

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-522438

(P2005-522438A)

(43) 公表日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 239/48

A61K 31/505

A61K 31/506

A61K 45/00

A61P 9/00

F I

C07D 239/48

C S P

A61K 31/505

A61K 31/506

A61K 45/00

A61P 9/00

テーマコード (参考)

4C084

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565975 (P2003-565975)

(86) (22) 出願日 平成15年2月7日 (2003.2.7)

(85) 翻訳文提出日 平成16年10月1日 (2004.10.1)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/003816

(87) 国際公開番号 W02003/066601

(87) 国際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)

(31) 優先権主張番号 60/355,046

(32) 優先日 平成14年2月8日 (2002.2.8)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597173680

スミスクライン ビーチャム コーポレーション

アメリカ合衆国 19103 ペンシルベニア州, フィラデルフィア, ワン フランクリン プラザ (番地なし)

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリミジン化合物

(57) 【要約】

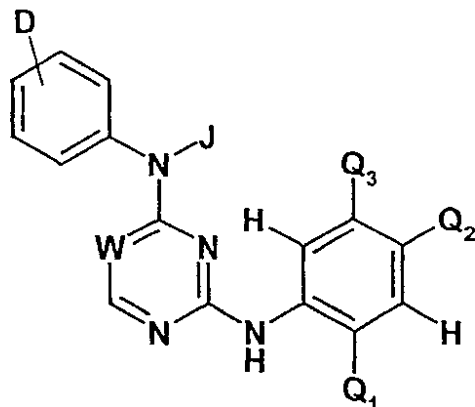
TIE-2及び/又はVEGFR-2の阻害薬として有用なピリミジン誘導体が本明細書に記載されている。記載されている発明には、そのようなピリミジン誘導体の調製方法及び過増殖性疾患の治療における該誘導体の使用方法も含まれている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、

Wは、N又はC-Rであり、ここで、Rは、水素、ハロゲン又はシアノであり；

Jは、水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、アラルキル、シアノアルキル、 $-(CH_2)_pC=CH(CH_2)_tH$ 、 $-(CH_2)_pC-C(CH_2)_tH$ 又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり； 20

pは、1、2又は3であり；

tは、0又は1であり；

Dは-N(H)(X)であり；

Xは $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり；

ここで、

 X_1 はC(O)若しくはC(S)であり且つqは1であるか、又は X_1 は-C(O)若しくは-S(O)₂であり且つqは0であり； X_2 は、N(H)又はOであり；

及び、

30

 X_3 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アリアル、アラルキル若しくはヘテロアリアルであるか、又は、 X_3 は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アリアル、アラルキル若しくはヘテロアリアルであり；

ここで、

 X_4 はC(H)₂であり、その際、zは、0、1、2、3又は4であり；

及び、

 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、ハロ、-CN、-NR'R'、N(H)C(O)R''、N(H)C(O)OR''、N(H)C(O)NR'R'、N(H)S(O)₂R''、OR''、OC(O)R''、C(O)R''、SR''、-S(O)R''、S(O)₂R''又はS(O)₂NR'R'であり； 40

ここで、

R'は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OR¹、-SR¹、-S(O)₂R¹、-S(O)R¹又はC(O)R¹であり；R''は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OR¹、-NR³R⁴、-S(O)₂R¹、-S(O)R¹又はC(O)R¹であり；

及び、

R'''は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OR¹又は-NR³R⁴であり； 50

Q_1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_2 ハロアルキル、 C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ又は C_1 - C_2 ハロアルコキシであり；

Q_2 は、 A^1 又は A^2 であり；

Q_3 は、 Q_2 が A^2 である場合は A^1 であり、及び、 Q_2 が A^1 である場合は A^2 であり；

ここで、

A^1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ハロアルキル又は $-OR^1$ であり；

及び、

A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり；

ここで、

Z は CH_2 であり且つ m は 0、1、2 若しくは 3 であるか、又は、

Z は NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は酸素であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は CH_2NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；

及び、

Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NR^3R^4 、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり；

R^1 は、水素、アルキル、ヘテロシクリル及び $-NR^3R^4$ であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、 C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され；

及び、

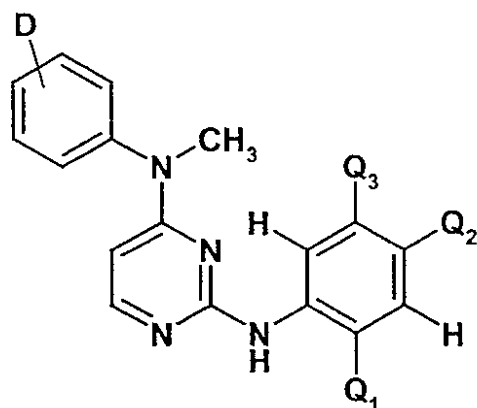
R^5 は、 C_1 - C_4 アルキル又は C_3 - C_7 シクロアルキルである]

で表される化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【請求項 2】

式 (II)：

【化 2】



(II)

[式中、

D は $-N(H)(X)$ であり；

X は $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり；

ここで、

X_1 は $C(O)$ 若しくは $C(S)$ であり且つ q は 1 であるか、又は

X_1 は $-C(O)$ 若しくは $-S(O)_2$ であり且つ q は 0 であり；

X_2 は、 $N(H)$ 又は 0 であり；

及び、

X_3 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであるか、又は、

X_3 は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アリアル、アラルキル若しくはヘテロアリアルであり；

ここで、

X_4 は $C(H)_2$ であり、その際、 z は、0、1、2、3又は4であり；

及び、

X_5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R'''$ 、 $S(O)_2R''R'''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ 10
であり；

ここで、

R' は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 又は $C(O)R^1$ であり；

R'' は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 又は $C(O)R^1$ であり；

及び、

R''' は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 又は $-NR^3R^4$ であり；

Q_1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ又は C_1-C_2 ハロアルコキシであり； 20

Q_2 は、 A^1 又は A^2 であり；

Q_3 は、 Q_2 が A^2 である場合は A^1 であり、及び、 Q_2 が A^1 である場合は A^2 であり；

ここで、

A^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル又は $-OR^1$ であり；

及び、

A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり；

ここで、

Z は CH_2 であり且つ m は 0、1、2若しくは3であるか、又は、

Z は NR^2 であり且つ m は 0若しくは1であるか、又は、

Z は酸素であり且つ m は 0若しくは1であるか、又は、 30

Z は CH_2NR^2 であり且つ m は 0若しくは1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；

及び、

Z^2 は、 C_1-C_4 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NR^3R^4 、アリアル、アリアルアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリアルであり；

R^1 は、水素、ヘテロシクリル及び $-NR^3R^4$ であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され；

及び、 40

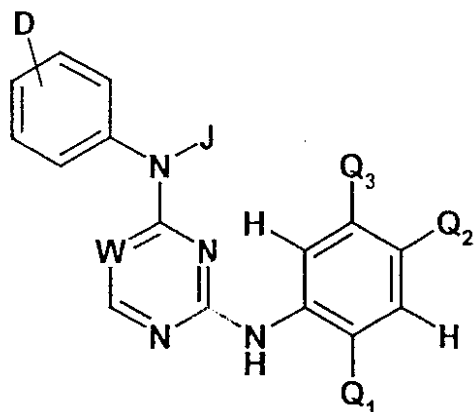
R^5 は、 C_1-C_4 アルキル又は C_3-C_7 シクロアルキルである]

で表される化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【請求項3】

式(1)：

【化 3】



(II)

10

[式中、

Wは、N又はC-Rであり、ここで、Rは、水素、ハロゲン又はシアノであり；

Jは、水素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、アラルキル、シアノアルキル、-(CH₂)_pC=CH(CH₂)_tH、-(CH₂)_pC-C(CH₂)_tH又はC₃-C₇シクロアルキルであり；

