により調製する。

30

活性成分の溶液の使用が好ましく、そしてまた懸濁液または分散液、特に等張水溶液、分散液または懸濁液が好ましく、例えば活性成分を単独でまたは担体と一緒に含んでなる凍結乾燥組成物の場合、使用前にこれを用意することができる。医薬組成物は滅菌されてよく、そして/または賦形剤、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤および/もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩および/もしくはバッファーを含んでなることができ、そしてそれ自体公知の様式で、例えば従来の溶解および凍結乾燥方法により調製される。該溶液または懸濁液はカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンのような増粘剤または可溶化剤を含んでなることができる。

【0371】

40

油中懸濁液は通例注射目的のために油要素として植物性、合成または半合成油を含んでなる。特に液体脂肪酸エステルとして言及できるようなものは、所望により抗酸化剤、例えばビタミンE、 β -カロテンまたは3,5-ジ-tert-butyl-4-ヒドロキシトルエンの添加を伴って、酸要素として8から22個、特に12から22個の炭素原子を有する長鎖脂肪酸、例えばラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸または対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、ブラシジン酸またはリノール酸を含有するものである。これらの脂肪酸エステルのアルコール要素は最大6個の炭素原子を有し、そしてモノーまたはポリーヒドロキシ、例えばモノー、ジ-またはトリ-ヒドロキシ、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールもしくはペン

50

タノールまたはその異性体であるが、特にグリコールおよびグリセロールである。したがって下記の脂肪酸エステルが言及されるべきである：オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミ酸イソプロピル、「Labrafil M 2375」（ポリオキシエチレングリセロールトリオレート、Gattefosse, Paris）、「Miglyol 812」（C₈からC₁₂の鎖長を有する飽和脂肪酸のトリグリセリド、Huels AG, Germany）であるが、特に、綿実油、扁桃油、オリーブ油、ヒマシ油、大豆油およびさらに特に落花生油のような植物油である。

【0372】

注射用組成物は無菌条件下で通例の様式で調製される；同じことが組成物のアンプルまたはバイアルへの導入および容器の密閉にも適用される。

10

活性成分を固体担体と組み合わせ、所望により得られた混合物を顆粒化し、そして所望または必要により、適切な賦形剤を添加した後、混合物を錠剤、糖衣錠コアまたはカプセルに加工することにより経口投与用の医薬組成物を得ることができる。一定量の活性成分の拡散または放出を可能にするプラスチック担体にそれを組み込むことも可能である。

【0373】

適当な担体は特に例えば糖、ラクトース、ショ糖、マンニトールもしくはソルビトール、セルロース製剤および／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウムのような充填剤、ならびに例えばトウモロコシ、コムギ、コメもしくはジャガイモデンプンを用いるデンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドンのような結合剤、ならびに／または所望により、前記で言及したデンプン、および／もしくはカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムのようなその塩でのような崩壊剤ある。賦形剤は特に流動性調節剤および滑沢剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムのようなその塩、および／またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは適当な、場合によっては腸溶性のコーティングが施され、とりわけアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／もしくは二酸化チタンを含んでなつてよい濃縮糖溶液、または適当な有機溶媒中のコーティング溶液、または腸溶コーティングの調製用に、フタル酸エチルセルロースもしくはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような適当なセルロース製剤の溶液が用いられる。カプセルはゼラチン製の乾燥充填カプセルならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤から作られた密閉軟カプセルである。乾燥充填カプセルは顆粒の形態の活性成分を、例えばラクトースのような充填剤、デンプンのような結合剤、および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような流動促進剤と共に、所望により安定剤を伴って含んでなることができる。軟カプセルでは、活性成分を脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールのような適当な油状賦形剤に溶解または懸濁するのが好ましく、安定剤および／または抗菌剤を加えることも可能である。識別目的で、または活性成分の異なる用量を示すために染料もしくは色素を錠剤または糖衣錠コーティングまたはカプセルケースに加えることができる。

20

30

【0374】

40

とりわけアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／もしくは二酸化チタンを含んでなつてよい濃縮糖溶液、または適当な有機溶媒もしくは溶媒混合物中のコーティング溶液、または腸溶コーティングの調製用に適当なセルロース製剤の溶液を用いることにより、錠剤コアに適当な、場合によっては腸溶性のコーティングが施すことができる。

【0375】

経口投与用の医薬組成物はまたゼラチンから成る硬カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤から成る密閉軟カプセルをも含む。硬カプセルは顆粒の形態の活性成分を例えば充填剤、結合剤および／または流動促進剤、ならびに場合によっては安定剤と混合して含有することができる。軟カプセルでは、活性成分を適当な液体賦形剤に溶解または懸濁する

50

のが好ましく、それに安定剤および界面活性剤を加えることもできる。

直腸投与に適当な医薬組成物は、例えば活性成分および坐剤用基剤との組み合わせから成る坐剤である。

【0376】

非経口投与用には、水溶性形態、例えば水溶性塩の活性成分の水溶液、または増粘物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび／もしくはデキストランを含有する水性注射用懸濁液、ならびに所望により安定剤が特に適当である。活性成分を、場合によっては賦形剤と一緒に凍結乾燥物の形態にもでき、そして適当な溶媒の添加により非経口投与の前に溶液にすることができる。

例えば非経口投与に用いられるような溶液を注入溶液として用いることもできる。

10

【0377】

本発明は同様に本明細書前記で言及された病理学的症状の1つ、特にチロシンキナーゼの阻害に応答する疾患、特に対応する新生物疾患の処置のための過程または方法に関する。式(I)の化合物(または例示の式)またはそのN-オキシドをそのように、または特に医薬組成物の形態で、予防用または治療用に、好ましくは該疾患に対して有効な量でかかる処置を必要としている温血動物、例えばヒトに投与することができる。約70kgの体重を有している個体の場合、投与される1日用量は本発明の化合物およそ0.05gからおよそ5g、好ましくはおよそ0.25gからおよそ1.5gである。

【0378】

本発明はまた、温血動物、例えばヒトに1つまたはそれより多い細胞増殖抑制性または細胞毒性化合物、例えばGlivec(登録商標)を本発明の化合物と組み合わせて同時にでも、別個の時間にでも、投与することを含んでなるタンパク質キナーゼ依存性疾患を処置する方法をも提供する。「同時」なる用語は立て続けに、すなわち互いに即座にを意味すると考えられる。

20

【0379】

本発明は特に前記で言及された1つまたはそれより多い疾患、好ましくはタンパク質キナーゼの阻害に応答する疾患、特に新生物疾患、さらに特にAblチロシンキナーゼの阻害に応答する白血病の治療的そしてまた予防的管理のための、式(I)の化合物(または例示の式)もしくはそのN-オキシド、またはその薬学的に許容される塩、特に好ましいとされる式(I)の化合物(または例示の式)またはその薬学的に許容される塩の、そのままで、または少なくとも1つの薬学的に許容される担体を伴う医薬製剤の形態での使用に関する。

30

【0380】

各々の場合に用いられる好ましい用量、組成物、および医薬製剤(医薬品)の調製は前記で記載している。

式(I)の化合物(または例示の式)をその他の抗増殖剤と組み合わせて有利に用いることもできる。かかる抗増殖剤には、限定するものではないがアロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管作用薬、アルキル化剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、COX-2阻害剤、MMP阻害剤、mTOR阻害剤、抗新生物代謝拮抗剤、プラチン化合物、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物およびさらなる抗血管形成性化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ベンガミド、ビスホスホナート、抗増殖性抗体、ならびにテモゾロミド(TEMODAL(登録商標))が含まれる。

40

【0381】

本明細書で用いる「アロマターゼ阻害剤」なる用語はエストロゲン生成、すなわち基質アンドロステンジオンおよびテストステロンの各々エストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。用語には、限定するものではないがステロイド、特にエクセメスタンおよびフォルメスタンならびに、特に非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよび極めて特にレトロゾールが含まれる。エクセメスタンを例えば商標AROMASINの下で、例えば市販されているとおりの

50

形態で投与することができる。フォルメスタンを例えば商標LENTARONの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。ファドロゾールを例えば商標AFEMAの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。アナストロゾールを例えば商標ARIMIDEXの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。レトロゾールを例えば商標FEMARAまたは商標FEMARの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。アミノグルテチミドを例えば商標ORIMETENの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

【0382】

アロマターゼ阻害剤である抗新生物剤を含んでなる本発明の組み合わせはホルモン受容体陽性乳房腫瘍の処置にとりわけ有用である。

10

本明細書で用いる「抗エストロゲン」なる用語はエストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果を拮抗する化合物に関する。用語には、限定するものではないがタモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンが含まれる。タモキシフェンを例えば商標NOLVADEXの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。塩酸ラロキシフェンを例えば商標EVISTAの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。フルベストラントを米国特許第4659516号で開示されるとおりに処方することができるか、または例えば商標FASLODEXの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

【0383】

本明細書で用いる「トポイソメラーゼI阻害剤」なる用語には、限定するものではないがトポテカン、イリノテカン、9-ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン結合PNU-166148（第WO99/17804号における化合物A1）が含まれる。イリノテカンを例えば商標CAMPTOSARの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。トポテカンを例えば商標HYCANTINの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

20

【0384】

本明細書で用いる「トポイソメラーゼII阻害剤」なる用語には、限定するものではないがアントラサイクリン系ドキソルビシン（リポソーム製剤、例えばCAELYX（商標）を含む）、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン、アントラキノ系ミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシン系エトポシドおよびテニポシドが含まれる。エトポシドを例えば商標ETOPOPHOSの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。テニポシドを例えば商標VM26-BRISTOLの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。ドキソルビシンを例えば商標ADRIBLASTINの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。エピルビシンを例えば商標FARMORUBICINの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。イダルビシンを例えば商標ZAVEDOSの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。ミトキサントロンを例えば商標NOVANTRONの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

30

【0385】

「微小管作用薬」なる用語は微小管安定化および微小管脱安定化剤に関し、限定するものではないがタクサン、パクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、特に硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、特に硫酸ビンクリスチン、およびビノレルビン、ディスコデルモリドならびにエポチロンBおよびDのようなエポチロン系が含まれる。ドセタキセルを例えば商標TAXOTEREの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。硫酸ビンブラスチンを例えば商標VINBLASTIN R.P.の下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。硫酸ビンクリスチンを例えば商標FARMISTINの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

40

【0386】

本明細書で用いる「アルキル化剤」なる用語には、限定するものではないがシクロホス

50

ファミド、イフォスファミドおよびメルファランが含まれる。シクロホスファミドを例えば商標CYCLOSTINの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。イフォスファミドを例えば商標HOLOXANの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」なる用語はヒストンデアセチラーゼを阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物に関する。

「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」なる用語はファルネシルトランスフェラーゼを阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物に関する。

【0387】

「COX-2阻害剤」なる用語は、セレコキシブ (Celebrex (登録商標))、ロフェコキシブ (Vioxx (登録商標)) およびルミラコキシブ (COX189) のような、シクロオキシゲナーゼ2型酵素 (COX-2) を阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物に関する。

10

「MMP阻害剤」なる用語はマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) を阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物に関する。

「mTOR阻害剤」なる用語は、シロリムス (Rapamune (登録商標))、エベロリムス (Certican (商標))、CCI-779およびABT578のようなラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) を阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物に関する。

【0388】

「抗新生物代謝拮抗剤」なる用語には、限定するものではないが5-フルオロウラシル、テガフル、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、リン酸フルダラビン、フルオロウリジン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、ヒドロキシウレア、メトトレキサート、エダトレキサートおよびかかる化合物の塩、ならびにさらにZD1694 (RALTITREXED (商標))、LY231514 (ALIMTA (商標))、LY264618 (LOMOTREXOL (商標)) およびOGT719が含まれる。

20

【0389】

本明細書で用いる「プラチン化合物」なる用語には、限定するものではないがカルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチンが含まれる。カルボプラチンを例えば商標CARBOPLATの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。オキサリプラチンを例えば商標ELOXATINの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

30

【0390】

本明細書で用いる「タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物およびさらなる抗血管形成性化合物」なる用語には、限定するものではないが、例えば血管内皮成長因子 (VEGF)、上皮細胞成長因子 (EGF)、c-Src、タンパク質キナーゼC、血小板由来成長因子 (PDGF)、Bcr-Abl、c-Kit、Flt-3、インスリン様成長因子I受容体 (IGF-IR) およびサイクリン依存性キナーゼ (CDK)、ならびにタンパク質キナーゼ活性を低下させる以外の別の作用のメカニズムを有する抗血管形成化合物が含まれる。

【0391】

40

VEGFの活性を低下させる化合物は特にVEGF受容体、特にVEGF受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物、およびVEGFに結合する化合物であり、そして特に第WO98/35958号、第WO00/09495号、第WO00/27820号、第WO00/59509号、第WO98/11223号、第WO00/27819号、第WO01/55114号、第WO01/58899号および欧州特許第0769947号に一般的小および具体的に開示されるこれらの化合物、タンパク質およびモノクローナル抗体; M. Prewett et al in Cancer Research 59: 5209-5218 (1999)、F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93巻14765-14770頁 (1996年12月)、Z. Zhu et al in Cancer Res. 58: 3209-3214 (1998) およびJ. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, 27(1): 14-21 (1999)

50

9) により記載されるもの；第WO 00 / 3 7 5 0 2号および第WO 9 4 / 1 0 2 0 2号にて；M. S. O'Reilly et al, Cell 7 9 : 3 1 5 - 3 2 8 (1 9 9 4) により記載されるAngiostatin (商標) ； M. S. O'Reilly et al, Cell 8 8 : 2 7 7 - 2 8 5 (1 9 9 7) により記載されるEndostatin (商標) であり；

E G Fの活性を低下させる化合物は特にE G F受容体、特にE G F受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物、およびE G Fに結合する化合物であり、そして特に第WO 9 7 / 0 2 2 6 6号、欧州特許第0 5 6 4 4 0 9号、第WO 9 9 / 0 3 8 5 4号、欧州特許第0 5 2 0 7 2 2号、欧州特許第0 5 6 6 2 2 6号、欧州特許第0 7 8 7 7 2 2号、欧州特許第0 8 3 7 0 6 3号、第WO 9 8 / 1 0 7 6 7号、第WO 9 7 / 3 0 0 3 4号、第WO 9 7 / 4 9 6 8 8号、第WO 9 7 / 3 8 9 8 3号および特に第WO 9 6 / 3 3 9 8 0号に一般的小および具体的に開示されるこれらの化合物であり；

c - S r cの活性を低下させる化合物には、限定するものではないが下記で定義するとおりc - S r cタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する化合物、および第WO 9 7 / 0 7 1 3 1号および第WO 9 7 / 0 8 1 9 3号に開示されるもののようなS H 2相互作用阻害剤が含まれ；

c - S r cタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する化合物には、限定するものではないがピロロピリミジン系、特にピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン系、プリン系、ピラゾピリミジン系、特にピラゾ [3 , 4 - d] ピリミジン系、ピラゾピリミジン系、特にピラゾ [3 , 4 - d] ピリミジン系、およびピリドピリミジン系、特にピリド [2 , 3 - d] ピリミジン系の構造のクラスに属する化合物が含まれる。好ましくは用語は第WO 9 6 / 1 0 0 2 8号、第WO 9 7 / 2 8 1 6 1号、第WO 9 7 / 3 2 8 7 9号および第WO 9 7 / 4 9 7 0 6号に開示されるこれらの化合物に関し；

タンパク質キナーゼCの活性を低下させる化合物は特に欧州特許第0 2 9 6 1 1 0号に開示されるこれらのスタウロスポリン誘導体 (第WO 0 0 / 4 8 5 7 1号に記載される医薬製剤) であり、その化合物はタンパク質キナーゼC阻害剤であり；

タンパク質キナーゼ活性を低下させ、そして本発明の化合物と組み合わせて用いることができるさらなる具体的な化合物はイマチニブ (Gleevec (登録商標) / Glivec (登録商標))、PK C 4 1 2、Iressa (商標) (Z D 1 8 3 9)、P K I 1 6 6、P T K 7 8 7、Z D 6 4 7 4、G W 2 0 1 6、C H I R - 2 0 0 1 3 1、C E P - 7 0 5 5 / C E P - 5 2 1 4、C P - 5 4 7 6 3 2、K R N - 6 3 3およびS U 5 4 1 6であり；

タンパク質キナーゼ活性を低下させる以外の別の作用のメカニズムを有する抗血管形成化合物には、限定するものではないが例えばサリドマイド (THALOMID)、セレコキシブ (Celebrex) およびZ D 6 1 2 6が含まれる。

【0 3 9 2】

本明細書で用いる「ゴナドレリンアゴニスト」なる用語には、限定するものではないがアバレリクス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが含まれる。ゴセレリンは米国特許第4 1 0 0 2 7 4号に開示されており、そして例えば商標ZOLADEXの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与され得る。アバレリクスを例えば米国特許第5 8 4 3 9 0 1号に開示されるとおりに処方することができる。

【0 3 9 3】

本明細書で用いる「抗アンドロゲン」なる用語には、限定するものではないがビカルタミド (CASODEX (商標)) が含まれ、これを例えば米国特許第4 6 3 6 5 0 5号に開示されるとおりに処方することができる。

「ベンガミド系」なる用語は抗増殖性特性を有するベンガミド系およびその誘導体に関する。

【0 3 9 4】

本明細書で用いる「ビスホスホネート」なる用語には、限定するものではないがエトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が含まれる。「エトリドン酸」を例えば商標DIDRONELの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。「クロドロン酸」

10

20

30

40

50

を例えば商標BONFOSの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。「チルドロン酸」を例えば商標SKELIDの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。「パミドロン酸」を例えば商標AREDIAの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。「アレンドロン酸」を例えば商標FOSAMAXの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。「イバンドロン酸」を例えば商標BONDRANATの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。「リセドロン酸」を例えば商標ACTONELの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。「ゾレドロン酸」を例えば商標ZOMETAの下で、例えば市販されているとおりの形態で投与することができる。

【0395】

10

本明細書で用いる「抗増殖性抗体」なる用語には、限定するものではないがトラスツマブ（Herceptin（商標））、トラスツズマブ-D M 1、エルロチニブ（Tarceva（商標））、ペバシズマブ（Avastin（商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、P R O 6 4 5 5 3（抗-C D 4 0）および2 C 4抗体が含まれる。

【0396】

急性骨髄性白血病（A M L）の処置のために、式（I）の化合物（または例示の式）を標準的な白血病治療と組み合わせて、特にA M Lの処置に用いられる治療と組み合わせて用いることができる。特に、式（I）の化合物（または例示の式）を例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、A r a - C、V P - 1 6、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナムおよびP K C 4 1 2のような、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および／またはA M Lの処置に有用なその他の薬物と組み合わせて投与することができる。

20

【0397】

コード番号、一般名または商標により識別される活性薬剤の構造を標準的な概論「The Merck Index」の現行版から、またはデータベース、例えばPatents International（例えばIMS World Publications）から取ることができる。

式（I）の化合物（または例示の式）と組み合わせて用いることができる前記で言及された化合物を、前記で引用した文献におけるように、当分野において記載されるとおり調製および投与することができる。

【0398】

30

一般的な方法条件

本明細書に記載した全方法工程を公知の反応条件下で、好ましくは具体的に言及される条件下で、好ましくは用いる試薬に対して不活性であり、そしてこれらを溶解することができるような溶媒もしくは希釈剤の不在下または通常存在下で、触媒、縮合剤、もしくは中和剤、例えばイオン交換、典型的には陽イオン交換剤の不在下または存在下で、例えばH⁺形態で、反応の型および／または低温、常温もしくは高温の反応物質に依存して、例えば-100℃から約190℃まで、好ましくは約-80℃から約150℃までの範囲で、例えば約-80から-60℃までで、室温で、-20から40℃までで、または用いる溶媒の沸点で、大気圧下で、または密閉容器内で、適切な場合、加圧下で、および／または不活性雰囲気下で例えばアルゴンまたは窒素下で実施することができる。

40

この章で言及される変換に類似する反応を適切な中間物質のレベルで行うこともできることは強調すべきである。

【0399】

方法の詳細な記載

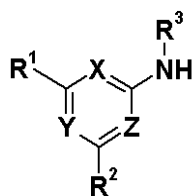
本発明のヘテロアリールアリールウレアを当分野において公知の方法に従って調製することができる。

【0400】

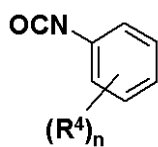
一般的な例の方法に従って、一般式（V I I I）のヘテロアリールアミンを一般式（I X）のイソシアン酸アリールと反応させることにより一般式（I）の構造を有する化合物を調製物することができる：

50

【化 4 6】



(VIII)



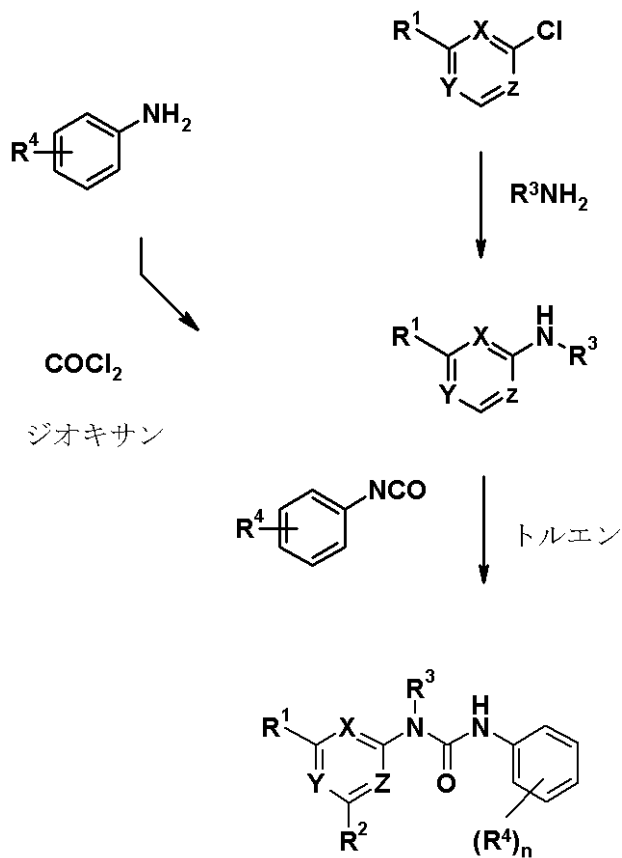
(IX)

【 0 4 0 1】

10

例えばトルエンのような非プロトン性溶媒中で反応を実施することができる。手順の例を下記に示す：

【化 4 7】



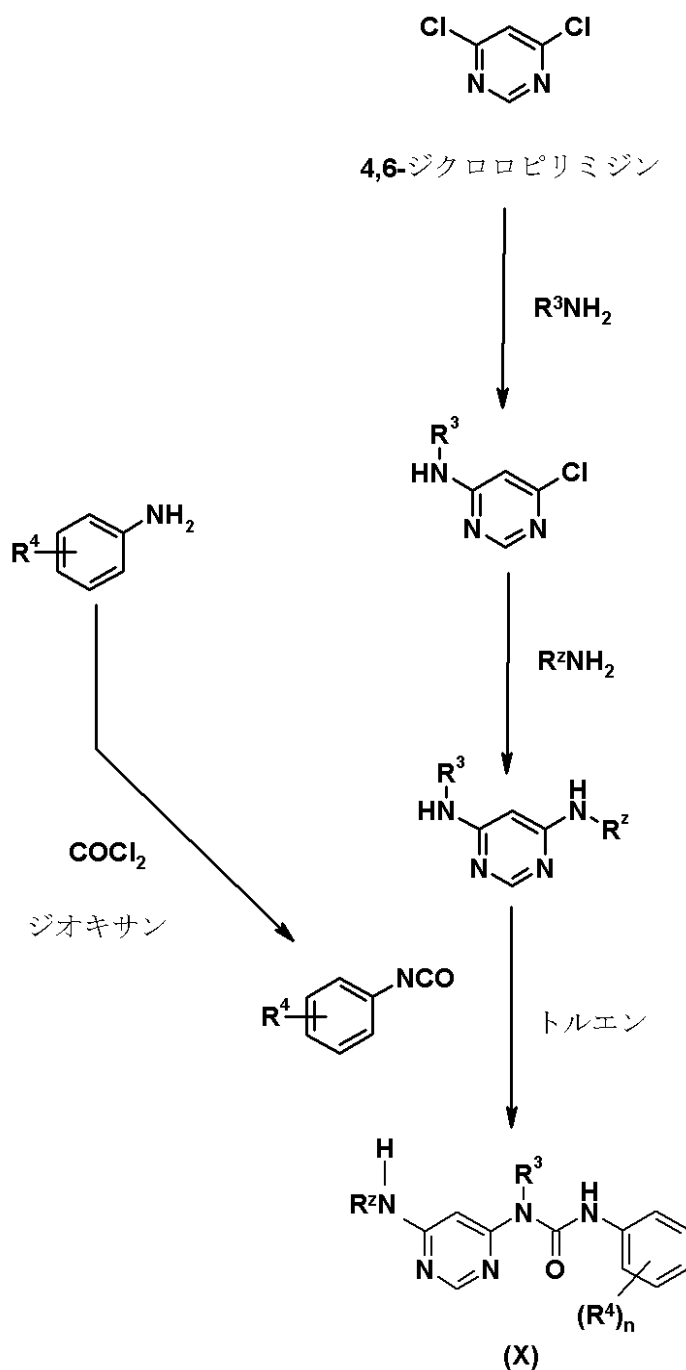
20

30

【 0 4 0 2】

好ましい実施態様は下記のとおりである：

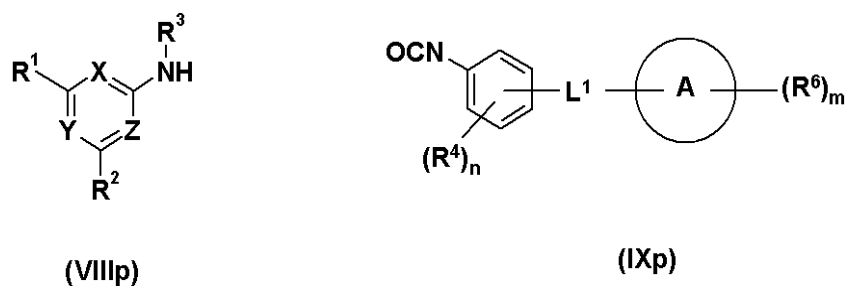
【化 4 8】



【0403】

一般的な例の方法に従って、一般式 (VIIIp) のヘテロアリールアミンを一般式 (IXp) のイソシアナ酸アリアルと反応させることにより一般式 (I*) の構造を有する化合物を調製することができる：

【化 4 9】



10

20

30

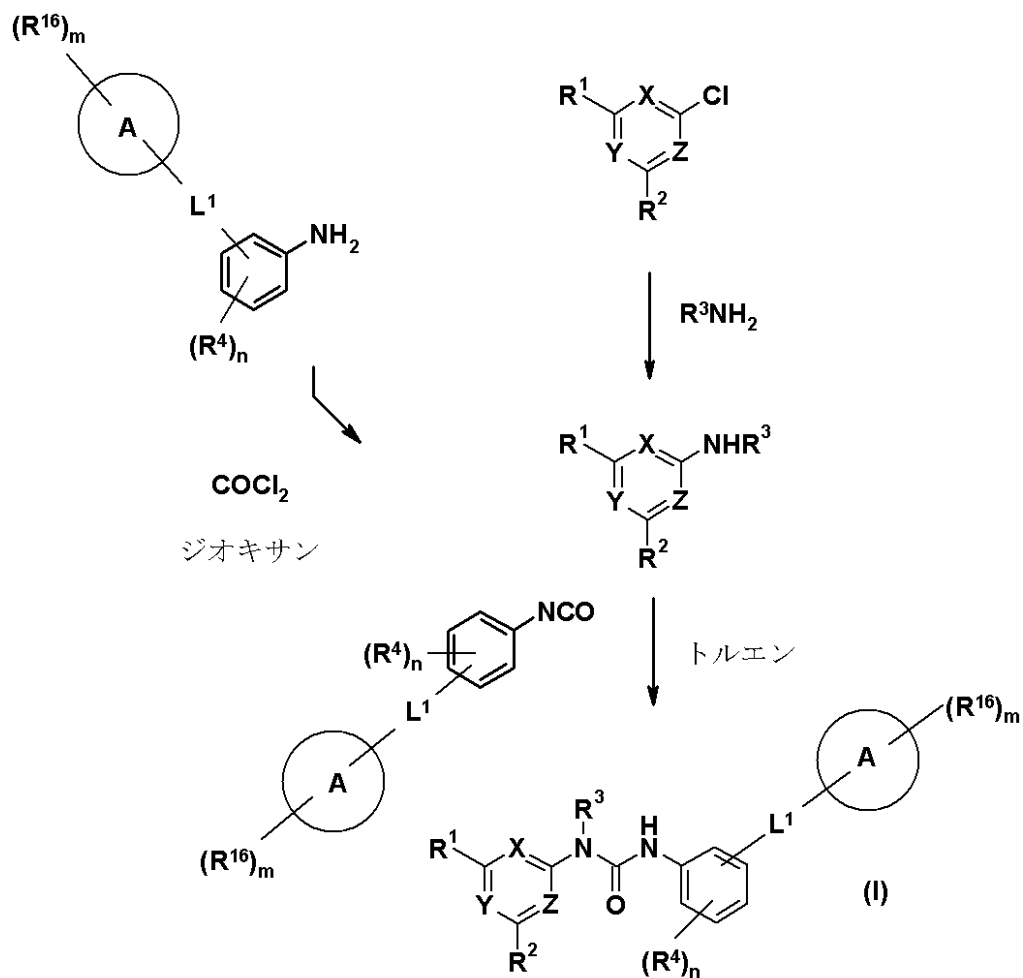
40

50

【0404】

反応を例えばトルエンのような非プロトン性溶媒中で反応を実施することができる。手順の例を下記に示す：

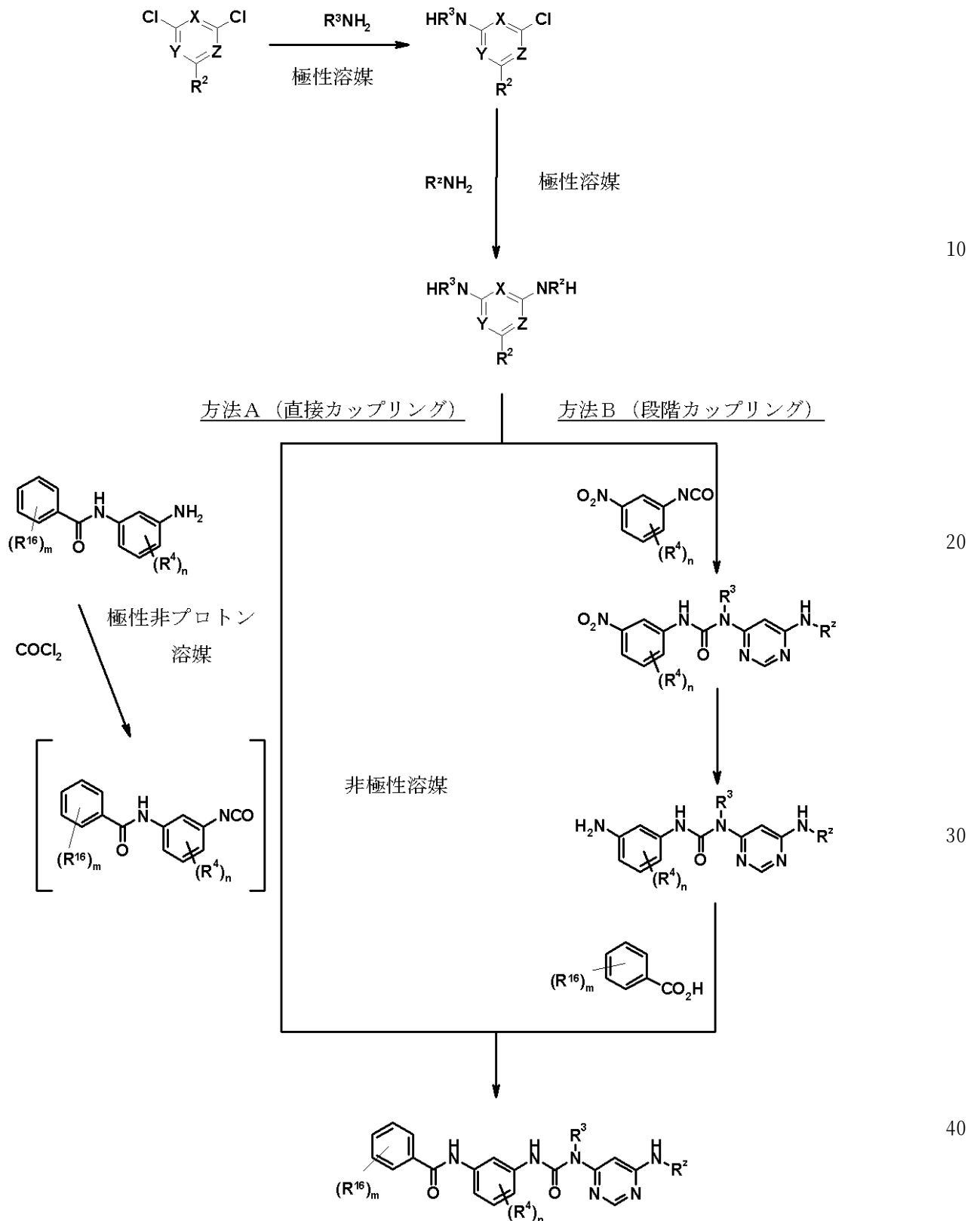
【化50】



【0405】

好ましい実施態様は下記のとおりである：

【化 5 1】



【0406】

さらなる方法工程

所望により実施されるさらなる方法工程では、反応に関わるべきではない出発化合物の官能基は非保護形態で存在し得るか、または例えば本明細書前記で「保護基」の下で言及された1つまたはそれより多い保護基により保護され得る。次いで保護基をそこに記載した方法の1つに従って全体的にまたは部分的に除去する。

【0407】

10

20

30

40

50

式 (I) の化合物 (または例示の式) と塩形成基との塩をそれ自体公知の様式で調製することができる。このように酸または適当な陰イオン交換試薬との処理により式 (I) の化合物 (または例示の式) の酸付加塩を得ることができる。

適当な塩基性試薬で、例えばアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩またはアルカリ金属水酸化物、典型的には炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムで塩を処理することにより通常遊離化合物に変換することができる。

【0408】

それ自体公知の様式で適当な分離方法により立体異性体混合物、例えばジアステレオマーの混合物をその対応する異性体に分離することができる。例えば分別結晶化、クロマトグラフィー、溶媒分布および類似の手順によりジアステレオマーの混合物をその個々のジアステレオマーに分離することができる。出発化合物のレベル、または式 (I) の化合物 (または例示の式) 自体のいずれかでこの分離を行うことができる。例えばエナンチオマー的に純粋なキラル酸での塩の形成により、またはクロマトグラフィーにより、例えば HPLC によりクロマトグラフィー基質をキラルリガンドと共に用いて、ジアステレオマー塩の形成を介してエナンチオマーを分離することができる。

【0409】

水素が存在する本発明の化合物を不活性溶媒中、好ましくは、特に分散形態の、貴金属触媒、例えば銅、または貴金属塩、例えば塩化銅 (I) または硫酸銅 (II) の存在下、例えばジアゾ低級アルキル化合物、特にジアゾメタンとの反応により、 R^3 または R_Z が低級アルキルである各々の化合物に変換することができる。また低級アルキルハロゲン化合物との、または低級アルカンを担持するその他の離脱基、例えば低級アルカンスルホン酸 (場合によってはフルオロのようなハロゲンにより置換されている)、芳香族スルホン酸、例えば非置換または置換ベンゼンスルホン酸のような強い有機スルホン酸によりエステル化された低級アルキルアルコールとの反応も可能であり、置換基は好ましくはメチルのような低級アルキル、ブromoのようなハロゲン、および／またはニトロから選択され、例えばメタンスルホン酸または p-トルエンスルホン酸によりエステル化される。アミドのアルキル化のための通常の下で、特に水溶液中および／または極性溶媒、典型的にはアルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールもしくはエチレングリコール、または両性非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンもしくはジメチルホルムアミドの存在下で、適用可能な場合、酸性または塩基性触媒の存在下、一般的には約 0 °C から対応する反応混合物の沸点まで、好ましくは 20 °C と還流温度の間で、必要により加圧下で、例えば密閉チューブ内で、ならびに／または不活性ガス、典型的には窒素またはアルゴン下でアルキル化を行う。

【0410】

出発化合物および過渡的物質の全てにおいて、これらが塩形成基を含有する場合、塩が存在し得る。塩は、それにより反応が妨害されなければ、かかる化合物の反応の間にも存在し得る。

全ての反応段階で、生じる異性体混合物をその個々の異性体、例えばジアステレオマーもしくはエナンチオマーに、または異性体の任意の混合物、例えばラセミ体もしくはジアステレオマー混合物に分離することができる。

【0411】

本発明はまた、過渡的物質として任意の段階で得られる化合物から出発し、そして欠落した工程を実施するか、または任意の段階で方法を中止するか、または反応条件下で出発材料を形成するか、または該出発材料を反応誘導体もしくは塩の形態で使用するか、または本発明による方法により得られる化合物を生成し、そして該化合物を原位置で加工する方法のこれらの形態にも関する。好ましい実施態様では、本明細書前記で好ましいとして、とりわけ特に好ましい、一次的に好ましい、および／または何よりも好ましいとして、記載した化合物に至るこれらの出発材料から出発する。

【0412】

好ましい実施態様では、式 (I) の化合物 (または例示の式) を実施例で定義する方法

10

20

30

40

50

および方法工程に従って、またはそれに類似して調製する。

その塩を含む式 (I) の化合物 (または例示の式) はまた水和物の形態でも得られるか、またはその結晶は例えば結晶に用いた溶媒を含むことができる。

【実施例】

【0413】

実施例

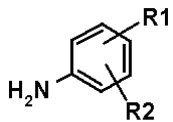
下記の実施例はその範囲を限定することなく本発明を説明するために提供される。

温度はセルシウス度で測定される。特記しない場合、反応を N_2 雰囲気下、室温で行う。

各物質により移動した距離の溶出液先端により移動した距離に対する比率を示す R_f 値 10
をシリカゲル薄層プレート (Merck, Darmstadt, Germany) で薄層クロマトグラフィーにより各々指名した溶媒系を用いて決定する。

【0414】

【化52】

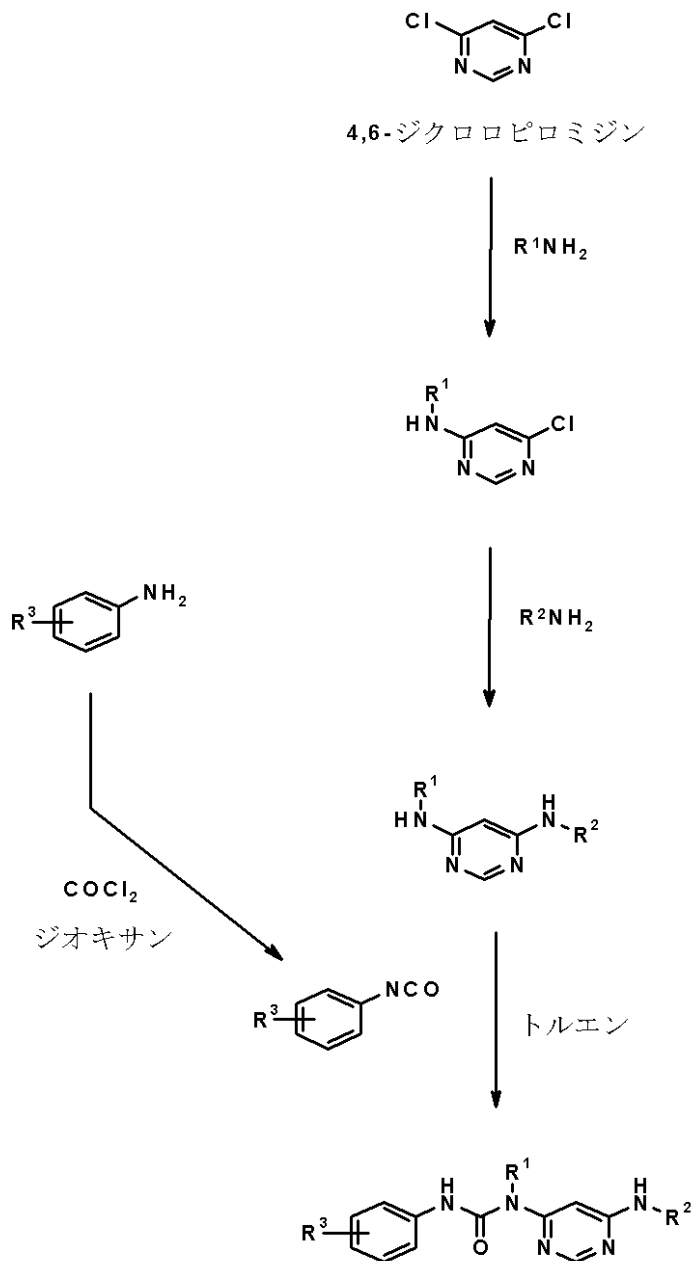


ほとんどの各アニリンは第WO03/099771号に記載されているか、またはそこに例示された誘導体に類似して調製され得る。他の全てはほかで記載されている。 20

【0415】

一般合成スキーム

【化 5 3】



10

20

30

【0416】

HPLC 条件

グラジエント A：CTC 分析用 HTS PAL オートサンプラー、515 ポンプ、および 210 nm で作動する 996 DAD 検出器を装備した Waters システムで行う。カラム：CC70/3 Nucleosil 100-3 C₁₈ (3 μm、70 × 3 mm、Macherey-Nagel、注文番号 721791.30)、温度：45 °C、流速：1.2 ml/分、溶出液：A：水 + 0.2 % H₃PO₄ (85 % (Merck 100552) + 2 % Me₄NOH (10 %、Merck 108123)、B：アセトニトリル + 20 % 水 + 0.1 % H₃PO₄ (85 %) + 1 % Me₄NOH (10 %)、グラジエント：6.6 分以内に 0 % B から 95 % B、次いで 4.4 分で 95 % B。