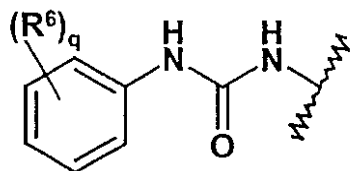
pは、1、2又は3であり；

20

tは、0又は1であり；

Dは、

【化 4】



であり；

30

qは、1、2又は3であり；

Q₁は、水素、ハロゲン、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂アルキル、C₁-C₂アルコキシ又はC₁-C₂ハロアルコキシであり；Q₂は、A¹又はA²であり；Q₃は、Q₂がA²である場合はA¹であり、及び、Q₂がA¹である場合はA²であり；

ここで、

A¹は、水素、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル又は-OR¹であり；

及び、

A²は-(Z)_m-(Z¹)-(Z²)で定義される基であり；

ここで、

40

ZはCH₂であり且つmは0、1、2若しくは3であるか、又は、ZはNR²であり且つmは0若しくは1であるか、又は、

ZはOであり且つmは0若しくは1であるか、又は、

ZはCH₂NR²であり且つmは0若しくは1であり；Z¹は、S(O)₂、S(O)又はC(O)であり；

及び、

Z²は、C₁-C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NR³R⁴、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり；R²、R³及びR⁴は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、C₁-C₄アル

50

キル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され；

R^5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり；

及び、

R^6 は $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される基であり；

ここで、

X_4 は $C(H)_2$ であり、その際、 z は、0、1、2、3又は4であり；

及び、

X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(H)C(O)R^7$ 、 $-N(H)C(O)OR^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^7R^7$ 、 $N(H)S(O)_2R^7$ 、 $N(H)S(O)_2NR^7R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7R^7$ 又は $S(O)_2NR^7R^7$ であり；

及び、

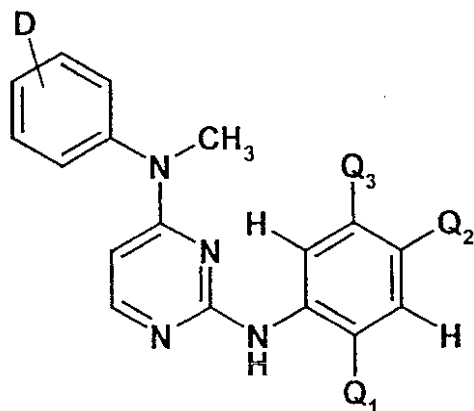
R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリール又はヘテロアリールである]

で表される化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【請求項4】

式(II)：

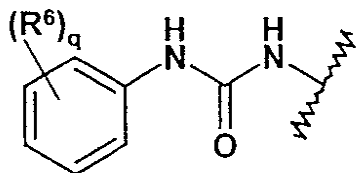
【化5】



[式中、

Dは、

【化6】



であり；

q は、1、2又は3であり；

Q_1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_2 ハロアルキル、 C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ又は C_1 - C_2 ハロアルコキシであり；

Q_2 は、 A^1 又は A^2 であり；

Q_3 は、 Q_2 が A^2 である場合は A^1 であり、及び、 Q_2 が A^1 である場合は A^2 であり；

ここで、

A^1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ハロアルキル又は $-OR^1$ であり；

及び、

10

20

30

40

50

A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり；

ここで、

Z は CH_2 であり且つ m は 0、1、2 若しくは 3 であるか、又は、

Z は NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は 0 であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は CH_2NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；

及び、

Z^2 は、 C_1-C_4 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NR^3R^4 、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり；

10

R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され；

R^5 は、 C_1-C_6 アルキル又は C_3-C_7 シクロアルキルであり；

及び、

R^6 は $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される基であり；

ここで、

X_4 は $C(H)_2$ であり、その際、 z は、0、1、2、3 又は 4 であり；

及び、

X_5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、 CN 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(H)C(O)R^7$ 、 $-N(H)C(O)OR^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^7R^7$ 、 $N(H)S(O)_2R^7$ 、 $N(H)S(O)_2NR^7R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7R^7$ 又は $S(O)_2NR^7R^7$ であり；

20

及び、

R^7 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリール又はヘテロアリールである]

で表される化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【請求項 5】

30

W が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

W が $C-R$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

W が $C-R$ であり、 R が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

J が、水素、 C_1-C_4 アルキル、シアノアルキル又は $-(CH_2)_pC(C(CH_2)_tH)$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

J が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル又は $-(CH_2)_pC(C(CH_2)_tH)$ 式中、 p は 1 であり、 t は 0 である] である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

J がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

D が $-N(H)X$ であり、その際、 X は $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり、 X_1 は $C(O)$ であり、 X_2 は $N(H)$ であり、 q は 1 であり、及び、 X_3 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも 1 つの基で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであり、ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ (こ

50

で、 z は0、1、2、3又は4である)であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R''$ 、 $S(O)_2R''R''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

Dが $-N(H)X$ であり、その際、 X は $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり、 X_1 は $C(O)$ であり、 X_2 は $N(H)$ であり、 q は1であり、及び、 X_3 は、アリールであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているアリールであり、ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ (ここで、 z は、0、1、2、3又は4である)であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R''$ 、 $S(O)_2R''R''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項13】

Dが $-N(H)X$ であり、その際、 X は $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり、 X_1 は $C(O)$ であり、 X_2 は $N(H)$ であり、 q は1であり、及び、 X_3 は、フェニルであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているフェニルであり、ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ (ここで、 z は0である)であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R''$ 、 $S(O)_2R''R''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項14】

Q_1 が、水素、ハロゲン、 C_1 - C_2 アルキル又は C_1 - C_2 アルコキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

Q_1 が、水素、塩素、メチル又はメトキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

Q_2 が A^2 であり、 Q_3 が A^1 であり、その際、 A^1 は、水素、ハロゲン又は C_1 - C_3 ハロアルキルであり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり且つ m は0、1、2若しくは3であるか、又は、 Z は NR^2 であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、 Z は CH_2NR^2 であり且つ m は0若しくは1であり； Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項17】

Q_2 が A^2 であり、 Q_3 が A^1 であり、その際、 A^1 は、水素又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は、0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項18】

Q_2 が A^1 であり、 Q_3 が A^2 であり、その際、 A^1 は、水素、ハロゲン又は C_1 - C_3 アルキルであり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり且つ m は0、1、2若しくは3であるか、又は、 Z は NR^2 であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、 Z は CH_2NR^2 であり且つ m は0若しくは1であり； Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される、請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 19】

Q_2 が A^1 であり、 Q_3 が A^2 であり、その際、 A^1 は、水素、メチル又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は、0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1-C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 20】

X_1 が $C(O)$ であり、 X_2 が $-N(H)$ であり、 X_3 が、フェニルであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているフェニルであり、ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ (ここで、 z は0である)であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R''$ 、 $S(O)_2R''R''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ であり、 Q_1 は、水素、塩素、メチル又はメトキシであり、 Q_2 は A^2 であり、 Q_3 は A^1 であり、その際、 A^1 は、水素又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は、0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1-C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 21】

X_1 が $C(O)$ であり、 X_2 が $-N(H)$ であり、 X_3 が、フェニルであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているフェニルであり、ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ (ここで、 z は0である)であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R''$ 、 $S(O)_2R''R''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ であり、 Q_1 は、水素、塩素、メチル又はメトキシであり、 Q_2 は A^1 であり、 Q_3 は A^2 であり、その際、 A^1 は、水素、メチル又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は、0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1-C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される、請求項1に記載の化合物。

20

30

【請求項 22】

3-[[4-(メチル{4-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル]-アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

3-[[4-(メチル{4-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル]アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

3-[(4-{メチル[4-[(4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ}フェニル]アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

3-[(4-{メチル[4-[(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ}フェニル]アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

40

3-[(4-[[4-[(2-クロロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

3-[(4-[[4-[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

3-[(4-[[4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド；

N-(3-クロロフェニル)-N'-{4-[(2-{5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}尿素；

3-[(4-[[4-[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル](メチル)アミ

50

- ノ]-ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 3-({4-[[4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 3-({4-[[4-[(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素塩酸塩 ;
- N-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-{メチル[2-({4-(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素塩酸塩 ;
- 3-({4-[[3-[(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 3-({4-[[3-[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 3-({4-[[3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- N-{4-[(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}-N'-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 ;
- N-{4-[(2-{[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}-N'-(3-フルオロフェニル)尿素 ;
- 4-({4-[[4-[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-({4-[[4-[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-{[4-(メチル{4-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド ;
- N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]尿素 ;
- N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-ブチル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- 4-({4-[[4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-({4-[[4-[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-({4-[[4-[(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-{[4-(メチル{4-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド ;
- N-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)尿素 ;
- N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-プロピル尿素 ;
- N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(4-アセチルフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;

アミノ)ピリミジン-4-]アミノ}フェニル)尿素；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニル尿素；

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)エチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素；

N-シクロヘキシル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-プロピル尿素；

N-イソプロピル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素；

N-(t-ブチル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素；

N-[3-({4-[(4-({3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンジル]メタンスルホンアミド；

2-[4-({4-[(4-({(エチルアミノ)カルボニル}アミノ}フェニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ)フェニル]-N-メチルエタンスルホンアミド；

N-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}尿素；

N-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}尿素；

フェニル-4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニルカルバメート；

ベンジル-4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニルカルバメート；

フェニル-4-[(2-({3-(アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニルカルバメート；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-2-フェニルアセトアミド；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニルチオ尿素；

及び、

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニルグアニジン；

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【請求項 2 3】

治療有効量の請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体、並びに、1 種以上の製薬上許容される担体、希釈剤及び賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 2 4】

さらに、少なくとも 1 種の別の抗新生物薬を含有する、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

さらに、血管形成を阻害する別の薬物を含有する、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

哺乳動物における不適切な TIE-2 及び VEGFR-2 活性の少なくとも 1 つが介在する障害を治療する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載

10

20

30

40

50

の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 27】

前記障害が癌である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

治療において使用するための、請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【請求項 29】

不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害の治療において使用するための薬物の調製における、請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の使用。

10

【請求項 30】

前記障害が癌である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

哺乳動物における癌を治療する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 32】

さらに、治療有効量の少なくとも1種の別の抗癌治療薬を投与することを含んでなる、請求項 31 に記載の方法。

20

【請求項 33】

前記別の抗癌治療薬を請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の投与と同時に投与する、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記別の抗癌治療薬を請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与した後で投与する、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記別の抗癌治療薬を請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与する前に投与する、請求項 32 に記載の方法。

30

【請求項 36】

哺乳動物における不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害を治療する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の(i)請求項 1 ~ 22 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体、及び、(ii)増殖因子受容体機能を阻害する薬物を投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 37】

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、血小板由来増殖因子受容体の機能を阻害する、請求項 36 に記載の方法。

40

【請求項 38】

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、上皮増殖因子受容体の機能を阻害する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 39】

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、erbB2受容体の機能を阻害する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 40】

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、VEGF受容体の機能を阻害する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 41】

50

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、TIE-2受容体の機能を阻害する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 2】

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、上皮増殖因子受容体及びerbB2の機能を阻害する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 3】

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、上皮増殖因子受容体、erbB2及びerbB4の少なくとも2つの機能を阻害する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 4】

増殖因子受容体機能を阻害する前記薬物が、VEGF受容体及びTIE-2受容体の機能を阻害する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記障害が癌である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 6】

哺乳動物における不適切な血管形成を特徴とする障害を治療する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の請求項 1 ~ 2 2 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 4 7】

前記不適切な血管形成が、不適切なVEGFR1、VEGFR2、VEGFR3又はTIE-2活性の少なくとも1つに起因する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記不適切な血管形成が、不適切なVEGFR2及びTIE-2活性に起因する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

さらに、治療有効量のVEGFR2阻害薬を投与することを含んでなる、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 0】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか1項に記載の化合物が、TIE-2及びVEGFR-2活性を阻害する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記障害が癌である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 2】

不適切な血管形成を特徴とする障害の治療において使用するための薬物の調製における、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の使用。

【請求項 5 3】

化合物：N-メチル-N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニル尿素；又は、その塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリミジン誘導体、ピリミジン誘導体を含有する組成物及び薬剤、並びに、そのような化合物、組成物及び薬剤の調製方法及び使用に関する。そのようなピリミジン誘導体は、不適切な血管形成に関連する疾患の治療において有用である。

【背景技術】

【0002】

血管形成の過程は、既存の血管構造からの新しい血管(一般的には、毛細血管)の発生である。血管形成は、(i)内皮細胞の活性化；(ii)血管透過性の増大；(iii)その結果として起こる基底膜の溶解及び血漿成分の管外遊出(extravasion)と、それらによる暫定的フ

10

20

30

40

50

イブリンゲル細胞外基質の形成；(iv)内皮細胞の増殖及び動員；(v)動員された内皮細胞の再組織化による機能的毛細血管の形成；(vi)毛細血管係蹄の形成；及び、(vii)新しく形成された血管への基底膜の堆積及び血管周囲細胞の補充；を伴うものとして定義される。正常な血管形成は、胚発生から成熟に至るまで、組織の増殖に際して活性化され、次いで、成人期の間は相対的な休止の期間に入る。また、正常な血管形成は、創傷の治癒に際しても活性化され、また、女性の生殖周期の特定の段階でも活性化される。不適切な血管形成は、種々の網膜症、虚血性疾患、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症性障害及び癌などのいくつかの疾患状態と関連づけられてきた。疾患状態における血管形成の役割については、例えば、Fan et al, Trends in Pharmacol Sci. 16:54-66; Shawver et al, DDT Vol. 2, No. 2, February 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1:27-31 において論じられている。 10

【 0 0 0 3 】

癌において、充実性腫瘍の増殖は、血管形成依存性であることが分かっている。(Folkman, J., J. Nat'l. Cancer Inst., 1990, 82, 4-6 を参照されたい)。従って、癌の治療において、プロ-血管形成経路を標的とすることは、未だ満たされていない大きな医学的ニーズがあるこれらの分野において、新しい治療法を提供するために広く追求されている方策である。血管形成及び充実性腫瘍の血管新生に関与するチロシンキナーゼの役割に関心もたれてきた。最近まで、この分野における大半の関心は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などの増殖因子及び血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)と称されるその受容体に向けられてきた。ポリペプチドであるVEGFは、インビトロでは内皮細胞に対して細胞分裂促進性であり、インビボでは血管形成応答を刺激する。VEGFはまた、不適切な血管形成とも関連づけられてきた(Pinedo, H.M. et al The Oncologist, Vol. 5, No. 90001, 1-2, April 2000)。VEGFRは、プロテインチロシンキナーゼ(PTK)である。PTKは、細胞の増殖及び分化の調節に関与するタンパク質中の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する。(A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Suppl., 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401)。 20

【 0 0 0 4 】

VEGFに対する3種のPTK受容体、即ち、VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(Flk-1又はKDR)及びVEGFR-3(Flt-4)が同定されている。これらの受容体は、血管形成及びシグナル伝達に関与している(Mustonen, T. et al J. Cell Biol. 1995:129:895-898)。特に興味深いのは、VEGFR-2である。これは、主に内皮細胞で発現される膜貫通受容体PTKである。VEGFによるVEGFR-2の活性化は、腫瘍の血管形成を開始させるシグナル伝達経路の重要なステップである。VEGFの発現は、腫瘍細胞にとって構成的であり得る。また、VEGFの発現は、特定の刺激に応答してアップレギュレートされる可能性もある。そのような刺激の1つは、酸素圧低下であり、この場合、腫瘍及び関連する宿主組織の両方において、VEGF発現がアップレギュレートされる。VEGFリガンドは、VEGFR-2の細胞外VEGF結合部位に結合することにより、VEGFR-2を活性化させる。これにより、VEGFR-2の細胞内キナーゼドメインにおけるチロシン残基の自己リン酸化及びVEGFRの受容体二量体化が起こる。キナーゼドメインの作用により、リン酸がATPからチロシン残基に転移し、これにより、VEGFR-2の下流のシグナリングタンパク質に結合部位を提供して、最終的に、血管形成を開始させる(McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, No. 90001, 3-10, April 2000)。 30 40