40

グラジエント B：直線グラジエント 20-100 % CH₃CN (0.1 % TFA) および H₂O (0.1 % TFA) 7 分 + 2 分 100 % CH₃CN (0.1 % TFA)；検出 215 nm、30 °C で流速 1 ml/分。カラム：Nucleosil 100-3 C₁₈ (125 × 4.0 mm)。

グラジエント C：カラム：(50 × 4.6 mm) 逆相材料 C₁₈-Nucleosil (Interchrom UP3 ODB-5 QS、Optisphere 3 μm ODB) で充填する。215 nm の U

50

V吸収により検出。保持時間 (t R) を分で示す。流速: 2 ml / 分。グラジエント: 20 % → 100 % b) 中 a) で 14 分 + 5 分 100 % a)。a): アセトニトリル + 0.1 % TFA; b): 水 + 0.1 % TFA。

グラジエント D: カラム: (50 × 4.6 mm) 逆相材料 C18-Nucleosil (Interchrom UP3 ODB-5 QS, Optisphere 3 μM ODB) で充填する。215 nm での UV 吸収により検出。保持時間 (t R) を分で示す。流速: 2 ml / 分。グラジエント: 15 % → 100 % b) 中 a) で 2.25 分 + 1.25 分 100 % a)。a): アセトニトリル + 0.1 % TFA; b): 水 + 0.1 % TFA。

グラジエント E: カラム: (50 × 4.6 mm) 逆相材料 C18-Nucleosil (Interchrom UP3 ODB-5 QS, Optisphere 3 μM ODB) で充填する。215 nm での UV 吸収により検出。保持時間 (t R) を分で示す。流速: 2 ml / 分。グラジエント: 5 % → 60 % b) 中 a) で 9 分 + 7 分 60 % a)。a): アセトニトリル + 0.1 % TFA; b): 水 + 0.1 % TFA。

グラジエント F: カラム: (125 × 4 mm) Nucleosil 100-5 C18 AB で充填。215 nm での UV 吸収により検出。保持時間 (t R) を分で示す。流速: 1.5 ml / 分。直線グラジエント: 5 % - 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) および H₂O (0.1 % TFA) で 5 分、次いで 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) で 1 分。

グラジエント G: カラム: (125 × 4 mm) Nucleosil 100-5 C18 AB で充填。215 nm での UV 吸収により検出。保持時間 (t R) を分で示す。流速: 1.5 ml / 分。直線グラジエント: 10 % - 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) および H₂O (0.1 % TFA) で 5 分、次いで 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) で 1 分。

グラジエント H: カラム: (125 × 4 mm) Nucleosil 100-5 C18 AB で充填。215 nm での UV 吸収により検出。保持時間 (t R) を分で示す。流速: 1.5 ml / 分。直線グラジエント: 30 % - 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) および H₂O (0.1 % TFA) で 5 分、次いで 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) で 1 分。

グラジエント I: カラム: (125 × 4 mm) Nucleosil 100-5 C18 AB で充填。215 nm での UV 吸収により検出。保持時間 (t R) を分で示す。流速: 2 ml / 分。直線グラジエント: 2 % - 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) および H₂O (0.1 % TFA) で 10 分、次いで 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) で 3 分。

グラジエント J: 直線グラジエント 20 - 100 % CH₃CN (0.1 % TFA) 5 分 + 1.5 分 100 % CH₃CN (0.1 % TFA); 215 nm で検出、流速 30 °C で 1 ml / 分。カラム: Nucleosil 100-3 C18 (70 × 4.0 mm)。

【0417】

略語

Ac =	アセチル
AcCN =	アセトニトリル
Anal.	元素分析 (示した原子に関して、計算値と測定値間の差 ≤ 0.4 %)
Brine =	飽和塩化ナトリウム水溶液
conc.	濃縮
d	日
DCM =	ジクロロメタン
DIP E	ジイソプロピルエーテル
DIP EA =	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA P	ジメチルアミノピリジン
DME U	1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO =	ジメチルスルホキシド
EE =	酢酸エチル
ESI-MS =	電子スプレーイオン化質量分析

10

20

30

40

50

E t h e r	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H =	エタノール	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E x .	実施例	
h	時間	
H A T U =	ヘキサフルオロリン酸O-（7-アゾベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム	
H P L C =	高速液体クロマトグラフィー	
H x =	ヘキサン	10
L	リットル	
M e	メチル	
M e O H =	メタノール	
m i n	分	
m . p . =	融点	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィー	
- Combi Flash 系 :	順相 S i O ₂	
- Gilson系 :	逆相 Nucleosil C 1 8 (H ₂ O / C H ₃ C N + T F A) 、一般に N a H C O ₃ で中和後遊離塩基として得られる生成物	
M S	質量スペクトル	20
N E t ₃	トリエチルアミン	
N M P =	N-メチル-ピロリジノン	
N M R =	核磁気共鳴分光法	
P d (P h C N) ₂ C l ₂ =	塩化ビス（ベンゾニトリル）パラジウム（I I）	
R f =	保持因子（T L C）	
R T =	室温	
s a t .	飽和	
T B M E =	t e r t -ブチルメチルエーテル	
T F A =	トリフルオロ酢酸	
T H F =	テトラヒドロフラン	30
T L C =	薄層クロマトグラフィー	
t R =	保持時間（H P L C）	
トリホスゲン	炭酸ビス（トリクロロメチル）	

【0418】

調製物調製物 1 : 2,6-ジクロロ-3-メトキシイソシアナート

ジオキサン（7.5 ml）中2,6-ジクロロ-3-メトキシアニリン（0.25 g、1.30ミリモル、1.0当量）の溶液にトルエン中20%ホスゲン溶液（0.69 ml、1.30ミリモル、1.0当量）を皮下注射器を介して加える。淡褐色反応混合物を窒素下で室温で一晩攪拌する。得られた透明な溶液をロータリーエバポレーターを用いて45℃の浴温で高真空下で蒸発させると褐色油状物が得られ、これを放置して固化させる：400 MHz ¹H-NMR（CDCl₃）δ：3.90（s, 3H, OMe）, 6.72（d, 1H, Ar-H4）, 7.27（d, 1H, Ar-H5）

【0419】

2,6-ジクロロ-3-メトキシアニリン

アセトン中塩酸2,4-ジクロロ-3-アミノフェノール（GLSynthesis, 7.70 g、35.9ミリモル、1.0当量）の溶液に粉末の85%水酸化カリウム（9.48 g、143.6ミリモル、4.0当量）を少量ずつ加える。次いで硫酸ジメチル（5.13 ml、53.9ミリモル、1.5当量）を内部温度が30℃を超えて上昇しないような速度で加える。室温で1時間攪拌した後、水（50 ml）を加え、そしてさらに1時間攪拌を続ける。

溶媒を蒸発させ、そして残留物を酢酸エチル（150 ml）と水（100 ml）の間で分配する。有機層を単離し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発させて黄色油状物が得られる。クーゲルロール蒸留により無色油状物として望ましい生成物が得られる：沸点150℃/0.3ミリバー、HPLC： t_R = 5.61分（純度：90%、グラジエントA）、400MHz ^1H -NMR（ CDCl_3 ） δ ：3.87（s, 3H, OMe）、4.49（br s, 2H, NH_2 ）、6.30（d, 1H, Ar-H4）、7.11（d, 1H, Ar-H5）

【0420】

調製物2：2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシアニリン

エタノール（400 ml）中N-（2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル）-アセトアミド（6.72 g、25.4ミリモル）の溶液に3M KOH（134 ml）を加える。次いで反応混合物を90時間還流する。冷却後、激しく振盪しながら水（270 ml）を滴加する。形成された沈殿物をろ過し、洗浄（1×EtOH/水1：1、50 ml、1×水、100 ml）し、そして50℃で一晩真空乾燥させる。標題化合物が無色の結晶として得られた：HPLC： t_R = 5.43分（純度：>99%、グラジエントA）、ESI-MS：221.9/223.9/225.8 [MH]⁺、400MHz ^1H -NMR（ CDCl_3 ） δ ：3.89（s, 6H, 2×OMe）、4.56（br s, 2H, NH_2 ）、6.03（s, 1H, Ar-H4）

【0421】

N-（2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル）-アセトアミド

塩化スルフル（26.9 ml、325ミリモル、1.93当量）をAcCN（500 ml）中N-（3,5-ジメトキシフェニル）-アセトアミド（32.9 g、169ミリモル）の冷（0℃）懸濁液に不活性雰囲気下に加える（7分間）。得られた帯黄色物を30分間攪拌し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（250 ml）を滴加することによりクエンチする。得られた沈殿物を真空ろ過により収集し、水（300 ml）で洗浄し、そして乾燥させて望ましい生成物20 gが得られる（バッチ1）。ろ液を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（300 ml）で希釈し、そしてEE（2×300 ml）で抽出する。有機相を水および塩類溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、ろ過し、そして濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EE/Hx、1：1→2：1）により精製して生成物8.8 gが提供される（バッチ2）。バッチ1および2を合わせ、そしてヘキサン中で攪拌する。ろ過により固体を収集し、ヘキサンで洗浄し、そして乾燥させて白色固体として標題化合物25.8 gが得られる。ESI-MS：264.0/266.0 [MH]⁺

【0422】

調製物3：N-（3-アミノ-4-メチルフェニル）-3-トリフルオロメチルベンズアミド

エタノール（180 ml）中N-（4-メチル-3-ニトロフェニル）-3-トリフルオロメチルベンズアミド（9.91 g、30.6ミリモル）および10%パラジウム炭素（990 mg）の懸濁液を大気圧下で室温で水素化する。2時間後、反応が完了し、触媒をCeliteを通する過により除去し、そしてろ液を蒸発乾固させる。粗製生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、続いて45℃で一晩真空乾燥させて、綿毛状の淡灰色針状物として標題化合物が得られる：HPLC： t_R = 5.38分（純度：>99%、グラジエントA）、ESI-MS：295.3 [MH]⁺

【0423】

N-（4-メチル-3-ニトロフェニル）-3-トリフルオロメチルベンズアミド

ジクロロメタン（100 ml）中4-メチル-3-ニトロアニリン（5 g、32.2ミリモル、1.0当量）およびトリエチルアミン（5.38 ml、38.6ミリモル、1.2当量）の溶液に塩化3-トリフルオロメチルベンゾイル（33.8ミリモル、1.05当量）の溶液を30分以内に加える。形成された懸濁液を室温で1時間攪拌する。次いで反応混合物をジクロロメタン（800 ml）で希釈し、そして水（100 ml）、2M Na

10

20

30

40

50

Na_2CO_3 水溶液 (100 ml)、2 M HCl (100 ml)、水 (100 ml) で抽出する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、約 100 ml の容量まで蒸発させ、そしてヘキサン (100 ml) で希釈する。沈殿物をろ過し、ヘキサン/ジクロロメタン 1:1 およびヘキサンで洗浄する。室温で一晩真空乾燥して淡黄色の微細な針状物が得られる: HPLC: $t_R = 6.72$ 分 (純度: > 99%、グラジエント A)、ESI-MS: 325.2 [MH]⁺

【0424】

調製物 4: 4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸

エタノール (40 ml) 中 4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチル (7.23 g、21.1 ミリモル、1.0 当量) の溶液に 1 M NaOH (30.6 ml、30.6 ミリモル、1.4 当量) を加える。室温で 2 時間攪拌した後、透明な淡黄色の溶液が得られる。混合物を 30 ml の容量まで蒸発させる。次いで 1 M HCl の添加により溶液を pH 7 に調整し、そして溶媒を取り除く。残留物をトルエン (70 ml) に 3 回取り、そして蒸発させる。粗製材料をエタノール/THF 1:9 (150 ml) に溶解し、ろ過し、蒸発させ、酢酸エチルで粉碎し、そして 60 °C で一晩真空乾燥してベージュ色の粉末が得られる: HPLC: $t_R = 3.61$ 分 (純度: > 99%、グラジエント A)、ESI-MS: 303.3 [MH]⁺

【0425】

4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチル

微細に粉末化した無水炭酸カリウム (10.4 g、75.2 ミリモル、1.3 当量) を含有するテトラヒドロフラン (225 ml) 中 N-メチルピペラジン (5.8 g、57.9 ミリモル、1.0 当量) の溶液にテトラヒドロフラン中 4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル (18.0 g、57.9 ミリモル、1.0 当量) の溶液を激しく機械的に攪拌しながら 20 分以内で加える。室温で 20 時間攪拌を続ける。得られた懸濁液をろ過し、そしてろ液を蒸発させて褐色の油状物が得られる。粗製生成物を中圧クロマトグラフィー (290 g シリカゲル、グラジエント: 30 分以内に TBME から EtOH/TBME 1:4、次いで 60 分間で 25% NH_3 / EtOH/TBME 1:19:80) により精製する。標題化合物を含有する分画をプールし、そして蒸発させて黄色油状物が得られる: HPLC: $t_R = 4.75$ 分 (純度: > 99%、グラジエント A)、ESI-MS: 331.4 [MH]⁺

【0426】

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチル

4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル (25.19 g、108.5 ミリモル、1.0 当量)、N-ブロモスクシンイミド (19.94 g、112.02 ミリモル、1.03 当量) および過酸化ベンゾイル (0.21 g、0.83 ミリモル、0.75 モル%) の混合物を加熱環流し、そして 100 W デイライトランプで 7 時間光をあてる。室温まで冷却した後、形成されたスクシンイミドをろ過する。ろ液を蒸発乾固させて黄色油状物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー (TBME/ヘキサン) により無色油状物が得られ、これを放置して固化する: HPLC: $t_R = 7.17$ 分 (純度: 97%、グラジエント A)、TLC: $R_f = 0.30$ (TBME/ヘキサン 1:9)

【0427】

4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

乾燥エタノール (245 ml) 中市販により入手可能な 4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸 (24.5 g、120 ミリモル) および濃硫酸 (6.5 ml) の溶液を 23 時間還流する。室温に達した後、溶媒を蒸発させ、そして NaHCO_3 飽和水溶液の添加により残留物を中和する。混合物を酢酸エチル (3 × 40 ml) で抽出する。有機抽出物を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発乾固させて淡黄色油状物が得られる: HPLC: $t_R = 7.15$ 分 (純度: > 96%、グラジエント A)、ESI-MS: 23

10

20

30

40

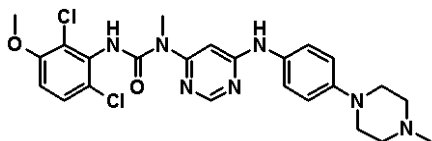
50

3.3 [MH]⁺

【0428】

実施例1：3-（2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル）-1-メチル-1-〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ〕-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化54】



【0429】

トルエン（2.5 ml）中2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニルイソシアナート（調製物1、52.3 mg、0.24ミリモル、1.2当量）の溶液にN-メチル-N'-〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニル〕-ピリミジン-4,6-ジアミン（59.7 mg、0.2ミリモル、1.0当量）を加える。得られた懸濁液をアルゴン下110℃で17時間攪拌する。冷却後、粗製生成物をろ過し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（35分以内に100%DCMからDCM中5%MeOHまで）により精製する。生成物を含有する分画をプールし、そして蒸発乾固させる。残留物をエーテル（2 ml）で粉砕し、そして均質な懸濁液が得られるまで超音波処理する。沈殿物をろ過し、そして60℃一晩真空乾燥させ、無色粉末として標題化合物が得られる：融点161.5-163℃、HPLC：t_R=5.07分（純度：>99%、グラジエントA）、ESI-MS：516.6/518.5/520.4 [MH]⁺

【0430】

N-メチル-N'-〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニル〕-ピリミジン-4,6-ジアミン

水（4 ml）および氷酢酸（16 ml）の混合物中（6-クロロピリミジン-4-イル）-メチルアミン（1.65 g、11.5ミリモル、1.1当量）および市販により入手可能な4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-アニリン（2.0 g、10.5ミリモル、1.0当量）の溶液を内部温度100℃まで16時間加熱する。冷却後溶媒を蒸発させる。

残留物をメタノール（50 ml）に取り、そして水中25%NH₃の添加によりアルカリ性にする。これにシリカゲル（11 g）を加え、そして溶媒を蒸発させる。シリカに吸収された粗製生成物を中圧液体クロマトグラフィー（A：TBME；B：MeOH-NH₃ 99：1；グラジエント：180分で5%B->25%B）により精製する。生成物を含有する分画をプールし、そして蒸発乾固させる。残留物をエーテルで粉砕する。生成物をろ過し、エーテルで洗浄し、そして50℃一晩真空乾燥させて淡黄色粉末として標題化合物が得られる。：t_R=3.04分（純度：97%、グラジエントA）、ESI-MS：299.3 [MH]⁺

【0431】

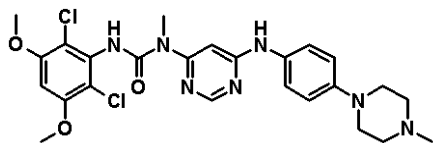
（6-クロロピリミジン-4-イル）-メチルアミン

この材料を文献（J. Appl. Chem. 5：358（1955））で公開された改変された手順により調製した：イソプロパノール（60 ml）中市販により入手可能な4,6-ジクロロピリミジン（20 g、131.6ミリモル、1.0当量）の懸濁液にエタノール中33%メチルアミン（40.1 ml、328.9ミリモル、2.5当量）を内部温度が50℃を超えて上昇しないような速度で加える。添加の完了後、反応混合物を室温で1時間攪拌する。次いで水（50 ml）を加え、そして形成された懸濁液を氷浴中で5℃まで冷却する。沈殿した生成物をろ過し、冷イソプロパノール/水2：1（45 ml）および水で洗浄する。収集した材料を45℃で一晩真空乾燥させて、無色粉末として標題化合物が得られる：t_R=3.57分（純度：>99%、グラジエントA）、ESI-MS：144.3/146.2 [MH]⁺

【0432】

実施例2：3-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル）-1-メチル-1-
- {6- [4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ] -ピリミジン
- 4-イル} -ウレア

【化55】



【0433】

ジオキササン中2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシアニリン（調製物2、74mg、0.34ミリモル、1.25当量）の溶液にトルエン中20%ホスゲン溶液（191μl、0.36ミリモル、1.35当量）をアルゴン下に加える。反応混合物をアルゴン下室温でさらに6時間攪拌する。次いで溶媒を蒸発させ、そして無色結晶性の残留物を乾燥トルエン（2.5ml）に取る。N-メチル-N'-[4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン（実施例1参照、80mg、0.27ミリモル、1.0当量）の添加後、懸濁液をアルゴン下で70℃で36時間攪拌する。冷却後、沈殿物をろ過し、トルエン、メタノール/エーテル1：1、およびエーテルで洗浄してベージュ色の粉末が得られる。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（30分以内にDCM中1%MeOHからDCM中16%MeOHまで）により精製する。生成物を含む分画をプールし、蒸発させ、そしてエーテルで粉碎する。沈殿物をろ過し、洗浄し（1×冷メタノール/エーテル1：1、1×エーテル）、そして45℃で一晩真空乾燥させて無色粉末として標題化合物が得られる：融点221℃（崩壊）、ESI-MS：546.1/548.0/550.0 [MH]⁺

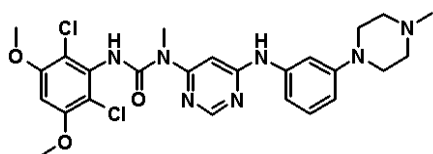
【0434】

実施例1および2の手順に従うが、適切な出発材料を用いて、実施例3を調製することができる：

【0435】

実施例3：3-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル）-1-メチル-1-
- {6- [3-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ] -ピリミジン
- 4-イル} -ウレア

【化56】

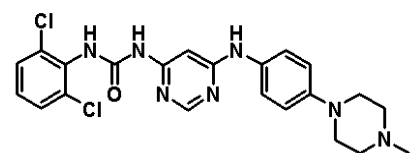


無色粉末、融点157-160℃、ESI-MS：546.1/547.8/549.9 [MH]⁺

【0436】

実施例4：1-（2,6-ジクロロフェニル）-3- {6- [4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレア

【化57】

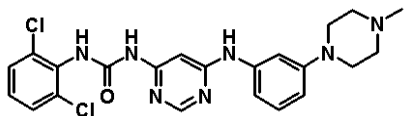


無色粉末、HPLC：t_R = 3.84分（純度：>99%、グラジエントB）、ESI-MS：472/474/476 [MH]⁺

【0437】

実施例5：1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化58】

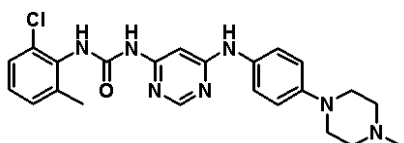


ベージュ色の粉末、融点209-212℃、TLC：R_f = 0.36 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1)、ESI-MS：472/474/476 [MH]⁺ 10

【0438】

実施例6：1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化59】

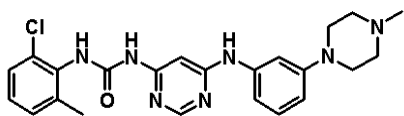


無色粉末、TLC：R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1)、HPLC：t_R = 10.39分 (純度：98%、グラジエントC)、ESI-MS：452/454 [MH]⁺ 20

【0439】

実施例7：1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化60】

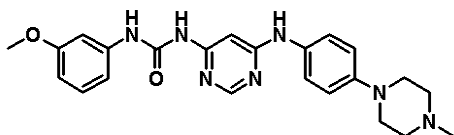


無色粉末、TLC：R_f = 0.29 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1)、HPLC：t_R = 7.91分 (純度：99%、グラジエントC)、ESI-MS：452/454 [MH]⁺ 30

【0440】

実施例8：1-(3-メトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化61】

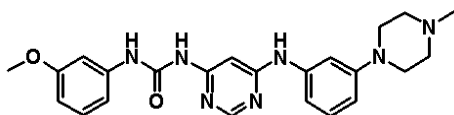


ベージュ色の粉末、HPLC：t_R = 4.52分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：434.4 [MH]⁺ 40

【0441】

実施例9：1-(3-メトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

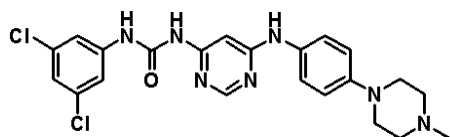
【化62】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.20$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1)、HPLC： $t_R = 4.67$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：434.4 [MH]⁺

【0442】

実施例10：1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化63】

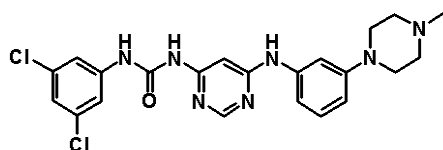


10

無色粉末、HPLC： $t_R = 5.62$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：472.3/474.2 [MH]⁺

【0443】

実施例11：1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化64】

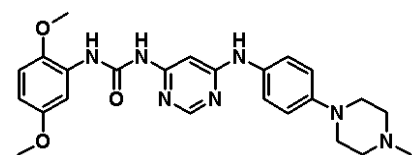


20

無色粉末、HPLC： $t_R = 5.71$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：472.4/474.2 [MH]⁺

【0444】

実施例12：1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化65】

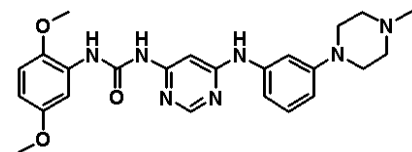


30

無色粉末、TLC： $R_f = 0.44$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.76$ 分 (純度：90%、グラジエントA)、ESI-MS：464.4 [MH]⁺

【0445】

実施例13：1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化66】



40

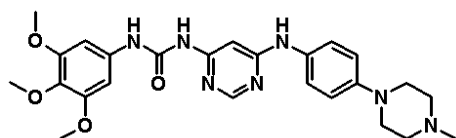
無色粉末、TLC： $R_f = 0.27$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.90$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：464.4 [MH]⁺

【0446】

実施例14：1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミ

50

ノ] -ピリミジン-4-イル} -3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレア
【化67】

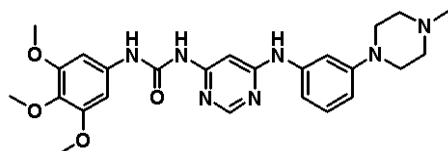


無色粉末、TLC: $R_f = 0.30$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 4.36$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 494.5 [MH]⁺

【0447】

実施例15: 1-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]ピリミジン-4-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレア

【化68】

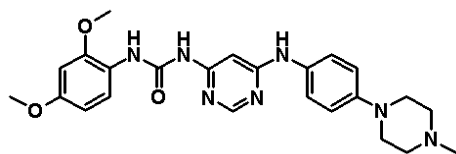


無色粉末、HPLC: $t_R = 4.72$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 494.5 [MH]⁺

【0448】

実施例16: 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化69】

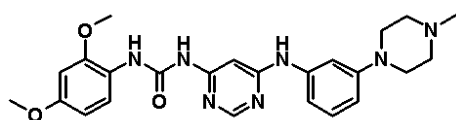


無色粉末、TLC: $R_f = 0.24$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 4.60$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 464.4 [MH]⁺

【0449】

実施例17: 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化70】

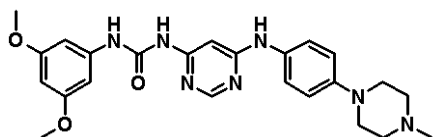


無色粉末、HPLC: $t_R = 4.75$ 分 (純度: >95%、グラジエントA)、ESI-MS: 464.4 [MH]⁺

【0450】

実施例18: 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミノ]ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化71】



10

20

30

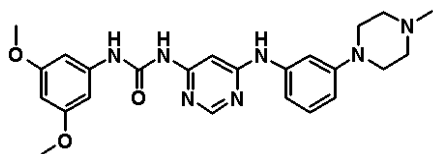
40

50

無色粉末、TLC： $R_f = 0.19$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.66$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：464.4 [MH]⁺

【0451】

実施例 19：1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化72】

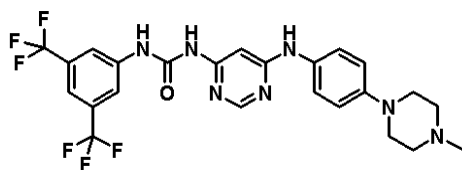


10

無色粉末、HPLC： $t_R = 4.78$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：464.4 [MH]⁺

【0452】

実施例 20：1-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化73】

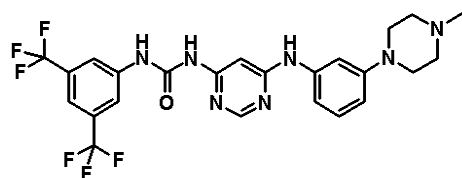


20

無色粉末、HPLC： $t_R = 5.86$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：540.4 [MH]⁺

【0453】

実施例 21：1-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化74】

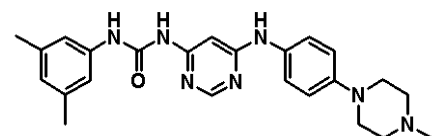


30

無色粉末、HPLC： $t_R = 5.98$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：540.3 [MH]⁺

【0454】

実施例 22：1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化75】



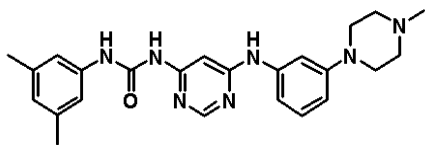
40

無色粉末、TLC： $R_f = 0.69$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.05$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：432.4 [MH]⁺

【0455】

50

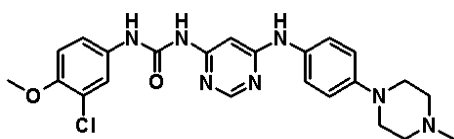
実施例 23：1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化 76】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1)、HPLC： $t_R = 5.33$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：432.4 [MH]⁺ 10

【0456】

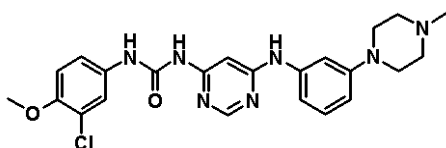
実施例 24：1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化 77】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.17$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.79$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：468.3/470.4 [MH]⁺ 20

【0457】

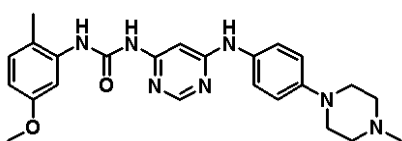
実施例 25：1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化 78】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.57$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1)、HPLC： $t_R = 4.96$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：468.3/470.3 [MH]⁺ 30

【0458】

実施例 26：1-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化 79】



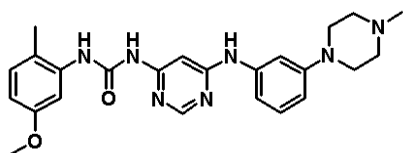
淡灰色粉末、HPLC： $t_R = 4.87$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：448.4 [MH]⁺ 40

【0459】

実施例 27：1-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア 50

ア

【化 8 0】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.95$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：448.5 [MH]⁺

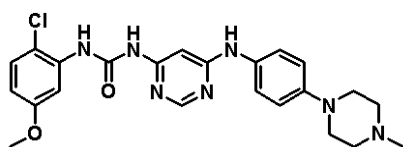
10

【0460】

実施例 28：1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレ

ア

【化 8 1】



無色粉末、HPLC： $t_R = 5.35$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：468.3/470.4 [MH]⁺

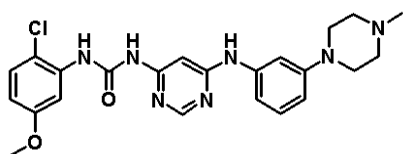
20

【0461】

実施例 29：1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレ

ア

【化 8 2】



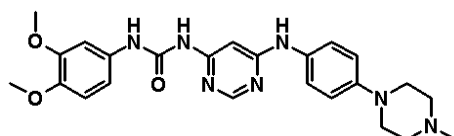
無色粉末、HPLC： $t_R = 5.33$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：468.4/470.5 [MH]⁺

30

【0462】

実施例 30：1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレ

【化 8 3】



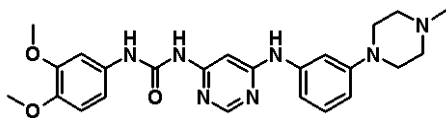
淡黄色粉末、TLC： $R_f = 0.32$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 5.34$ 分 (純度：98%、グラジエントA)、ESI-MS：464.4 [MH]⁺

40

【0463】

実施例 31：1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-フェニル-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレ

【化 8 4】



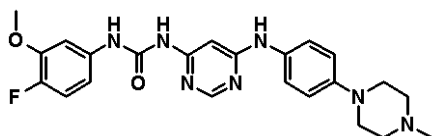
無色粉末、TLC： $R_f = 0.36$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.62$ 分 (純度：98%、グラジエントA)、ESI-MS：464.4 [MH]⁺

【0464】

実施例 32：1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-
メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]ピリミジン-4-イル}ウ
レア

10

【化 8 5】



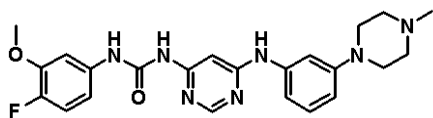
無色粉末、TLC： $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 70:27:3)、HPLC： $t_R = 4.58$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：452.4 [MH]⁺

20

【0465】

実施例 33：1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-{6-[3-(4-
メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]ピリミジン-4-イル}ウ
レア

【化 8 6】



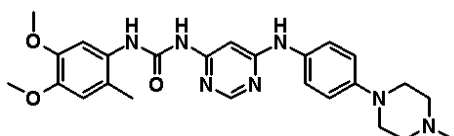
淡黄色粉末、TLC： $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.91$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：452.4 [MH]⁺

30

【0466】

実施例 34：1-(4,5-ジメトキシ-2-メチルフェニル)-3-{6-[4-(4-
メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]ピリミジン-4-イル}
ウレア

【化 8 7】



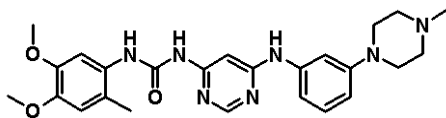
無色粉末、TLC： $R_f = 0.27$ (TBME/MeOH/NH₃ 70:27:3)、HPLC： $t_R = 4.62$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：478.4 [MH]⁺

40

【0467】

実施例 35：1-(4,5-ジメトキシ-2-メチルフェニル)-3-{6-[3-(4-
メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]ピリミジン-4-イル}
ウレア

【化 8 8】

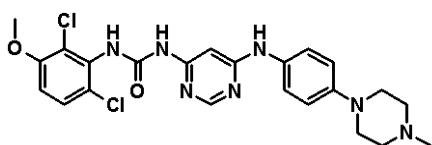


淡黄色粉末、TLC： $R_f = 0.32$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 4.77$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：478.4 [MH]⁺

【0468】

実施例 36：1-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 8 9】

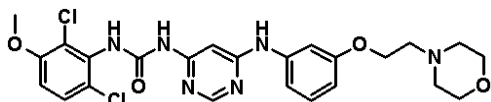


無色粉末、TLC： $R_f = 0.30$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC： $t_R = 4.83$ 分 (純度：>100%、グラジエントA)、ESI-MS：502.6/504.4/506.4 [MH]⁺

【0469】

実施例 37：1-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-3-{6-[3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 9 0】

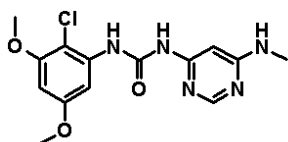


淡黄色粉末、TLC： $R_f = 0.63$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC： $t_R = 4.84$ 分 (純度：89%、グラジエントA)、ESI-MS：533.6/535.5/537.5 [MH]⁺

【0470】

実施例 38：1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-(6-メチルアミノピリミジン-4-イル)-ウレア

【化 9 1】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.47$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1)、HPLC： $t_R = 5.21$ 分 (純度：>100%、グラジエントA)、ESI-MS：338.3/340.4 [MH]⁺

【0471】

実施例 39：1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-(6-フェニルアミノピリミジン-4-イル)-ウレア

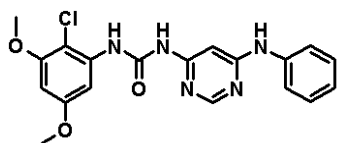
10

20

30

40

【化 9 2】



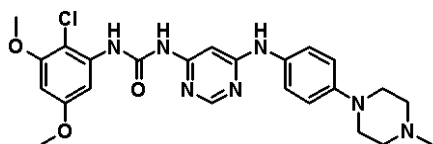
無色粉末、HPLC: $t_R = 6.60$ 分 (純度: $> 99\%$ 、グラジエント A)、ESI-MS: $400.4 / 402.4$ [MH]⁺

【0472】

実施例 40: 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

10

【化 9 3】



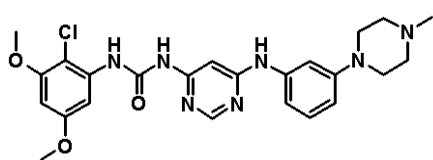
無色粉末、TLC: $R_f = 0.52$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 5.27$ 分 (純度: $> 99\%$ 、グラジエント A)、ESI-MS: $498.4 / 500.2$ [MH]⁺

【0473】

20

実施例 41: 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシ-2-メチルフェニル)-3-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 9 4】



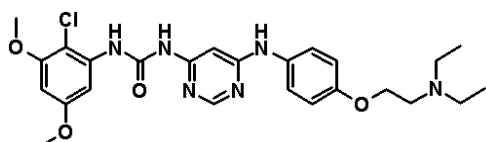
無色粉末、TLC: $R_f = 0.47$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 5.29$ 分 (純度: $> 99\%$ 、グラジエント A)、ESI-MS: $498.4 / 500.3$ [MH]⁺

30

【0474】

実施例 42: 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 9 5】



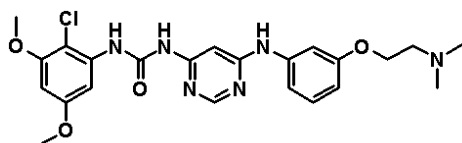
無色粉末、TLC: $R_f = 0.60$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 5.49$ 分 (純度: $> 99\%$ 、グラジエント A)、ESI-MS: $515.5 / 517.4$ [MH]⁺

40

【0475】

実施例 43: 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 9 6】



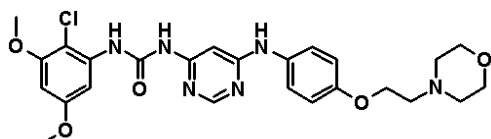
無色粉末、TLC: $R_f = 0.20$ (TBME/MeOH 30:70)、HPLC: $t_R = 5.38$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 487.4/489.4 [MH]⁺

【0476】

実施例 44: 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア

10

【化 9 7】



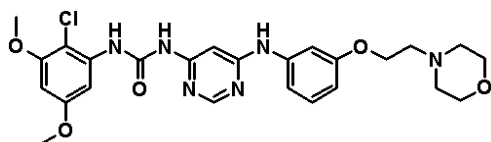
無色粉末、HPLC: $t_R = 5.30$ 分 (純度: 96%、グラジエントA)、ESI-MS: 529.4/531.3 [MH]⁺

【0477】

実施例 45: 1-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア

20

【化 9 8】



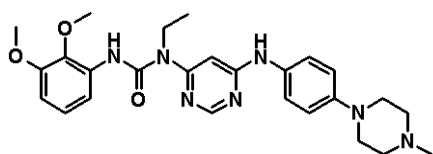
無色粉末、TLC: $R_f = 0.40$ (TBME/MeOH 75:25)、HPLC: $t_R = 5.29$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 529.4/531.4 [MH]⁺

30

【0478】

実施例 46: 3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-エチル-1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 9 9】



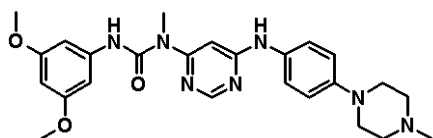
無色粉末、TLC: $R_f = 0.57$ (DCM/MeOH 85:15)、HPLC: $t_R = 5.29$ 分 (純度: 98%、グラジエントA)、ESI-MS: 492.2 [MH]⁺

【0479】

実施例 47: 3-(3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア

40

【化100】



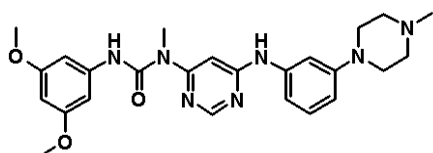
淡黄色粉末、TLC： $R_f = 0.38$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、
HPLC： $t_R = 5.13$ 分 (純度：95%、グラジエントA)、ESI-MS：478.
5 [MH]⁺

【0480】

実施例48：3-(3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-
(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-
ピリミジン-4-イル}-
ウレア

10

【化101】



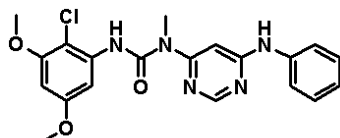
無色粉末、TLC： $R_f = 0.48$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、H
PLC： $t_R = 5.21$ 分 (純度：95%、グラジエントA)、ESI-MS：478.4
[MH]⁺