【 0 0 0 5 】

内皮特異的受容体チロシンキナーゼTIE-2に対するリガンドであるアンギオポイエチン1(Ang 1)は、新規な血管形成因子である(Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al, Mol. Cell Biol, 12:1698-1707(1992); U.S. Patent No. 5,521,073; U.S. Patent No. 5,879,672; U.S. Patent No. 5,877,020; 及び、U.S. Patent No. 6,030,831)。頭字語TIEは、"Tyrosine kinase containing Ig and EGF homology domains"[Ig及びEGFホモロジドメインを含有するチロシンキナーゼ]を表す。TIEは、血管内皮細胞中及び 50

初期造血細胞中で専ら発現される受容体チロシンキナーゼの種類を同定するのに使用される。典型的には、TIE受容体キナーゼは、EGF様ドメイン及び免疫グロブリン(IG)様ドメイン(これは、鎖内ジスルフィド結合により安定化された細胞外フォールディングユニットからなる)の存在により特性づけられる(Partanen et al Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237:159-172)。血管発生初期段階で機能するVEGFとは異なり、Ang 1及びそのレセプターTIE-2は、血管発生のより後の段階で、即ち、血管のリモデリング(リモデリングとは、血管管腔の形成のことである)の期間中、及び、成熟期間中に機能する(Yancopoulos et al, Cell, 1998, 93:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri et al, Cell 87, 1171-1180(1996))。

【0006】

10

従って、TIE-2を阻害すれば、血管形成により開始される新しい血管構造のリモデリング及び成熟が中断され、それにより血管形成過程が中断されると期待される。さらに、キナーゼドメイン結合部位でVEGFR-2を阻害することにより、チロシン残基のリン酸化が阻止されると予想され、また、血管形成の開始が中断されることが予想される。従って、TIE-2及び/又はVEGFR-2を阻害すれば、おそらく、腫瘍の血管形成が防止され、腫瘍の増殖が遅延されるか又は根絶されることが期待される。それによって、不適切な血管形成に関連する癌又は別の障害を治療できる可能性がある。

【発明の開示】

【0007】

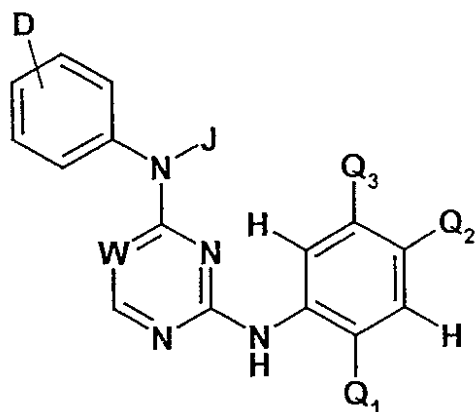
本発明者らは、TIE-2及び/又はVEGFR-2キナーゼ活性の阻害薬である新規なピリミジン化合物を見いだした。そのようなピリミジン誘導体は、例えば癌などの、不適切な血管形成に関連する障害の治療において有用である。

20

【0008】

本発明の一態様において、式(I)：

【化1】



(I)

30

【0009】

40

[式中、

Wは、N又はC-Rであり、ここで、Rは、水素、ハロゲン又はシアノであり；

Jは、水素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、アラルキル、シアノアルキル、-(CH₂)_pC=CH(CH₂)_tH、-(CH₂)_pC-C(CH₂)_tH又はC₃-C₇シクロアルキルであり；

pは、1、2又は3であり；

tは、0又は1であり；

Dは-N(H)(X)であり；

Xは-(X₁)-(X₂)_q-(X₃)で定義される基であり；

ここで、

X₁はC(0)若しくはC(S)であり且つqは1であるか、又は

50

X_1 は $-C(O)$ 若しくは $-S(O)_2$ であり且つ q は 0 であり ;

X_2 は、 $N(H)$ 又は 0 であり ;

及び、

X_3 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであるか、又は、

X_3 は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも 1 つの基で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであり ;

ここで、

X_4 は $C(H)_2$ であり、その際、 z は、0、1、2、3 又は 4 であり ;

10

及び、

X_5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R'''$ 、 $S(O)_2R''R'''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ であり ;

ここで、

R' は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 又は $C(O)R^1$ であり ;

R'' は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 又は $C(O)R^1$ であり ;

20

及び、

R''' は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 又は $-NR^3R^4$ であり ;

Q_1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ又は C_1-C_2 ハロアルコキシであり ;

Q_2 は、 A^1 又は A^2 であり ;

Q_3 は、 Q_2 が A^2 である場合は A^1 であり、及び、 Q_2 が A^1 である場合は A^2 であり ;

ここで、

A^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル又は $-OR^1$ であり ;

及び、

A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり ;

30

ここで、

Z は CH_2 であり且つ m は 0、1、2 若しくは 3 であるか、又は、

Z は NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は酸素であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は CH_2NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であり ;

Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり ;

及び、

Z^2 は、 C_1-C_4 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NR^3R^4 、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり ;

40

R^1 は、水素、アルキル、ヘテロシクリル及び $-NR^3R^4$ であり ;

R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され ;

及び、

R^5 は、 C_1-C_4 アルキル又は C_3-C_7 シクロアルキルである]

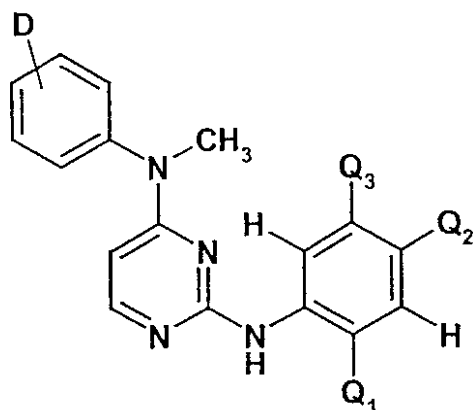
で表される化合物、又は、その塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体が提供される。

【 0 0 1 0 】

本発明の第二の態様において、式 (II) :

50

【化 2】



(II)

10

【 0 0 1 1 】

[式中、

Dは-N(H)(X)であり；

Xは-(X₁)-(X₂)_q-(X₃)で定義される基であり；

ここで、

X₁はC(0)若しくはC(S)であり且つqは1であるか、又はX₁は-C(0)若しくは-S(O)₂であり且つqは0であり；X₂は、N(H)又は0であり；

及び、

X₃は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アリアル、アラルキル若しくはヘテロアリアルであるか、又は、X₃は、-(X₄)_z-(X₅)で定義される少なくとも1つの基で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アリアル、アラルキル若しくはヘテロアリアルであり；

ここで、

X₄はC(H)₂であり、その際、zは、0、1、2、3又は4であり；

及び、

X₅は、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、ハロ、-CN、-NR'R'、N(H)C(O)R'、N(H)C(O)OR'、N(H)C(O)NR'R'、N(H)S(O)₂R'、OR'、OC(O)R'、C(O)R'、SR'、-S(O)R'、S(O)₂R'又はS(O)₂NR'R'であり；

ここで、

R'は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OR¹、-SR¹、-S(O)₂R¹、-S(O)R¹又はC(O)R¹であり；R''は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OR¹、-NR³R⁴、-S(O)₂R¹、-S(O)R¹又はC(O)R¹であり；

及び、

R'''は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-OR¹又は-NR³R⁴であり；Q₁は、水素、ハロゲン、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂アルキル、C₁-C₂アルコキシ又はC₁-C₂ハロアルコキシであり；Q₂は、A¹又はA²であり；Q₃は、Q₂がA²である場合はA¹であり、及び、Q₂がA¹である場合はA²であり；

ここで、

A¹は、水素、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル又は-OR¹であり；

20

30

40

50

及び、

A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり；

ここで、

Z は CH_2 であり且つ m は 0、1、2 若しくは 3 であるか、又は、

Z は NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は酸素であり且つ m は 0 若しくは 1 であるか、又は、

Z は CH_2NR^2 であり且つ m は 0 若しくは 1 であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；

及び、

Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NR^3R^4 、アリール、アリール 10
アミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり；

R^1 は、水素、ヘテロシクリル及び $-NR^3R^4$ であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ア 10
ラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、 C_1 - C_4 アル
キル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され；

及び、

R^5 は、 C_1 - C_4 アルキル又は C_3 - C_7 シクロアルキルである]

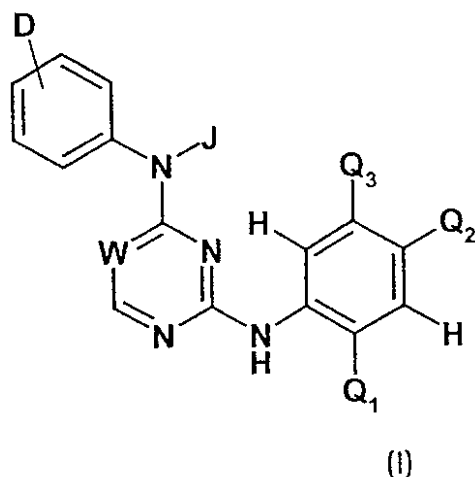
で表される化合物、又は、その塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体が提供さ 20
れる。

【 0 0 1 2 】

20

本発明の第三の態様において、式 (I)：

【化 3】



30

【 0 0 1 3 】

[式中、

W は、 N 又は $C-R$ であり、ここで、 R は、水素、ハロゲン又はシアノであり；

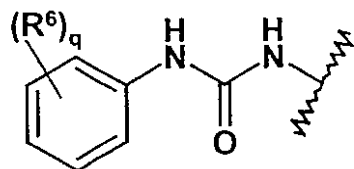
J は、水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、アラルキル、シアノアルキル、 $-(CH_2)_pC=CH(CH_2)_tH$ 、 $-(CH_2)_pC-C(CH_2)_tH$ 又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり； 40

p は、1、2 又は 3 であり；

t は、0 又は 1 であり；

D は、

【化 4】



【 0 0 1 4 】

であり；

q は、1、2又は3であり；

Q_1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_2 ハロアルキル、 C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ又は C_1 - C_2 ハロアルコキシであり；

Q_2 は、 A^1 又は A^2 であり；

Q_3 は、 Q_2 が A^2 である場合は A^1 であり、及び、 Q_2 が A^1 である場合は A^2 であり；

ここで、

A^1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ハロアルキル又は $-OR^1$ であり；

及び、

A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり；

ここで、

Z は CH_2 であり且つ m は0、1、2若しくは3であるか、又は、

Z は NR^2 であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、

Z は0であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、

Z は CH_2NR^2 であり且つ m は0若しくは1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；

及び、

Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NR^3R^4 、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、 C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され；

R^5 は、 C_1 - C_6 アルキル又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり；

及び、

R^6 は $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される基であり；

ここで、

X_4 は $C(H)_2$ であり、その際、 z は、0、1、2、3又は4であり；

及び、

X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、 CN 、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(H)C(O)R^7$ 、 $-N(H)C(O)OR^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^7R^7$ 、 $N(H)S(O)_2R^7$ 、 $N(H)S(O)_2NR^7R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7R^7$ 又は $S(O)_2NR^7R^7$ であり；

及び、

R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリール又はヘテロアリールである]

で表される化合物、又は、その塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体が提供される。

【 0 0 1 5 】

本発明の第四の態様において、式(II)：

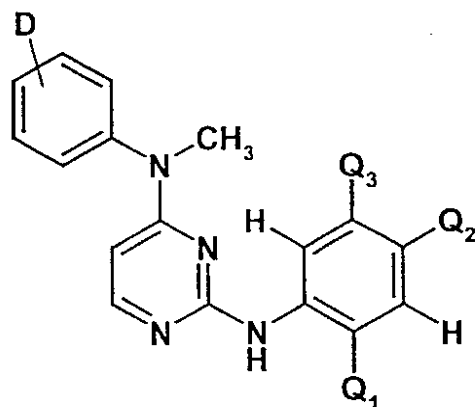
10

20

30

40

【化5】



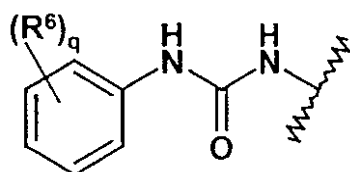
10

【0016】

[式中、

Dは、

【化6】



20

【0017】

であり；

qは、1、2又は3であり；

Q₁は、水素、ハロゲン、C₁-C₂ハロアルキル、C₁-C₂アルキル、C₁-C₂アルコキシ又はC₁-C₂ハロアルコキシであり；

Q₂は、A¹又はA²であり；

Q₃は、Q₂がA²である場合はA¹であり、及び、Q₂がA¹である場合はA²であり；

30

ここで、

A¹は、水素、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル又は-OR¹であり；

及び、

A²は-(Z)_m-(Z¹)-(Z²)で定義される基であり；

ここで、

ZはCH₂であり且つmは0、1、2若しくは3であるか、又は、

ZはNR²であり且つmは0若しくは1であるか、又は、

Zは0であり且つmは0若しくは1であるか、又は、

ZはCH₂NR²であり且つmは0若しくは1であり；

Z¹は、S(O)₂、S(O)又はC(O)であり；

40

及び、

Z²は、C₁-C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、NR³R⁴、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり；

R²、R³及びR⁴は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、C₁-C₄アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)₂R⁵及び-C(O)R⁵から選択され；

R⁵は、C₁-C₆アルキル又はC₃-C₇シクロアルキルであり；

及び、

R⁶は-(X₄)_z-(X₅)で定義される基であり；

ここで、

50

X_4 は $C(H)_2$ であり、その際、 z は、0、1、2、3又は4であり；

及び、

X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR^7R^7$ 、 $-N(H)C(O)R^7$ 、 $-N(H)C(O)OR^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^7R^7$ 、 $N(H)S(O)_2R^7$ 、 $N(H)S(O)_2NR^7R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7R^7$ 又は $S(O)_2NR^7R^7$ であり；

及び、

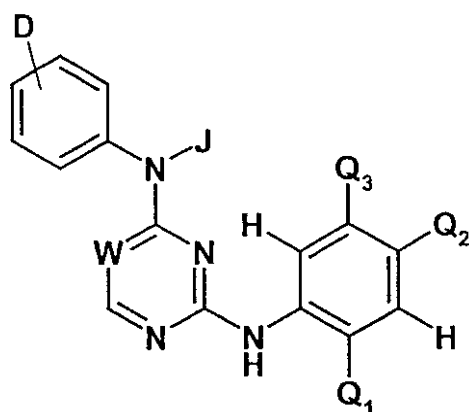
R^7 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリール又はヘテロアリールである] 10

で表される化合物、又は、その塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体が提供される。

【0018】

本発明の第五の態様において、式(I)：

【化7】



(I)

20

30

【0019】

[式中、

W は、 N 又は $C-R$ であり、ここで、 R は、水素、ハロゲン又はシアノであり；

J は、水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、アラルキル、シアノアルキル、 $-(CH_2)_pC=CH(CH_2)_tH$ 、 $-(CH_2)_pC-C(CH_2)_tH$ 又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり；

p は、1、2又は3であり；

t は、0又は1であり；

D は $-N(R^8)(X)$ であり；

X は $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり；

ここで、

X_1 は $C(O)$ 若しくは $C(S)$ であり且つ q は1であるか、又は

X_1 は $-C(O)$ 若しくは $-S(O)_2$ であり且つ q は0であり；

X_2 は、 $N(H)$ 又は O であり；

及び、

X_3 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであるか、又は、

X_3 は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであり；

ここで、

40

50

X_4 は $C(H)_2$ であり、その際、 z は、0、1、2、3又は4であり；
及び、

X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $N(H)C(O)R^1$ 、 $N(H)C(O)OR^1$ 、 $N(H)C(O)NR^1R^2$ 、 $N(H)S(O)_2R^1$ 、 OR^1 、 $OC(O)R^1$ 、 $C(O)R^1$ 、 SR^1 、 $-S(O)R^1$ 、 $S(O)_2R^1$ 又は $S(O)_2NR^1R^2$ であり；