20

【0481】

実施例49：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-
(6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-
ウレア

【化102】



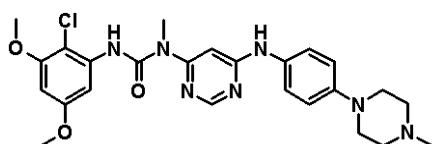
無色粉末、HPLC： $t_R = 7.38$ 分 (純度：96%、グラジエントA)、ESI-M
S：414.5/416.4 [MH]⁺

30

【0482】

実施例50：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-
{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-
フェニルアミノ]-
ピリミジン-
4-イル}-
ウレア

【化103】



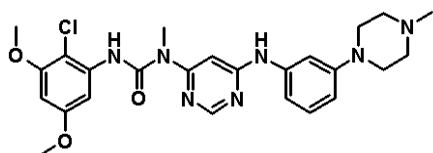
無色粉末、HPLC： $t_R = 5.65$ 分 (純度：95%、グラジエントA)、ESI-M
S：512.4/514.3 [MH]⁺

40

【0483】

実施例51：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-
{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-
フェニルアミノ]-
ピリミジン-
4-イル}-
ウレア

【化 1 0 4】

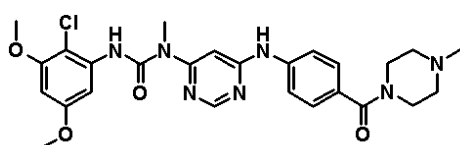


無色粉末、TLC： $R_f = 0.53$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 5.63$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：512.5/514.4 [MH]⁺

【0484】

実施例 52：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 1 0 5】

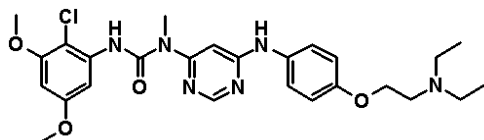


無色粉末、TLC： $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC： $t_R = 5.33$ 分 (純度：90%、グラジエントA)、ESI-MS：540.5/542.4 [MH]⁺

【0485】

実施例 53：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

【化 1 0 6】

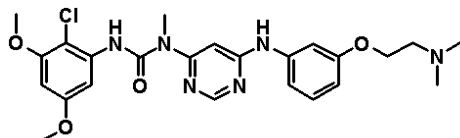


無色粉末、TLC： $R_f = 0.22$ (TBME/MeOH 75:25)、HPLC： $t_R = 5.74$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：529.4/531.3 [MH]⁺

【0486】

実施例 54：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

【化 1 0 7】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.34$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 5.57$ 分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：501.4/503.3 [MH]⁺

【0487】

実施例 55：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

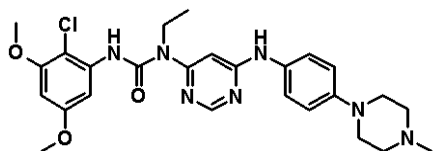
10

20

30

40

【化108】

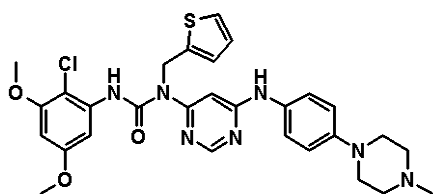


無色粉末、TLC： $R_f = 0.26$ （DCM/MeOH90：10）、HPLC： $t_R = 5.69$ 分（純度： $>100\%$ 、グラジエントA）、ESI-MS： $526.5/528.4$ [MH]⁺

【0488】

実施例56：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-チオフエン-2-イルメチル-ウレア

【化109】

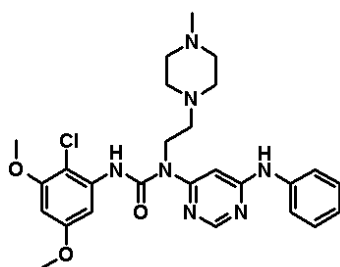


無色粉末、TLC： $R_f = 0.36$ （DCM/MeOH90：10）、HPLC： $t_R = 6.10$ 分（純度： $>100\%$ 、グラジエントA）、ESI-MS： $594.5/596.4$ [MH]⁺

【0489】

実施例57：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-1-(6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-ウレア

【化110】

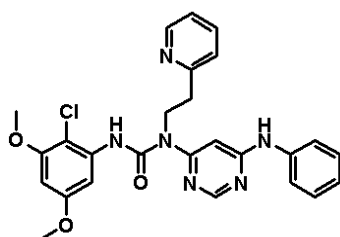


無色粉末、TLC： $R_f = 0.15$ （TBME/MeOH50：50）、HPLC： $t_R = 5.82$ 分（純度： $>100\%$ 、グラジエントA）、ESI-MS： $526.5/528.4$ [MH]⁺

【0490】

実施例58：3-(2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-(6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ウレア

【化111】



10

20

30

40

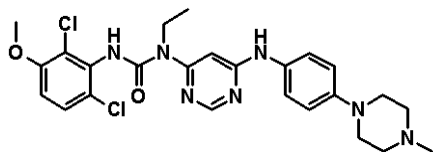
50

無色粉末、HPLC: $t_R = 7.30$ 分 (純度: 95%、グラジエントA)、ESI-MS: 505.4/507.4 [MH]⁺

【0491】

実施例 59: 3-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-1-エチル-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化112】



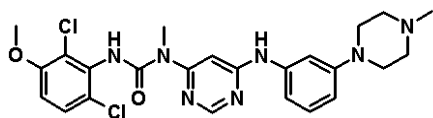
10

黄色泡状物、TLC: $R_f = 0.26$ (TBME/MeOH 40:60)、HPLC: $t_R = 5.37$ 分 (純度: 96%、グラジエントA)、ESI-MS: 530.1/532.0/534.0 [MH]⁺

【0492】

実施例 60: 3-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化113】



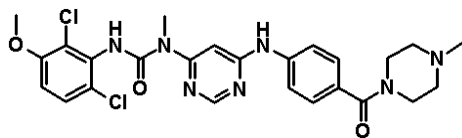
20

無色粉末、TLC: $R_f = 0.15$ (TBME/MeOH 60:40)、HPLC: $t_R = 5.31$ 分 (純度: 97%、グラジエントA)、ESI-MS: 516.1/518.0/520.1 [MH]⁺

【0493】

実施例 61: 3-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化114】



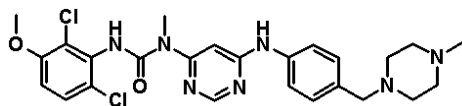
30

無色粉末、TLC: $R_f = 0.67$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC: $t_R = 5.11$ 分 (純度: 91%、グラジエントA)、ESI-MS: 544.4/546.3/548.4 [MH]⁺

【0494】

実施例 62: 3-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化115】



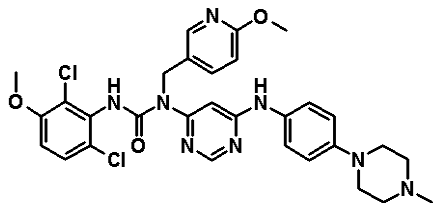
40

ベージュ色の粉末、HPLC: $t_R = 5.14$ 分 (純度: 93%、グラジエントA)、ESI-MS: 529.2/531.0/533.1 [MH]⁺

【0495】

50

実施例 63：3-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イルメチル)-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 116】

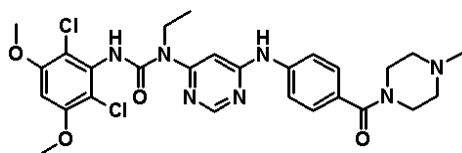


10

無色粉末、TLC： $R_f = 0.56$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC： $t_R = 5.69$ 分 (純度： $>99\%$ 、グラジエント A)、ESI-MS： $623.0/625.5/627.3$ [MH]⁺

【0496】

実施例 64：3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 117】



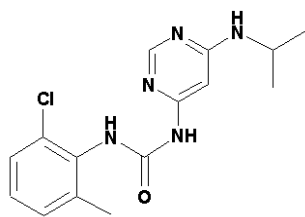
20

無色粉末、TLC： $R_f = 0.44$ (DCM/MeOH 85:15)、HPLC： $t_R = 5.23$ 分 (純度： $>99\%$ 、グラジエント A)、ESI-MS： $588.5/590.1/592.2$ [MH]⁺

【0497】

実施例 65：1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-(6-イソプロピルアミノピリミジン-4-イル)-ウレア
 【化 118】

30



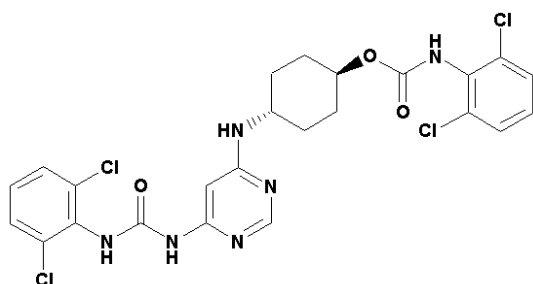
ベージュ色の粉末、融点 $233-233^\circ\text{C}$ 、TLC： $R_f = 0.55$ (DCM/MeOH/25% NH₃ 350:50:1)、ESI-MS： $319/321$ [MH]⁺

【0498】

実施例 66：(2,6-ジクロロフェニル)-カルバミン酸 4-{6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-ウレイド]}-ピリミジン-4-イルアミノ}-シクロヘキシルエステル

40

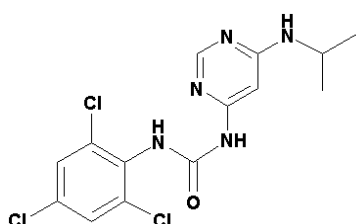
【化 1 1 9】



無色粉末、融点 222 – 224 °C、ESI-MS : 582 / 584 / 586 [MH]⁺ 10
【0499】

実施例 67 : 1 – (6 – イソプロピルアミノ – ピリミジン – 4 – イル) – 3 – (2, 4, 6 – トリクロロフェニル) – ウレア

【化 1 2 0】

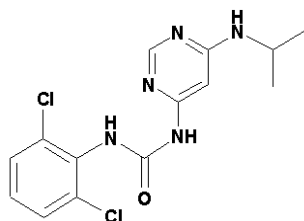


無色粉末、融点 218 – 220 °C、HPLC : t_R = 9.92 分 (純度 : 100 %、グラジェント C) 20

【0500】

実施例 68 : 1 – (2, 6 – ジクロロフェニル) – 3 – (6 – イソプロピルアミノ – ピリミジン – 4 – イル) – ウレア

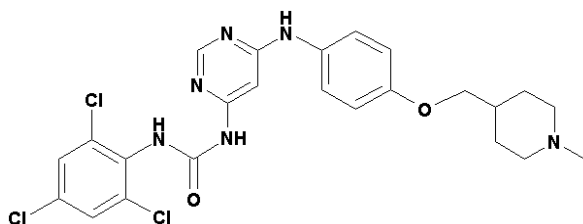
【化 1 2 1】



無色粉末、融点 203 – 204 °C、ESI-MS : 340 / 342 / 586 [MH]⁺ 30
【0501】

実施例 69 : 1 – { 6 – [4 – (1 – メチル – ピペリジン – 4 – イルメトキシ) – フェニルアミノ] – ピリミジン – 4 – イル } – 3 – (2, 4, 6 – トリクロロフェニル) – ウレア

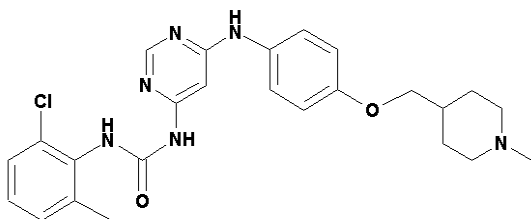
【化 1 2 2】



わずかに黄色の粉末、融点 189 – 191 °C、ESI-MS : 535 / 537 / 539 [MH]⁺ 40

実施例 70 : 1 – (2 – クロロ – 6 – メチルフェニル) – 3 – { 6 – [4 – (1 – メチル – ピペリジン – 4 – イルメトキシ) – フェニルアミノ] – ピリミジン – 4 – イル } – ウレア

【化 1 2 3】

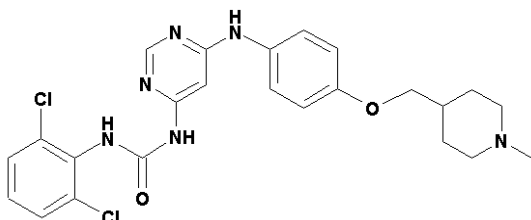


わずかに黄色の粉末、融点 178 – 180 °C、ESI-MS : 481 / 483 [MH]⁺
【0502】

実施例 71 : 1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(1-メチル-
ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

10

【化 1 2 4】

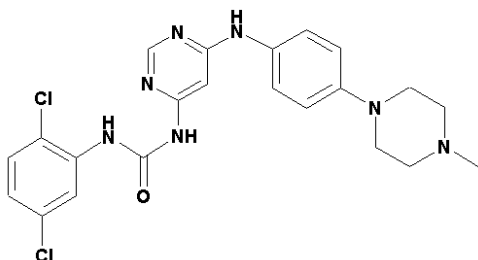


無色粉末、融点 183 – 185 °C、ESI-MS : 501 / 503 [MH]⁺
【0503】

実施例 72 : 1-(2,5-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

20

【化 1 2 5】

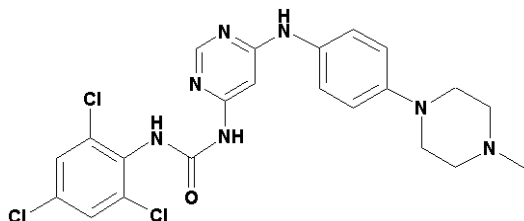


無色粉末、融点 223 – 225 °C、ESI-MS : 472 / 474 [MH]⁺
【0504】

実施例 73 : 1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミ
ノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレア

30

【化 1 2 6】

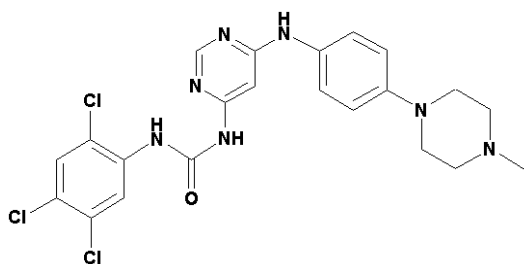


無色粉末、融点 209 – 211 °C、ESI-MS : 506 / 508 / 510 [MH]⁺
【0505】

実施例 74 : 1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミ
ノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,4,5-トリクロロフェニル)-ウレア

40

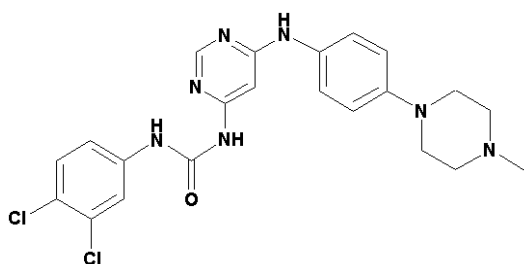
【化 1 2 7】



無色粉末、融点 252 – 254 °C、ESI-MS : 506 / 508 / 510 [MH]⁺
【0506】

実施例 75 : 1 – (3,4-ジクロロフェニル) – 3 – {6 – [4 – (4-メチル-
ピペラジン-1-イル) – フェニルアミノ] – ピリミジン-4-イル} – ウレア

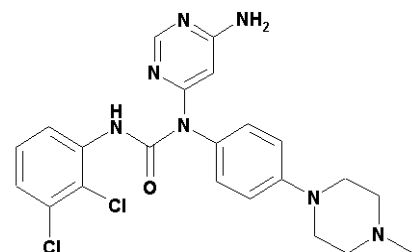
【化 1 2 8】



無色粉末、融点 260 – 262 °C、ESI-MS : 472 / 474 [MH]⁺
【0507】

実施例 76 : 1 – (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) – 3 – (2,3-ジクロロ-
フェニル) – 1 – [4 – (4-メチル-ピペラジン-1-イル) – フェニル] – ウレア

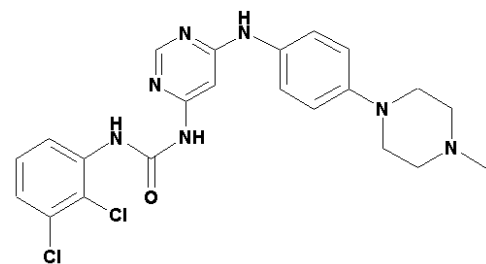
【化 1 2 9】



無色粉末、融点 280 – 282 °C、ESI-MS : 472 / 474 [MH]⁺
【0508】

実施例 77 : 1 – (2,3-ジクロロフェニル) – 3 – {6 – [4 – (4-メチル-
ピペラジン-1-イル) – フェニルアミノ] – ピリミジン-4-イル} – ウレア

【化 1 3 0】



無色粉末、融点 279 – 281 °C、ESI-MS : 472 / 474 [MH]⁺
【0509】

実施例 78 : 1 – (5-クロロ-2-メトキシーフェニル) – 3 – {6 – [4 – (4-
メチル-ピペラジン-1-イル) – フェニルアミノ] – ピリミジン-4-イル} – ウレア

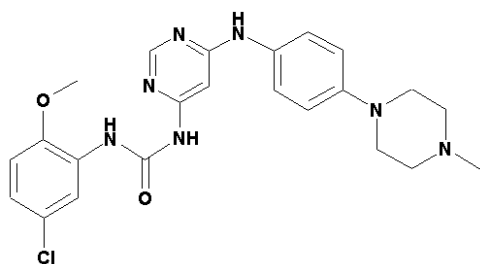
10

20

30

40

【化 1 3 1】



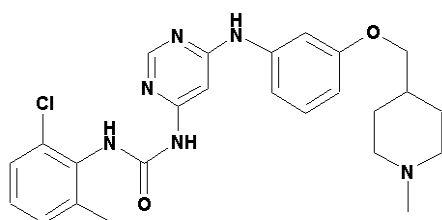
無色の樹脂、TLC: $R_f = 0.41$ (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1)、HPLC: $t_R = 13.25$ 分 (純度: 100%、グラジエントE)、ESI-MS: 468/470 [MH]⁺

10

【0510】

実施例 79: 1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-{6-[3-(1-メチル-4-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 1 3 2】



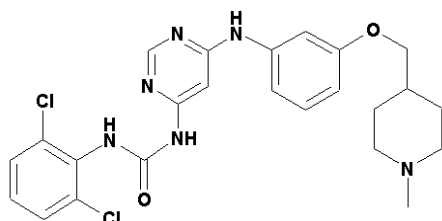
20

無色粉末、融点 200-204℃、ESI-MS: 481/483 [MH]⁺

【0511】

実施例 80: 1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[3-(1-メチル-4-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 1 3 3】



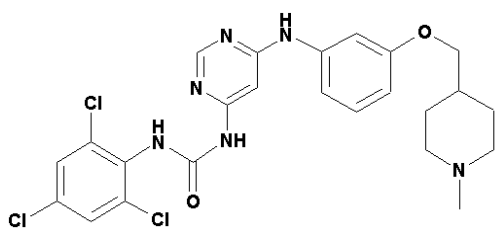
30

無色粉末、融点 198-200℃、ESI-MS: 501/503 [MH]⁺

【0512】

実施例 81: 1-{6-[3-(1-メチル-4-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレア

【化 1 3 4】



40

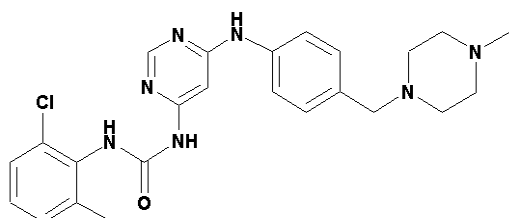
無色粉末、融点 222-225℃、ESI-MS: 535/537/539 [MH]⁺

【0513】

実施例 82: 1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-4-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

50

【化 1 3 5】

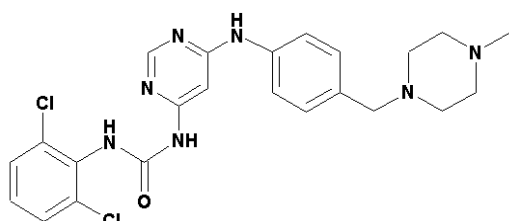
無色粉末、融点 199–201℃、ESI-MS：466/468 [MH]⁺

【0514】

実施例 83：1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(4-メチル-
 ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

10

【化 1 3 6】

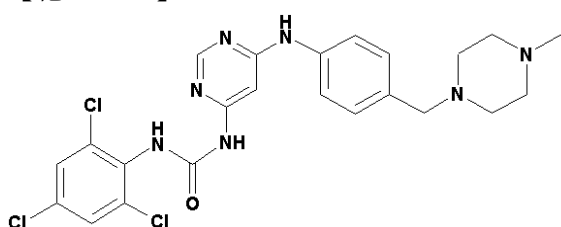
無色粉末、融点 199–201℃、ESI-MS：466/468 [MH]⁺

【0515】

実施例 84：1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル
 アミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレ
 ア

20

【化 1 3 7】

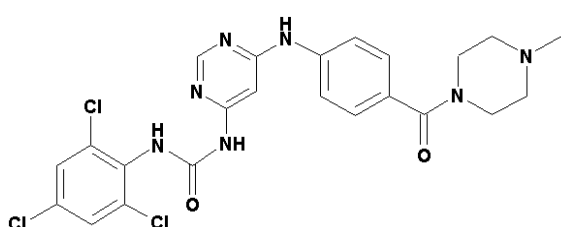
帯黄色粉末、融点 194–196℃、ESI-MS：520/522/524 [MH]⁺

【0516】

実施例 85：1-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル
 アミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレ
 ア

30

【化 1 3 8】



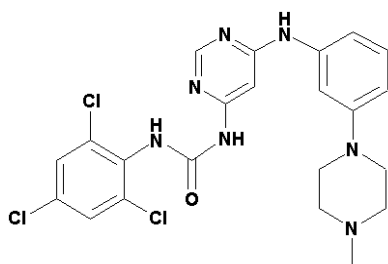
非晶質材料、融点 165–175℃、TLC：R_f = 0.61 (DCM/MeOH/25
 % NH₃ 150 : 50 : 1)、HPLC：t_R = 8.63 分 (純度：98.8%、グラジェ
 ント C)、ESI-MS：534/536/538 [MH]⁺

【0517】

実施例 86：1-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-ピリミ
 ド-2-イルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレ
 ア

40

【化 1 3 9】



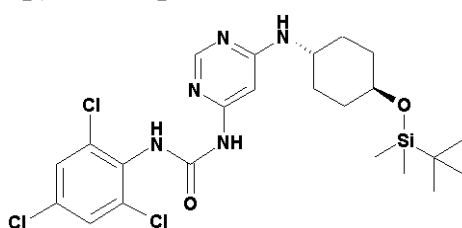
帯黄色非晶質材料、融点 $138-142^{\circ}\text{C}$ 、TLC: $R_f = 0.41$ (DCM/MeOH / 25% NH_3 350:50:1)、HPLC: $t_R = 8.92$ 分 (純度: 99%、グラジエント C)、ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺

10

【0518】

実施例 87: 1- {6- [(トランス)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-シクロヘキシルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレア

【化 1 4 0】



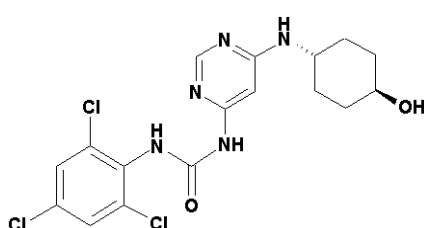
20

無色粉末、融点 $198-199^{\circ}\text{C}$ 、ESI-MS: 570/572/574 [MH]⁺

【0519】

実施例 88: 1- [6-((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,4,6-トリクロロフェニル)-ウレア

【化 1 4 1】



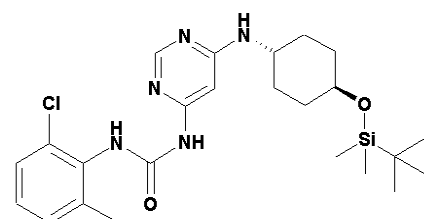
30

無色粉末、融点 $171-173^{\circ}\text{C}$ 、ESI-MS: 430/432/434 [MH]⁺

【0520】

実施例 89: 1- {6- [(トランス)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-シクロヘキシルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-ウレア

【化 1 4 2】



40

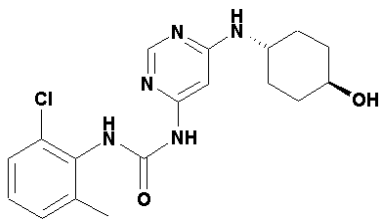
ベージュ色の粉末、融点 $218-220^{\circ}\text{C}$ 、TLC: $R_f = 0.74$ (酢酸エチル/メタノール 95:5)、HPLC: $t_R = 13.92$ 分 (純度: 93.9%、グラジエント C)、ESI-MS: 490/492 [MH]⁺

【0521】

50

実施例 90：1-（2-クロロ-6-メチル-フェニル）-3-〔6-（（トランス）-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ）-ピリミジン-4-イル〕-ウレア

【化 1 4 3】

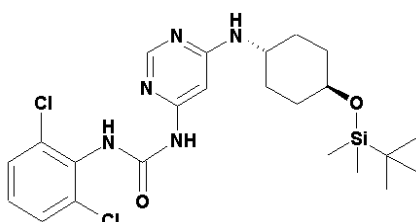


無色粉末、融点 149-152℃、TLC：R_f = 0.22（酢酸エチル／メタノール 95：5）、HPLC：t_R = 7.77 分（純度：95.2%、グラジエント C）、ESI-MS：376 / 378 [MH]⁺

【0 5 2 2】

実施例 91：1-〔6-〔（トランス）-4-（tert-ブチル-ジメチル-シリルオキシ）-シクロヘキシルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-3-（2,6-ジクロロ-フェニル）-ウレア

【化 1 4 4】

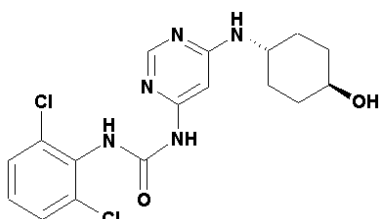


無色粉末、融点 211-212℃、HPLC：t_R = 2.63 分（純度：97.9%、グラジエント D）、ESI-MS：510 / 512 [MH]⁺

【0 5 2 3】

実施例 92：1-（2,6-ジクロロ-フェニル）-3-〔6-（（トランス）-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ）-ピリミジン-4-イル〕-ウレア

【化 1 4 5】

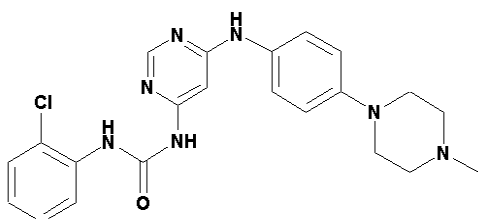


非晶質材料、TLC：R_f = 0.28（酢酸エチル／メタノール 95：5）、HPLC：t_R = 13.54 分（純度：100%、グラジエント C）、ESI-MS：396 / 398 [MH]⁺

【0 5 2 4】

実施例 93：1-（2-クロロ-フェニル）-3-〔6-〔4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-ウレア

【化 1 4 6】

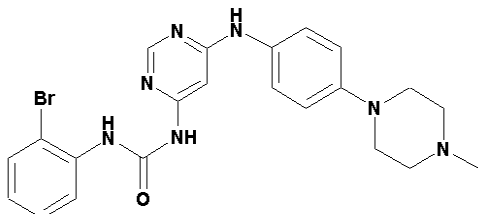


ベージュ色の粉末、HPLC：t_R = 4.17 分（純度：100%、グラジエント B）、ESI-MS：438 / 440 [MH]⁺

【0525】

実施例 94：1-（2-ブロモフェニル）-3- {6- [4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレア

【化147】



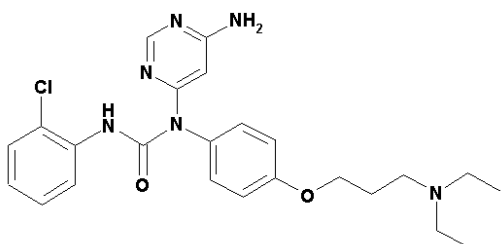
10

無色粉末、HPLC： $t_R = 4.23$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：482/484 [MH]⁺

【0526】

実施例 95：1-（6-アミノピリミジン-4-イル）-3-（2-クロロフェニル）-1- [4-（3-ジエチルアミノプロポキシ）-フェニル] -ウレア

【化148】



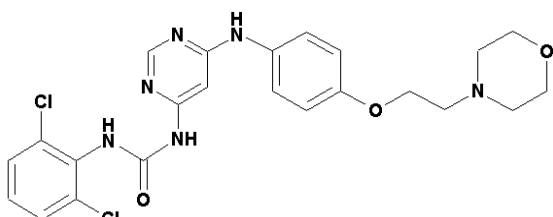
20

無色粉末、HPLC： $t_R = 4.42$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：469/471 [MH]⁺

【0527】

実施例 96：1-（2,6-ジクロロフェニル）-3- {6- [4-（2-モルホリン-4-イルエトキシ）-フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレア

【化149】



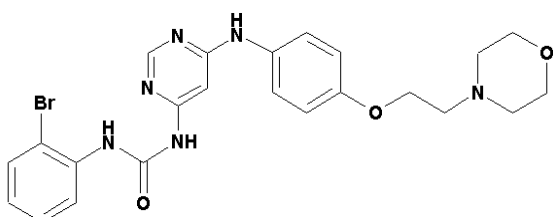
30

ベージュ色の粉末、HPLC： $t_R = 3.93$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：503/505 [MH]⁺

【0528】

実施例 97：1-（2-ブロモフェニル）-3- {6- [4-（2-モルホリン-4-イルエトキシ）-フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレア

【化150】



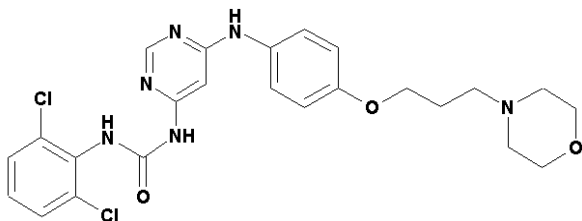
40

白色粉末、HPLC： $t_R = 4.29$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：513/515 [MH]⁺

【0529】

50

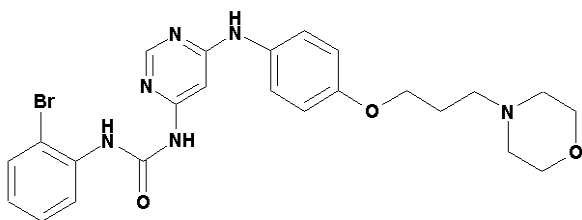
実施例 98：1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 1 5 1】



無色粉末、HPLC： $t_R = 4.05$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：517/519 [MH]⁺ 10

【0 5 3 0】

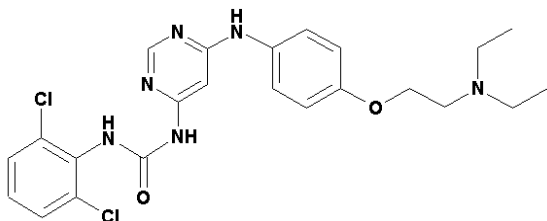
実施例 99：1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 1 5 2】



無色粉末、HPLC： $t_R = 4.42$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：527/529 [MH]⁺ 20

【0 5 3 1】

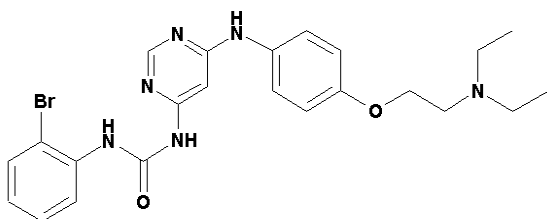
実施例 100：1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 1 5 3】



無色粉末、HPLC： $t_R = 4.12$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：489/491 [MH]⁺ 30

【0 5 3 2】

実施例 101：1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 1 5 4】

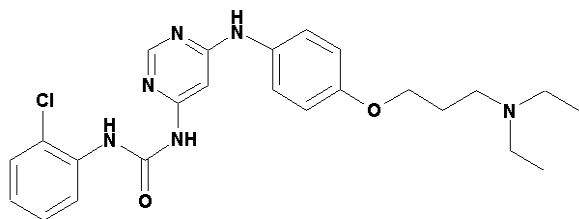


無色粉末、HPLC： $t_R = 4.55$ 分（純度：100%、グラジエントB）、ESI-MS：499/501 [MH]⁺ 40

【0 5 3 3】

実施例 102：1-(2-クロロフェニル)-3-{6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア 50

【化 1 5 5】



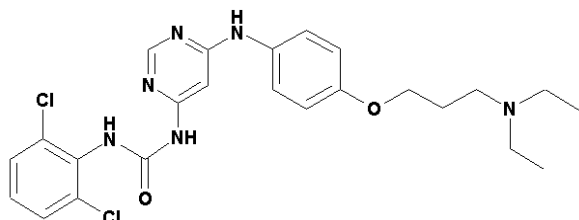
無色粉末、HPLC: $t_R = 4.58$ 分 (純度: 100%、グラジエント B)、ESI-MS: 469 / 471 [MH]⁺

【0 5 3 4】

10

実施例 103: 1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニルアミノ]ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 1 5 6】



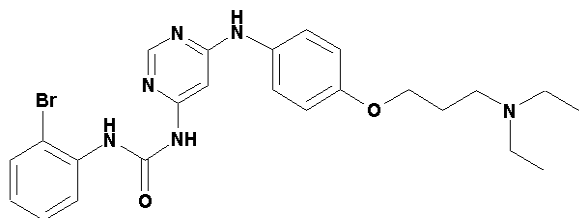
無色粉末、HPLC: $t_R = 4.26$ 分 (純度: 100%、グラジエント B)、ESI-MS: 503 / 505 [MH]⁺

20

【0 5 3 5】

実施例 104: 1-(2-ブロモフェニル)-3-{6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニルアミノ]ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 1 5 7】



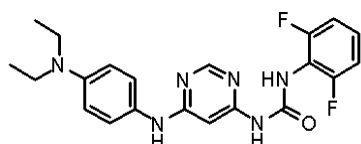
無色粉末、HPLC: $t_R = 4.62$ 分 (純度: 100%、グラジエント B)、ESI-MS: 513 / 515 [MH]⁺

30

【0 5 3 6】

実施例 105: 1-[6-(4-ジエチルアミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-ウレア

【化 1 5 8】



40

A. N-(4-ジエチルアミノフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

6-クロロピリミジン-4-イルアミン (0.65 g、5 ミリモル)、4-アミノ-N,N-ジエチルアニリン (0.82 ml、5 ミリモル)、2-プロパノール (5 ml) および濃 HCl (0.225 ml、~2.5 ミリモル) の混合物を 90 °C で 36 時間振盪する。室温まで冷却後、反応混合物を半飽和 K₂CO₃ 溶液と酢酸エチルとの間で分配する。このように形成された沈殿物をろ過し、H₂O および酢酸エチルで洗浄し、そして真空下で乾燥させて標題化合物が得られる。

帯灰色固体、HPLC: $t_R = 2.37$ 分 (グラジエント F)、ESI-MS: 258.3 [MH]⁺

50

【0537】

B. 1- [6- (4-ジエチルアミノ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -ウレア

乾燥ジオキサン (4 ml) 中 N- (4-ジエチルアミノ-フェニル) -ピリミジン-4,6-ジアミン (257.4 mg、1 ミリモル)、イソシアン酸 2,6-ジフルオロフェニル (170.6 mg、1.1 ミリモル) の混合物を 80℃ で 1.5 時間振盪する。真空下溶媒を蒸発させた後、残留物を CH₂Cl₂ と半飽和 K₂CO₃ 溶液との間で分配する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させ、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / CH₃OH) により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させ、残留物を CH₂Cl₂ で粉砕し、そして固体をろ過し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

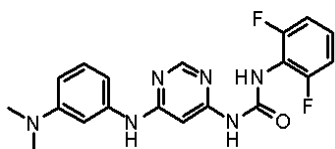
10

白色固体、HPLC: t_R = 3.35 分 (純度: 100%, グラジエント F)、ESI-MS: 413.4 [MH]⁺

【0538】

実施例 106: 1- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -3- [6- (3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

【化 159】



20

A. N- (3-ジメチルアミノ-フェニル) -ピリミジン-4,6-ジアミン

N,N-ジメチル-m-フェニレンジアミン (1.36 g、10 ミリモル)、6-クロロ-ピリミジン-4-イルアミン (1.30 g、10 ミリモル)、2-プロパノール (10 ml) および濃 HCl (0.45 ml、~5 ミリモル) の混合物を 90℃ で 16 時間振盪する。室温まで冷却後、反応混合物を半濃縮 Na₂CO₃ 溶液と酢酸エチルとの間で分配する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させ、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / CH₃OH) により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させて標題化合物が得られる。

30

ベージュ色の固体、HPLC: t_R = 1.53 分 (グラジエント F)、ESI-MS: 230.3 [MH]⁺

【0539】

B. 1- (2,6-ジフルオロ-フェニル) -3- [6- (3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

乾燥ジオキサン (5 ml) 中 N- (3-ジメチルアミノ-フェニル) -ピリミジン-4,6-ジアミン (458.6 mg、2 ミリモル)、イソシアン酸 2,6-ジフルオロフェニル (341.2 mg、2.2 ミリモル) の混合物を 80℃ で 2.5 時間振盪する。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで処理する。沈殿物をろ過し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

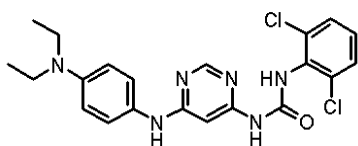
40

白色固体、HPLC: t_R = 3.39 分 (純度: 100%, グラジエント F)、ESI-MS: 385.4 [MH]⁺

【0540】

実施例 107: 1- (2,6-ジクロロ-フェニル) -3- [6- (4-ジエチルアミノ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

【化 160】



50

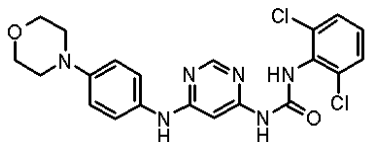
標題化合物を実施例 105A に記載したものに類似して N- (4-ジエチルアミノ-フェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジクロロフェニルから調製する。

白色固体、HPLC: $t_R = 3.61$ 分 (純度: 100%, グラジエント F)、ESI-MS: 445.3/447.3 [MH]⁺

【0541】

実施例 108: 1- (2,6-ジクロロフェニル)-3- [6- (4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

【化 161】



10

A. N- (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 105A に記載したものに類似して 6-クロロピリミジン-4-イルアミンおよび 4-モルホリノアニリンから調製する。室温まで冷却した後得られた半固体反応混合物を温メタノールに溶解し、濃アンモニア水溶液で塩基性にし、そして混合物をその容量の半分まで濃縮する。H₂O の添加後に得られた沈殿物をろ過し、H₂O で洗浄し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。わずかに紫色の固体、ESI-MS: 272.3 [MH]⁺

20

【0542】

B. 1- (2,6-ジクロロフェニル)-3- [6- (4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

標題化合物を実施例 105B に記載したものに類似して N- (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジクロロフェニルから調製する。

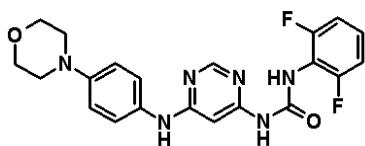
わずかに紫色の固体、HPLC: $t_R = 3.74$ 分 (純度: 100%, グラジエント F)、ESI-MS: 459.3/461.3 [MH]⁺

【0543】

実施例 109: 1- (2,6-ジフルオロフェニル)-3- [6- (4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

30

【化 162】



標題化合物を実施例 105B に記載したものに類似して N- (4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジフルオロフェニルから調製する。

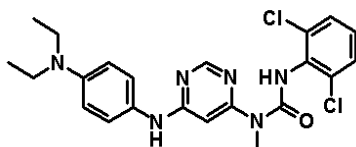
わずかに桃色の固体、HPLC: $t_R = 3.53$ 分 (純度: 100%, グラジエント F)、ESI-MS: 427.4 [MH]⁺

40

【0544】

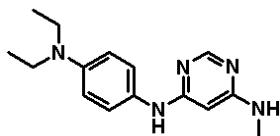
実施例 110: 3- (2,6-ジクロロフェニル)-1- [6- (4-ジエチルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア

【化 163】



50

A. N-(4-ジエチルアミノフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン
 【化164】



標題化合物を実施例105Aに記載したものに類似して(6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルアミンおよび4-アミノ-N,N-ジエチルアニリンから調製する。酢酸エチル層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空下で蒸発させる。残留物をCH₂Cl₂に懸濁し、ろ過し、そして乾燥させて標題化合物が得られる。

白色固体、HPLC: t_R = 2.48分(グラジエントF)、ESI-MS: 272.3 [MH]⁺

【0545】

B. 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-[6-(4-ジエチルアミノフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチルウレア

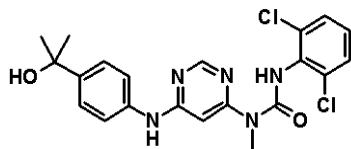
標題化合物を実施例105Bに記載したものに類似してN-(4-ジエチルアミノフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸2,6-ジクロロフェニルから調製する。

白色固体、HPLC: t_R = 2.46分(純度: 95.6%、グラジエントH)、ESI-MS: 459.2/461.2 [MH]⁺

【0546】

実施例111: 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-{6-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

【化165】

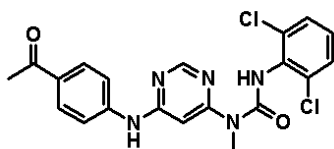


A. 1-[4-(6-メチルアミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]エタノン

(6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルアミン(5.76g、40.1ミリモル)、4-アミノアセトフェノン(5.40g、40ミリモル)、2-プロパノール(40ml)および濃HCl(1.8ml、~20ミリモル)の混合物を90℃で40時間攪拌する。濃HCl(0.9ml、~10ミリモル)を加え、そして56時間攪拌を続ける。CH₃OHの添加の後、反応混合物を濃アンモニア水溶液で塩基性にする。H₂Oを加え、そして沈殿物をろ過し、H₂Oで洗浄し、そして真空下で乾燥させて標題化合物が得られる。黄色固体、ESI-MS: 243.4 [MH]⁺

B. 1-[6-(4-アセチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチルウレア

【化166】



乾燥ジオキサン(30ml)中1-[4-(6-メチルアミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]エタノン(3.77g、15.56ミリモル)、イソシアン酸2,

6-ジクロロフェニル (3.22 g、17.12 ミリモル) の混合物を 80 °C で 16 時間振盪する。真空下溶媒を蒸発させた後、残留物を酢酸エチルと半飽和 K_2CO_3 溶液との間で分配する。沈殿物をろ過し、 H_2O および酢酸エチルで洗浄する。固体の残留物をメタノールに懸濁し、数時間加熱環流し、そして熱い黄色の懸濁液をろ過する。この手順を 1 回繰り返す。2 回のろ過の後に得られた残留物を CH_3OH で洗浄し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

帯黄色固体、HPLC: $t_R = 4.81$ 分 (グラジエント G)、ESI-MS: 430.3 / 432.3 [MH]⁺

【0547】

C. 3- (2,6-ジクロロフェニル) -1- {6- [4- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1-メチル-ウレア

10

新たに調製したジエチルエーテル (8 ml、~7 ミリモル) 中ヨウ化メチルマグネシウムの溶液に 1- [6- (4-アセチル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3- (2,6-ジクロロフェニル) -1-メチル-ウレア (0.5 g、1.16 ミリモル) を数回で加える。5 時間攪拌した後、THF (4 ml) を加える。16 時間後、 H_2O および CH_3OH の添加により反応をクエンチし、そして真空下蒸発させる。残留物をトルエンで 2 回同時蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2/CH_3OH) により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させて標題化合物が得られる。

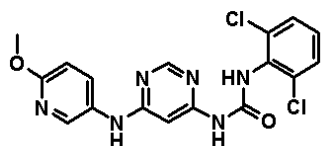
白色固体、HPLC: $t_R = 4.39$ 分 (純度: 100%、グラジエント G)、ESI-MS: 446.4 / 448.4 [MH]⁺

20

【0548】

実施例 112: 1- (2,6-ジクロロフェニル) -3- [6- (6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

【化 167】



A. N- (6-メトキシピリジン-3-イル) -ピリミジン-4,6-ジアミン

6-クロロピリミジン-4-イルアミン (0.65 g、5 ミリモル)、5-アミノ-2-メトキシピリジン (0.62 g、5 ミリモル) および 2-プロパノール (5 ml) の混合物を 90 °C で 36 時間振盪する。室温まで冷却後、反応混合物を半飽和 Na_2CO_3 溶液と酢酸エチルとの間で分配する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発させる。固体残留物を CH_3OH 、酢酸エチルおよび CH_2Cl_2 で連続的に洗浄し、そして真空下乾燥させる。

30

帯桃色固体、帯桃色固体、HPLC: $t_R = 2.68$ 分 (グラジエント F)、ESI-MS: 218.3 [MH]⁺

【0549】

B. 1- (2,6-ジクロロフェニル) -3- [6- (6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

40

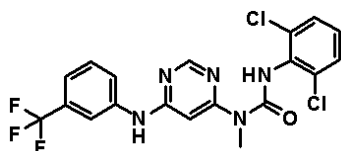
標題化合物を実施例 105B に記載したものに類似して N- (6-メトキシピリジン-3-イル) -ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジクロロフェニルから調製する。

わずかにベージュ色の固体、HPLC: $t_R = 4.01$ 分 (純度: 100%、グラジエント F)、ESI-MS: 405.2 / 407.2 [MH]⁺

【0550】

実施例 113: 3- (2,6-ジクロロフェニル) -1-メチル-1- [6- (3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

【化 1 6 8】



A. (6-クロロピリミジン-4-イル) - (3-トリフルオロメチルフェニル) - アミン

4,6-ジクロロピリミジン (18.6 g、125ミリモル)、3-アミノベンゾトリフルオリド (16.5 ml、133ミリモル)、アセトン (60 ml) および H_2O (90 ml) の攪拌した混合物を3時間還流し続ける。アセトンを真空下除去し、残った水層を濃アンモニア水溶液で塩基性にし、そして酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発させる。残留物を少量のアセトンで懸濁し、ろ過し、そしてろ過ケーキを真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

白色固体、HPLC: $t_R = 4.82$ 分 (グラジエント G)、ESI-MS: 274.2 / 276.1 [MH]⁺

【0551】

B. N-メチル-N'-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

エタノール中のメチルアミン溶液 (32 ml、256ミリモル) を (6-クロロピリミジン-4-イル) - (3-トリフルオロメチルフェニル) - アミン (3.49 g、12.8ミリモル) に加え、そして混合物を耐圧ビン中100℃で5時間攪拌する。反応混合物を真空下濃縮し、残留物を CH_3OH で希釈し、そして濃アンモニア水溶液を用いて塩基性にする。生成物をろ過し、 H_2O および CH_3OH で洗浄し、そして真空下乾燥させる。

帯灰色固体、HPLC: $t_R = 3.51$ 分 (グラジエント G)、ESI-MS: 269.2 [MH]⁺

【0552】

C. 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチル-1-[6-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

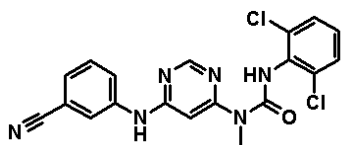
乾燥ジオキサン (5 ml) 中 N-メチル-N'-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン (536.5 mg、2ミリモル)、イソシアン酸 2,6-ジクロロフェニル (413.6 mg、2.2ミリモル) の混合物を80℃で1時間振盪する。溶媒を真空下蒸発させた後、残留物を酢酸エチルと半飽和 K_2CO_3 溶液との間で分配する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させ、そして残留物を CH_2Cl_2 / CH_3OH から再結晶する。固体残留物を真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

白色固体、HPLC: $t_R = 5.08$ 分 (純度: 100%、グラジエント H)、ESI-MS: 456.3 / 458.3 [MH]⁺

【0553】

実施例 114: 1-[6-(3-シアノフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチルウレア

【化 1 6 9】



A. 3-(6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ベンゾニトリル

(6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルアミン (1.44 g、10ミリモル)、3-アミノベンゾニトリル (1.18 g、10ミリモル)、2-プロパノール (10 ml) および濃 HCl (0.45 ml、~5ミリモル) の混合物を90℃で36時間攪拌

する。室温まで冷却後、 CH_3OH を加え、そして反応混合物を濃アンモニア水溶液で塩基性にする。 H_2O の添加時に形成された沈殿をろ過し、 H_2O で洗浄し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

ベージュ色の固体、HPLC： $t_R = 2.67$ 分（グラジエントG）、ESI-MS： 262.2 [MH]⁺

【0554】

B. 1- [6- (3-シアノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3- (2,6-ジクロロフェニル) -1-メチル-ウレア

乾燥ジオキサン（5ml）中3- (6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ) -ベンゾニトリル（450.5mg、2ミリモル）、イソシアン酸2,6-ジクロロフェニル（413.6mg、2.2ミリモル）の混合物を80℃で1.5時間振盪し、そして次に真空下蒸発させる。残留物を半濃縮 K_2CO_3 水溶液に懸濁し、ろ過し、 H_2O およびアセトンで洗浄し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

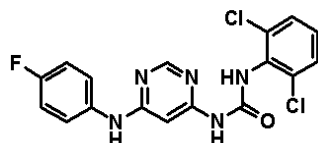
10

ベージュ色の固体、HPLC： $t_R = 4.34$ 分（純度：100%、グラジエントH）、ESI-MS： $413.3/415.3$ [MH]⁺

【0555】

実施例115：1- (2,6-ジクロロフェニル) -3- [6- (4-フルオロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

【化170】



20

A. N- (4-フルオロフェニル) -ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例114Aに記載したものに類似して6-クロロピリミジン-4-イルアミンおよび4-フルオロアニリンから調製する。

帯褐色固体、HPLC： $t_R = 3.09$ 分（グラジエントF）、ESI-MS： 205.2 [MH]⁺

【0556】

B. 1- (2,6-ジクロロフェニル) -3- [6- (4-フルオロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

30

乾燥ジオキサン（5ml）中N- (4-フルオロフェニル) -ピリミジン-4,6-ジアミン（408.4mg、2ミリモル）、イソシアン酸2,6-ジクロロフェニル（413.6mg、2.2ミリモル）の懸濁液を80℃で14時間振盪する。5℃まで冷却後、懸濁液をろ過し、残留物を半飽和 K_2CO_3 溶液、 H_2O およびアセトンで洗浄しそして真空下乾燥させる。

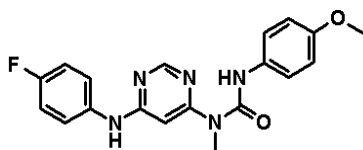
帯灰色固体、HPLC： $t_R = 4.11$ 分（純度：100%、グラジエントG）、ESI-MS： $392.3/394.3$ [MH]⁺

【0557】

実施例116：1- [6- (4-フルオロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3- (4-メトキシフェニル) -1-メチル-ウレア

40

【化171】



乾燥ジオキサン（20ml）中N- (4-フルオロフェニル) -N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン（2.18g、10ミリモル）、イソシアン酸4-メトキシフェニル（1.29ml、10ミリモル）およびジブチル錫ジアセタート（0.54ml、2ミ

50

リモル)の混合物を100℃で6時間振盪する。2回目のイソシアン酸4-メトキシフェニル(0.9ml、7ミリモル)を加えた後、100℃で9時間攪拌を続ける。反応混合物を酢酸エチルおよび半飽和Na₂CO₃溶液で処理する。有機層をろ過し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させ、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させ、残留物を熱CH₃OHに懸濁し、そして熱混合物をろ過する。この手順を数回繰り返す。このようにして得られた固体を真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

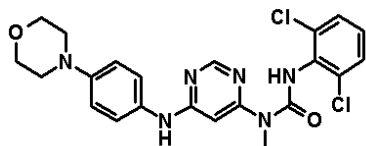
白色粉末、HPLC: t_R = 4.54分(純度: 100%、グラジエントG)、ESI-MS: 368.3 [MH]⁺

【0558】

10

実施例117: 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチル-1-[6-(4-モルホリン-4-イルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

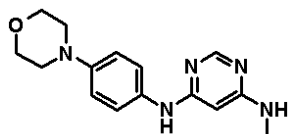
【化172】



A. N-メチル-N'-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

20

【化173】



標題化合物を実施例114Aに記載したものに類似して(6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルアミンおよび4-モルホリノアニリンから調製する。

わずかに紫色の固体、HPLC: t_R = 1.37分(グラジエントG)、ESI-MS: 286.3 [MH]⁺

【0559】

30

B. 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-メチル-1-[6-(4-モルホリン-4-イルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

乾燥ジオキサン(5ml)中N-メチル-N'-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン(428.0mg、1.5ミリモル)、イソシアン酸2,6-ジクロロフェニル(310.2mg、1.65ミリモル)の混合物を80℃で1.5時間振盪する。溶媒を真空下蒸発させた後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させ、残留物をCH₂Cl₂で粉砕し、そして固体をろ過し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

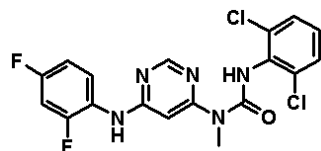
白色固体、HPLC: t_R = 2.79分(純度: 100%、グラジエントH)、ESI-MS: 473.3/475.3 [MH]⁺

40

【0560】

実施例118: 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-[6-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア

【化174】



50

A. N- (2,4-ジフルオロフェニル) -N' -メチルピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 114A に記載したものに類似して (6-クロロピリミジン-4-イル) -メチルアミンおよび 2,4-ジフルオロアニリンから調製する。

帯桃色固体、HPLC: $t_R = 3.21$ 分 (グラジエント F)、ESI-MS: 237.2 [MH]⁺

【0561】

B. 3- (2,6-ジクロロフェニル) -1- [6- (2,4-ジフルオロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

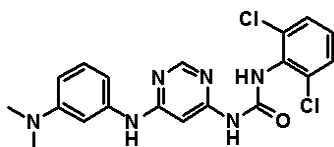
標題化合物を実施例 105B に記載したものに類似して N- (2,4-ジフルオロフェニル) -N' -メチルピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジクロロフェニルから調製する。

白色固体、HPLC: $t_R = 4.41$ 分 (純度: 100%、グラジエント H)、ESI-MS: $424.2/426.2$ [MH]⁺

【0562】

実施例 119: 1- (2,6-ジクロロフェニル) -3- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -ウレア

【化 175】



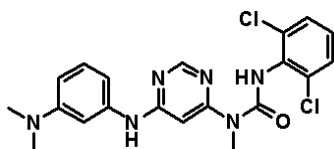
標題化合物を実施例 105B に記載したものに類似して N- (3-ジメチルアミノフェニル) -ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジクロロフェニルから、操作手順に関して CH_2Cl_2 の代わりに酢酸エチルを用いて調製する。

白色固体、HPLC: $t_R = 3.61$ 分 (純度: 100%、グラジエント F)、ESI-MS: $417.3/419.2$ [MH]⁺

【0563】

実施例 120: 3- (2,6-ジクロロフェニル) -1- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

【化 176】



A. N- (3-ジメチルアミノフェニル) -N' -メチルピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 105A に記載したものに類似して (6-クロロピリミジン-4-イル) -メチルアミンおよび N,N-ジメチル-m-フェニレンジアミンから調製する。酢酸エチル層の蒸発の後に得られた粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2/CH_3OH) により精製する。

ベージュ色の固体、HPLC: $t_R = 2.45$ 分 (グラジエント F)、ESI-MS: 244.3 [MH]⁺

【0564】

B. 3- (2,6-ジクロロフェニル) -1- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

乾燥ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 中 N- (3-ジメチルアミノフェニル) -N' -メチルピリミジン-4,6-ジアミン (243.3 mg、1 ミリモル)、イソシア

10

20

30

40

50

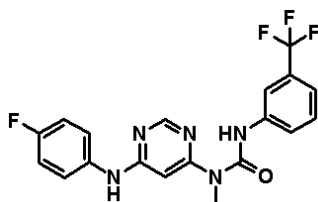
ン酸 2,6-ジクロロフェニル (188 mg、1 ミリモル) の混合物を 90℃ で 14 時間振盪する。14 時間および 26 時間後にイソシアン酸 2,6-ジクロロフェニルをさらに 2 回 (各々 188 mg、1 ミリモル) 加える。38 時間後、反応混合物を真空下蒸発させ、そして残留物を酢酸エチルと半飽和 K_2CO_3 溶液との間で分配する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させ、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させ、残留物を CH_2Cl_2 で粉碎し、そして固体をろ過し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。白色固体、HPLC: $t_R = 3.79$ 分 (純度: 100%、グラジエント G)、ESI-MS: 431.1/433.1 [MH]⁺

【0565】

10

実施例 121: 1- [6- (4-フルオロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -ウレア

【化 177】



乾燥ジオキサン (2.5 ml) 中 N- (4-フルオロフェニル) -N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン (218.2 mg、1 ミリモル)、イソシアン酸 3-トリフルオロメチルフェニル (165.2 μ L、1.2 ミリモル) およびジブチル錫ジアセタート (53.7 μ L、0.2 ミリモル) の混合物を 100℃ で 14 時間振盪する。14 時間および 20 時間後にイソシアン酸 3-トリフルオロメチルフェニルをさらに 2 回 (各々 82.6 μ L、0.6 ミリモル) 加える。26 時間後、反応混合物を酢酸エチルと半飽和 Na_2CO_3 溶液との間で分配する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させ、そして残留物を CH_2Cl_2 で粉碎する。固体をろ過し、そしてろ液をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させ、残留物を CH_3OH/CH_2Cl_2 から再結晶して標題化合物が得られる。

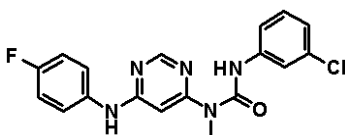
白色固体、HPLC: $t_R = 5.31$ 分 (純度: 100%、グラジエント G)、ESI-MS: 406.3 [MH]⁺

30

【0566】

実施例 122: 3- (3-クロロフェニル) -1- [6- (4-フルオロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

【化 178】



標題化合物を実施例 121 に記載したものに類似して N- (4-フルオロフェニル) -N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 3-クロロフェニルから調製する。

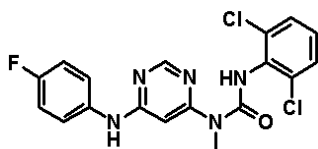
白色固体、HPLC: $t_R = 5.25$ 分 (純度: 100%、グラジエント G)、ESI-MS: 372.2 [MH]⁺

40

【0567】

実施例 123: 3- (2,6-ジクロロフェニル) -1- [6- (4-フルオロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチルウレア

【化 1 7 9】



乾燥ジメチルホルムアミド（2.5 ml）中 N-（4-フルオロフェニル）-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン（218.2 mg、1 ミリモル）、イソシアン酸 2,6-ジクロロフェニル（188 mg、1 ミリモル）およびトリエチルアミン（1.11 ml、8 ミリモル）の混合物を 90℃ で 14 時間振盪する。反応混合物を真空下蒸発させ、そして残留物を酢酸エチルと半飽和 Na₂CO₃ 溶液との間で分配する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させ、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/CH₃OH）により精製する。合わせた純粋な分画を蒸発させ、残留物を CH₂Cl₂ で粉砕し、そして固体をろ過し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。白色固体、HPLC：t_R = 4.33 分（純度：100%、グラジエント H）、ESI-MS：406.1/408.1 [MH]⁺

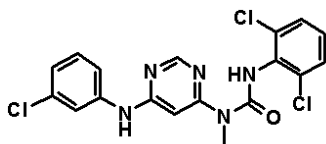
10

【0568】

実施例 124：1-〔6-（3-クロロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル〕-3-（2,6-ジクロロフェニル）-1-メチル-ウレア

【化 180】

20



A. N-（3-クロロフェニル）-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 105 A に記載したものに類似して（6-クロロピリミジン-4-イル）-メチル-アミンおよび 3-クロロアニリンから調製する。酢酸エチル層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして蒸発させる。固体残留物を CH₂Cl₂ に懸濁し、ろ過し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られる。

白色固体、HPLC：t_R = 3.23 分（グラジエント G）、ESI-MS：235.2 [MH]⁺

30

【0569】

B. 1-〔6-（3-クロロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル〕-3-（2,6-ジクロロフェニル）-1-メチル-ウレア

標題化合物を実施例 105 B に記載したものに類似して N-（3-クロロフェニル）-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミンおよび 2,6-ジクロロアニリンから調製する。CH₂Cl₂ 層の蒸発後に得られた油状残留物を CH₂Cl₂ で粉砕し、そしてこのようにして得られた結晶をろ過し、そして真空下乾燥させて標題化合物が得られた。

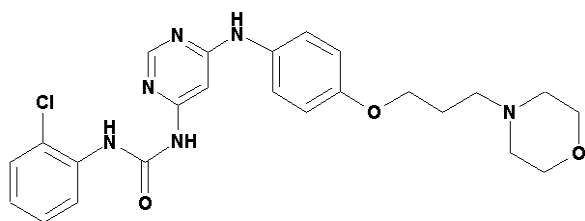
白色固体、HPLC：t_R = 4.97 分（純度：100%、グラジエント H）、ESI-MS：422.3/424.3 [MH]⁺

40

【0570】

実施例 125：1-（2-クロロフェニル）-3-〔6-〔4-（3-モルホリン-4-イル-プロポキシ）-フェニルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-ウレアビス塩酸塩

【化 1 8 1】



A. 1-(2-クロロフェニル)-3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-ウレア

THF (20 ml) 中 6-クロロピリミジン-4-イルアミン (997 mg、7.7 ミリモル) およびイソシアン酸 2-クロロフェニル (0.46 ml、3.85 ミリモル) の溶液を 4 時間還流する。さらなる量のイソシアン酸 2-クロロフェニル (0.46 ml、3.85 ミリモル) を加え、そして反応混合物を 28 時間還流する。反応混合物を室温まで冷却し、沈殿物をろ過して標題化合物 (1.9 g、86%) が得られる。

白色粉末、HPLC: $t_R = 8.01$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: 281.1 / 283.1 [M-H]⁻

【0 5 7 1】

B. 1-(2-クロロフェニル)-3-{6-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア

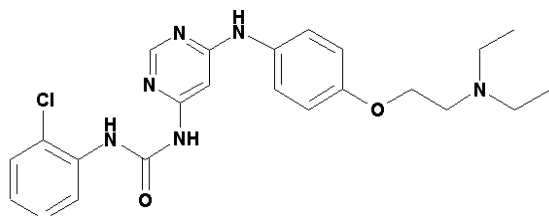
エタノール (5 ml) 中 1-(2-クロロフェニル)-3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-ウレア (99 mg、0.35 ミリモル)、4-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-フェニルアミン [Chabrier et al. Bull. Soc. Chim. Fr. 1955; 1353] (83 mg、0.35 ミリモル) および濃 HCl (0.1 ml、1.4 ミリモル) の溶液を 32 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、そして水で希釈する。酸性溶液を酢酸エチルで洗浄し、アンモニア水溶液で塩基性にし、そして DCM で抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下蒸発させ、残留物を水/メタノール/1N HCl から結晶化して標題化合物が得られる。

帯褐色の結晶性粉末、HPLC: $t_R = 5.92$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: 483 [MH]⁺

【0 5 7 2】

実施例 1 2 6: 1-(2-クロロフェニル)-3-{6-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化 1 8 2】



標題化合物を実施例 1 2 5 B に記載したものに類似して 4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミンを用いて調製し、DCM から結晶化して標題化合物が得られる。

白色粉末、HPLC: $t_R = 6.03$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: 455 [MH]⁺

【0 5 7 3】

実施例 1 2 7: 1-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチル-ウレア

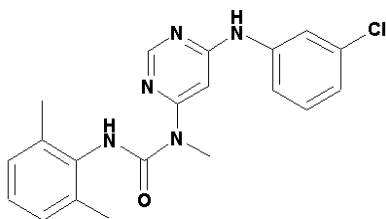
10

20

30

40

【化 1 8 3】



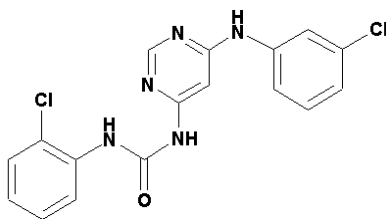
ジグリム中N-(3-クロロフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン(実施例124A、94mg、0.4ミリモル)およびイソシアン酸2,6-ジメチルフェニル(74mg、0.52ミリモル)の溶液を80℃で18時間攪拌した。溶媒を真空下蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのカラムフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:2)により精製して標題化合物が得られる(29mg、19%)。白色粉末、HPLC: t_R = 9.60分(グラジエントI)、ESI-MS: 382.3 [MH]⁺

10

【0574】

実施例128: 3-(2-クロロフェニル)-1-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

【化 1 8 4】



20

A. N-(3-クロロフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例105Aに記載したものに類似して6-クロロピリミジン-4-イルアミンおよび3-クロロアニリンから調製する。

白色粉末、融点171-172℃、HPLC: t_R = 5.11分(グラジエントI)、ESI-MS: 221 [MH]⁺

【0575】

B. 3-(2-クロロフェニル)-1-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

30

ジグリム(1.5ml)中N-(3-クロロフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン(110mg、0.5ミリモル)およびイソシアン酸2-クロロフェニル(60μl、0.5ミリモル)の溶液を80℃で18時間攪拌する。時間をかけて形成された沈殿物をろ過し、そしてヘキサン/酢酸エチルで洗浄して純粋な標題化合物(98mg、52%)が得られる。

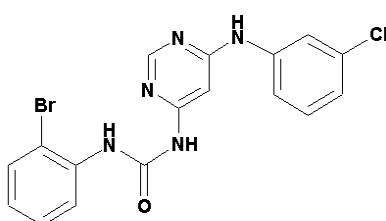
白色粉末、HPLC: t_R = 8.95分(グラジエントI)、ESI-MS: 374.1 / 376.1 [MH]⁺

【0576】

実施例129: 1-(2-ブロモフェニル)-3-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

40

【化 1 8 5】



標題化合物を実施例128に記載したものに類似してイソシアン酸2-ブロモフェニル

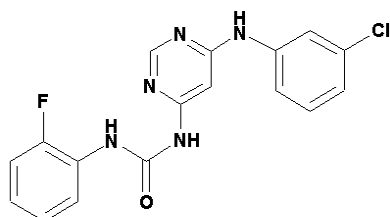
50

を用いて調製する。

白色粉末、HPLC： $t_R = 9.03$ 分（グラジエントⅠ）、ESI-MS：418.0 / 420.0 [MH]⁺

【0577】

実施例130：1- [6- (3-クロロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル]
-3- (2-フルオロフェニル) -ウレア
【化186】



10

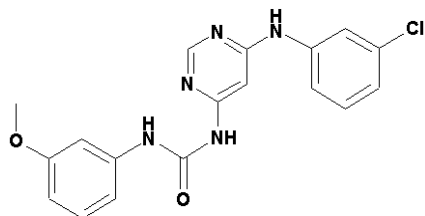
標題化合物を実施例128に記載したものに類似してイソシアン酸2-フルオロフェニルを用いて調製する。

白色粉末、HPLC： $t_R = 8.24$ 分（グラジエントⅠ）、ESI-MS：258.2 [MH]⁺

【0578】

実施例131：1- [6- (3-クロロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル]
-3- (3-メトキシフェニル) -ウレア
【化187】

20



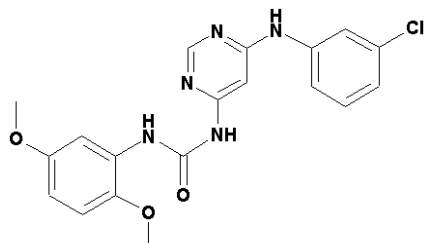
標題化合物を実施例128に記載したものに類似してイソシアン酸3-メトキシフェニルを用いて調製する。

白色粉末、HPLC： $t_R = 7.90$ 分（グラジエントⅠ）、ESI-MS：370.2 [MH]⁺

30

【0579】

実施例132：1- [6- (3-クロロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル]
-3- (2,5-ジメトキシフェニル) -ウレア
【化188】



40

標題化合物を実施例127に記載したものに類似してN- (3-クロロフェニル) -ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸2,5-ジメトキシフェニルから調製する。

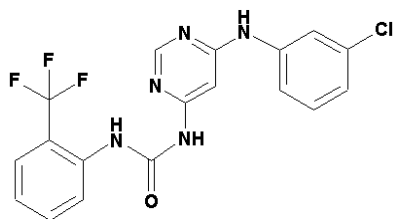
白色粉末、HPLC： $t_R = 8.18$ 分（グラジエントⅠ）、ESI-MS：400.2 [MH]⁺

【0580】

実施例133：1- [6- (3-クロロフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル]
-3- (2-トリフルオロメチルフェニル) -ウレア

50

【化 1 8 9】



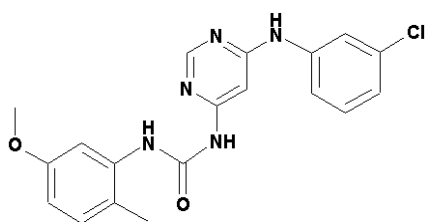
標題化合物を実施例 1 2 8 に記載したものに類似してイソシアン酸 3-トリフルオロメチルフェニルを用いて調製する。

白色粉末、HPLC: $t_R = 8.94$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: $408.1 [MH]^+$ 10

【0 5 8 1】

実施例 1 3 4: 1-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-ウレア

【化 1 9 0】



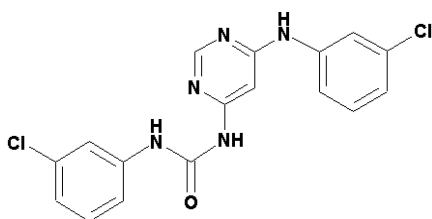
標題化合物を実施例 2 に記載したものに類似して 5-メトキシ-2-メチルアニリンおよび N-(3-クロロフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンから調製する。

白色粉末、HPLC: $t_R = 8.38$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: $384.2 [MH]^+$

【0 5 8 2】

実施例 1 3 5: 1-(3-クロロフェニル)-3-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

【化 1 9 1】



標題化合物を実施例 1 2 8 に記載したものに類似してイソシアン酸 3-クロロフェニルを用いて調製する。

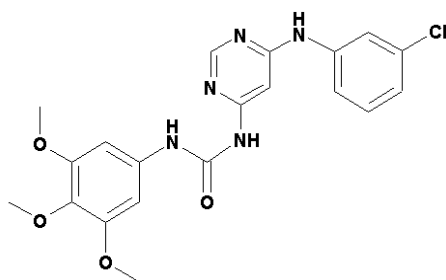
白色粉末、HPLC: $t_R = 8.75$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: $374.1 / 376.1 [MH]^+$ 30

【0 5 8 3】

実施例 1 3 6: 1-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレア

40

【化 1 9 2】



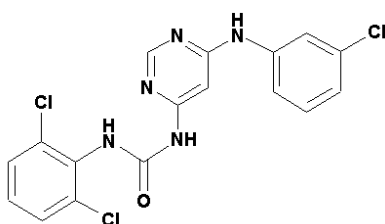
標題化合物を実施例 1 2 7 に記載したものに類似して N-（3-クロロフェニル）-ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 3,4,5-トリメトキシフェニルから調製する。

白色粉末、HPLC： $t_R = 7.60$ 分（グラジエント I）、ESI-MS：430.2 [MH]⁺

【0584】

実施例 1 3 7：1- [6-（3-クロロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]
-3-（2,6-ジクロロフェニル）-ウレア

【化 1 9 3】



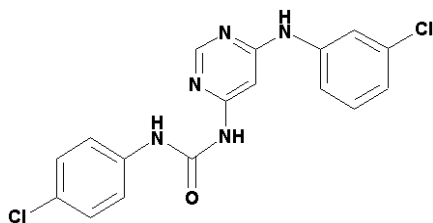
標題化合物を実施例 1 2 7 に記載したものに類似して N-（3-クロロフェニル）-ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジクロロフェニルから調製する。

白色粉末、HPLC： $t_R = 8.30$ 分（グラジエント I）、ESI-MS：410 [MH]⁺

【0585】

実施例 1 3 8：1-（4-クロロフェニル）-3- [6-（3-クロロフェニルア
ミノ）-ピリミジン-4-イル]-ウレア

【化 1 9 4】



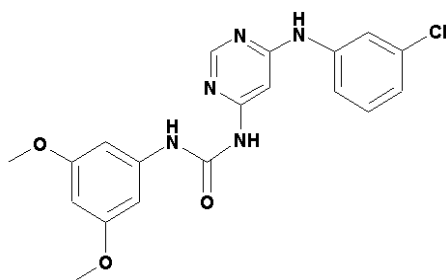
標題化合物を実施例 1 2 8 に記載したものに類似してイソシアン酸 4-クロロフェニルを用いて調製する。

白色粉末、HPLC： $t_R = 8.63$ 分（グラジエント I）、ESI-MS：374.1 / 376.1 [MH]⁺

【0586】

実施例 1 3 9：1- [6-（3-クロロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]
-3-（3,5-ジメトキシフェニル）-ウレア

【化 1 9 5】



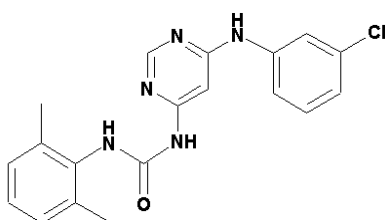
標題化合物を実施例 1 2 8 に記載したものに類似してイソシアン酸 3,5-ジメトキシフェニルを用いて調製する。

白色粉末、HPLC: $t_R = 8.06$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: 400.2 [MH]⁺

【0 5 8 7】

実施例 1 4 0: 1-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(2,6-ジメチルフェニル)-ウレア

【化 1 9 6】



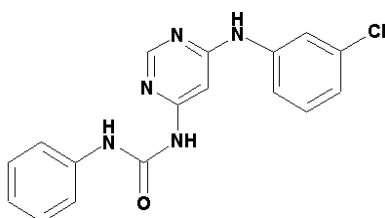
標題化合物を実施例 1 2 7 に記載したものに類似して N-(3-クロロフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンおよびイソシアン酸 2,6-ジメチルフェニルから調製する。

白色粉末、HPLC: $t_R = 7.97$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: 368.2 [MH]⁺

【0 5 8 8】

実施例 1 4 1: 1-[6-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-フェニル-ウレア

【化 1 9 7】



標題化合物を実施例 1 2 8 に記載したものに類似してイソシアン酸フェニルを用いて調製する。

白色粉末、HPLC: $t_R = 7.83$ 分 (グラジエント I)、ESI-MS: 338 [MH]⁺

【0 5 8 9】

実施例 1 4 2: 1-(2-クロロフェニル)-3-{6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

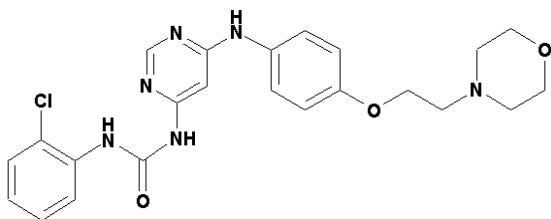
10

20

30

40

【化 1 9 8】



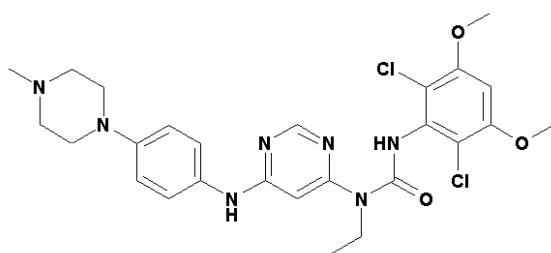
標題化合物を実施例 1 2 5 B に記載したものに類似して 4-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-フェニルアミンを用いて調製し、DCM から結晶化して標題化合物が得られる。

白色粉末、HPLC： $t_R = 5.82$ 分（グラジエント I）、ESI-MS：469 [MH]⁺

【0 5 9 0】

実施例 1 4 3：3-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル）-1-エチル-1-〔6-〔4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-ウレア

【化 1 9 9】

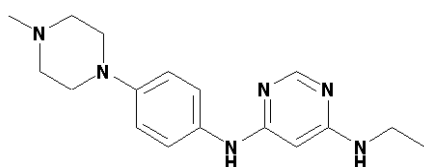


トルエン（1.9 ml）中イソシアン酸 2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル（1.25 当量）の溶液にアルゴン雰囲気下で N-エチル-N'-〔4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-フェニル〕-ピリミジン-4,6-ジアミン（113 mg、0.36 ミリモル）を加える。得られた混合物を 70℃ で 18 時間攪拌し、室温まで冷ましてろ過する。回収した固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、そしてさらに MPLC（シリカゲル）（DCM/MeOH）により精製して白色固体として標題化合物 10 mg が得られる。：ESI-MS：559.9/561.9 [MH]⁺； $t_R = 3.53$ 分（純度：100%、グラジエント J）；TLC： $R_f = 0.28$ （DCM/MeOH、9：1）

【0 5 9 1】

A. N-エチル-N'-〔4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-フェニル〕-ピリミジン-4,6-ジアミン

【化 2 0 0】



水（0.8 ml）および氷酢酸（3.2 ml）中（6-クロロ-ピリミジン-4-イル）-エチル-アミン（363 mg、2.30 ミリモル、1.1 当量）および 4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-アニリン（400 mg、2.09 ミリモル）の混合物を 100℃ まで 3 時間加熱する。溶媒を蒸発させた後、残留物をメタノールに取り、水中 25% NH₃ の添加によりアルカリ性にし、そして濃縮する。残留物を MPLC（シリカゲル）（DCM/MeOH）により精製して白色固体として標題化合物 395 mg が得られる：ESI-MS：313.2 [MH]⁺； $t_R = 1.25$ 分（純度：~90%、グラジエント J）；TLC： $R_f = 0.12$ （DCM/MeOH、9：1）

【0 5 9 2】

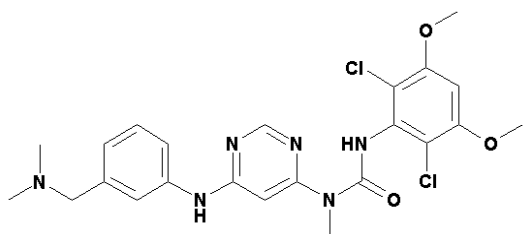
B. (6-クロロピリミジン-4-イル)-エチルアミン

エチルアミン（水中70%、16ml、45.08ミリモル、2.5当量）をEtOH（36ml）中4,6-ジクロロピリミジン（12g、80.5ミリモル）の懸濁液に室温で滴加する（15分）。得られた帯黄色の溶液を室温で1時間攪拌し、そして次に0℃まで冷却する。得られた白色沈殿物を真空ろ過により収集し、水で洗浄し、そして真空中乾燥させて標題化合物12.4gが得られる：ESI-MS：157.9 [MH]⁺；t_R = 2.02分で1本のピーク（純度：100%、グラジエントJ）

【0593】

実施例144：3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-[6-(3-ジメチルアミノメチルフェニルアミノ)]-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア

【化201】



イソシアン酸2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル（1.25当量）をトルエン（3ml）中N-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン（93mg、0.36ミリモル、1当量）の溶液に70℃でアルゴン雰囲気下で加える。得られた混合物を70℃で18時間攪拌し、室温まで冷まし、そしてDCMおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈する。水層を分離し、そしてDCMで抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）による粗製生成物の精製により白色固体として標題化合物121mgが得られる：ESI-MS：504.9/506.9 [MH]⁺；t_R = 3.64分（純度：100%、グラジエントJ）；TLC：R_f = 0.12（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

【0594】

A. N-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン

ジオキサン（15ml）中（6-クロロピリミジン-4-イル）-メチルアミン（実施例1）（750mg、5.2ミリモル）、3-ジメチルアミノメチルフェニルアミン（787mg、5.2ミリモル）および4N HClの混合物を密閉チューブ内で150℃まで5時間加熱する。反応混合物を濃縮し、DCMおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈する。水層を分離し、そしてDCMで抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）による残留物の精製により白色固体として標題化合物800mgが得られる：ESI-MS：258.1 [MH]⁺；t_R = 1.00分（純度：100%、グラジエントJ）；TLC：R_f = 0.14（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