ここで、

R^1 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 又は $C(O)R^1$ であり；

10

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 又は $C(O)R^1$ であり；

及び、

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR^1$ 又は $-NR^3R^4$ であり；

Q_1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_2 ハロアルキル、 C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_2 アルコキシ又は C_1 - C_2 ハロアルコキシであり；

Q_2 は、 A^1 又は A^2 であり；

Q_3 は、 Q_2 が A^2 である場合は A^1 であり、及び、 Q_2 が A^1 である場合は A^2 であり；

ここで、

A^1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ハロアルキル又は $-OR^1$ であり；

20

及び、

A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり；

ここで、

Z は CH_2 であり且つ m は0、1、2若しくは3であるか、又は、

Z は NR^2 であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、

Z は酸素であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、

Z は CH_2NR^2 であり且つ m は0若しくは1であり；

Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；

及び、

Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 NR^3R^4 、アリール、アリールアミノ、アラルキル、アラルコキシ又はヘテロアリールであり；

30

R^1 は、水素、アルキル、ヘテロシクリル及び $-NR^3R^4$ であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、 C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^5$ 及び $-C(O)R^5$ から選択され；

及び、

R^5 は、 C_1 - C_4 アルキル又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり；

R^6 は、水素又は C_1 - C_3 アルキルである]

で表される化合物、又は、その塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体が提供される。

40

【0020】

本発明の第六の態様において、治療有効量の式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体、並びに、1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤及び賦形剤を含有する医薬組成物が提供される。

【0021】

本発明の第七の態様において、哺乳動物における不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害を治療する方法が提供され、該方法は、前記哺乳動物に、治療有効量の式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる。

【0022】

50

本発明の第八の態様において、治療において使用するための式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体が提供される。

【0023】

本発明の第九の態様において、不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害の治療において使用するための薬物の調製における、式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の使用が提供される。

【0024】

本発明の第十の態様において、哺乳動物における不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害を治療する方法が提供され、該方法は、前記哺乳動物に、治療有効量の(i)式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体、及び、(ii)増殖因子受容体機能を阻害する薬物を投与することを含んでなる。

10

【0025】

本発明の第十一の態様において、哺乳動物における不適切な血管形成を特徴とする障害を治療する方法が提供され、該方法は、前記哺乳動物に、治療有効量の式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

本明細書で使用される場合、用語「有効量」は、例えば研究者又は臨床医によって求められる、組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的反応を引き出す薬物又は薬剤の量を意味する。また、用語「治療有効量」は、そのような量を受けなかった対応する患者と比較して、疾患、障害若しくは副作用の治療、治癒、予防若しくは改善の向上をもたらすか、又は、疾患若しくは障害の進行速度を低下させるような任意の量を意味する。前記用語の範囲内には、正常な生理学的な機能を高めるのに有効な量も包含される。

20

【0027】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、1~12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を意味し、場合により、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、 C_1-C_6 アルキルスルフェニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン及び C_1-C_6 ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、その際、複数の置換は許される。本明細書で使用される「アルキル」の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル及びイソペンチルなどを挙げることができる。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、用語「 C_1-C_2 アルキル」、「 C_1-C_3 アルキル」、「 C_1-C_4 アルキル」及び「 C_1-C_6 アルキル」は、1個以上で、且つ、それぞれ、2個以下、3個以下、4個以下又は6個以下の炭素原子を含んでいる上記で定義されたアルキル基を意味する。本発明において有用な前記分枝鎖又は直鎖のアルキル基の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル及びイソペンチルなどを挙げることができる。

40

【0029】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲン」は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)又はヨウ素(I)を意味し、用語「ハロ」は、ハロゲン基フルオロ-(F)、クロロ(-Cl)、ブロモ(-Br)及びヨード(-I)を意味する。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「 C_1-C_2 ハロアルキル」、「 C_1-C_3 ハロアルキル」、「 C_1-C_4 ハロアルキル」及び「 C_1-C_6 ハロアルキル」は、本明細書で定義されている少なくとも1個のハロ基で置換されている、1個以上で、且つ、それぞれ、2個以下、3個以下、4個

50

以下又は6個以下の炭素原子を含んでいる上記で定義されたアルキル基を意味する。本発明において有用な前記分枝鎖又は直鎖のハロアルキル基の例としては、限定するものではないが、独立して1個以上のハロ(例えば、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨード)で置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル及びn-ブチルなどを挙げることができる。

【0031】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、非芳香族の環状炭化水素環を意味する。同様に、用語「 C_3 - C_7 シクロアルキル」は、3~7個の炭素原子を有する非芳香族の環状炭化水素環を意味し、それは、場合により、 C_1 - C_6 アルキルリンカーを含んでおり、そのリンカーを介して結合し得る。該 C_1 - C_6 アルキル基は、上記で定義されていると

10

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ環式(heterocyclic)」又は用語「ヘテロシクリル(heterocyclyl)」は、飽和しているか又は1以上の不飽和度を有し、S、S(0)、S(0)₂、0又はNから選択される1個以上のヘテロ原子置換を有している3~12員の非芳香族ヘテロ環式環を意味し、場合により、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルスルファニル、 C_1 - C_6 アルキルスルフェニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン及び C_1 - C_6 ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、その際、複数の置換は許される。前記環は、場合により、1以上の別の「ヘテロ環式」環又はシクロアルキル環に縮合していてもよい。「ヘテロ環式」部分構造の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピペラジン、2,4-ピペラジンジオン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロチオピラン及びテトラヒドロチオフエンなどを挙げることができる。

20

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」は、場合により置換されているベンゼン環を意味するか、又は、1以上の場合により置換されているベンゼン環に縮合して、例えば、アントラセン環系、フェナントレン環系又はナフタレン環系を形成している場合により置換されているベンゼン環系を意味する。場合による置換基の例としては、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルキル、 C_1 - C_6 ハロアルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルスルファニル、 C_1 - C_6 アルキルスルフェニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニル、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホノアミノ、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキサミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキル若しくはアシルで置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキル、アリール若しくはヘテロアリールで置換されているカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、アロイルアミノ、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、場合によりアリール、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル若しくは C_1 - C_6 アルキルスルホニルで置換されているアリール、ウレイド、アリール尿素、アルキル尿素、シクロアルキル尿素、アルキルチオ尿素、アリールオキシ又はアラルコキシなどを挙げることができるが、その際、複数の置換は許される。「アリール」基の例としては、限定するものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニル、及びそれらの置換されている誘導体などを挙げることができる。

30

40

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「アラルキル」は、 C_1 - C_3 アルキレンリンカー[ここで、 C_1 - C_3 アルキレンは本明細書で定義されている]を介して結合している、本明細書で定義

50

されているアリール基又はヘテロアリール基を意味する。「アラルキル」の例としては、限定するものではないが、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジルメチル、3-イソオキサゾリルメチル、5-メチル-3-イソオキサゾリルメチル及び2-イミダゾリルエチルなどを挙げることができる。

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、5員～7員の単環式芳香族環を意味するか、又は、そのような5員～7員の単環式芳香族環の2つを含んでいる縮合二環式若しくは三環式芳香族環系を意味する。このようなヘテロアリール環は、1個以上の窒素ヘテロ原子、硫黄ヘテロ原子及び/又は酸素ヘテロ原子を含んでおり、その際、N-オキシドや硫黄酸化物及び二酸化物は許容されるヘテロ原子置換である。また、前記ヘテロアリール環は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルスルファニル、 C_1-C_6 アルキルスルフェニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によりアルキルで置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によりアルキルで置換されているカルバモイル、場合によりアルキルで置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_1-C_6 ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール及びアリールからなる群から選択される3個以下の基で場合により置換されていてもよいが、その際、複数の置換は許される。本明細書で使用される「ヘテロアリール」基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソ-ピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、及びそれらの置換されている誘導体などを挙げることができる。