【0595】

実施例145：3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

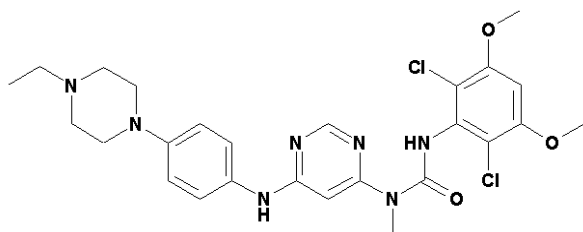
10

20

30

40

【化 202】



標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン (2.39 g、7.7 ミリモル、1 当量) を用い、そして反応混合物を 1.5 時間還流しながら攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 95:5) による粗製生成物の精製により白色固体として標題化合物が得られる: ESI-MS: 560.0/561.9 [MH]⁺; t_R=3.54 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f=0.28 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 95:5)

10

【0596】

A. N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 144 A に記載のとおり調製するが、4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-アニリン (1 g、4.88 ミリモル) および (6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルアミン (実施例 1) (7711.81 g、12.68 ミリモル、1.3 当量) を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、93:7) による残留物の精製に続いて、ジエチルエーテル中での粉砕により、標題化合物が白色固体として得られる: ESI-MS: 313.2 [MH]⁺; t_R=1.10 分 (グラジエント J); TLC: R_f=0.21 (DCM/MeOH、93:7)

20

【0597】

B. 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-アニリン

MeOH (120 ml) 中 1-エチル-4-(4-ニトロフェニル)-ピペラジン (6.2 g、26.35 ミリモル) およびラネーニッケル (2 g) の懸濁液を水素雰囲気下室温で 7 時間攪拌する。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そして濃縮して、紫色固体として標題化合物 5.3 g が得られる: ESI-MS: 206.1 [MH]⁺; TLC: R_f=0.15 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1)

30

【0598】

C. 1-エチル-4-(4-ニトロフェニル)-ピペラジン

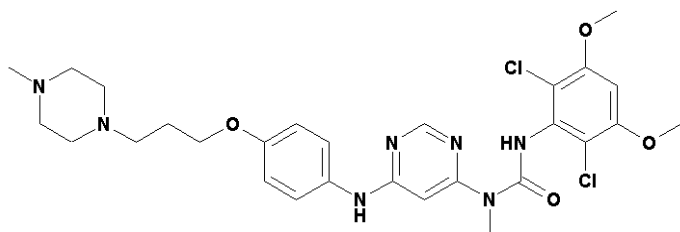
1-ブロモ-4-ニトロベンゼン (6 g、29.7 ミリモル) および 1-エチルピペラジン (7.6 ml、59.4 ミリモル、2 当量) の混合物を 80 °C まで 15 時間加熱する。室温まで冷却後、反応混合物を水および DCM/MeOH、9:1 で希釈する。水層を分離し、そして DCM/MeOH、9:1 で抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1) による残留物の精製により黄色固体として標題化合物 6.2 g が得られる: ESI-MS: 236.0 [MH]⁺; t_R=2.35 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f=0.50 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1)

40

【0599】

実施例 146: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-(6-{4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]}フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル)-ウレア

【化 203】



標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-メチル-N'-{4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-フェニル}-ピリミジン-4,6-ジアミン (93 mg、0.26 ミリモル、1 当量) を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 95:5) による粗製生成物の精製により白色固体として標題化合物 86 mg が得られる: ESI-MS: 603.9/605.9 [MH]⁺; t_R=3.21 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f=0.19 (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 95:5)

10

【0600】

A. N-メチル-N'-{4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-フェニル}-ピリミジン-4,6-ジアミン

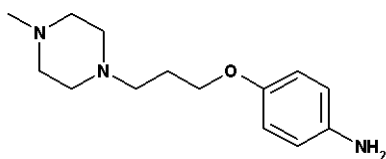
標題化合物を実施例 143 A に記載のとおり調製するが、4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-フェニルアミン (383 mg、1.50 ミリモル、1.1 当量) を用い、そして反応混合物を 100℃ で 18 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷まし、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に注ぎ、そして EE および DCM で抽出する。有機相を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮する。残留物をジエチルエーテルで粉砕して白色固体として標題化合物 115 mg が提供される: ESI-MS: 357.1 [MH]⁺; t_R=1.10 分 (グラジエント J); 純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f=0.08 (DCM/MeOH、9:1)

20

【0601】

B. 4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-フェニルアミン

【化 204】



30

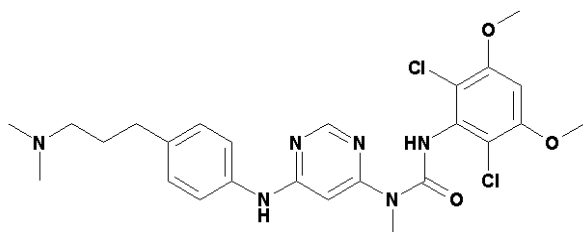
塩酸 1-(3-クロロプロピル)-4-メチルピペラジン (1.7 g、9.6 ミリモル、1.2 当量) を DMF (27 ml) 中 4-アミノフェノール (893 mg、8.0 ミリモル) および微細に粉末化した水酸化ナトリウム (808 mg、20 ミリモル、2.5 当量) の混合物に 1 回で加える。反応混合物を室温で 17 時間攪拌する。得られた暗色の懸濁液をろ過する。ろ液を DCM (200 ml) で希釈し、そして塩類溶液 (2×50 ml) で洗浄する。水層を DCM で逆抽出する。有機相を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、7:3) による残留物の精製により黄褐色油状物として標題化合物 1.86 g が提供される: ESI-MS: 250.2 [MH]⁺; TLC: R_f=0.31 (DCM/MeOH、7:3)

40

【0602】

実施例 147: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[4-(3-ジメチルアミノプロピル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

【化 205】



標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-[4-(3-ジメチルアミノプロピル)-フェニル]-N'-ピリミジン-4,6-ジアミン (206 mg、0.72 ミリモル、1 当量) を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 93:7) による粗製生成物の精製により白色固体として標題化合物 84 mg が得られる: ESI-MS: 532.9/534.9 [MH]⁺; t_R = 3.70 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 93:7)

【0603】

A. N-[4-(3-ジメチルアミノプロピル)-フェニル]-N'-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 144 A に記載のとおり調製するが、4-(3-ジメチルアミノプロピル)-フェニルアミン (311 mg、1.7 ミリモル) を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 9:1) による残留物の精製に続いて、得られた固体をジエチルエーテル中で粉砕し、白色固体として標題化合物 213 mg が得られる: ESI-MS: 286.1 [MH]⁺; t_R = 1.20 分 (グラジエント J); 純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 9:1)

【0604】

B. 4-(3-ジメチルアミノプロピル)-フェニルアミン

ジメチル-[3-(4-ニトロフェニル)-プロプ-2-イニル]-アミン (1.35 g、6.6 ミリモル)、10%パラジウム炭素 (140 mg) および EtOH (25 ml) の混合物を水素雰囲気下室温で 22 時間攪拌する。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5) による残留物の精製により褐色の油状物として標題化合物 797 mg が得られる: ESI-MS: 179.0 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

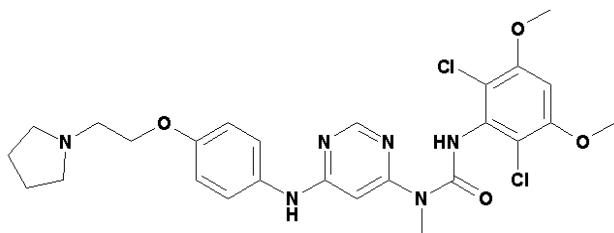
【0605】

C. ジメチル-[3-(4-ニトロフェニル)-プロプ-2-イニル]-アミン

トリ-tert-ブチルホスフィン (ジオキサン中 0.25 M、11.9 ml、3.0 ミリモル、0.2 当量)、3-ジメチルアミノ-1-プロピン (2.2 ml、20.8 ミリモル、1.4 当量) およびジイソプロピルアミン (2.7 ml、19.3 ミリモル、1.3 当量) をジオキサン (20 ml) 中 4-ブロモニトロベンゼン (3 g、14.9 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (198 mg、1.0 ミリモル、0.07 当量) および Pd(PhCN)₂Cl₂ (570 mg、1.5 ミリモル、0.1 当量) の混合物にアルゴン雰囲気下で連続的に加える。得られた混合物を室温で 22 時間攪拌し、そして濃縮する。残留物を EtO および水に溶解し、そしてセライトのパッドを通してろ過する。水層を分離し、そして EtO で抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5) による残留物の精製により褐色の油状物として標題化合物 2.72 g が得られる: ESI-MS: 205.0 [MH]⁺; t_R = 2.51 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

【0606】

実施例 148：3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 206】



10

標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-メチル-N'-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン (227 mg、0.72 ミリモル、1 当量) を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 92:8) による粗製生成物の精製により白色固体として標題化合物 156 mg が得られる:ESI-MS:560.9/562.9 [MH]⁺; t_R=3.64 分 (純度:100%、グラジエント J); TLC:R_f=0.42 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 92:8)

【0607】

A. N-メチル-N'-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン

20

標題化合物を実施例 143 A に記載のとおり調製するが、4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン (360 mg、1.70 ミリモル、1 当量) を用い、そして反応混合物を 150℃ で 18 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷まし、そして上相を捨てる。底に溜まった膠質の残留物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液および DCM で希釈する。水層を分離し、そして DCM で抽出する。有機相を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1) による粗製生成物の精製に続いて、得られた固体をジエチルエーテル中で粉碎し、灰色固体として標題化合物 402 mg が得られる:ESI-MS:314.1 [MH]⁺; t_R=1.15 分 (グラジエント J); 純度:100%、グラジエント J); TLC:R_f=0.15 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1)

30

【0608】

B. 4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

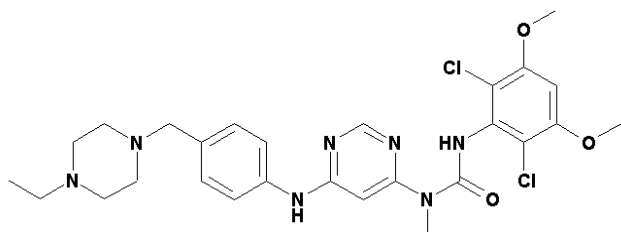
標題化合物を実施例 146 B に記載のとおり調製するが、塩酸 1-(2-クロロエチル)-ピロリジン (7.6 g、44.9 ミリモル、1.2 当量) を用い、そして反応混合物を 75℃ で 2 時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、1:1) による残留物の精製により褐色の油状物として標題化合物 7.7 g が得られる:ESI-MS:207.1 [MH]⁺; TLC:R_f=0.22 (DCM/MeOH、1:1)

【0609】

40

実施例 149：3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ウレア

【化 207】



標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン (140 mg、0.43 ミリモル、1 当量) を用いる。MPLC (シリカゲル) (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 95:5) による粗製生成物の精製により標題化合物 24 mg が得られる:ESI-MS:573.9/575.9 [MH]⁺; t_R=3.25 分 (純度:90%、グラジエント J); TLC:R_f=0.09 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1)

【0610】

A. N-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 143 A に記載のとおり調製するが、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミン (500 mg、2.28 ミリモル、1 当量) を用い、そして反応混合物を 50℃ で 18 時間攪拌する。MPLC (シリカゲル) (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1) による粗製生成物の精製により不純な生成物 140 mg が得られ、これをさらに精製することなく使用する。

【0611】

B. 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミン

MeOH (100 ml) 中 1-エチル-4-(4-ニトロベンジル)-ピペラジン (7.2 g、29.14 ミリモル) およびラネーニッケル (1.5 g) の懸濁液を水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌する。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そして濃縮して黄色固体として標題化合物 6.3 g が得られる:ESI-MS:220.1 [MH]⁺; TLC:R_f=0.08 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1)

【0612】

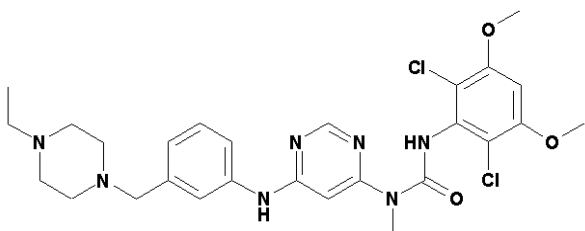
C. 1-エチル-4-(4-ニトロベンジル)-ピペラジン

4-ニトロベンジルクロリド (5 g、29.14 ミリモル)、N-エチルピペラジン (4.4 ml、34.97 ミリモル、1.2 当量)、炭酸カリウム (8 g、58.28、2 当量) およびアセトン (100 ml) の混合物を還流しながら 15 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷まし、ろ過し、そして濃縮して褐色の油状物として標題化合物 7.2 g が得られる:ESI-MS:250.1 [MH]⁺; TLC:R_f=0.31 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液 9:1)

【0613】

実施例 150:3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[3-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

【化 208】



10

20

30

40

50

標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-〔3-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル〕-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン (306 mg、0.94 ミリモル、1 当量) を用いる。MPLC (シリカゲル) (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 95:5) による粗製生成物の精製により標題化合物 207 mg が得られる: ESI-MS: 573.9/575.9 [MH]⁺; t_R = 3.28 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 95:5)

【0614】

A. N-〔3-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル〕-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン

10

標題化合物を実施例 143 A に記載のとおり調製するが、3-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミン (500 mg、2.28 ミリモル、1 当量) を用い、そして反応混合物を 150℃ で 15 時間攪拌する。MPLC (シリカゲル) (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 9:1) による粗製生成物の精製により、ベージュ色の固体として標題化合物 306 mg が得られる: ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 9:1)

【0615】

B. 3-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニルアミン

標題化合物を実施例 149 B に記載のとおり調製する: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; t_R = 0.79 分 (純度: 100%、グラジエント J)

20

【0616】

C. 1-エチル-4-(3-ニトロベンジル)-ピペラジン

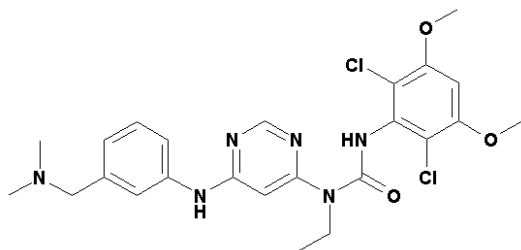
標題化合物を実施例 149 C に記載のとおり調製する: ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; t_R = 1.50 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 9:1)

【0617】

実施例 151: 3-(2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-1-〔6-(3-ジメチルアミノメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル〕-1-エチル-ウレア

【化209】

30



トルエン (3 ml) 中イソシアン酸 2,6-ジクロロ-3-メトキシフェニル (2 当量) の懸濁液をアルゴン雰囲気下でトルエン (3 ml) 中 N-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン (216 mg、0.80 ミリモル、1 当量) の還流溶液に加える。得られた混合物を 2 時間還流しながら攪拌し、そして室温まで冷ます。反応混合物を EE および重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈する。水層を分離し、そして EE で抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過しそして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 95:5) により残留物を精製し、続いて得られた生成物の逆相 MPLC 精製 (AcCN/H₂O/TFA) により、白色固体として標題化合物 161 mg が得られる: ESI-MS: 518.9/520.9 [MH]⁺; t_R = 3.76 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH+1% NH₃ 水溶液 95:5)

40

【0618】

50

A. N- (3-ジメチルアミノメチル-フェニル) -N'-エチル-ピリミジン-4,6-ジアミン

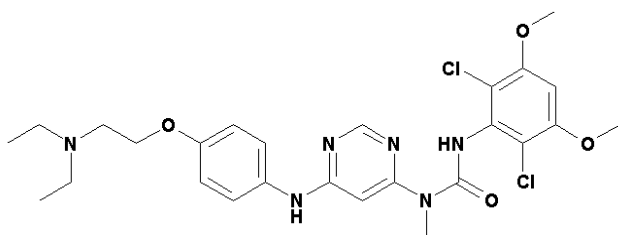
標題化合物を実施例143Aに記載のとおり調製するが、3-ジメチルアミノメチル-フェニルアミン (334mg、2.20ミリモル、1当量)、(6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-エチル-アミン (実施例143B) を用い、そして反応混合物を160℃で3時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液9:1) により粗製生成物を精製し、続いて得られた固体をジエチルエーテル中で粉砕することによりベージュ色の固体として標題化合物335mgが得られる: ESI-MS: 272.1 [MH]⁺; t_R = 1.18分 (純度: 100%、グラジエントJ); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液9:1)

10

【0619】

実施例152: 3- (2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル) -1- {6- [4- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -1-メチル-ウレア

【化210】



20

標題化合物を実施例151に記載のとおり調製するが、N- [4- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン (255mg、0.81ミリモル、1当量) を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液95:5) により粗製生成物を精製し、続いて得られた固体をMeOH中で粉砕することにより白色固体として標題化合物220mgが得られる: ESI-MS: 562.9/564.9 [MH]⁺; t_R = 3.70分 (純度: 93%、グラジエントJ); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液95:5)

30

【0620】

A. N- [4- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例143Aに記載のとおり調製するが、4- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミン (271mg、1.3ミリモル、1当量) を用い、そして反応混合物を150℃で18時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷まし、そして上相を捨てる。底に溜まった膠質の残留物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液およびDCMで希釈する。水層を分離し、そしてDCMで抽出する。有機相を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液92:8) による粗製生成物の精製により灰色固体として標題化合物261mgが提供される: ESI-MS: 316.1 [MH]⁺; t_R = 1.25分 (純度: 100%、グラジエントJ); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH+1%NH₃ 水溶液92:8)

40

【0621】

B. 4- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミン

標題化合物を実施例146Bに記載のとおり調製するが、塩酸1- (2-クロロエチル) -ジエチルアミン (1.9g、11ミリモル、1.2当量) を用い、そして反応混合物を室温で1時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、4:1->7:3) による残留物の精製により褐色の油状物として標題化合物1.52gが得られる: ESI-MS: 209.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeO

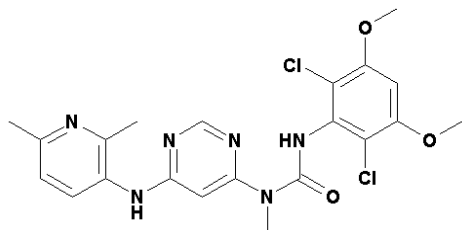
50

H、7 : 3)

【0622】

実施例153 : 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-[6-(2,6-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチルーウレア

【化211】



10

標題化合物を実施例151に記載のとおり調製するが、N-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS : 476.9 / 478.9 [MH]⁺ ; t_R = 3.44分 (純度 : 100%、グラジエントJ) ; TLC : R_f = 0.40 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 9 : 1)

【0623】

A. N-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン

20

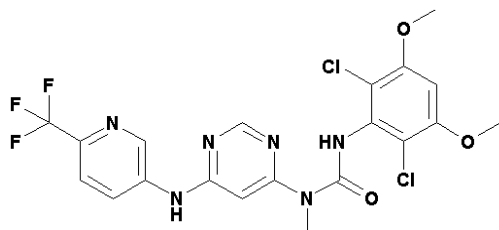
標題化合物を実施例152Aに記載のとおり調製するが、3-アミノ-2,6-ジメチルピリミジンを用い、そして反応混合物を150℃で24時間攪拌する。

ESI-MS : 230.1 [MH]⁺ ; TLC : R_f = 0.22 (DCM/MeOH、9 : 1)

【0624】

実施例154 : 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチルー1-[6-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

【化212】



30

標題化合物を実施例151に記載のとおり調製するが、N-メチル-N'-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-ピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS : 514.8 / 516.8 [MH]⁺ ; t_R = 5.27分 (純度 : 100%、グラジエントJ) ; TLC : R_f = 0.49 (DCM/MeOH、9 : 1)

40

【0625】

A. N-メチル-N'-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例152Aに記載のとおり調製するが、3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを用い、そして反応混合物を150℃で24時間攪拌する。

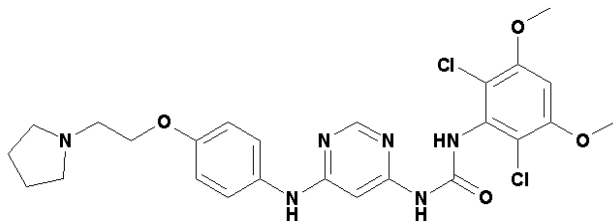
ESI-MS : 270.0 [MH]⁺ ; t_R = 2.63分 (純度 : 100%、グラジエントJ) ; TLC : R_f = 0.32 (DCM/MeOH、9 : 1)

【0626】

実施例155 : 1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-

50

[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化213】



10

標題化合物を実施例151に記載のとおり調製するが、N-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS: 546.9/548.8 [MH]⁻; t_R = 3.15分 (純度: 100%、グラジエントJ); TLC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

【0627】

A. N-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン

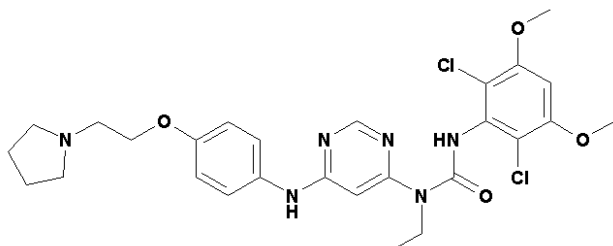
標題化合物を実施例152Aに記載のとおり調製するが、6-クロロ-ピリミジン-4-イルアミン、4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン (実施例148B) を用い、そして反応混合物を150℃で2時間攪拌する。

20

ESI-MS: 300.1 [MH]⁺; t_R = 1.10分 (純度: 100%、グラジエントJ)

実施例156: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-1-{6-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化214】



30

標題化合物を実施例151に記載のとおり調製するが、N-エチル-N'-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS: 575.2/577.2 [MH]⁺; t_R = 3.74分 (純度: 100%、グラジエントJ); TLC: R_f = 0.42 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

40

【0628】

A. N-エチル-N'-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン

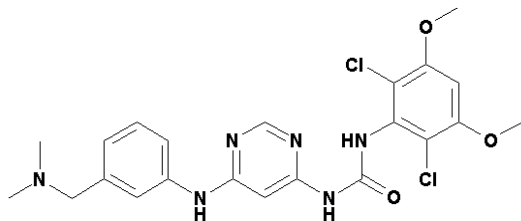
標題化合物を実施例152Aに記載のとおり調製するが、6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-エチルアミン、4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン (実施例148B) を用い、そして反応混合物を150℃で6時間攪拌する。粗製生成物をジエチルエーテル中の粉碎により精製する。

ESI-MS: 326.1 [MH]⁻; t_R = 1.45分 (純度: 95%、グラジエントJ)

【0629】

50

実施例 157: 1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-[6-(3-ジメチルアミノメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア
【化 215】



10

標題化合物を実施例 151 に記載のとおり調製するが、N-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS: 491.0/493.0 [MH]⁺; t_R = 3.17 分 (純度: 97%, グラジエント J); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 92:8)

【0630】

A. N-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 152 A に記載のとおり調製するが、3-ジメチルアミノメチルフェニルアミン、6-クロロピリミジン-4-イルアミンを用い、そして反応混合物を 150℃で 2 時間攪拌する。粗製生成物をジエチルエーテル中の粉碎、続いて得られたベージュ色の固体のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 92:8) による精製により標題化合物が白色固体として得られる。

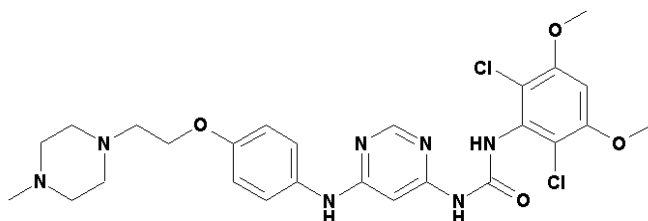
20

ESI-MS: 242.1 [MH]⁻; t_R = 0.95 分 (純度: 100%, グラジエント J); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 92:8)

【0631】

実施例 158: 1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-(6-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]フェニルアミノ}-ピリミジン-4-イル)-ウレア

【化 216】



30

標題化合物を実施例 151 に記載のとおり調製するが、N-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS: 575.9/577.9 [MH]⁺; t_R = 2.83 分 (純度: 100%, グラジエント J); TLC: R_f = 0.03 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

40

【0632】

A. N-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]フェニル}-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 152 A に記載のとおり調製するが、4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]フェニルアミン (300 mg、1.28 mmol、1 当量)、6-クロロピリミジン-4-イルアミン、水 (0.5 ml) を用い、そして反応混合物を 150℃で 2 時間攪拌する。粗製生成物をジエチルエーテル中の粉碎により精製して標題化合物が白色固体として得られる。

ESI-MS: 329.1 [MH]⁺; t_R = 0.98 分 (純度: 100%, グラジエント

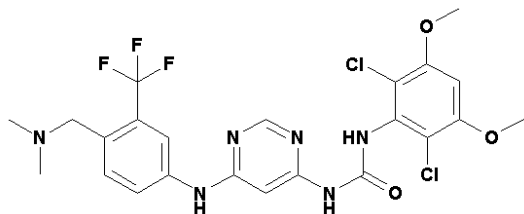
50

J)

【0633】

実施例159：1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-[6-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

【化217】



10

標題化合物を実施例151に記載のとおり調製するが、N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS: 558.9/560.9 [MH]⁺; t_R=3.69分(純度:100%、グラジエントJ); TLC: R_f=0.21 (DCM/MeOH+1%NH₃水溶液95:5)

【0634】

A. N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

20

標題化合物を実施例152Aに記載のとおり調製するが、4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニルアミン(218mg、1.46ミリモル、1当量)、6-クロロピリミジン-4-イルアミンを用い、そして反応混合物を150℃で5時間攪拌する。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH+1%NH₃水溶液92:8)により精製して標題化合物が白色固体として得られる。

ESI-MS: 312.1 [MH]⁺; t_R=1.20分(純度:100%、グラジエントJ); TLC: R_f=0.16 (DCM/MeOH+1%NH₃水溶液92:8)

【0635】

B. 4-(4-(N,N-ジメチルアミノメチル)-3-トリフルオロメチルフェニルアミン

30

N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン(359mg、1.2ミリモル)をMeOH(12ml)に溶解し、そして室温でK₂CO₃(1N水溶液6ml)で処理する。反応物を完了するまで1.5時間加熱環流し、室温まで冷却し、そして濃縮する。残留する油状物をEtOAcに取り、そして塩類溶液で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下濃縮する。高真空中で乾燥させて標題化合物が黄色油状物として得られる。

ESI-MS: 219 [MH]⁺

【0636】

C. N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

40

N-(4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド501mg(1.5ミリモル)(工程14.2)を室温でEtOH中ジメチルアミンの溶液(33%)5mlに加える。反応物を周囲温度で0.5時間、完了するまで攪拌する。それを濃縮し、そして残留する粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH、グラジエント0-5%MeOH)により精製して標題化合物が黄色油状物として得られる。

ESI-MS: 315 [MH]⁺

【0637】

D. N-(4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

50

酢酸 n -ブチル 830 ml 中 N -〔4-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニル〕-2,2,2-トリフルオロアセトアミド 60.9 g (224.6 ミリモル) の溶液に窒素雰囲気下で N -ブロモスクシンイミド 44 g (247 ミリモル) およびアゾ-イソ-ブチロニトリル 830 mg (5 ミリモル) を加える。懸濁液を 60℃ まで加熱し、そして次に Phillips 低圧ランプ (500 W; 10500 lm) により 30 分間光に当て、それにより温度は 70-75℃ まで上昇し、そして透明な褐色の溶液が形成される。依然検出可能な抽出物が残っており、したがってさらに N -ブロモスクシンイミド 22 g を 3 回で加える。全部で 6 時間光に当てた後、得られた固体をろ過し、そして捨て、そしてろ液を濃縮する。残留物を CH_2Cl_2 2 l と H_2O 1 l との間で分配し、そして水層を CH_2Cl_2 1 l で抽出する。有機相を H_2O 1 l、塩類溶液 0.5 l で 4 回洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 10
そして濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン/ CH_2Cl_2 2:1 $\rightarrow$ 1:1) および CH_2Cl_2 /ヘキサンからの結晶化により標題化合物を生じる: 融点: 119-120℃

【0638】

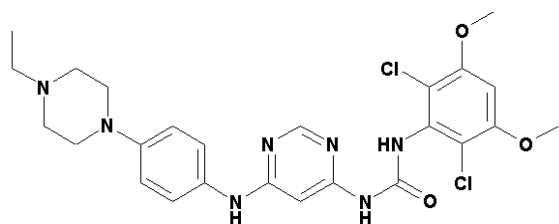
E. N -〔4-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニル〕-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

CH_2Cl_2 4.5 l 中 5-アミノ-2-メチルベンゾトリフルオリド 320 g (1.827 モル) およびピリジン 1.47 l (18.27 モル) の氷冷溶液に N_2 雰囲気下で無水トリフルオロ酢酸 284 ml (2.01 モル) を滴加する。50 分後、混合物を氷冷 2 N HCl 5 l で希釈する。有機相を分離し、そして冷 2 N HCl 2 l で 2 回、次いで 2 N HCl 1 l および最後に塩類溶液 2 l で洗浄する。水層を CH_2Cl_2 で 2 回抽出し、有機相を乾燥させ (Na_2SO_4) 20
そしてある程度濃縮する。ヘキサンの添加による結晶化により標題化合物を生じる: 融点: 72-73℃

【0639】

実施例 160: 1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化218】



イソシアン酸 2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル (1.2 当量) を NMP (2 ml) 中 N -〔4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル〕-ピリミジン-4,6-ジアミン (350 mg、1.18 ミリモル) の溶液にアルゴン雰囲気下 70℃ で加える。得られた混合物を 70℃ で 2 時間攪拌し、室温まで冷まし、そして濃縮する。残留物を DCM および重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈する。水層を分離し、そして DCM で抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮する。MeOH 中で粉碎し続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液 97:3) により粗製生成物を精製して、標題化合物が白色固体として得られる: ESI-MS: 545.9/547.9 [MH]⁺; t_R = 3.10 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液 95:5) 40

【0640】

A. N -〔4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル〕-ピリミジン-4,6-ジアミン

水 (3.0 ml) および氷酢酸 (10 ml) 中 6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-

10

20

30

40

50

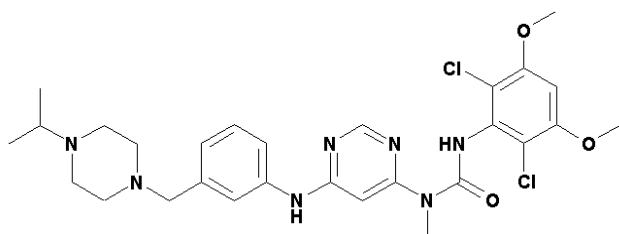
アミン（500mg、3.87ミリモル、1.3当量）および4-（4-エチルピペラジン-1-イル）-アニリン（611mg、2.98ミリモル）の混合物を100℃まで15時間加熱する。反応混合物をDCMおよび塩類溶液で希釈する。重炭酸ナトリウムの添加により水層を塩基性にする。水層を分離し、そしてDCMで抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、ろ過し、そして濃縮する。EE中での粉碎により粗製生成物を精製して標題化合物が得られる：ESI-MS：299.2 [MH]⁺；
t_R = 1.05分（グラジエントJ）

【0641】

実施例161：3-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル）-1-〔6-〔3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-1-メチル-ウレア

10

【化219】



標題化合物を実施例151に記載のとおり調製するが、N-〔3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニル〕-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。MPLC（シリカゲル）（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液95：5）による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる：ESI-MS：587.9/589.9 [MH]⁺；t_R = 3.35分（純度：100%、グラジエントJ）；TLC：R_f = 0.17（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

20

【0642】

A. N-〔3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニル〕-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例152Aに記載のとおり調製するが、3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミンを用い、そして反応混合物を150℃で17.5時間攪拌する。粗製生成物をMPLC（シリカゲル）（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液95：5）により精製して標題化合物が淡黄色固体として得られる。ESI-MS：341.2 [MH]⁺；t_R = 1.05分（純度：100%、グラジエントJ）；TLC：R_f = 0.10（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

30

【0643】

B. 3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミン

標題化合物を実施例149Bに記載のとおり調製する：ESI-MS：234.2 [MH]⁺

【0644】

C. 1-イソプロピル-4-（3-ニトロベンジル）-ピペラジン

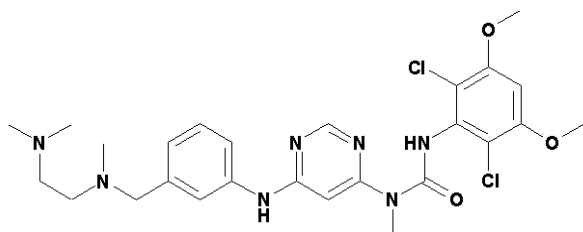
標題化合物を実施例149Cに記載のとおり調製する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）による粗製生成物の精製により標題化合物が黄色固体として得られる：ESI-MS：264.1 [MH]⁺；t_R = 1.64分（純度：96.5%、グラジエントJ）；TLC：R_f = 0.35（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

40

【0645】

実施例162：3-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル）-1-〔6-（3-〔（2-ジメチルアミノ-エチル）-メチル-アミノ〕-メチル〕-フェニルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-1-メチル-ウレア

【化 2 2 0】



標題化合物を実施例 1 5 1 に記載のとおり調製するが、N - (3 - { [(2 - ジメチル
アミノ - エチル) - メチル - アミノ] - メチル } - フェニル) - N ' - メチル - ピリミジ
ン - 4 , 6 - ジアミンを用いる。M P L C (シリカゲル) (D C M / M e O H + 1 % N H
3 水溶液 9 5 : 5) による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる
: E S I - M S : 5 6 1 . 9 / 5 6 3 . 9 [M H] ⁺ ; t_R = 3 . 2 4 分 (純度 : 1 0 0 %
、グラジエント J) ; T L C : R_f = 0 . 1 0 (D C M / M e O H + 1 % N H 3 水溶液 9
: 1)

10

【 0 6 4 6 】

A . N - (3 - { [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - メチル } -
フェニル) - N ' - メチル - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

標題化合物を実施例 1 5 2 A に記載のとおり調製するが、N - (3 - アミノ - ベンジル
) - N , N ' , N ' - トリメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミンを用い、そして反応混合物を 1
5 0 ° C で 1 7 . 5 時間攪拌する。M P L C (シリカゲル) (D C M / M e O H + 1 % N H
3 水溶液 9 5 : 5) により粗製生成物を精製して標題化合物がベージュ色の固体として得
られる。E S I - M S : 3 1 5 . 2 [M H] ⁺ ; T L C : R_f = 0 . 0 5 (D C M / M e O
H + 1 % N H 3 水溶液 9 : 1)

20

【 0 6 4 7 】

B . N - (3 - アミノ - ベンジル) - N , N ' , N ' - トリメチル - エタン - 1 , 2 - ジア
ミン

標題化合物を実施例 1 4 9 B に記載のとおり調製する : E S I - M S : 2 0 8 . 2 [M
H] ⁺

【 0 6 4 8 】

C . N , N ' , N ' - トリメチル - N ' - (3 - ニトロ - ベンジル) - エタン - 1 , 2 - ジ
アミン

標題化合物を実施例 1 4 9 C に記載のとおり調製する。シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (D C M - > D C M / M e O H + 1 % N H 3 水溶液 9 : 1) による粗製生成物の精
製により標題化合物が褐色の油状物として得られる : E S I - M S : 2 3 8 . 1 [M H]
⁺ ; t_R = 1 . 1 5 分 (純度 : 9 6 . 5 % 、グラジエント J) ; T L C : R_f = 0 . 1 0 (D C M / M e O H 、 9 : 1)

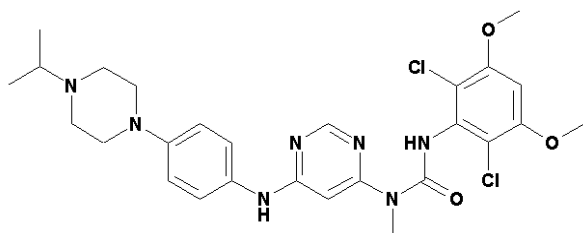
30

【 0 6 4 9 】

実施例 1 6 3 : 3 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 1 - { 6 -
[4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン -
4 - イル } - 1 - メチル - ウレア

40

【化 2 2 1】



標題化合物を実施例 1 5 1 に記載のとおり調製するが、N - [4 - (4 - イソプロピル

50

ーピペラジンー1-イル)ーフェニル]ーN'-メチルーピリミジン-4,6-ジアミンを用いる。

ESI-MS: 573.9/575.9 [MH]⁺; t_R = 3.65分 (純度: 97%、グラジエントJ); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 97:3)

【0650】

A. N-[4-(4-イソプロピルーピペラジン-1-イル)ーフェニル]ーN'-メチルーピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例152Aに記載のとおり調製するが、N-(3-アミノベンジル)ーN,N',N'-トリメチルーエタン-1,2-ジアミンを用い、そして反応混合物を150℃で4時間攪拌する。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 92:8) により精製して標題化合物が白色固体として得られる。

ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.26 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 92:8)

【0651】

B. 4-(4-イソプロピルーピペラジン-1-イル)ーフェニルアミン

標題化合物を実施例149Bに記載のとおり調製する: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺

【0652】

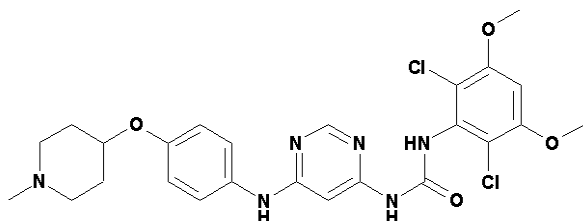
C. 1-イソプロピルー4-(4-ニトロフェニル)ーピペラジン

標題化合物を実施例149Cに記載のとおり調製する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、95:5) による粗製生成物の精製により標題化合物が黄色固体として得られる: ESI-MS: 238.1 [MH]⁺; t_R = 2.57分 (純度: 100%、グラジエントJ); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH、95:5)

【0653】

実施例164: 1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ー3-{6-[4-(1-メチルーピペリジン-4-イルオキシ)ーフェニルアミノ]ーピリミジン-4-イル}ーウレア

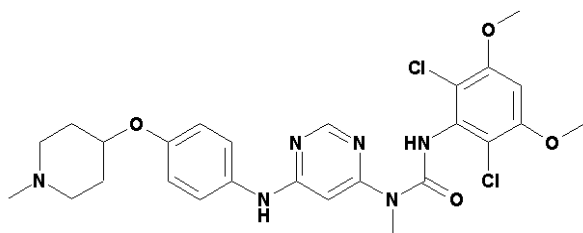
【化222】



【0654】

実施例165: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ー1-メチルー{6-[4-(1-メチルーピペリジン-4-イルオキシ)ーフェニルアミノ]ーピリミジン-4-イル}ーウレア

【化223】



【0655】

10

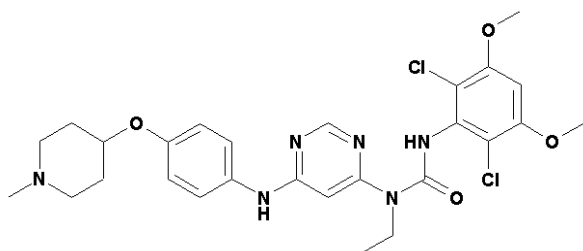
20

30

40

50

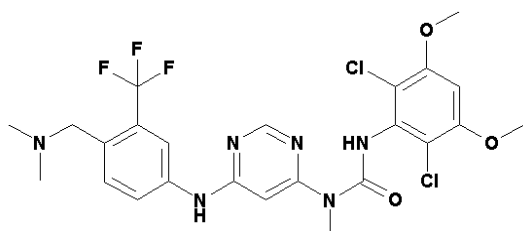
実施例 166: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-
 -{6-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミノ]}-ピリ
 ミジン-4-イル}-ウレア
 【化 224】



10

【0656】

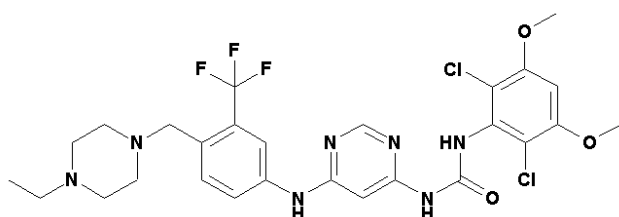
実施例 167: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-[6-(
 (4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-ピリ
 ミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア
 【化 225】



20

【0657】

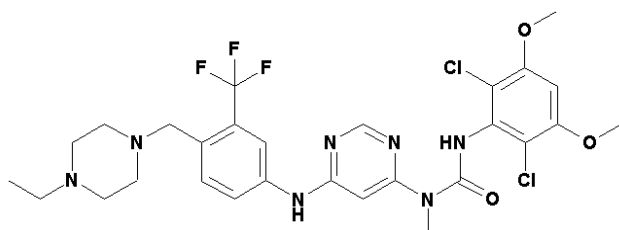
実施例 168: 1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-{6-(
 [4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルフェニ
 ルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-ウレア
 【化 226】



30

【0658】

実施例 169: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-(
 [4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルフェニ
 ルアミノ]}-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ウレア
 【化 227】



40

【0659】

実施例 170: インビトロ酵素データ

実施例 1 から 169 までの化合物を KDR、FGFR3 および TEK に対するその阻害
 活性に関して記載した本明細書前記のとおりのプロトコールの下で試験した。測定は一般

50

的な記載における前記の方法で記載したとおりに行う。KDRに関しては10 μ Mで67-100%阻害、FGFR3 (K650E) に関しては10 μ Mで27-100%阻害、そしてTekに関しては10 μ Mで12-100%阻害が観察される。

【0660】

方法A：実施例171-193

実施例171：N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-
フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

ジオキサン中N-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-
ベンズアミド(調製物3、62mg、0.21ミリモル、1.25当量)の溶液にトルエン
中20%ホスゲン溶液(110 μ l、0.21ミリモル、1.25当量)をアルゴン下で加
える。反応混合物をアルゴン下室温でさらに22時間攪拌する。次いで溶媒を蒸発させ、
そして残留物を乾燥トルエン(2ml)に取る。N-メチル-N'-[4-(4-メチル-
ピペラジン-1-イル)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン(50mg、0.
168ミリモル、1.0当量)の添加の後、懸濁液をアルゴン下で24時間還流する。冷
却後エーテル(2ml)を加え、そして混合物を30分間攪拌する。沈殿した生成物をろ
過し、洗浄し(1 $\times$ トルエン/エーテル1:1、1 $\times$ エーテル)そして60 $^{\circ}$ Cで一晩真空
乾燥して標題化合物が無色の結晶として得られる：融点189.5-191 $^{\circ}$ C、HPLC
： t_R = 6.02分(純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：619.6 [MH]⁺

【0661】

N-メチル-N'-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-ピリ
ミジン-4,6-ジアミン

水(4ml)および氷酢酸(16ml)の混合物中(6-クロロ-ピリミジン-4-イ
ル)-メチル-アミン(1.65g、11.5ミリモル、1.1当量)および市販により入
手可能な4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アニリン(2.0g、10.5ミリモ
ル、1.0当量)の溶液を内部温度100 $^{\circ}$ Cまで16時間加熱する。冷却後溶媒を蒸発さ
せる。

残留物をメタノール(50ml)に取り、そして水中25%NH₃の添加によりアルカ
リ性にする。これにシリカゲル(11g)を加え、そして溶媒を蒸発させる。シリカに吸
収された粗製生成物を中圧液体クロマトグラフィー(A：TBME；B：MeOH-NH
₃ 99:1；グラジエント：180分で5%B->25%B)により精製する。生成物を
含有する分画をプールし、そして蒸発乾固させる。残留物をエーテルで粉砕する。生成物
をろ過し、エーテルで洗浄し、そして50 $^{\circ}$ Cで一晩真空乾燥させて標題化合物が淡黄白色粉
末として得られる： t_R = 3.04分(純度：97%、グラジエントA)、ESI-MS
：299.3 [MH]⁺

【0662】

(6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-メチル-アミン

この材料を文献(J. Appl. Chem., 5:358(1955))に公開された改変された
手順により調製した：イソプロパノール(60ml)中市販により入手可能な4,6-ジ
クロロピリミジン(20g、131.6ミリモル、1.0当量)の懸濁液にエタノール中3
3%メチルアミン(40.1ml、328.9ミリモル、2.5当量)を、内部温度が50
 $^{\circ}$ Cを超えて上昇しないような速度で加える。添加の完了後、反応混合物を室温で1時間攪
拌した。次いで水(50ml)を加え、そして形成された懸濁液を氷浴中で5 $^{\circ}$ Cまで冷却
する。沈殿した生成物をろ過し、冷イソプロパノール/水2:1(45ml)および水で
洗浄する。収集した材料を45 $^{\circ}$ Cで一晩真空乾燥させて標題化合物が無色の結晶として得
られる： t_R = 3.57分(純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：144.
3/146.2 [MH]⁺

実施例171の手順に従うが、適切な出発材料を用いて実施例172-193を調製す
ることができる：

【0663】

実施例172: N- {4-メチル-3- [3- (6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル) -ウレイド] -フェニル} -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

無色の結晶、TLC: $R_f = 0.40$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1)、HPLC: $t_R = 5.88$ 分 (純度: 85%、グラジエントA)、ESI-MS: 445.4 [MH]⁺

【0664】

実施例173: N- {4-メチル-3- [3- (6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) -ウレイド] -フェニル} -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

無色の結晶、HPLC: $t_R = 6.94$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 507.4 [MH]⁺

10

【0665】

実施例174: N- [4-メチル-3- (3- {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレイド) -フェニル] -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

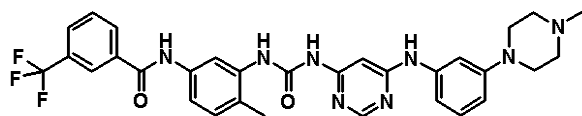
無色の結晶、TLC: $R_f = 0.53$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 5.79$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 605.5 [MH]⁺

【0666】

実施例175: N- [4-メチル-3- (3- {6- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレイド) -フェニル] -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

20

【化228】



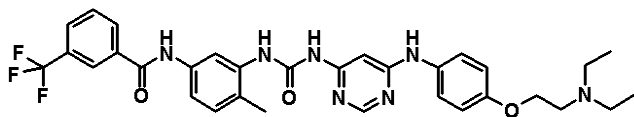
無色の結晶、TLC: $R_f = 0.34$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 5.72$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 605.5 [MH]⁺

30

【0667】

実施例176: N- [3- (3- {6- [4- (2-ジエチルアミノ-エトキシ) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレイド) -4-メチル-フェニル] -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化229】



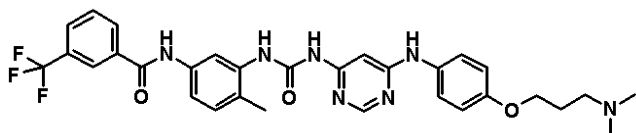
無色の結晶、TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 5.84$ 分 (純度: >99%、グラジエントA)、ESI-MS: 622.4 [MH]⁺

40

【0668】

実施例177: N- [3- (3- {6- [4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -ウレイド) -4-メチル-フェニル] -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 3 0】



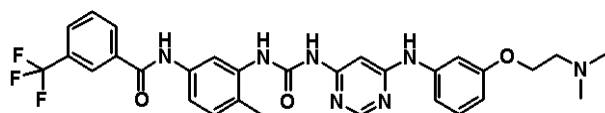
無色の結晶、HPLC: $t_R = 5.75$ 分 (純度: $>99\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS: 608.4 [MH]⁺

【0669】

実施例 178: N-[3-(3-{6-[3-(2-(dimethylamino)ethoxy)-4-methylphenyl]-4-methylphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide}ureido)-4-methylphenyl]-pyrimidin-4-yl]-urea

10

【化 2 3 1】



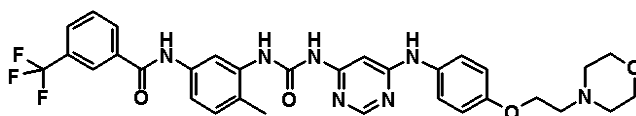
無色の結晶、TLC: $R_f = 0.17$ (TBME/MeOH 30:70)、HPLC: $t_R = 5.72$ 分 (純度: 95% 、グラジエントA)、ESI-MS: 594.5 [MH]⁺

【0670】

実施例 179: N-[4-methyl-3-(3-{6-[4-(2-morpholinoethyl)-4-methylphenyl]-4-methylphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide}ureido)-phenyl]-pyrimidin-4-yl]-urea

20

【化 2 3 2】



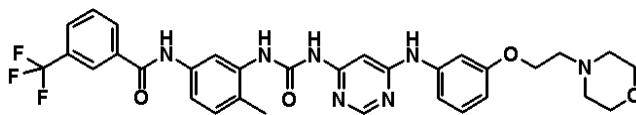
無色の結晶、TLC: $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH 80:20)、HPLC: $t_R = 5.66$ 分 (純度: $>99\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS: 636.54 [MH]⁺

30

【0671】

実施例 180: N-[4-methyl-3-(3-{6-[3-(2-morpholinoethyl)-4-methylphenyl]-4-methylphenyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide}ureido)-phenyl]-pyrimidin-4-yl]-urea

【化 2 3 3】



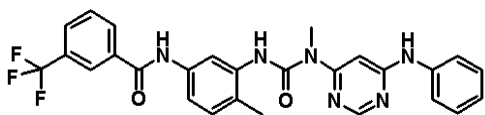
無色の結晶、TLC: $R_f = 0.42$ (TBME/MeOH 75:25)、HPLC: $t_R = 5.86$ 分 (純度: $>99\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS: 636.6 [MH]⁺

40

【0672】

実施例 181: N-{4-methyl-3-[3-methyl-3-(6-phenylaminopyrimidin-4-yl)ureido]-phenyl}-3-(trifluoromethyl)benzamide

【化 2 3 4】



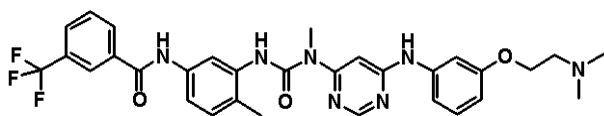
無色の結晶、TLC： $R_f = 0.69$ (TBME/MeOH 90:10)、HPLC： $t_R = 7.67$ 分 (純度： $>99\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS： 521.4 [MH]⁺

【0673】

実施例 182：N-[3-(3-{6-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methylureid)-4-methylphenyl]-3-trifluoromethylbenzamide

10

【化 2 3 5】



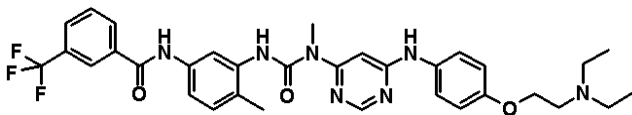
無色の結晶、TLC： $R_f = 0.51$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC： $t_R = 6.02$ 分 (純度： $>99\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS： 608.4 [MH]⁺

20

【0674】

実施例 183：N-[3-(3-{6-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methylureid)-4-methylphenyl]-3-trifluoromethylbenzamide

【化 2 3 6】



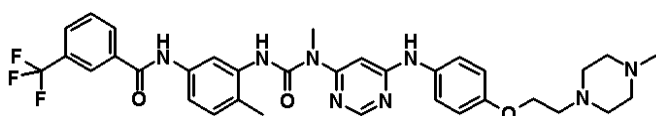
無色の結晶、TLC： $R_f = 0.24$ (TBME/MeOH 75:25)、HPLC： $t_R = 6.23$ 分 (純度： 94% 、グラジエントA)、ESI-MS： 636.5 [MH]⁺

30

【0675】

実施例 184：N-[3-(3-{6-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methylureid)-4-methylphenyl]-3-trifluoromethylbenzamide

【化 2 3 7】



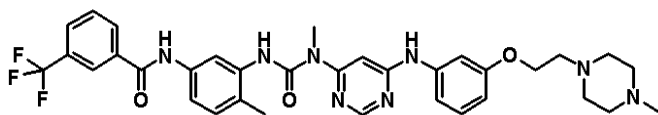
無色の結晶、TLC： $R_f = 0.21$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC： $t_R = 6.07$ 分 (純度： 88% 、グラジエントA)、ESI-MS： 633.2 [MH]⁺

40

【0676】

実施例 185：N-[3-(3-{6-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-methylureid)-4-methylphenyl]-3-trifluoromethylbenzamide

【化 2 3 8】



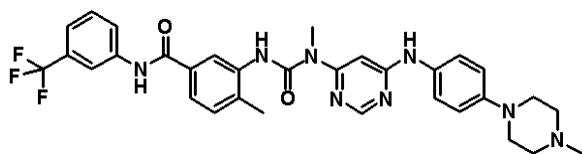
無色の結晶、HPLC: $t_R = 6.15$ 分 (純度: 92%、グラジエントA)、ESI-MS: 633.3 [MH]⁺

【0677】

実施例 186: 4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミド

10

【化 2 3 9】



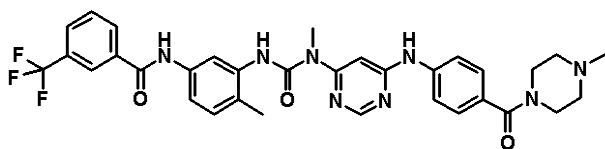
無色粉末、HPLC: $t_R = 6.19$ 分 (純度: 96%、グラジエントA)、ESI-MS: 619.3 [MH]⁺

【0678】

実施例 187: N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

20

【化 2 4 0】



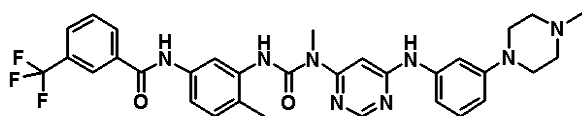
無色の結晶、TLC: $R_f = 0.50$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC: $t_R = 5.82$ 分 (純度: 88%、グラジエントA)、ESI-MS: 647.6 [MH]⁺

30

【0679】

実施例 188: N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 4 1】



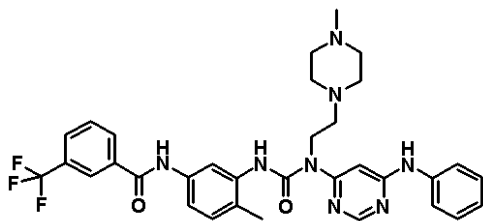
黄白色結晶、TLC: $R_f = 0.50$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2)、HPLC: $t_R = 6.14$ 分 (純度: 95%、グラジエントA)、ESI-MS: 619.5 [MH]⁺

40

【0680】

実施例 189: N-{4-メチル-3-[3-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-(6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-ウレイド]-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 4 2】

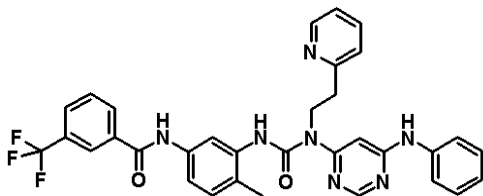


無色の結晶、TLC： $R_f = 0.04$ (TBME/MeOH 90:10)、HPLC： $t_R = 6.26$ 分 (純度： $>100\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS： 633.5 [MH]⁺ 10

【0681】

実施例 190：N-{4-メチル-3-[[3-(6-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ウレイド]-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 4 3】

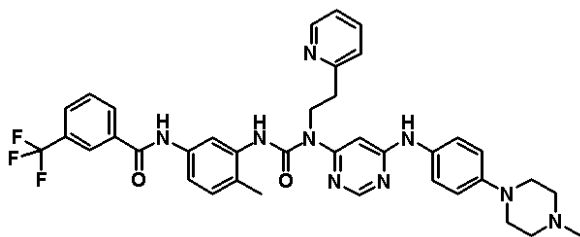


無色の結晶、HPLC： $t_R = 7.58$ 分 (純度： $>100\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS： 612.4 [MH]⁺ 20

【0682】

実施例 191：N-{4-メチル-3-[[3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ウレイド]-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 4 4】

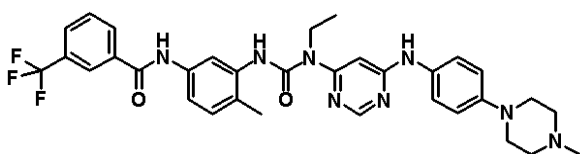


桃色結晶、TLC： $R_f = 0.54$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC： $t_R = 5.87$ 分 (純度：92%、グラジエントA)、ESI-MS： 710.6 [MH]⁺ 30

【0683】

実施例 192：N-[3-(3-エチル-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-4-メチル-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 4 5】



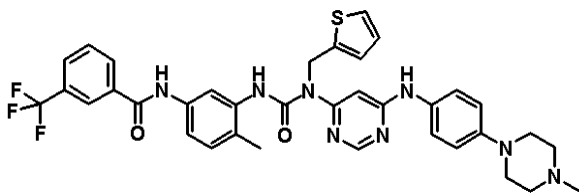
無色の結晶、TLC： $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 80:20)、HPLC： $t_R = 6.18$ 分 (純度： $>100\%$ 、グラジエントA)、ESI-MS： 633.6 [MH]⁺ 50

+

【0684】

実施例193：N-[4-メチル-3-(3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-3-チオフエン-2-イルメチル-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化246】



10

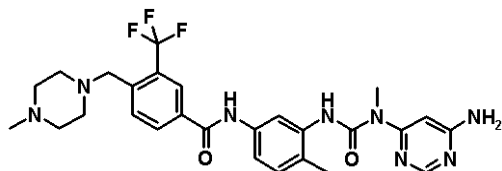
無色の結晶、TLC：R_f = 0.26 (DCM/MeOH 90:10)、HPLC：t_R = 6.51分 (純度：>100%、グラジエントA)、ESI-MS：701.5 [MH]⁺

【0685】

方法B：実施例194-201

実施例194：N-{3-[3-(6-アミノ-ピリミジン-4-イル)-3-メチル-ウレイド]-4-メチル-フェニル}-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化247】



20

tert-ブチル [6-(1-メチル-3-{2-メチル-5-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ]-フェニル}-ウレイド)-ピリミジン-4-イル]-カルバメート (50mg、0.076ミリモル) にトリフルオロ酢酸/DCM 2:3 (2ml) を加える。透明な反応混合物を室温で1時間攪拌する。次いでメタノール/DCM 1:9 (20ml) を加える。溶液を50% K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして蒸発させて標題化合物がベージュ色の粉末として得られる：融点191.5-193℃、HPLC：t_R = 5.27分 (純度：>99%、グラジエントA)、ESI-MS：557.3 [MH]⁺、400MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：2.19 (s, 3H, NMe), 2.30 (s, 3H, ArMe), 2.24-2.62 (br m, 8H, ピペラジン), 3.32 (s, 3H, ウレア-NMe), 3.69 (s, 2H, ArCH₂N), 6.09 (s, 1H, ピリミジン-H5), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.19 (d, 1H, Ar-H5), 7.50 (dd, 1H, Ar-H4), 7.91 (d, 1H, Ar'-H5), 8.23 (dd, 1H, Ar'-H6), 8.26 (d, 1H, Ar-H2), 8.30 (s, 1H, ピリミジン-H2), 8.41 (d, 1H, Ar'-H2), 10.41 (s, 1H, アミド-NH)

30

40

【0686】

tert-ブチル [6-(1-メチル-3-{2-メチル-5-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ]-フェニル}-ウレイド)-ピリミジン-4-イル]-カルバメート

DMA中4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-トリフルオロメチル-安息香酸 (調製物2、80mg、0.27ミリモル、1.1当量) の溶液にHATU (138mg、0.36ミリモル、1.5当量) およびジイソプロピルエチルアミン (83μl、0.48ミリモル、2.0当量) を加え、室温で10分間攪拌した後、tert-ブチル

50

{6-[3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-1-メチルウレイド]-ピリミジン-4-イル}-カルバメートを加える。反応混合物を5分間超音波処理する。室温で一晩攪拌した後、灰色の懸濁液が形成される。沈殿物をろ過し、DMAおよびエーテルで洗浄する。60℃一晩真空乾燥させた後、灰色粉末が得られる：HPLC： t_R = 6.30分（純度：>99%、グラジエントA）、ESI-MS：657.4 [MH]⁺

【0687】

tert-ブチル {6-[3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-1-メチルウレイド]-ピリミジン-4-イル}-カルバメート

メタノール（20ml）およびDMF（50ml）の混合物中tert-ブチル {6-[3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1-メチルウレイド]-ピリミジン-4-イル}-カルバメート（330mg、0.82ミリモル）の溶液を大気圧下10%パラジウム炭（500mg）の存在下で水素化する。20時間後、水素化が完了し、そして触媒をろ過する。ろ液を蒸発乾固させる。得られた残留物をエーテルで粉砕し、ろ過し、そして真空乾燥させて灰色粉末が得られる：HPLC： t_R = 5.38分（純度：97%、グラジエントA）、ESI-MS：373.4 [MH]⁺

【0688】

tert-ブチル {6-[3-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1-メチルウレイド]-ピリミジン-4-イル}-カルバメート

トルエン（10ml）中tert-ブチル（6-メチルアミノピリミジン-4-イル）-カルバメート（240mg、1.07ミリモル、1.0当量）、市販により入手可能であるイソシアン酸2-メチル-5-ニトロフェニル（210mg、1.18ミリモル、1.1当量）およびDMAP（26mg、0.21ミリモル、0.2当量）の溶液を80℃で24時間攪拌する。室温まで冷却後、メタノール（10ml）を加え、そして形成された懸濁液を50℃10分間攪拌する。沈殿物をろ過し、そしてメタノール（2×10ml）で洗浄する。真空中乾燥させた後、極度に不溶性の無色粉末が得られる：HPLC： t_R = 8.09分（純度：85%、グラジエントA）、ESI-MS：403.5 [MH]⁺

【0689】

tert-ブチル（6-メチルアミノピリミジン-4-イル）-カルバメート

エタノール中33%メチルアミン（5.63ml、45.5ミリモル、15当量）中ジカルボン酸ビス（tert-ブチル）-（6-クロロ-4-ピリミジニル）-イミド（1g、3.03ミリモル、1.0当量）の溶液を密閉チューブ中80℃まで2時間加熱し、そして次に室温まで到達させる。沈殿した生成物をろ過し、冷エタノールで洗浄し、そして60℃一晩真空乾燥させる。標題化合物が無色の結晶として得られる：HPLC： t_R = 3.82分（純度：99%、グラジエントA）、ESI-MS：225.1 [MH]⁺（弱い）、169.1 [MH-tBu]⁺

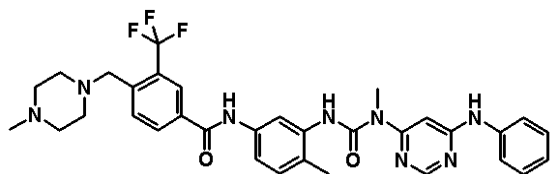
文献に公開された手順に従ってジカルボン酸ビス（tert-ブチル）-（6-クロロ-4-ピリミジニル）-イミドを調製することができる：J.M. Lehn et al., Eur. J. Chem., 1515-1521（2001）

【0690】

実施例194の手順に従うが、適切な出発材料を用いることにより実施例195-201を調製することができる：

実施例195：N-{4-メチル-3-[3-メチル-3-(6-フェニルアミノピリミジン-4-イル)-ウレイド]-フェニル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド

【化248】



10

20

30

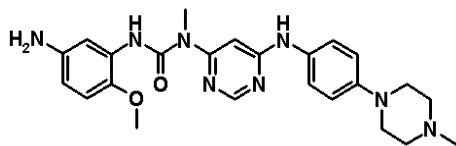
40

50

ベージュ色の結晶、HPLC: $t_R = 6.33$ 分 (純度: 96%、グラジエントA)、ESI-MS: 633.8 [MH]⁺

【0691】

実施例196: 3-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)-1-メチル-1-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア
【化249】

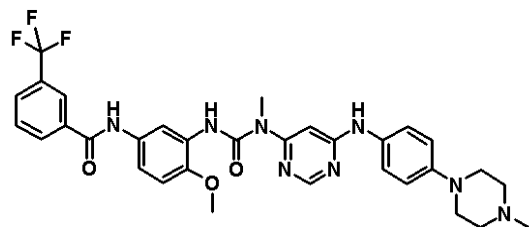


10

ベージュ色の結晶、TLC: $R_f = 0.19$ (DCM/MeOH 85:15)、HPLC: $t_R = 3.72$ 分 (純度: >100%、グラジエントA)、ESI-MS: 463.6 [MH]⁺

【0692】

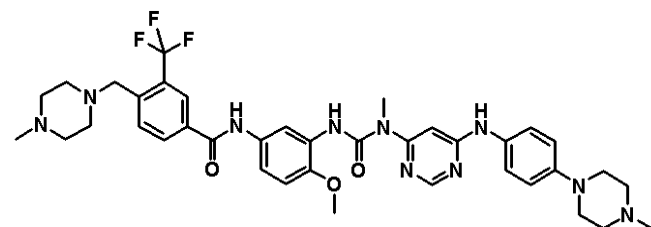
実施例197: N-[4-メトキシ-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
【化250】



20

黄白色結晶、TLC: $R_f = 0.21$ (TBME/MeOH 60:40)、HPLC: $t_R = 5.94$ 分 (純度: 97%、グラジエントA)、ESI-MS: 635.2 [MH]⁺
【0693】

実施例198: N-[4-メトキシ-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド
【化251】



30

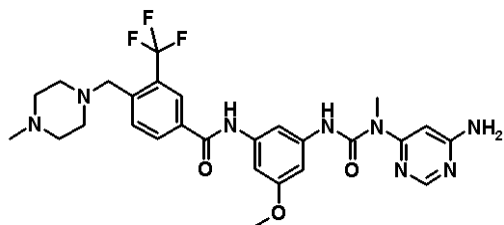
40

黄白色結晶、TLC: $R_f = 0.19$ (TBME/MeOH/NEt₃ 50:50:1.5)、HPLC: $t_R = 5.07$ 分 (純度: 96%、グラジエントA)、ESI-MS: 747.4 [MH]⁺

【0694】

実施例199: N-{3-[3-(6-アミノピリミジン-4-イル)-3-メチルウレイド]-5-メトキシフェニル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド

【化 2 5 2】



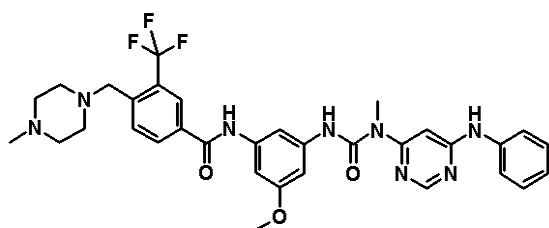
無色の結晶、HPLC： $t_R = 5.12$ 分（純度：97%、グラジエントA）、ESI-MS： 573.2 [MH]⁺

10

【0695】

実施例200：N-[3-(3-(6-(4-(4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-phenyl)-ureido)-phenyl]-4-methyl-3-(trifluoromethyl)benzamide

【化 2 5 3】



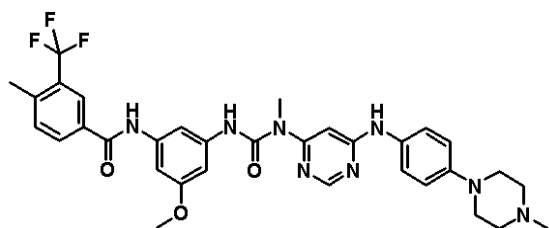
20

黄色樹脂、HPLC： $t_R = 6.20$ 分（純度：99%、グラジエントA）、ESI-MS： 649.4 [MH]⁺

【0696】

実施例201：N-[3-(3-(6-(4-(4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-phenyl)-ureido)-phenyl]-4-methyl-3-(trifluoromethyl)benzamide

【化 2 5 4】



30

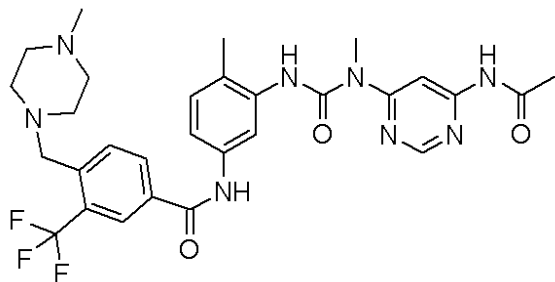
ベージュ色の結晶、TLC： $R_f = 0.39$ (DCM/MeOH 85:15)、HPLC： $t_R = 6.17$ 分（純度：>100%、グラジエントA）、ESI-MS： 649.7 [MH]⁺

【0697】

実施例202：N-[3-[3-(6-(4-(4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-phenyl)-ureido]-4-methylphenyl]-4-methyl-3-(trifluoromethyl)benzamide

40

【化 2 5 5】

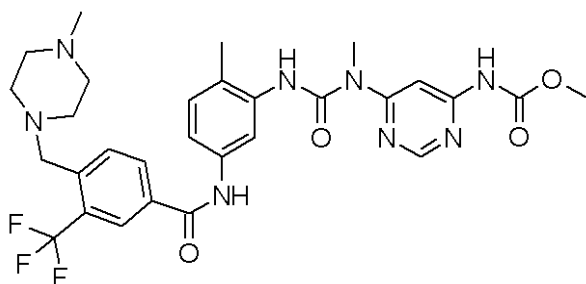


無色の結晶性固体、TLC： $R_f = 0.24$ (DCM/EtOH/NH₃ 90:9:1) 10
 、HPLC： $t_R = 10.57$ 分 (純度：100%、グラジエントB)、ESI-MS：
 599 [MH]⁺

【0698】

実施例 203：[6-(1-メチル-3-{2-メチル-5-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ]-フェニル}-ウレイド)-ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸メチルエステル

【化 2 5 6】

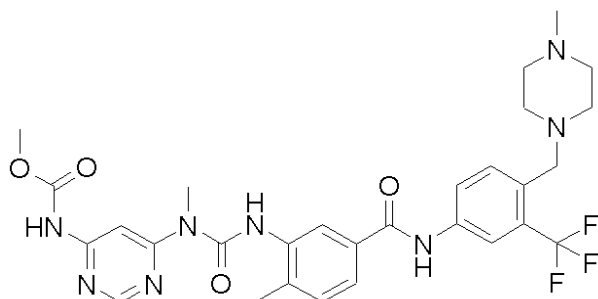


無色粉末、TLC： $R_f = 0.20$ (DCM/EtOH/NH₃ 90:9:1)、HPLC： $t_R = 11.25$ 分 (純度：100%、グラジエントB)、ESI-MS：615 [MH]⁺

【0699】

実施例 204：[6-(1-メチル-3-{2-メチル-5-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルフェニルカルボイル]-フェニル}-ウレイド)-ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸メチルエステル

【化 2 5 7】



無色粉末、TLC： $R_f = 0.33$ (DCM/EtOH/NH₃ 90:9:1)、HPLC： $t_R = 10.97$ 分 (純度：100%、グラジエントB)、ESI-MS：615 [MH]⁺

【0700】

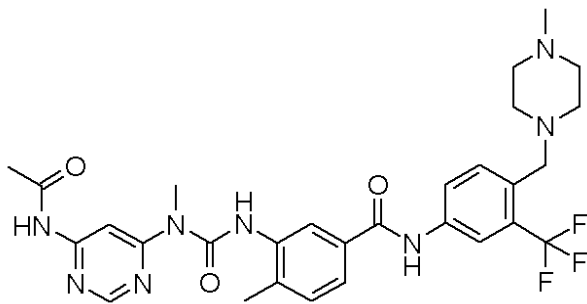
実施例 205：3-[3-(6-アセチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-メチル-ウレイド]-4-メチル-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルフェニル]-ベンズアミド

20

30

40

【化 2 5 8】

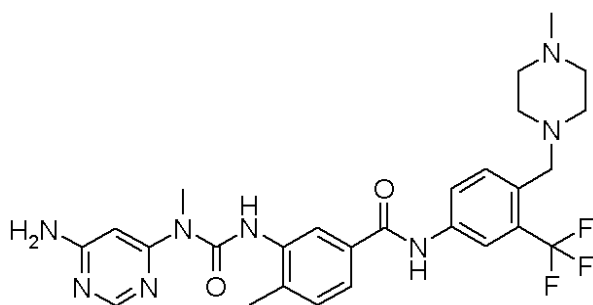


10

【0 7 0 1】

実施例 206: 3-[3-(6-アミノピリミジン-4-イル)-3-メチル-ウレイド]-4-メチル-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-ベンズアミド

【化 2 5 9】



20

【0 7 0 2】

実施例 207: インビトロ阻害データ

実施例 171 から 206 までの化合物を c-Abl、KDR および FGFR3 に対するその阻害活性に関して記載した本明細書前記のとおりのプロトコールの下で試験した。c-Abl に関しては 10 μM で 79-100% 阻害、KDR に関しては 10 μM で 87-100% 阻害、および FGFR3 に関しては 10 μM で 56-98% 阻害が観察される。

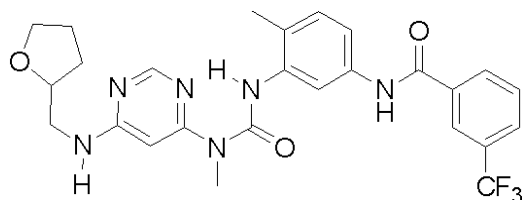
30

【0 7 0 3】

実施例 208

N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 6 0】

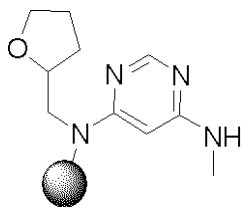


40

C-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メチルアミン (1 g、1 ミリモル) を担持する Pal 樹脂、DIEA (0.52 ml、3 ミリモル) および 4,6-ジクロロピリミジン (300 mg、2 ミリモル) を n-BuOH (15 ml) 中で混合する。反応バイアルを加熱振盪器に入れ、そして 80℃ で 16 時間加熱する。得られた混合物をろ過し、そして樹脂を DMF (3×20 ml)、MeOH (3×20 ml)、CH₂Cl₂ (3×20 ml) で洗浄し、そして真空中乾燥させる。樹脂 10 mg を TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 μl) で 1 時間処理する。LC-MS により主要なピークが 1 本のみ示された。: 観察された MS (M+H⁺) は 214.2 である;

50

【化 2 6 1】

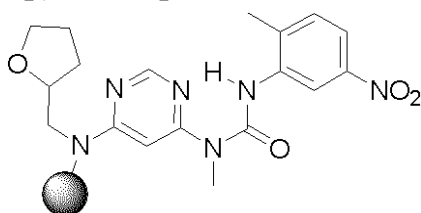


【0 7 0 4】

(6-クロロピリミジン-4-イル) - (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - アミン (1ミリモル) を担持する P a l 樹脂、40%メチルアミン水溶液 (1.95 ml、25ミリモル)、n-BuOH 15 ml を密閉チューブ内で一緒に混合する。反応バイアルを加熱振盪器に入れ、100℃で12時間加熱する。冷却後さらに40%メチルアミン水溶液 1.95 ml を反応バイアルに加える。反応物を100℃まで12時間加熱する。得られた混合物をろ過し、そして残留物をDMF (3×20 ml)、MeOH (3×20 ml)、CH₂Cl₂ (3×20 ml) で洗浄し、そして真空下乾燥させる。樹脂 10 mg を TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 μl) で1時間処理する。LC-MSにより主要なピークが1本のみ示された：観察されたMS (M+H⁺) は209.2である。

10

【化 2 6 2】



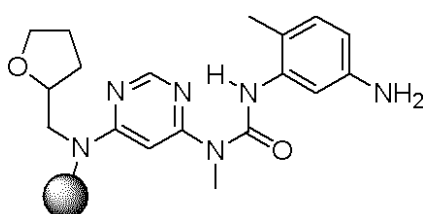
20

【0 7 0 5】

N-メチル-N' - (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - ピリミジン-4,6-ジアミン (1ミリモル) を担持する P a l 樹脂、イソシアン酸 2-メチル-5-ニトロフェニル (540 mg、3ミリモル)、DIEA (0.52 ml、3ミリモル)、無水DMF 15 ml を一緒に混合する。反応バイアルを振盪しながら60℃で14時間加熱する。得られた混合物をろ過し、そして樹脂をDMF (3×20 ml)、MeOH (3×20 ml)、CH₂Cl₂ (3×20 ml) で洗浄し、そして真空下乾燥させる。樹脂 10 mg を TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 μl) で1時間処理する。LC-MSにより主要なピークが1本のみ示された：観察されたMS (M+H⁺) は387.2である。

30

【化 2 6 3】



40

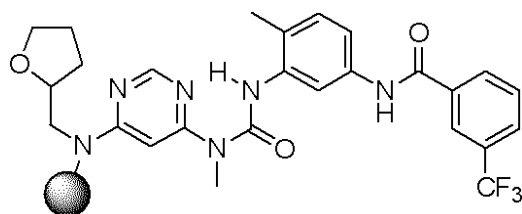
【0 7 0 6】

1-メチル-3- (2-メチル-5-ニトロフェニル) - 1- {6- [(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - アミノ] - ピリミジン-4-イル} - ウレア (1ミリモル) を担持する P a l 樹脂、塩化錫 (II) (1.55 g、8ミリモル)、NMP 15 ml を一緒に混合する。反応バイアルを室温で16時間振盪する。得られた混合物をろ過し、そして樹脂をDMF (3×20 ml)、MeOH (3×20 ml)、CH₂Cl₂ (3×20 ml) で洗浄し、そして真空下乾燥させる。樹脂 10 mg を TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 μl) で1時間処理する。LC-MSにより主要な

50

ピークが1本のみ示された：観察されたMS ($M+H^+$) は357.3である。

【化264】



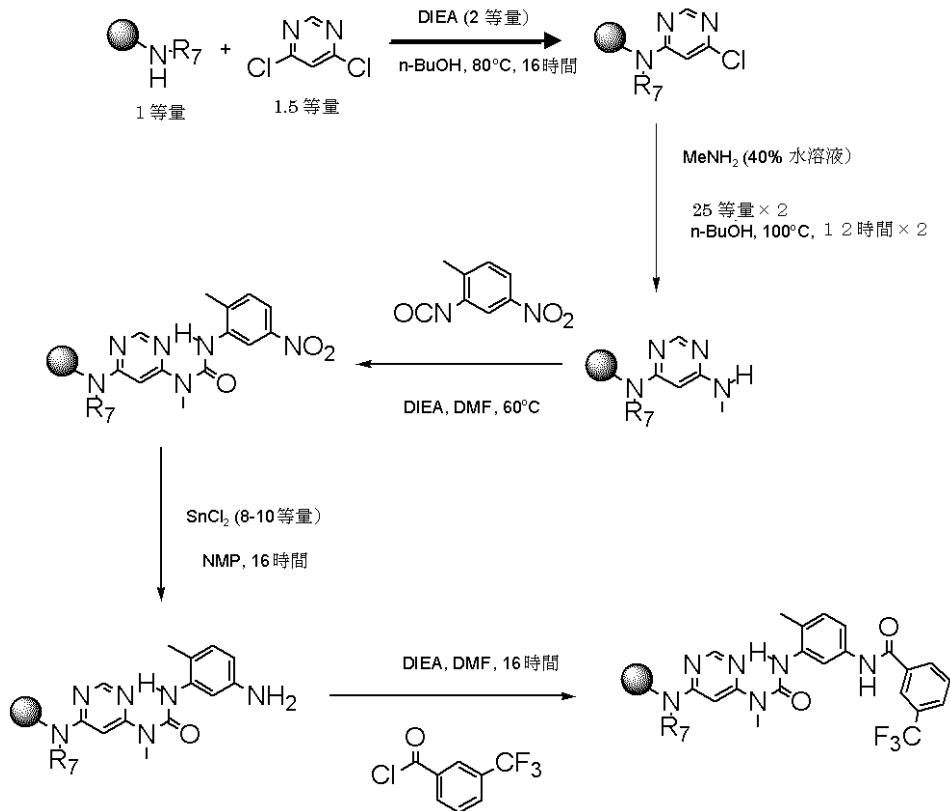
【0707】

3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1-{6-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア(1ミリモル)を担持するPAL樹脂、塩化3-トリフルオロメチルベンゾイル(630mg、3ミリモル)、DIEA(0.52ml、3ミリモル)および無水DMF15mlを一緒に混合する。反応バイアルを室温で16時間振盪する。得られた混合物をろ過し、そして樹脂をDMF(3×20ml)、MeOH(3×20ml)、CH₂Cl₂(3×20ml)で洗浄し、そして真空下乾燥させる。樹脂10mgをTFA/CH₂Cl₂/H₂O(45/50/5)(200μl)で1時間処理する。LC-MSにより主要なピークが1本のみ示された：観察されたMS ($M+H^+$) は529.3である。

【0708】

全てのPAL樹脂をTFA/CH₂Cl₂/H₂O(45/50/5)(10ml)で2時間処理する。真空下で溶媒を除去した後、粗製生成物をDMSOに溶解し、そして逆相調製用HPLCにより精製して最終生成物N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド241mgが白色固体として得られる。手順の要旨を下記の流れ図に記載する。固体球は固体支持体(PAL樹脂)を示す；¹H NMR(600MHz、DMSO-d₆) δ12.84(s, 1H), 10.44(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.27(d, J=7.9Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 7.78(t, J=7.4Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(d, J=8.2Hz, 1H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 6.16(s, 1H), 3.92-3.79(m, 3H), 3.64-3.62(m, 2H), 3.34(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.85-1.82(m, 4H)；ESI MS m/z 529.3 (M^++1)