【0036】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」は、基 R_aO- を意味し、ここで、 R_a は上記で定義されているアルキルである。用語「 C_1-C_6 アルコキシ」は、アルキル部分が1～6個の炭素原子を含む本明細書で定義されているアルコキシ基を意味する。本発明において有用な C_1-C_6 アルコキシ基の例としては、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ及び t -ブトキシなどを挙げることができる。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「アミノ」は、基 $-NH_2$ を意味する。

【0038】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルアミノ」は、基 $-NHR_a$ [ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルである]を意味する。

【0039】

本明細書で使用される場合、用語「アリールアミノ」は、基 $-NHR_a$ [ここで、 R_a は、上記で定義されているアリールである]を意味する。

【0040】

本明細書で使用される場合、用語「アラルキルアミノ」は、基 $-NHR_a$ [ここで、 R_a は、上記で定義されているアラルキル基である]を意味する。

【0041】

本明細書で使用される場合、用語「アラルコキシ」は、基 R_bR_aO- [ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルであり、 R_b は、いずれも上記で定義されているアリール又はヘテロアリールである]を意味する。

【0042】

本明細書で使用される場合、用語「アリールオキシ」は、基 R_aO- [ここで、 R_a は、いずれも上記で定義されているアリール又はヘテロアリールである]を意味する。

【0043】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、用語「ウレイド」は、基 -NHC(O)NH_2 を意味する。

【0044】

本明細書で使用される場合、用語「アリール尿素」は、基 -NHC(O)NHR_a [ここで、 R_a は、上記で定義されているアリールである] を意味する。

【0045】

本明細書で使用される場合、用語「アリールチオ尿素」は、基 -NHC(S)NHR_a [ここで、 R_a は、上記で定義されているアリールである] を意味する。

【0046】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル尿素」は、基 -NHC(O)NHR_a [ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルである] を意味する。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル尿素」は、基 -NHC(O)NHR_a [ここで、 R_a は、上記で定義されているシクロアルキルである] を意味する。

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「 C_3 - C_7 シクロアルコキシ」は、基 R_aO -[ここで、 R_a は、上記で定義されている C_3 - C_7 シクロアルキルである] を意味する。本発明において有用な C_3 - C_7 シクロアルコキシ基の例としては、限定するものではないが、シクロブトキシ及びシクロペントキシなどを挙げることができる。

【0049】

本明細書で使用される場合、用語「ハロアルコキシ」は、基 R_aO -[ここで、 R_a は、上記で定義されているハロアルキルである] を意味し、用語「 C_1 - C_6 ハロアルコキシ」は、ハロアルキル部分が1~6個の炭素原子を含んでいる、本明細書で定義されているハロアルコキシ基を意味する。本発明において有用な C_1 - C_6 ハロアルコキシ基の例としては、限定するものではないが、トリフルオロメトキシなどを挙げることができる。

20

【0050】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルスルファニル」は、基 R_aS -[ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルである] を意味し、用語「 C_1 - C_6 アルキルスルファニル」は、アルキル部分が1~6個の炭素原子を含んでいる、本明細書で定義されているアルキルスルファニル基を意味する。

【0051】

本明細書で使用される場合、用語「ハロアルキルスルファニル」は、基 R_aS -[ここで、 R_a は、上記で定義されているハロアルキルである] を意味し、用語「 C_1 - C_6 ハロアルキルスルファニル」は、アルキル部分が1~6個の炭素原子を含んでいる、本明細書で定義されているハロアルキルスルファニル基を意味する。

30

【0052】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルスルフェニル」は、基 $R_aS(O)$ -[ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルである] を意味し、用語「 C_1 - C_6 アルキルスルフェニル」は、アルキル部分が1~6個の炭素原子を含んでいる、本明細書で定義されているアルキルスルフェニル基を意味する。

【0053】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルスルホニル」は、基 $R_aS(O)_2$ -[ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルである] を意味し、用語「 C_1 - C_6 アルキルスルホニル」は、アルキル部分が1~6個の炭素原子を含んでいる、本明細書で定義されているアルキルスルホニル基を意味する。

40

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルスルホニルアミノ」は、基 -NHS(O)_2R_a [ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルである] を意味し、用語「 C_1 - C_6 アルキルスルホニルアミノ」は、アルキル部分が1~6個の炭素原子を含んでいる、本明細書で定義されているアルキルスルホニルアミノ基を意味する。

【0055】

50

本明細書で使用される場合、用語「アリールスルホニルアミノ」は、基 $\text{-NHS(0)}_2\text{R}_a$ [ここで、 R_a は、上記で定義されているアリールである] を意味する。

【0056】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルカルボキサミド」は、基 -NHC(0)R_a [ここで、 R_a は、上記で記載したように、アルキル、アミノ、アルキル、アリール又はヘテロアリールで置換されているアミノである] を意味する。

【0057】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルカルボキシ」は、基 -C(0)R_a [ここで、 R_a は、上記で記載したアルキルである] を意味する。

【0058】

本明細書で使用される場合、用語「オキソ」は、基 $=\text{O}$ を意味する。

【0059】

本明細書で使用される場合、用語「メルカプト」は、基 -SH を意味する。

【0060】

本明細書で使用される場合、用語「カルボキシ」は、基 -C(0)OH を意味する。

【0061】

本明細書で使用される場合、用語「シアノ」は、基 -CN を意味する。

【0062】

本明細書で使用される場合、用語「シアノアルキル」は、基 -CNR_a [ここで、 R_a は、上記で定義されているアルキルである] を意味する。本発明において有用な「シアノアルキル」基の例としては、限定するものではないが、シアノメチル、シアノエチル及びシアノイソプロピルなどを挙げることができる。

【0063】

本明細書で使用される場合、用語「アミノスルホニル」は、基 $\text{-S(0)}_2\text{NH}_2$ を意味する。

【0064】

本明細書で使用される場合、用語「カルバモイル」は、基 -C(0)NH_2 を意味する。

【0065】

本明細書で使用される場合、用語「スルファニル」は、基 -S- を意味する。

【0066】

本明細書で使用される場合、用語「スルフェニル」は、基 -S(0)- を意味する。

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「スルホニル」は、基 -S(0)_2 -又は -SO_2 - を意味する。

【0068】

本明細書で使用される場合、用語「アシル」は、基 $\text{R}_a\text{C(0)-}$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクリルである] を意味する。

【0069】

本明細書で使用される場合、用語「アロイル」は、基 $\text{R}_a\text{C(0)-}$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているアリールである] を意味する。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「アロイルアミノ」は、基 $\text{R}_a\text{C(0)NH-}$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているアリールである] を意味する。

【0071】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアロイル」は、基 $\text{R}_a\text{C(0)-}$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているヘテロアリールである] を意味する。

【0072】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシカルボニル」は、基 $\text{R}_a\text{OC(0)-}$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているアルキルである] を意味する。

【0073】

本明細書で使用される場合、用語「アシルオキシ」は、基 $\text{R}_a\text{C(0)O-}$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクリルである] を意味す

10

20

30

40

50

る。

【0074】

本明細書で使用される場合、用語「アロイルオキシ」は、基 $R_aC(=O)O-$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているアリールである] を意味する。

【0075】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアロイルオキシ」は、基 $R_aC(=O)O-$ [ここで、 R_a は、本明細書で定義されているヘテロアリールである] を意味する。

【0076】

本明細書で使用される場合、用語「場合により (optionally)」は、当該用語の次に記載されている出来事が起こってもよいし又は起こらなくてもよいことを意味し、そのような出来事が起こる場合と起こらない場合の両方を包含する