【化 2 6 5】



10

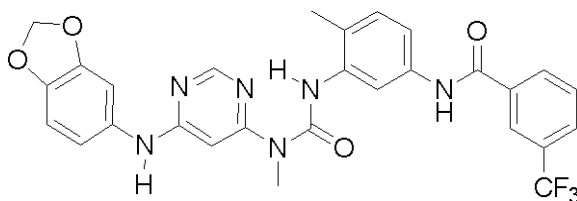
20

【0709】

実施例 209

N-(3-{3-[6-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化 2 6 6】

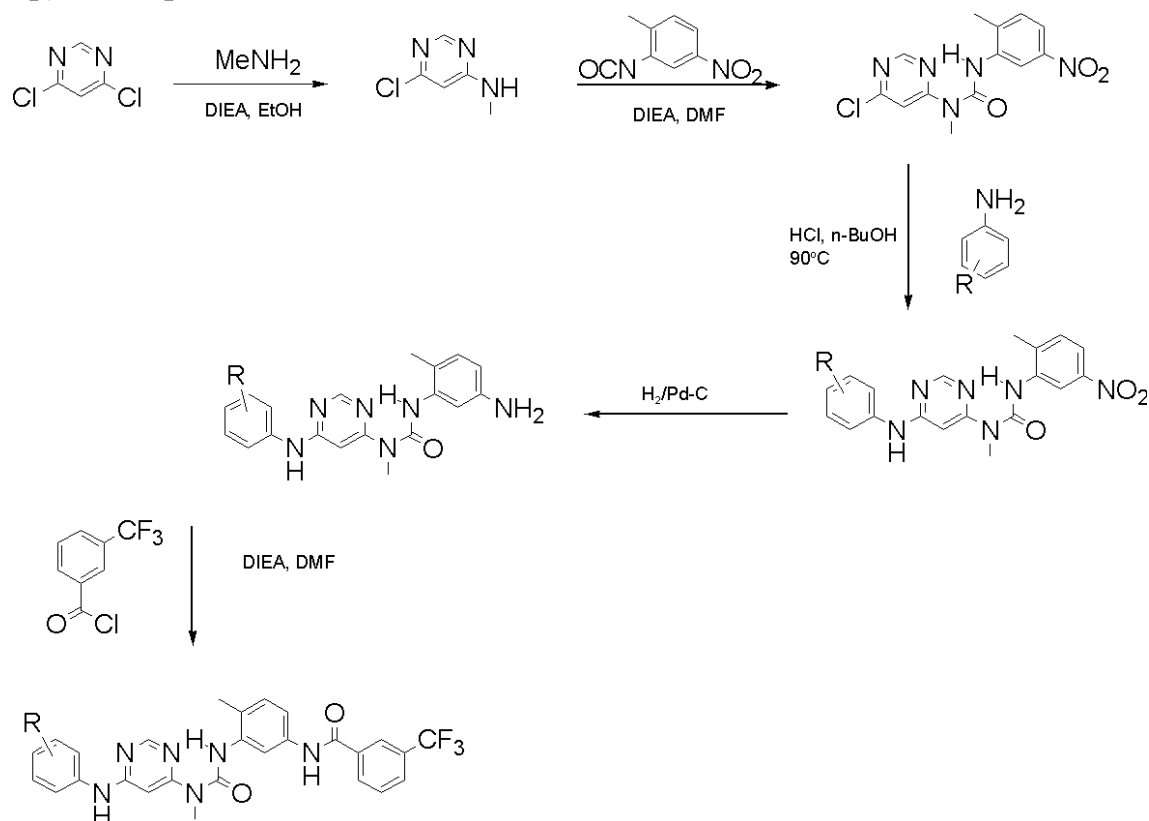


30

Pa1 樹脂をベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イルアミンに結合させる以外は、一般的な手順は実施例 208 と同一である。全ての Pa1 樹脂を TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (10 ml) で 2 時間処理する。真空下で溶媒を除去した後、粗製生成物を DMSO に溶解し、そして逆相調製用 HPLC により精製して最終生成物 N-(3-{3-[6-(ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-メチル-ウレイド}-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドが白色固体として得られる；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J=11.8 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)；ESI MS m/z 565.3 (M⁺+1)

40

【化 2 6 7】

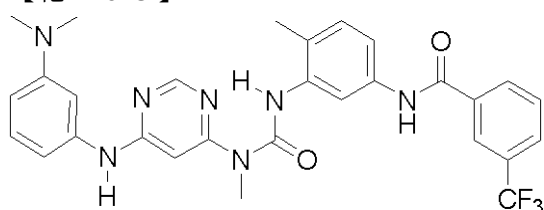


ここでRは発明の要旨において定義したR₇置換基を示す。

実施例 2 1 0

N - (3 - { 3 - [6 - (3 - ジメチルアミノフェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチルーウレイド } - 4 - メチルーフェニル) - 3 - トリフルオロメチルーベンズアミド

【化 2 6 8】



このプロトコールに関する反応スキームを上記で示す。4,6-ジクロロピリミジン (1.0g、6.75ミリモル)、MeOH中2.0Mメチルアミン (3.38ml、6.75ミリモル) およびDIEA (1.76ml、10.13ミリモル) をエタノール30mlに溶解する。反応物を70℃まで4時間加熱する。溶媒を除去した後、粗製生成物をEA/ヘキサン (3:7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して最終生成物 (6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルーアミンが白色固体として得られる。

【0 7 1 0】

(6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルーアミン (940mg、6.57ミリモル)、イソシアン酸2-メチルー5-ニトロフェニル (1.23g、6.90ミリモル)、DIEA (2.30ml、13.15ミリモル) を無水DMF 30mlに溶解する。反応物を室温で14時間攪拌する。溶媒を除去した後、粗製生成物をEA/ヘキサン (4:6) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して最終生成物1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1-メチルー3-(2-メチルー5-ニトロフェニル)-ウレアが白色固体として得られる。

【0 7 1 1】

10

20

30

40

50

1- (6-クロロピリミジン-4-イル) -1-メチル-3- (2-メチル-5-ニトロフェニル) -ウレア (100 mg、0.31ミリモル)、N,N-ジメチル-ベンゼン-1,3-ジアミンHCl塩 (82 mg、0.47ミリモル) をn-BuOH 6 mlに溶解する。反応物を90℃まで16時間加熱する。溶媒を除去した後、粗製生成物をEA/ヘキサン (1:1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して最終生成物1- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチル-3- (2-メチル-5-ニトロフェニル) -ウレアが白色固体として得られる。

【0712】

1- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチル-3- (2-メチル-5-ニトロフェニル) -ウレア (110 mg、0.26ミリモル) および10%パラジウム炭素粉末10 mgを水素環境下でEtOH 20 ml中で混合する。反応物を50℃で4時間攪拌する。反応混合物をセライトプラグに通し、そしてメタノールで洗浄する。真空下で溶媒を除去した後、粗製生成物3- (5-アミノ-2-メチルフェニル) -1- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチル-ウレアをさらに精製することなく次の反応工程で使用する。

【0713】

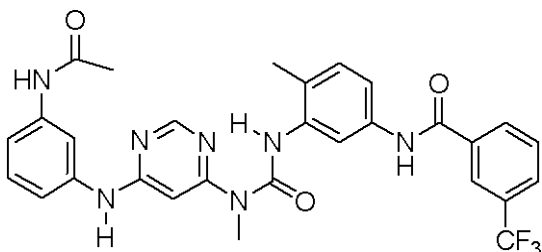
3- (5-アミノ-2-メチルフェニル) -1- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1-メチル-ウレア (0.26ミリモル)、塩化3-トリフルオロメチル-ベンゾイル (57 mg、0.27ミリモル) およびDIEA (68 μ l、0.39ミリモル) を無水DMF 10 mlに溶解する。反応物を室温で4時間攪拌する。溶媒を除去した後、粗製生成物をDMSOに溶解し、そして逆相調製用HPLCにより精製して最終生成物N- (3- {3- [6- (3-ジメチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3-メチル-ウレイド} -4-メチルフェニル) -3-トリフルオロメチル-ベンズアミドが白色固体として得られる；¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J=11.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.35 (s, 3H)；ESIMS m/z 565.3 (M⁺+1)

【0714】

実施例 211

N- (3- {3- [6- (3-アセチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3-メチル-ウレイド} -4-メチルフェニル) -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化269】



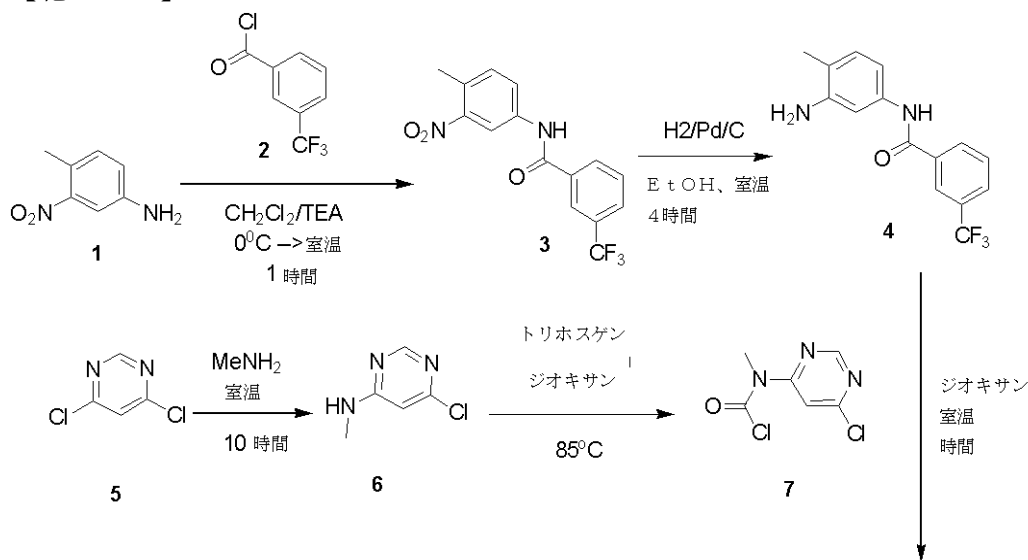
N- (3-アミノフェニル) -アセトアミド (71 mg、0.47ミリモル) およびジオキサン溶液中4M HCl 0.12 mlを反応物に加える以外は、一般的な手順は実施例3と同一である。最終生成物N- (3- {3- [6- (3-アセチルアミノフェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -3-メチル-ウレイド} -4-メチルフェニル)

)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドを逆相調製用HPLCにより精製して白色固体が得られる; ^1H NMR (600MHz、DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.78 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.79 (d, $J=4.2$, 3H), 2.34 (s, 3H); ESIMS m/z 578.3 ($M^+ + 1$)

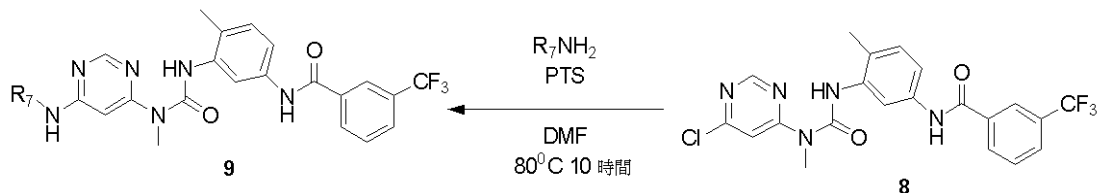
【0715】

10

【化270】



20

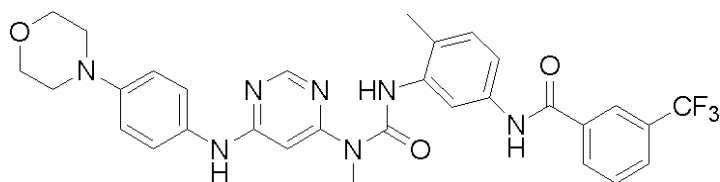


30

実施例 212

N-(4-メチル-3-{3-メチル-3-[6-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレイド}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化271】



40

4-メチル-3-ニトロアニリン (3.0 g、20ミリモル) を塩化メチレン 100 ml に溶解する。トリエチルアミン (22ミリモル) 3 ml を加え、溶液を 0°C まで冷却し、そして 3-トリフルオロ安息香酸クロリド (4.1 g; 20ミリモル) を前記の混合物に攪拌しながらゆっくりと加える。反応混合物を室温まで上昇させ、そして反応を 1 時間で完了させた。反応混合物を 10% NaHCO₃ 溶液、塩類溶液で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥させた。最終生成物 (3) N-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドは黄色固体、6.28 g である。

【0716】

N-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

50

(6.2 g、19ミリモル)をエタノール80 mlに溶解し、そしてPd/C 600 mgを溶液に加えた。混合物を水素下で室温で4時間攪拌した。ろ過によりPd/Cを除去した。粗製生成物を酢酸エチルで再結晶した。最終生成物(4) N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチルベンズアミドは暗色固体、5.5 gである。

4,6-ジクロロピリミジン(10 g、67ミリモル)をメタノール50 mlに溶解した。次いで2 MメチルアミンTHF溶液37 mlをそれに加えた。反応物を室温で10時間攪拌した。回転蒸発により溶媒を除去し、そして粗製生成物をメタノールで再結晶した。最終生成物(5) (6-クロロピリミジン-4-イル)メチルアミンは淡黄色固体、8.2 gであった。

【0717】

(6-クロロピリミジン-4-イル)-メチルアミン(1.43 g 10ミリモル)をジオキサン20 mlに溶解し、そしてDIEA 1.7 ml (15ミリモル)と混合し、次いでトリホスゲン1.2 gを溶液に加えた。反応混合物を85℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。この反応混合物にDIEA 1.7 mlおよびN-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド(4) 2.94 gを加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。粗製生成物を酢酸エチルで再結晶した。最終生成物(8) N-{3-[3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-3-メチルウレイド]-4-メチルフェニル}-3-トリフルオロメチルベンズアミドは淡黄色固体、3.9 gである。

【0718】

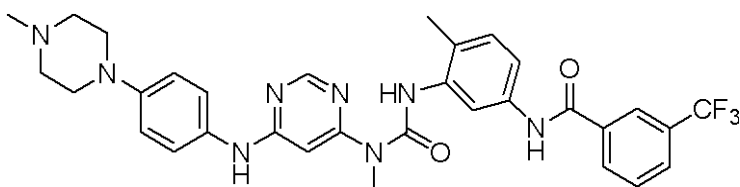
N-{3-[3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-3-メチルウレイド]-4-メチルフェニル}-3-トリフルオロメチルベンズアミド(50 mg、0.107ミリモル)およびp-トルエンスルホン酸(20 mg、0.105ミリモル)を混合し、そしてDMF 1 mlに溶解した。次いで4-モルホリン-4-イルフェニルアミン(22 mg、0.11ミリモル)をそれに加えた。反応物を80℃で10時間攪拌した。粗製生成物を逆相HPLCにより精製して最終生成物N-(4-メチル-3-{3-メチル-3-[6-(4-モルホリン-4-イルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]ウレイド}-フェニル)-3-トリフルオロメチルベンズアミドが灰色固体、48 mgとして得られた；¹H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.79 (t, 1H, J=4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.10 (m, 3H), 2.32 (s, 3H); MS m/z 606.2 (M+1)

【0719】

実施例 213

N-[4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド

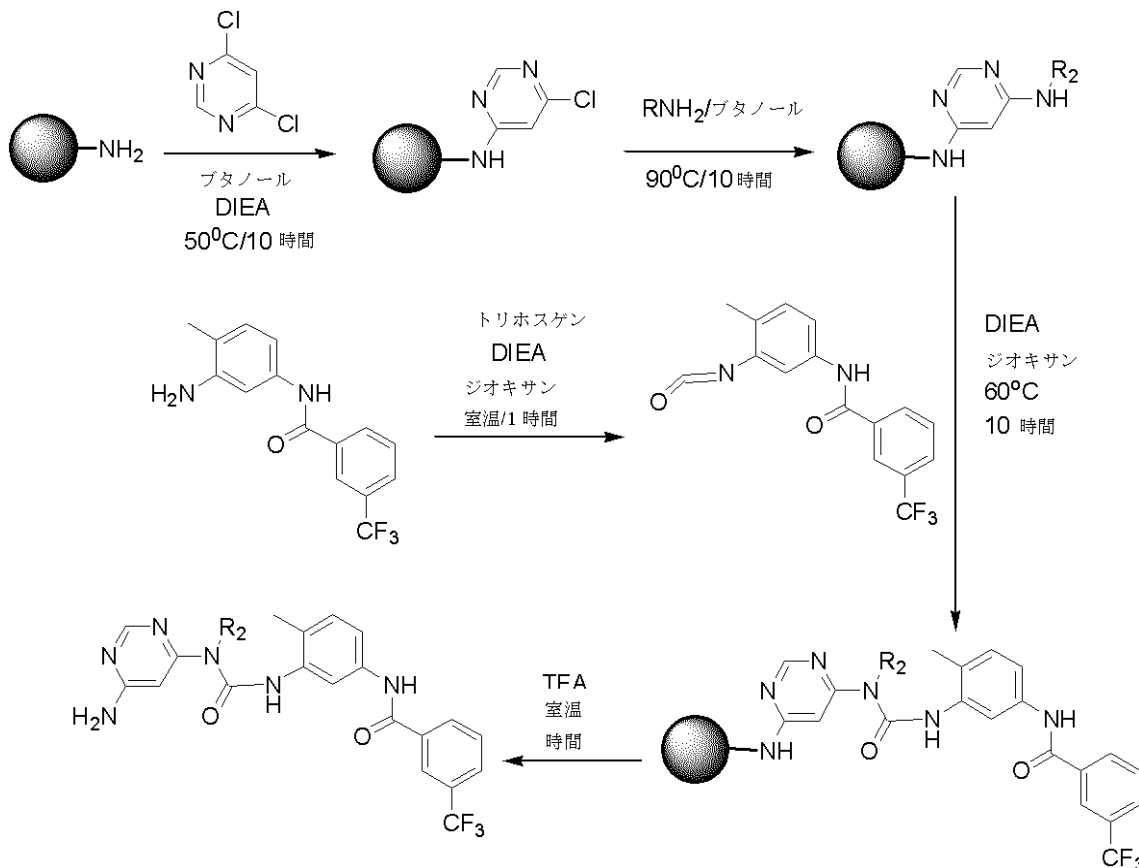
【化272】



この化合物は4-モルホリン-4-イルフェニルアミンの代わりに4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミンを使用した以外は前記と同一の手順を用いて

作成した。最終化合物 N- [4-メチル-3-(3-メチル-3-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレイド)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドは白色固体、43mg である；¹H NMR 600MHz (DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.79 (t, 1H, J=4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.18 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 620.2 (M+1)

【化273】

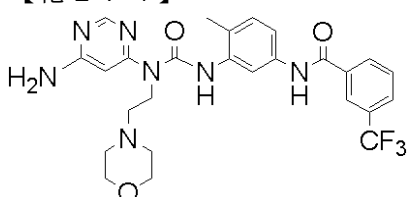


【0720】

実施例 214

N- {3- [3- (6-アミノ-ピリミジン-4-イル) -3- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ウレイド] -4-メチル-フェニル} -3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

【化274】



ブタノール 60 ml および DIEA 28 ml 中遊離アミノ基 (50 g、53 ミリモル) を有するリンク樹脂を 4,6-ジクロロピリミジン (23 g、159 ミリモル) と混合する。反応混合物を加熱ブロック上で 50°C で 10 時間振盪した。樹脂を DMF、メタノールおよび塩化メチレンで洗浄した。次いで樹脂 1 g にアミン 3 当量およびブタノール 3 m

1を加え、反応物を90℃で10時間振盪した。樹脂をDMF、メタノールおよび塩化メチレンで洗浄した。

【0721】

N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド(880mg、3ミリモル)をジオキサン8mlに溶解し、DIEA0.52mlを加えた。次いでトリホスゲン(357mg、1.2ミリモル)をこの溶液に加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。次いでこの反応混合物を前記の樹脂に加えた。反応物を60℃で10時間振盪した。樹脂をDMF、メタノールおよび塩化メチレンで洗浄した。TFAで室温で1時間樹脂を切断した。粗製生成物をRP-HPLCにより精製した。

【0722】

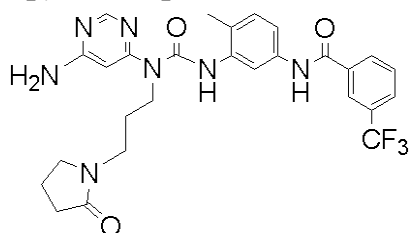
前記の手順でアミンとして2-モルホリン-4-イルエチルアミンを用いて実施例214を調製する。最終生成物N-{3-[3-(6-アミノピリミジン-4-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)-ウレイド]-4-メチルフェニル}-3-トリフルオロメチルベンズアミドは白色固体、63mgであった；¹H NMR 600MHz (DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.77 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.54 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 544.2 (M+1)

【0723】

実施例215

N-(3-{3-(6-アミノピリミジン-4-イル)-3-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-プロピル]-ウレイド}-4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド

【化275】



前記の手順でアミンとして1-(3-アミノプロピル)-ピロリジン-2オンを用いてこの化合物を調製した。最終生成物N-(3-{3-(6-アミノピリミジン-4-イル)-3-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-プロピル]-ウレイド}-4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチルベンズアミドは白色固体、14mgである；¹H NMR 600MHz (DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.77 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.54 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (t, 2H, J=7.2Hz), 3.24 (t, 2H, J=7.2Hz), 2.23 (s, 3H), 2.16 (t, 2H, J=8.4Hz), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 2H); MS m/z 556.2 (M+1)

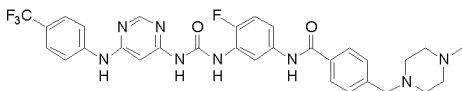
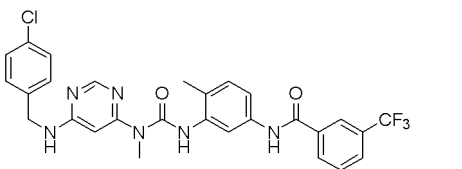
【0724】

実施例216

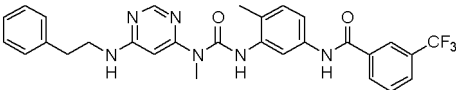
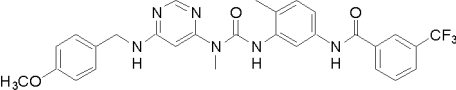
前記の実施例208から215で記載した手順を繰り返すことにより、適切な出発材料を用いて表1で定義したとおりの、下記の式Iの化合物が得られる。

表1

【表 17】

化合物番号	構造	物理学的データ
1		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OH-d ₄) δ 9.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.66 (m, 6H); ESIMS m/z 623.20 (M ⁺ + 1).
2		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ESIMS m/z 569.10 (M ⁺ + 1).

【表 18】

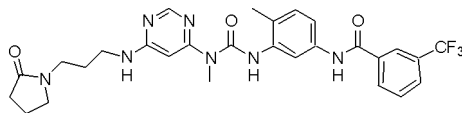
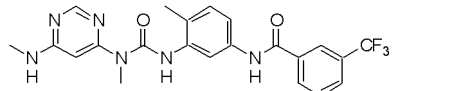
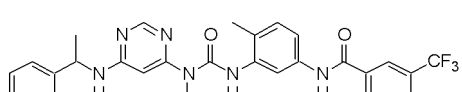
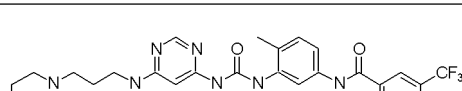
3		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ESIMS m/z 549.20 (M ⁺ + 1).
4		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (3H); ESIMS m/z 565.20 (M ⁺ + 1).

10

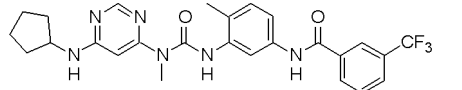
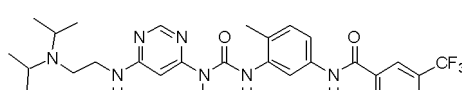
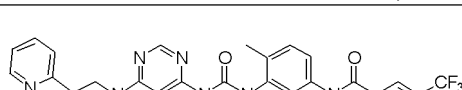
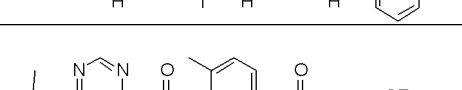
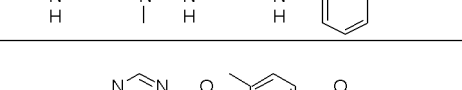
20

【0725】

【表 19】

5		^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.93 (dt, $J = 7.6$, 14.1 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H); ESIMS m/z 570.20 ($M^+ + 1$).
6		ESIMS m/z 559.10 ($M^+ + 1$).
7		ESIMS m/z 549.20 ($M^+ + 1$).
8		ESIMS m/z 572.30 ($M^+ + 1$).

【表 20】

9		ESIMS m/z 513.20 ($M^+ + 1$).
10		ESIMS m/z 572.30 ($M^+ + 1$).
11		ESIMS m/z 550.20 ($M^+ + 1$).
12		ESIMS m/z 487.20 ($M^+ + 1$).
13		ESIMS m/z 525.20 ($M^+ + 1$).

【表 2 1】

14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 7.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.0, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 6.13 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 2H); ESIMS m/z 445.10 (M ⁺ + 1).
15		ESIMS m/z 488.10 (M ⁺ + 1).
16		ESIMS m/z 567.10 (M ⁺ + 1).
17		ESIMS m/z 553.10 (M ⁺ + 1).

10

20

【表 2 2】

18		ESIMS m/z 517.10 (M ⁺ + 1).
19		ESIMS m/z 502.20 (M ⁺ + 1).
20		ESIMS m/z 579.20 (M ⁺ + 1).
21		ESIMS m/z 552.10 (M ⁺ + 1).
22		ESIMS m/z 603.10 (M ⁺ + 1).

30

【0 7 2 7】

40

【表 2 3】

23		ESIMS m/z 579.15 ($M^+ + 1$).
24		ESIMS m/z 578.30 ($M^+ + 1$).
25		ESIMS m/z 515.20 ($M^+ + 1$).
26		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
27		ESIMS m/z 485.20 ($M^+ + 1$).

10

20

【表 2 4】

28		ESIMS m/z 564.20 ($M^+ + 1$).
29		ESIMS m/z 578.20 ($M^+ + 1$).
30		ESIMS m/z 633.30 ($M^+ + 1$).
31		ESIMS m/z 620.30 ($M^+ + 1$).
32		ESIMS m/z 670.30 ($M^+ + 1$).

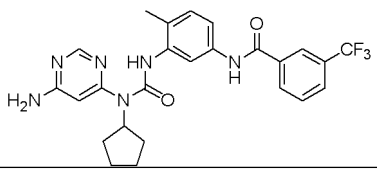
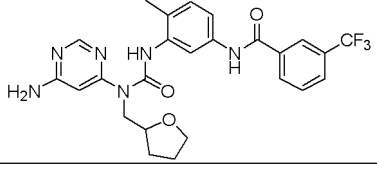
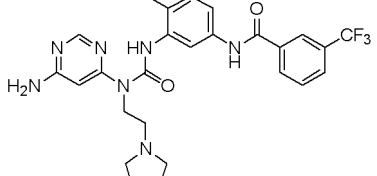
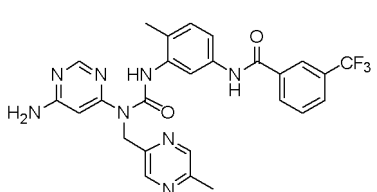
10

20

30

【 0 7 2 8 】

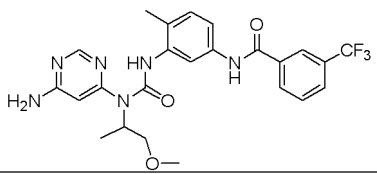
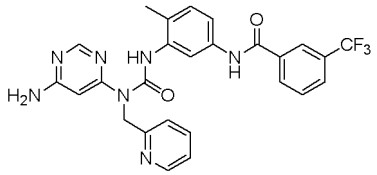
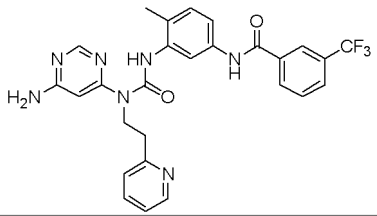
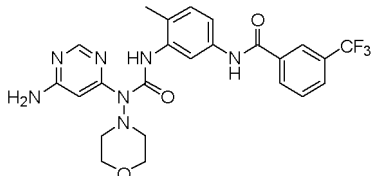
【表 2 5】

33		ESIMS m/z 499.2 ($M^+ + 1$) .
34		ESIMS m/z 515.2 ($M^+ + 1$) .
35		ESIMS m/z 528.3 ($M^+ + 1$) .
36		ESIMS m/z 537.2 ($M^+ + 1$) .

10

20

【表 2 6】

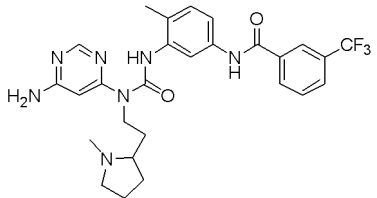
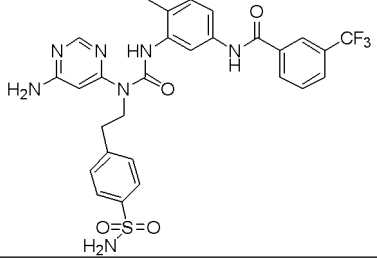
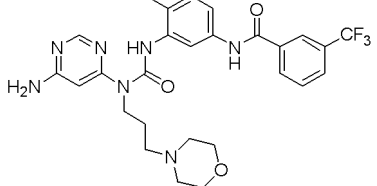
37		ESIMS m/z 503.2 ($M^+ + 1$) .
38		ESIMS m/z 522.2 ($M^+ + 1$) .
39		ESIMS m/z 536.2 ($M^+ + 1$) .
40		ESIMS m/z 516.2 ($M^+ + 1$) .

30

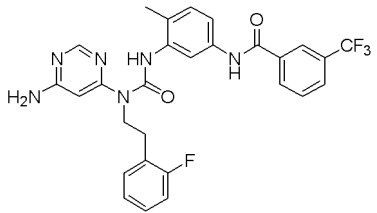
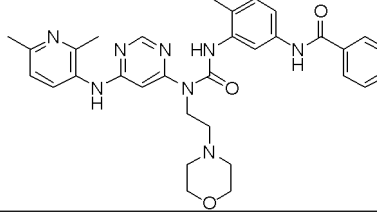
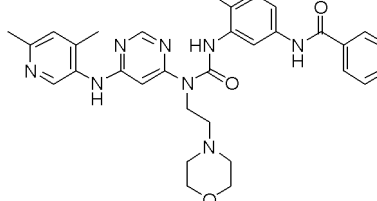
40

【0 7 2 9】

【表 2 7】

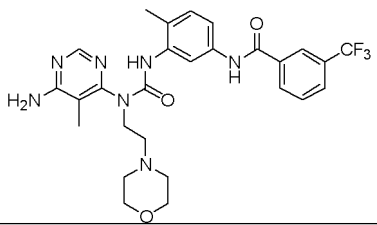
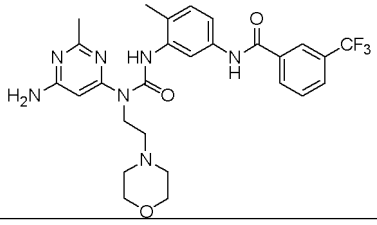
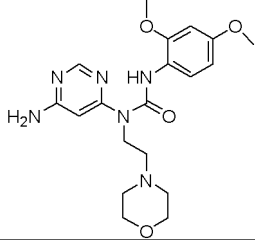
41		ESIMS m/z 542.30 ($M^+ + 1$).
42		ESIMS m/z 614.30 ($M^+ + 1$).
43		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).

【表 2 8】

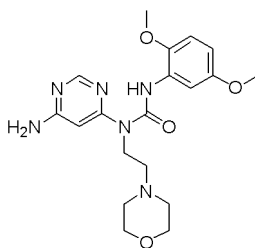
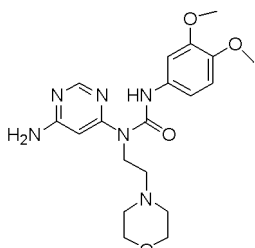
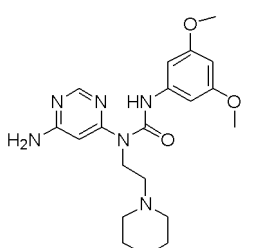
44		ESIMS m/z 553.30 ($M^+ + 1$).
45		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).
46		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).

【 0 7 3 0 】

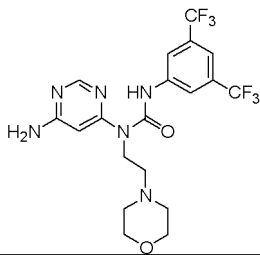
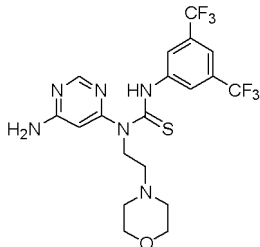
【表 2 9】

47		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
48		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
49		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).

【表 3 0】

50		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
51		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
52		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).

【表 3 1】

53		ESIMS m/z 495.3 ($M^+ + 1$).
54		ESIMS m/z 479.30 ($M^+ + 1$).

10

【0732】

1. アッセイ

B C R-A b 1 (3 2 D-p 2 1 0) を発現する 3 2 D 細胞の細胞増殖を選択的に阻害するその能力を親 3 2 D 細胞と比較して測定するために実施例 2 0 8 から 2 1 6 の化合物を検定する。これらの B C R-A b 1 形質転換細胞の増殖を選択的に阻害する化合物を、B c r-a b 1 の野生型または変異体形態のいずれかを発現する B a / F 3 細胞において抗増殖活性に関して試験する。加えて F G F R 3 5 (酵素および細胞アッセイにおいて)、F L T 3、P D G F R β 、t r k B、c-S R C、B M X、S G K、T i e 2、L c k、J N K 2 α 2、M K K 4、c-R A F、M K K 6、S A P K 2 α および S A P K 2 β キナーゼを阻害するその能力を測定するために化合物を検定する。

20

【0733】

細胞性 B C R-A b 1 依存性増殖の阻害 (ハイスループット法)

用いたマウス細胞系は B C R-A b 1 c D N A (3 2 D-p 2 1 0) で形質転換した 3 2 D 造血前駆細胞系である。これらの細胞を 5 0 μ g / m l ペニシリン、5 0 μ g / m l ストレプトマイシンおよび 2 0 0 m M L-グルタミンを補充した R P M I / 1 0 % ウシ胎仔血清 (R P M I / F C S) 中で維持する。W E H I 条件培地を 1 5 % 添加して形質転換していない 3 2 D 細胞を I L 3 供給源として同様に維持する。

30

3 2 D または 3 2 D-p 2 1 0 細胞懸濁液 5 0 μ l を Greiner 3 8 4 ウェルマイクロプレート (黒色) にウェルあたり 5 0 0 0 セルの密度でプレートする。被験化合物 5 0 n l (D M S O ストック溶液中 1 m M) を各ウェルに加える (S T I 5 7 1 を陽性対照として含める)。細胞を 3 7 $^{\circ}$ C、5 % C O ₂ で 7 2 時間インキュベートする。6 0 % Alamar Blue 溶液 (Tek diagnostics) 1 0 μ l を各ウェルに加え、そして細胞をさらに 2 4 時間インキュベートする。蛍光強度 (励起 5 3 0 n m、発光 5 8 0 n m) を Acquest (商標) システム (Molecular Devices) を用いて定量する。

40

【0734】

細胞性 B C R-A b 1 依存性増殖の阻害

3 2 D-p 2 1 0 細胞を 9 6 ウェル T C プレートにウェルあたり 1 5 0 0 0 セルの密度でプレートする。被験化合物の 2 倍連続希釈 (C_{m a x} は 4 0 μ M) 5 0 μ l を各ウェルに加える (S T I 5 7 1 を陽性対照として含める)。3 7 $^{\circ}$ C、5 % C O ₂ で 4 8 時間インキュベートした後、M T T (Promega) 1 5 μ l を各ウェルに加え、そして細胞をさらに 5 時間インキュベートする。光学密度 5 7 0 n m で分光光度的に定量し、そして I C₅₀ 値、5 0 % 阻害に必要な化合物の濃度を用量応答曲線から決定する。

【0735】

細胞サイクル分配に及ぼす効果

50

32Dおよび32D-p210細胞を6ウェルTCプレートにウェルあたり 2.5×10^6 セルで培地5mlにプレートし、そして被験化合物を1または $10 \mu\text{M}$ で加える（STI571を陽性対照として含める）。次いで細胞を 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で24または48時間インキュベートする。細胞懸濁液2mlをPBSで洗浄し、 $70\% \text{EtOH}$ 中1時間固定し、そしてPBS/EDTA/RNアーゼAで30分間処理する。ヨウ化プロピジウム（ $\text{Cf} = 10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）を加え、そして蛍光強度をFACScalibur（商標）システム（BD Biosciences）でフローサイトメトリーにより定量する。本発明の被験化合物は32D-p210に及ぼすアポトーシス効果を実証するが、32D親細胞ではアポトーシスを誘起しない。

【0736】

細胞性BCR-Abl自己リン酸化に及ぼす効果

捕捉ELISAでc-abl特異的捕捉抗体および抗ホスホチロシン抗体を用いてBCR-Abl自己リン酸化を定量する。32D-p210細胞を96ウェルTCプレートにウェルあたり 2×10^5 セルで培地 $50 \mu\text{l}$ にプレートする。被験化合物の2倍連続希釈（ C_{max} は $10 \mu\text{M}$ ） $50 \mu\text{l}$ を各ウェルに加える（STI571を陽性対照として含める）。細胞を 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で90分インキュベートする。次いで細胞を氷上でプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有する溶解バッファー（ 50mM Tris-HCl、 $\text{pH} 7.4$ 、 150mM NaCl、 5mM EDTA、 1mM EGTAおよび $1\% \text{NP-40}$ ） $150 \mu\text{l}$ で処理する。細胞ライゼート $50 \mu\text{l}$ を予め抗abl特異的抗体でコーティングした96ウェル光学プレートに加え、そして遮断する。プレートを 4°C で4時間インキュベートする。TBS-Tween20バッファーで洗浄した後、アルカリ性ホスファターゼ結合抗ホスホチロシン抗体 $50 \mu\text{l}$ を加え、そしてプレートをさらに 4°C で一晩インキュベートする。TBS-Tween20バッファーで洗浄した後、発光基質 $90 \mu\text{l}$ を加え、そしてAcquest（商標）システム（Molecular Devices）を用いて発光を定量する。BCR-Abl発現細胞の増殖を阻害する本発明の被験化合物は用量依存的な様式で細胞性BCR-Abl自己リン酸化を阻害する。

【0737】

BCR-Ablの変異体形態を発現する細胞の増殖に及ぼす効果

STI571に対する抵抗性を付与するかまたは感受性を低減させる野生型または変異体形態のいずれかのBCR-Abl（G250E、E255V、T315I、F317L、M351T）を発現するBa/F3細胞に及ぼすその抗増殖効果に関して本発明の化合物を試験する。これらの化合物の変異体BCR-Abl発現細胞および非形質転換細胞に及ぼす抗増殖効果を前記で記載したとおり（IL3を欠く培地中） 10 、 3.3 、 1.1 および $0.37 \mu\text{M}$ で試験した。非形質転換細胞において毒性を欠く化合物の IC_{50} 値を前記で記載したとおりに得られた用量応答曲線から決定した。

【0738】

FGFR35（酵素アッセイ）

精製したFGFR35（Upstate）を用いるキナーゼ活性アッセイをキナーゼバッファー（ 30mM Tris-HCl $\text{pH} 7.5$ 、 15mM MgCl_2 、 4.5mM MnCl_2 、 $15 \mu\text{M}$ Na_3VO_4 および $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ BSA）中 $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 酵素および基質（ $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ビオチン-ポリ- EY （Glu、Tyr）（CIS-US, Inc.）および $3 \mu\text{M}$ ATP）を含有する最終容量 $10 \mu\text{l}$ で実施する。2つの溶液を作成する：キナーゼバッファー中FGFR35酵素を含有する第1溶液 $5 \mu\text{l}$ を最初に384形式ProxiPlate（登録商標）（Perkin-Elmer）に分注し、続いてDMSOに溶解した化合物 50n l を加え、次いでキナーゼバッファー中基質（ポリ- EY ）およびATPを含有する第2溶液 $5 \mu\text{l}$ を各ウェルに加えた。反応物を室温で1時間インキュベートし、 30mM Tris-HCl $\text{pH} 7.5$ 、 0.5M KF、 50mM EDTA、 $0.2 \text{mg}/\text{ml}$ BSA、 $15 \mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトアビジン-XL665（CIS-US, Inc.）および $150 \text{ng}/\text{ml}$ クリプタート結合抗ホスホチロシン抗体（CIS-US, Inc.）を含有するHTRF検出混合物 $10 \mu\text{l}$ を加えて停止させる。ストレプトアビジン-ビオチン相互作用を可能にす

10

20

30

40

50

るために室温で1時間インキュベートした後、時間分解蛍光シグナルをAnalyst GT (Molecular Devices Corp.) で読む。12濃度(50 μ Mから0.28 nMで1:3希釈)での各化合物の阻害パーセンテージの線形回帰分析によりIC₅₀値を計算する。このアッセイでは、本発明の化合物は10 nMから2 μ Mの範囲でIC₅₀を有する。

【0739】

FGFR35 (細胞アッセイ)

FGFR35細胞キナーゼ活性に依存する形質転換Ba/F3-TL-FGFR35細胞増殖を阻害するその能力に関して本発明の化合物を試験する。培養培地として10%ウシ胎仔血清を補充したRPMI 1640を含む懸濁液中でBa/F3-TL-FGFR35を800000セル/mlまで培養する。細胞を384-ウェル形式プレートに培養培地50 μ l中に5000セル/ウェルで分注する。本発明の化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、そして希釈する。12段階の1:3連続希釈をDMSOに作成して、典型的には10 mMから0.05 μ Mの範囲の濃度グラジエントを創成する。細胞に希釈した化合物50 nlを加え、そして細胞培養インキュベーター中48時間インキュベートする。増殖細胞により創成された還元環境をモニタリングするために用いることができるAlamarBlue(登録商標)(TREK Diagnostic Systems)を細胞に最終濃度10%で加える。37℃の細胞培養インキュベーター中でさらに4時間インキュベートした後、還元AlamarBlue(登録商標)からの蛍光シグナル(励起530 nm、発光580 nm)をAnalyst GT (Molecular Devices Corp.) で定量する。12濃度での各化合物の阻害パーセンテージの線形回帰分析によりIC₅₀値を計算する。

【0740】

Upstate KinaseProfiler (商標) - 放射性酵素フィルター結合アッセイ

キナーゼのパネル(部分的な非限定的なキナーゼのリストには: Abl、BCR-Abl、BMX、FGFR35、Lck、JNK1、JNK2、CSK、RAF、MKK6およびP38が含まれる)の個々のメンバーを阻害するその能力に関して本発明の化合物を評価する。最終濃度10 μ Mでこの一般的なプロトコールに従って化合物を2検体ずつで試験する。キナーゼバッファー組成および基質は「Upstate Kinase Profiler (商標)」パネルに含まれる種々のキナーゼに関して異なることは留意すべきである。キナーゼバッファー(2.5 μ l、10 $\times$ 必要な場合MnCl₂を含有する)、活性キナーゼ(0.001-0.01単位; 2.5 μ l)、キナーゼバッファー中特異的またはポリ(Glu4-Tyr)ペプチド(5-500 Mまたは0.01 mg/ml)およびキナーゼバッファー(50 μ M; 5 μ l)を氷上でエッペンドルフで混合する。Mg/ATPミックス(10 μ l; 67.5 (または33.75) mM MgCl₂、450 (または225) μ M ATPおよび1 μ Ci/ μ l [γ -³²P]-ATP(3000 Ci/ミリモル))を加え、そして反応物を約30℃で約10分間インキュベートする。反応混合物を2 cm $\times$ 2 cm P81(ホスホセルロース、正に荷電したペプチ德基質用)またはWhatman No. 1(ポリ(Glu4-Tyr)ペプチ德基質用)の正方形の紙にスポット(20 μ l)する。アッセイ用の正方形を0.75%リン酸で各5分間で4回洗浄し、そしてアセトンで5分間で1回洗浄する。アッセイ用の正方形をシンチレーションバイアルに移し、シンチレーションカクテル5 mlを加え、そしてペプチ德基質への³²Pの取り込み(cpm)をBeckmanシンチレーションカウンターで定量する。阻害パーセンテージを各反応に関して計算する。

【0741】

遊離の形態または薬学的に許容される塩形態の式I**の化合物は、例えば本出願で記載したインビトロ試験により示されるとおり貴重な薬理学的特性を呈する。例えば式I**の化合物は好ましくは野生型BCR-Ablおよびg250E、E255V、T315I、F317LおよびM351T BCR-Abl変異体に関して1 $\times$ 10⁻¹⁰から1 $\times$ 10⁻⁵ Mの範囲で、好ましくは50 nM未満でIC₅₀を示す。式I**の化合物はAbl、Bcr-abl、c-RAF、c-SRC、JNK2 α 2、lck、MKK6、PDGFR α 、SAPK2 α 、SAPK2 β 、Tie2およびTrkBキナーゼに対して

好ましくは10 mMの濃度で、好ましくは、50%より大きい、好ましくは約70%より大きい阻害パーセンテージを示す。例えば：N-（3-（3-（6-（3-アセチルアミノ-フェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル）-3-メチル-ウレイド）-4-メチル-フェニル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（実施例211）は野生型、G250E、E255V、T315I、F317LおよびM351T Bcr-ablの各々に関して<0.5 nM、38 nM、44 nM、41 nM、<0.5 nMおよび<0.5 nMのIC₅₀を有する；

b) N-（3-（3-（6-アミノ-ピリミジン-4-イル）-3-（2-モルホリン-4-イル-エチル）-ウレイド）-4-メチル-フェニル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（実施例214）はFGFR35酵素および細胞アッセイの各々に関して65 nMおよび49 nM、そしてBcr-abl野生型およびPDGFRβの各々に関して14.9 nMおよび0.4 nMのIC₅₀を有する；

c) N-（3-（3-（6-アミノ-ピリミジン-4-イル）-3-（3-（2-オキソ-ピロリジン-1-イル）-プロピル）-ウレイド）-4-メチル-フェニル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（実施例215）はFGFR35酵素および細胞アッセイの各々に関して16 nMおよび15 nM、そしてBcr-abl野生型およびPDGFRβの各々に関して10 nMおよび2 nMのIC₅₀を有する；

d) N-（3-（3-（6-アミノ-ピリミジン-4-イル）-3-（3-（2-オキソ-ピロリジン-1-イル）-プロピル）-ウレイド）-4-メチル-フェニル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（実施例215）は10 μMの濃度で括弧内に示すパーセンテージで下記のキナーゼを阻害する（例えば100%は完全阻害を意味し、0%は阻害しないことを意味する）：野生型Abl（99%）、c-RAF（99%）、CSK（97%）、c-SRC（100%）、FGFR35（99%）、JNK2α2（93%）、Ick（100%）、MKK6（88%）、p70S6K（81%）、ROS（95%）、SAPK2α（99%）、SAPK2β（99%）、Tie2（100%）およびTrkB（99%）。

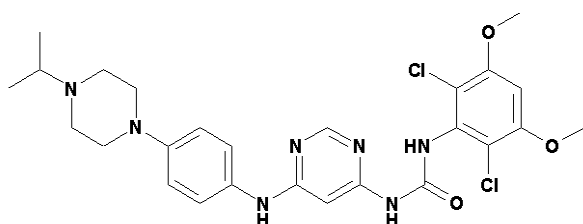
【0742】

本明細書で記載する実施例および実施態様は説明目的のためのみのものであり、そしてそれに鑑みて種々の修飾および変更が当業者に示唆され、そして本出願の精神および範囲、ならびに添付の請求の範囲内に含まれるべきであることは理解される。本明細書に引用した全ての出版物、特許および特許出願は全ての目的に関して出典明示により本明細書の一部とする。

【0743】

実施例217：1-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル）-3-（6-（4-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル）-フェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル）-ウレア

【化276】



標題化合物を実施例160に記載のとおり調製するが、N-（4-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル）-フェニル）-ピリミジン-4,6-ジアミン（385 mg、1.23ミリモル、1当量）を用い、そして反応混合物を70℃で0.5時間攪拌する。標題化合物：ESI-MS：560.0/562.0 [MH]⁺；t_R = 3.17分（純度：98%、グラジエントJ）；TLC：R_f = 0.31（DCM/MeOH + 1% NH₃ 水

溶液 95 : 5)

【0744】

A. N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 144 A に記載のとおり調製するが、4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミン (400 mg、1.83 ミリモル、1 当量)、6-クロロピリミジン-4-イル)-アミン (1.3 当量) を用い、そして反応混合物を 150 °C で 18 時間攪拌する。ジエチルエーテル中での粉碎による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる：ESI-MS : 313.2 [MH]⁺ ; t_R = 1.00 分 (グラジエント J)

10

【0745】

B. 4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-アニリン

MeOH (100 ml) 中 1-イソプロピル-4-(4-ニトロフェニル)-ピペラジン (5.18 g、20.80 ミリモル) およびパラジウム炭素 (5%) (0.5 g) の懸濁液を水素雰囲気下室温で 2.7 時間攪拌する。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そして濃縮して標題化合物が紫色固体として得られる：ESI-MS : 220.1 [MH]⁺ ; t_R = 0.95 分 (グラジエント J)

【0746】

C. 1-イソプロピル-4-(4-ニトロフェニル)-ピペラジン

1-ブロモ-4-ニトロベンゼン (6 g、29.7 ミリモル) および 1-エチルピペラジン (7.6 ml、59.4 ミリモル、2 当量) の混合物を 80 °C まで 15 時間加熱する。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、95 : 5) による残留物の精製により黄色固体として標題化合物 5.18 g が得られる：ESI-MS : 250.1 [MH]⁺ ; t_R = 2.57 分 (純度 : 100%、グラジエント J) ; TLC : R_f = 0.16 (DCM/MeOH、95 : 5)

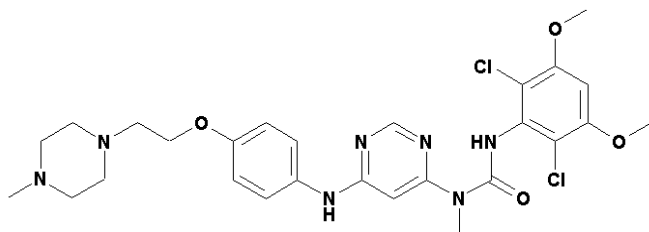
20

【0747】

実施例 218 : 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-(6-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミノ}-ピリミジン-4-イル)-ウレア

【化 277】

30



標題化合物を実施例 144 A に記載のとおり調製するが、N-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル}-ピリミジン-4,6-ジアミン (227 mg、1.23 ミリモル、1 当量) を用い、そして反応混合物を 70 °C で 18 時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95 : 5) による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる：ESI-MS : 589.9 / 591.9 [MH]⁺ ; t_R = 3.11 分 (純度 : 100%、グラジエント J) ; TLC : R_f = 0.12 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95 : 5)

40

【0748】

A. N-メチル-N'-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル}-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 160 A に記載のとおり調製するが、4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミン (500 mg、2.13 ミリモル、

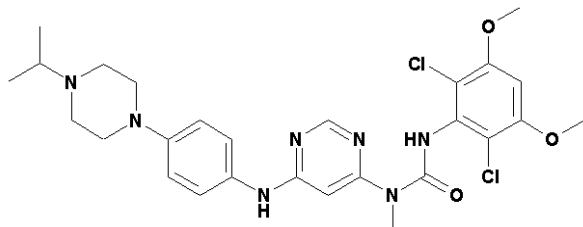
50

1 当量)、(6-クロロピリミジン-4-イル)-エチルアミンを用い、そして反応混合物を150℃で20時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9:1)、続いてジエチルエーテル中での粉碎による粗製生成物の精製により白色固体として標題化合物250mgが得られる:ESI-MS:343.2[MH]⁺;t_R=1.00分(グラジエントJ);TLC:R_f=0.23(DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9:1)

【0749】

実施例219:3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-{6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

【化278】



標題化合物を実施例144に記載のとおり調製するが、N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニル]-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン(1.71g、5.25ミリモル、1当量)を用い、そして反応混合物を45分間還流する。MeOH中の粉碎、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH+1%NH₃水溶液97:3)による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる:ESI-MS:573.9/575.9[MH]⁺;t_R=3.65分(純度:100%、グラジエントJ);TLC:R_f=0.10(DCM/MeOH+1%NH₃水溶液97:3)

【0750】

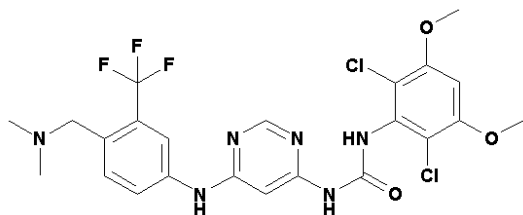
A. N-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニル]-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例144Aに記載のとおり調製するが、4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-アニリン(実施例217B)(2.6g、11.9ミリモル)を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH、93:7)による残留物の精製により白色固体として標題化合物1.71gが得られる:ESI-MS:327.2[MH]⁺;t_R=1.30分(グラジエントJ);TLC:R_f=0.26(DCM/MeOH、93:7)

【0751】

実施例220:1-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-[6-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ウレア

【化279】



標題化合物を実施例144に記載のとおり調製するが、N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン(250mg、0.80ミリモル、1当量)、イソシアナート2当量を用い、そして反応混合物を30分間還流する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH+1%NH₃水

10

20

30

40

50

溶液 95 : 5) による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる : ESI-MS : 558.9 / 560.9 [MH]⁺ ; t_R = 3.69 分 (純度 : 100%、グラジェント J) ; TLC : R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95 : 5)

【0752】

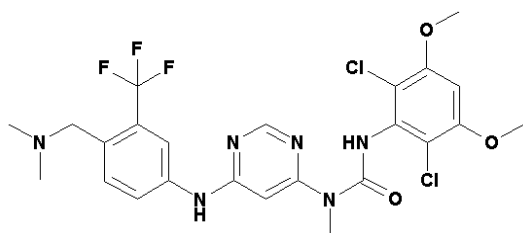
A. N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 144A に記載のとおり調製するが、4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン (300 mg、1.46 ミリモル) および 6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-アミン (1.3 当量) を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、93 : 7) による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる : ESI-MS : 312.1 [MH]⁺ ; TLC : R_f = 0.16 (DCM/MeOH、93 : 7)

【0753】

実施例 221 : 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-[6-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア

【化 280】



標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン (200 mg、0.62 ミリモル、1 当量) を用い、そして反応混合物を 1 時間還流する。MeOH 中の粉碎、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95 : 5) による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる : ESI-MS : 572.8 / 574.8 [MH]⁺ ; t_R = 4.14 分 (純度 : 100%、グラジェント J) ; TLC : R_f = 0.24 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95 : 5)

【0754】

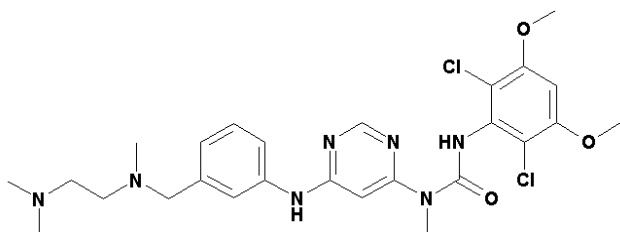
A. N-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 144A に記載のとおり調製するが、4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン (300 mg、1.46 ミリモル) および 6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-メチル-アミン 1.3 当量を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、93 : 7) による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる : ESI-MS : 326.1 [MH]⁺ ; TLC : R_f = 0.27 (DCM/MeOH、93 : 7)

【0755】

実施例 222 : 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-[6-(3-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア

【化 2 8 1】



標題化合物を実施例 1 4 4 に記載のとおり調製するが、N-（3- { [（2-ジメチル
アミノ-エチル）-メチル-アミノ] -メチル} -フェニル）-ピリミジン-4,6-ジ
アミン（250mg、0.80ミリモル、1当量）、イソシナーゼ（isocynaze）1.5当
量を用い、そして反応混合物を6時間還流する。MPLC（シリカゲルによる）（DCM
/MeOH+1%NH₃水溶液95：5）続いてジエチルエーテル中での粉碎による粗製
生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる：ESI-MS：561.9/
563.9 [MH]⁺；t_R=3.24分（純度：100%、グラジエントJ）；TLC：
R_f=0.10（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

10

【0756】

A. N-（3- { [（2-ジメチルアミノ-エチル）-メチル-アミノ] -メチル} -
フェニル）-N',N'-トリメチル-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 1 4 4 A に記載のとおり調製するが、N-（3-アミノ-ベンジル
）-N,N',N'-トリメチル-エタン-1,2-ジアミン（500mg、2.41ミリモ
ル）、6-クロロ-ピリミジン-4-イル）-メチル-アミン1.1当量を用い、そして
反応混合物を17.5時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/M
eOH+1%NH₃水溶液95：5）による粗製生成物の精製により標題化合物がベ
ージュ色の固体として得られる：ESI-MS：315.2 [MH]⁺；TLC：R_f=0.0
5（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

20

【0757】

B. N-（3-アミノ-ベンジル）-N,N',N'-トリメチル-エタン-1,2-ジ
アミン

MeOH（100ml）中N,N',N'-トリメチル-N'-（3-ニトロ-ベンジル
）-エタン-1,2-ジアミン（4.5g、18.96ミリモル）およびラネーニッケル（1
.2g）の懸濁液を水素雰囲気下室温で2時間攪拌する。反応混合物をセライトのパッド
を通してろ過し、そして濃縮して標題化合物が黄色油状物として得られる：ESI-MS
：208.2

30

【0758】

C. N,N',N'-トリメチル-N'-（3-ニトロ-ベンジル）-エタン-1,2-ジ
アミン

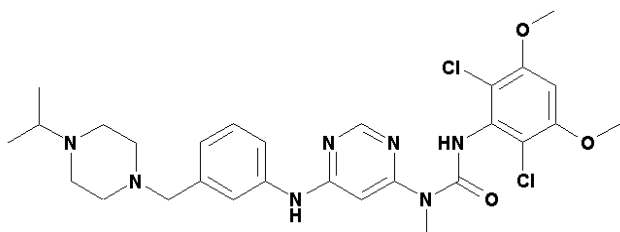
3-ニトロベンジルクロリド（4.5g、26.23ミリモル）、N,N,N'-トリメチル
エチレンジアミン（4.1ml、31.47ミリモル、1.2当量）、炭酸カリウム（7.3
g、52.46、2当量）およびアセトン（90ml）の混合物を80℃で19時間攪拌
する。反応混合物を室温まで冷まし、ろ過し、そして濃縮する。シリカゲルカラムクロマ
トグラフィー（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）による粗製生成物の精製に
より標題化合物が褐色の油状物として得られる：ESI-MS：238.1 [MH]⁺；
t_R=1.10分（グラジエントJ）；TLC：R_f=0.10（DCM/MeOH+1%
NH₃水溶液9：1）

40

【0759】

実施例 2 2 3：3-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル）-1- {6-
[3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミノ] -ピリミ
ジン-4-イル} -1-メチル-ウレア

【化 2 8 2】



標題化合物を実施例 1 4 4 に記載のとおり調製するが、N-〔3-（4-イソプロピル
ーピペラジン-1-イルメチル）-フェニル〕-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジ
アミン（250mg、0.73ミリモル、1当量）を用いる。MPLC（シリカゲル）（
DCM/MeOH+1%NH₃水溶液95：5）続いてジエチルエーテル中での粉碎によ
る粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる：ESI-MS：587
.9/589.9 [MH]⁺；t_R=3.35分（純度：100%、グラジエントJ）；T
LC：R_f=0.17（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

【0760】

A. N-〔3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニル〕-N'-
メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例 1 4 3 A に記載のとおり調製するが、3-（4-イソプロピル-ピ
ペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミン（500mg、2.14ミリモル、1当量
）を用い、そして反応混合物を150℃で17.5時間攪拌する。MPLC（シリカゲル
）（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液95：5）による粗製生成物の精製により標題
化合物が淡黄色固体として得られる：TLC：R_f=0.10（DCM/MeOH+1%
NH₃水溶液9：1）

【0761】

B. 3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-フェニルアミン

標題化合物を実施例 1 4 9 B に記載のとおり調製する：ESI-MS：234.1 [M
H]⁺；t_R=0.95分（グラジエントJ）

【0762】

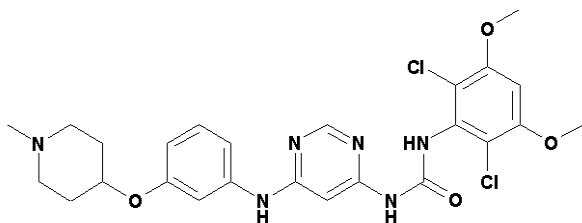
C. 1-イソプロピル-4-（3-ニトロ-ベンジル）-ピペラジン

標題化合物を実施例 2 2 2 C に記載のとおり調製する：ESI-MS：264.1 [M
H]⁺；TLC：R_f=0.35（DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9：1）

【0763】

実施例 2 2 4：1-（2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル）-3-〔6-
〔3-（1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ）-フェニルアミノ〕-ピリミジン-
4-イル〕-ウレア

【化 2 8 3】



標題化合物を実施例 1 6 0 に記載のとおり調製するが、N-〔3-（1-メチル-ピ
ペリジン-4-イルオキシ）-フェニル〕-ピリミジン-4,6-ジアミン（205mg、
0.69ミリモル、1当量）を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/
MeOH+1%NH₃水溶液95：5）続いてMeOH中の粉碎による粗製生成物の精製に
より標題化合物が白色固体として得られる：ESI-MS：546.9/548.9 [MH]
]⁺；t_R=3.14分（純度：100%、グラジエントJ）；TLC：R_f=0.13（

10

20

30

40

50

DCM/MeOH+1%NH₃水溶液95:5)

【0764】

A. N-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例160Aに記載のとおり調製するが、3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミン(500mg、2.43ミリモル、1当量)を用い、そして反応混合物を100℃で20時間攪拌する。粗製生成物をEE中で粉碎して標題化合物が赤色固体として得られる:ESI-MS:300.2[MH]⁺;t_R=0.85分(グラジエントJ)

【0765】

B. 3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミン

標題化合物を実施例217Bに記載のとおり調製する:ESI-MS:207.1[MH]⁺

【0766】

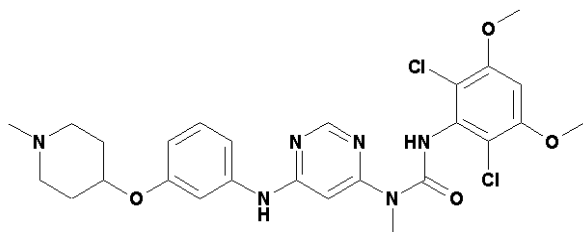
C. 1-メチル-4-(3-ニトロ-フェノキシ)-ピペリジン

4-フルオロ-ニトロベンゼン(10g、71.0ミリモル)、4-ヒドロキシ-1-メチル-ピペリジン(16.6ml、141.8ミリモル、2当量)、臭化テトラブチルアンモニウム(4.6g、14.2ミリモル、0.2当量)、トルエン(50ml)および25%水酸化カリウム水溶液(50ml)の混合物を60℃で15時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、そして氷/水に注ぐ。得られた懸濁液をろ過し、そしてろ液をEEで抽出する。有機相を0.5N HCl、塩類溶液で洗浄し、次いで乾燥させ(硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮して標題化合物6gが得られる。水層を重炭酸ナトリウムの添加により中性にし、そしてEEで抽出する。有機相を塩類溶液で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして濃縮してさらに標題化合物10gが得られる:ESI-MS:237.0[MH]⁺;t_R=2.61分(純度:90%、グラジエントJ)

【0767】

実施例225:3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-6-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ウレア

【化284】



標題化合物を実施例144に記載のとおり調製するが、N-メチル-N'-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン(130mg、0.41ミリモル、1当量)を用いる。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH+1%NH₃水溶液95:5)続いてMeOH中の粉碎による粗製生成物の精製により標題化合物が白色固体として得られる:ESI-MS:561.0/563.0[MH]⁺;t_R=3.66分(純度:97%、グラジエントJ)

【0768】

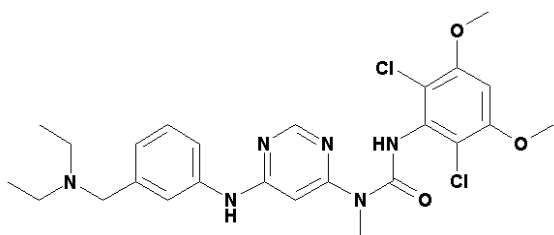
A. N-メチル-N'-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-4,6-ジアミン

標題化合物を実施例160Aに記載のとおり調製するが、3-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミン(実施例224B)を用いる。赤色固体である標題化合物:ESI-MS:314.2[MH]⁺;TLC:R_f=0.16(DCM/MeOH+1%NH₃水溶液9:1)。

【0769】

実施例 226: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-[6-(3-ジエチルアミノメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1-メチル-ウレア

【化285】



10

標題化合物を実施例 144 に記載のとおり調製するが、N-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン (128 mg、0.45 ミリモル、1 当量) を用いる。標題化合物: ESI-MS: 533.0/535.0 [MH]⁺; t_R = 3.94 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 92:8)

【0770】

A. N-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-N'-メチルピリミジン-4,6-ジアミン

20

標題化合物を実施例 144 A に記載のとおり調製するが、3-ジエチルアミノメチルフェニルアミンを用いる。標題化合物: ESI-MS: 286.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 9:1)

【0771】

B. 3-ジエチルアミノメチルフェニルアミン

標題化合物を実施例 149 B に記載のとおり調製するが、ジエチル(3-ニトロベンジル)アミンを用いる。標題化合物は 30% 3-メチルアニリンを含有し、そして粗製不純材料として用いられる。

【0772】

C. ジエチル(3-ニトロベンジル)アミン

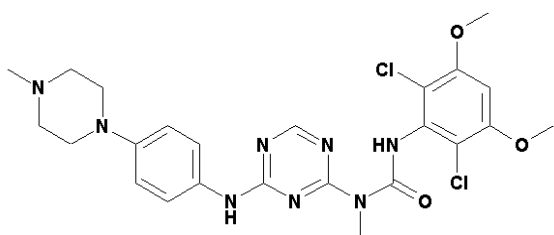
30

標題化合物を実施例 149 C に記載のとおり調製するが、ジエチルアミンを用いる。標題化合物: t_R = 1.83 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.38 (DCM/MeOH、9:1)

【0773】

実施例 227: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イル}-ウレア

【化286】



40

ジオキサン 2 ml 中 2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシアニリン (124 mg、0.56 ミリモル; 調製物 2) の溶液に窒素雰囲気下でホスゲン (トルエン中 20% 0.52 ml、0.98 ミリモル) を加える。混合物を 100 °C で 70 分間攪拌し、室温まで冷却し、そして真空中濃縮してイソシアヌ酸 2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルを生じる。

50

得られた固体をトルエン 8 m l 中 N-メチル-N'-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-[1,3,5] トリアジン-2,4-ジアミン (140 m g、0.47 ミリモル) の沸騰溶液に 20 分間で少しずつ加える。3 時間後、イソシアン酸 2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルをさらに 2 当量加え、全部で 5 時間攪拌を続ける。次いで反応混合物を DCM および NaHCO₃ の飽和水溶液で希釈する。水層を分離し、そして DCM で 2 回抽出する。有機相を水および塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) そして濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ 水溶液 97:3:0.2) により標題化合物が得られる: ESI-MS: 547/549 [MH]⁺; t_R = 3.5 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

10

【0774】

A. N-メチル-N'-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-[1,3,5] トリアジン-2,4-ジアミン

EtOH (20 m l) 中 (4-クロロ-[1,3,5] トリアジン-2-イル)-メチルアミン (290 m g、2.00 ミリモル) および 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-アニリン (570 m g、3.0 ミリモル) の溶液ならびに N-エチルジイソプロピルアミン (530 μ l、3.1 ミリモル) を窒素雰囲気下 80 °C まで 2 時間加熱する。反応混合物を濃縮し、そして残留物を EtOH および水に再溶解する。分離した水層を EtOH で 2 回抽出し、有機層を水および塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) そして濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ 水溶液 95:5:0.2) により標題化合物が得られる: TLC: R_f = 0.07 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

20

【0775】

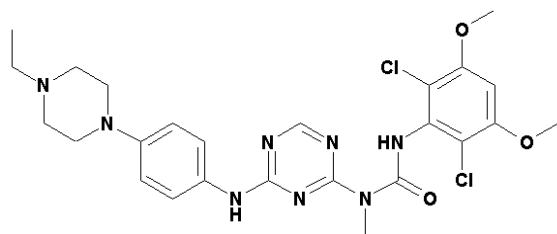
B. (4-クロロ-[1,3,5] トリアジン-2-イル)-メチルアミン

THF 20 m l 中 2,4-ジクロロ-[1,3,5] トリアジン (2.25 g、15 ミリモル; 第 WO 2004/072063 号、実施例 9) の氷冷溶液に MeNH₂ (THF 中 2 M 溶液 15 m l) を加える。1 時間後、混合物を水 15 m l で希釈し、そして真空下ある程度濃縮する。沈殿した標題化合物をろ過し、氷水で洗浄しそして乾燥させることができる: ESI-MS: 143 [M-H]

【0776】

実施例 228: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1-{4-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,3,5] トリアジン-2-イル}-ウレア

【化 287】



40

ジオキサン 2 m l 中 2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシアニリン (133 m g、0.60 ミリモル; 調製物 2) の溶液に窒素雰囲気下でホスゲン (トルエン中 20% 0.54 m l、1.0 ミリモル) を加える。混合物を 100 °C で 60 分間攪拌し、室温まで冷却し、そして真空下濃縮してイソシアン酸 2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニルを生じる。

得られた固体をトルエン 7 m l 中 N-メチル-N'-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-[1,3,5] トリアジン-2,4-ジアミン (156 m g、0.50 ミリモル) の沸騰溶液に 15 分間で少しずつ加える。5 時間後、反応混合物 DCM および HCO₃ の飽和水溶液で希釈する。水層を分離し、そして DCM で 2 回抽出する

50

。有機相を水および塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) そして濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 水溶液 95:5:0.2) により標題化合物が得られる: ESI-MS : 561/563 $[\text{MH}]^+$; $t_R = 3.6$ 分 (グラジエント J); TLC : $R_f = 0.4$ ($\text{DCM}/\text{MeOH} + 1\% \text{NH}_3$ 水溶液 95:5)

【0777】

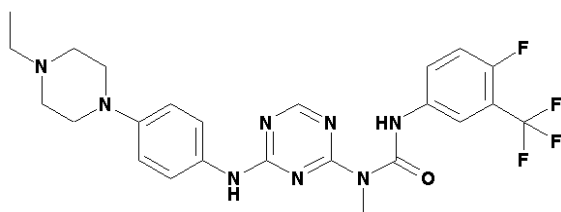
A. N-メチル-N'-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-[1,3,5] トリアジン-2,4-ジアミン

EtOH (20 ml) および N-エチル-ジイソプロピル-アミン (350 μl 、2.0 ミリモル) 中 (4-クロロ-[1,3,5] トリアジン-2-イル)-メチル-アミン (290 mg、2.00 ミリモル)、 NaI (28 mg) および 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-アニリン (410 mg、2.0 ミリモル) の混合物を窒素雰囲気下 80 °C まで 3 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、真空下ある程度濃縮し、そして 0 °C でヘキサンで希釈する。沈殿物をろ過し、 Et_2O で洗浄し、そして Et_2O および水に再溶解する。分離した水相を Et_2O で 2 回抽出し、有機層を水および塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) そして濃縮して標題化合物を生じる: ESI-MS : 314 $[\text{MH}]^+$; TLC : $R_f = 0.10$ (DCM/MeOH 9:1)

【0778】

実施例 229: 3-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-メチル-1-{4-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,3,5] トリアジン-2-イル}-ウレア

【化 288】

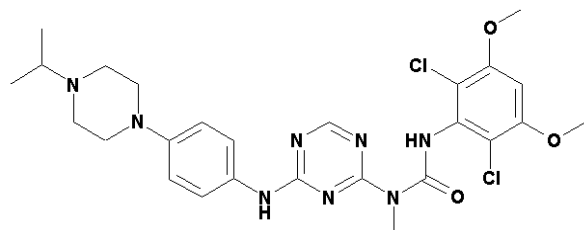


THF 1.5 ml および トルエン 2.5 ml 中 N-メチル-N'-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-[1,3,5] トリアジン-2,4-ジアミン (24 mg、0.077 ミリモル) の溶液に イソシアヌ酸 4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル (25 μl 、0.17 ミリモル) を加え、そして混合物を 100 °C で 5 時間攪拌する。実施例 171 に記載するのに類似した操作により標題化合物が得られる: ESI-MS : 519 $[\text{MH}]^+$; $t_R = 4.3$ 分 (純度: 100%、グラジエント J); TLC : $R_f = 0.43$ (DCM/MeOH 9)

【0779】

実施例 230: 3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-1-{4-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-[1,3,5] トリアジン-2-イル}-ウレア

【化 289】



実施例 230 に記載のとおり、2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシアニリン (133 mg、0.60 ミリモル; 調製物 2) および N-メチル-N'-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-フェニル]-[1,3,5] トリアジン-2,4-ジアミ

10

20

30

40

50

ン (163 mg、0.50 ミリモル) を標題化合物に変換する: ESI-MS: 575/577 [MH]⁺; t_R = 3.7 分 (グラジエント J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

【0780】

A. N-メチル-N'-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-[1,3,5] トリアジン-2,4-ジアミン

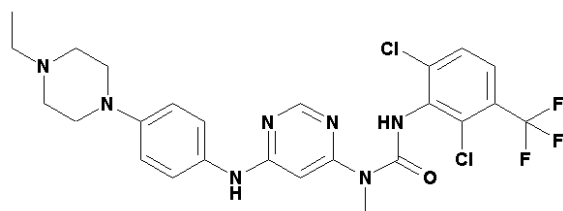
EtOH (20 ml) および N-エチル-ジイソプロピル-アミン (350 μl、2.0 ミリモル) 中 (4-クロロ-[1,3,5] トリアジン-2-イル)-メチル-アミン (290 mg、2.00 ミリモル)、NaI (28 mg) および 4-(4-プロピル-ピペラジン-1-イル)-アニリン (500 mg、2.0 ミリモル) の混合物を窒素雰囲気下 80℃ まで 3 時間加熱する。実施例 228A に記載する操作により標題化合物が得られる: ESI-MS: 328 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH、9:1)

10

【0781】

実施例 231: 3-(2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ウレア

【化 290】



20

ジオキサン 2 ml 中 2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチル-アニリン (138 mg、0.60 ミリモル) の溶液に窒素雰囲気下でホスゲン (トルエン中 20% 0.54 ml、1.0 ミリモル) を加える。混合物を 100℃ で 2 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして真空中濃縮してイソシアン酸 2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチルフェニルを生じる。

この油状物をトルエン 2 ml に再溶解し、そしてトルエン 6 ml 中 N-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-N'-メチル-ピリミジン-4,6-ジアミン (156 mg、0.50 ミリモル; 実施例 145A) の沸騰溶液に 10 分間で少しずつ加える。1.5 時間後、イソシアン酸 2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチルフェニルをさらに 2 当量加え、そして全部で 2 時間攪拌を続ける。次いで反応混合物を DCM および NaHCO₃ の飽和水溶液で希釈する。水層を分離し、そして DCM で 2 回抽出する。有機相を水および塩類溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) そして濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 水溶液 95:5:0.5) により標題化合物が得られる: ESI-MS: 568/570 [MH]⁺; t_R = 4.1 分 (グラジエント J); TLC: R_f = 0.3 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液 95:5)

30

40

【0782】

A. 2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチル-アニリン

ラネーニッケル 1 g の存在下で MeOH 100 ml 中 2,4-ジクロロ-3-ニトロ-ベンゾトリフルオリド (5.0 g、19.2 ミリモル; ABCR, Karlsruhe/Germany) を水素化し、ろ過し、そしてろ液を濃縮して標題化合物が得られる: TLC: R_f = 0.67 (EE)

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | | |
|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |
| A 6 1 P | 7/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10 |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 7/02 |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 |
| C 0 7 D | 401/12 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 |
| C 0 7 D | 405/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 401/12 |
| C 0 7 D | 409/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 405/12 |
| | | | C 0 7 D | 409/12 |
- (74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
- (74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
- (72)発明者 ディン・キアン
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、カーメル・クリーク・ロード・ナンバー 2 0 4、1 1 6 8 6 番
- (72)発明者 ナサニエル・シアンダー・グレイ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、ラマス・ストリート 5 6 5 2 番
- (72)発明者 リ・ビン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、アパートメント・アイー 1、ジェネシー・アベニュー 9 6 7 5 番
- (72)発明者 リュー・イ
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、コルテ・デ・サウサリート 4 2 5 5 番
- (72)発明者 シム・テボ
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、アパートメント・ナンバー 2 1 2、トーリー・ブラフ・ドライブ 1 2 6 6 4 番
- (72)発明者 宇野 哲郎
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ショアポイント・ウェイ 4 4 9 5 番
- (72)発明者 チャン・グオバオ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州サンディエゴ、コスタ・ベルデ・ブルバード・ナンバー 2 2 3 7、8 7 3 0 番
- (72)発明者 カロル・ピソ・ソルデマン
フランス、エフー 6 8 1 2 8 ロゼノ、リュ・デ・マライシェ 2 番
- (72)発明者 ヴェルナー・ブライテンシュタイン
スイス、ツェーハー 4 0 5 4 パーゼル、ザンクト・ガラーリング 1 7 9
- (72)発明者 グイド・ボルト
スイス、ツェーハー 5 0 7 3 ギップフーオーバーフリック、プロイマットヘーエ 1 6 番
- (72)発明者 ジョルジョ・カラヴァッティ
スイス、ツェーハー 4 1 0 3 ポットミンゲン、フックスハークヴェーク 2 8 番
- (72)発明者 パスカル・フュレ
フランス、エフー 6 8 8 0 0 タン、リュ・デュ・リージェルスブール 2 4 番
- (72)発明者 ヴィト・グアニャーノ
スイス、ツェーハー 4 0 5 4 パーゼル、タンナーシュトラッセ 6 6 番
- (72)発明者 マルク・ラング
フランス、エフー 6 8 2 0 0 ミュルーズ、リュ・ドゥ・ヴァルドワ 2 4 番
- (72)発明者 ポール・ダブリュー・マンリー
スイス、ツェーハー 4 1 4 4 アルレスハイム、ブルクヴェーク 1 2 番

- (72)発明者 ヨーゼフ・シェープファー
スイス、ツェーハー 4125 リーヘン、シュタイングレーベンヴェーク 112 番
- (72)発明者 カルステン・シュパンカ
ドイツ連邦共和国デー 79541 レラハ、ベルクフリートヴェーク 1 エー番

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特公昭50-001275 (JP, B1)
国際公開第2002/070494 (WO, A1)
国際公開第03/101444 (WO, A1)
米国特許出願公開第2004/0116388 (US, A1)
特表2007-538063 (JP, A)
Gang Ling et al., Selenium- catalyzed carbonylation of substituted nitrobenzenes with aminomethylpyrimidines as co-reagents to synthesize N-phenyl-N'-methylpyrimidylurea derivatives, Journal of Molecular Catalysis A:Chemical, 2003年, Vol.202, No.1-2, p.23-29
B. R. Modi et al., Synthesis of 2-(2',4'-Dihydroxy-1'-phenyl)-4-morpholino-6-arylureid o-s-triazine Derivatives, Acta Ciencia Indica, 1994年, Vol.XXC, No.1, p.1-3
Charles J. Paget et al., Heterocyclic Substituted Ureas. III. Immunosuppressive and Antiviral 2-Pyrimidylureas, Journal of Medicinal Chemistry, 1969年, Vol.12, No.5, p.1097-1098
Tadeusz Urbanski et al., Potential Antimalarial Compounds. IX. Pyrimidine Derivatives of Urea and Guanidine, Journal of Medicinal Chemistry, 1967年, Vol.10, No.4, p.521-525

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/48
C07D 401/12
C07D 405/12
C07D 409/12
A61K 31/506
A61K 31/5377
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)