10

本明細書で使用される場合、用語「生理学的に機能的な誘導体」は、動物に投与されたときに、本発明の化合物又はその活性代謝産物を (直接的に又は間接的に) 生じることができ、本発明化合物の製薬上許容される任意の誘導体、例えば、エステル又はアミドなどを意味する。そのような誘導体は、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice に記載されている教示を参照することにより、不要な実験をしなくても当業者には明白である。前記文献は、参照により、その生理学的に機能的な誘導体を教示している範囲を本明細書に組み入れる。

【0077】

本明細書で使用される場合、用語「溶媒和物」は、溶質 (本発明においては、式 (I) の化合物若しくは式 (II) の化合物又はそれらの塩若しくは生理学的に機能的な誘導体) と溶媒によって形成された可変的な化学量論の錯体である。本発明のためには、そのような溶媒は、前記溶質の生物学的活性を妨げてはならない。適する溶媒の例としては、限定するものではないが、水、メタノール、エタノール及び酢酸などを挙げることができる。好ましくは、使用される溶媒は、製薬上許容される溶媒である。適する製薬上許容される溶媒の例としては、限定するものではないが、水、エタノール及び酢酸などを挙げることができる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

20

【0078】

本明細書で使用される場合、用語「置換されている (substituted)」は、名前が挙げられている1つ又は複数の置換基による置換を意味し、特に別段の断りがない限り、複数の置換は許される。

30

【0079】

本明細書に記載されている化合物の中には、1個以上のキラル原子を含み得るか又は2つのエナンチオマーとして存在し得るものがある。本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物及び精製されたエナンチオマー又はエナンチオマー的に富化された混合物を包含する。また、上記式 (I) 及び式 (II) で表される化合物の個々の異性体並びにそれらの完全に又は部分的に平衡状態にある混合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明はまた、上記式で表される化合物の個々の異性体を、1以上のキラル中心が逆になっているそれらの異性体との混合物として包含する。また、式 (I) 又は式 (II) の化合物の任意の互変異性体又は互変異性体の混合物が、式 (I) 及び式 (II) で表される化合物の範囲内に含まれることは理解されるところである。

40

【0080】

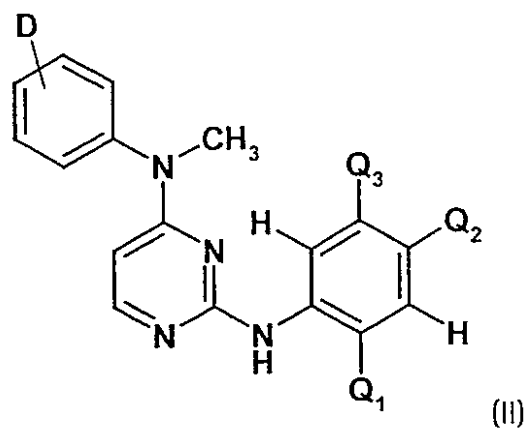
以下において、上記式 (I) 及び式 (II) の化合物について言及されている場合は、それは、特に別途限定されていない限り、 W 、 D 、 X 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 A^1 、 A^2 、 Z 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R' 、 R'' 及び R''' に関して上記で定義されている式 (I) 及び式 (II) の両方の範囲に包含される化合物を意味することは理解されるべきである。また、使用及び組成物も含めた以下の実施形態が、式 (I) に関して記載されているけれども、式 (II) にも適用されることは理解されるところである。

【0081】

一実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (II) :

50

【化 8】



10

【 0 0 8 2 】

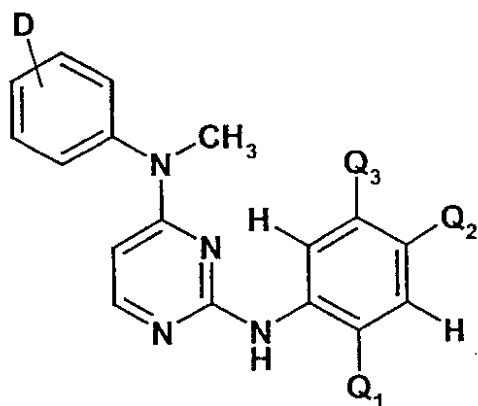
[式中、DはN(H)Xであり、Xは上記で記載されているとおりである]

で表される化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体である。

【 0 0 8 3 】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)：

【化 9】



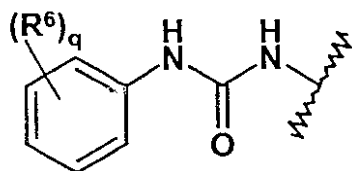
20

30

【 0 0 8 4 】

[式中、Dは、

【化 1 0】



40

【 0 0 8 5 】

であり、R⁶は上記で記載されているとおりである]

で表される化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体である。

【 0 0 8 6 】

Dは、

【化 1 1】



で示されている適切な置換基への化学結合を介して、式(I)の中のフェニル基に結合して

50

いることは理解されるところである。適切な結合に関しては、下記実施例においてさらに説明されている。また、Dは、示されている式(1)の残部への結合に対してメタ位、パラ位又はオルト位、好ましくは、メタ位又はパラ位、より好ましくは、パラ位に結合し得ることは理解されるところである。

【0087】

一実施形態において、WはNである。好ましい実施形態において、WはC-R[式中、Rは上記で記載されているとおりである]である、。より好ましい実施形態において、WはC-R[式中、Rは水素である]である。

【0088】

一実施形態において、Jは、水素、 C_1 - C_4 アルキル、シアノアルキル又は $-(CH_2)_pC(CH_2)_tH$ である。好ましい実施形態において、Jは、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル又は $-(CH_2)_pC(CH_2)_tH$ [式中、pは1であり、tは0である]である。より好ましい実施形態において、Jはメチルである。

【0089】

一実施形態において、Dは $-N(H)X$ であり、その際、Xは $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり、 X_1 はC(O)であり、 X_2 はN(H)であり、qは1であり、 X_3 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ [ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ であり、その際、zは、0、1、2、3又は4であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R'''$ 、 $S(O)_2R'''R'''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である]で定義される少なくとも1つの基で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールである。

【0090】

好ましい実施形態において、Dは $-N(H)X$ であり、その際、Xは $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり、 X_1 はC(O)であり、 X_2 はN(H)であり、qは1であり、 X_3 は、アリールであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ [ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ であり、その際、zは、0、1、2、3又は4であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R'''$ 、 $S(O)_2R'''R'''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である]で定義される少なくとも1つの基で置換されているアリールである。

【0091】

別の好ましい実施形態において、Dは $-N(H)X$ であり、その際、Xは $-(X_1)-(X_2)_q-(X_3)$ で定義される基であり、 X_1 はC(O)であり、 X_2 はN(H)であり、qは1であり、 X_3 は、フェニルであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ [ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ であり、その際、zは0であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、ハロ、CN、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R'''$ 、 $S(O)_2R'''R'''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である]で定義される少なくとも1つの基で置換されているフェニルである。

【0092】

上記で述べたように、 X_3 は、アリール(例えば、フェニルなど)であり得るか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ で定義される少なくとも1つの基で置換されているアリール(例えば、フェニルなど)であり得る。そのようなアリール又はフェニル基は、特に限定されている場合を除き、上記「アリール」についての定義において示されているように、場合により置換されていてもよいことは理解されるところである。

【0093】

別の実施形態において、 Q_1 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_2 アルキル又は C_1 - C_2 アルコキシである。好ましい実施形態において、 Q_1 は、水素、塩素、メチル又はメトキシである。

【0094】

一実施形態において、 Q_2 は A^1 であり、 Q_3 は A^2 である。別の実施形態において、 Q_2 は A^2 であり、 Q_3 は A^1 である。

【0095】

一実施形態において、 Q_2 は A^2 であり、 Q_3 は A^1 であり、その際、 A^1 は、水素、ハロゲン又は C_1 - C_3 ハロアルキルであり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり且つ m は0、1、2若しくは3であるか、又は、 Z は NR^2 であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、 Z は CH_2NR^2 であり且つ m は0若しくは1であり； Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される。好ましい実施形態において、 Q_2 は A^2 であり、 Q_3 は A^1 であり、その際、 A^1 は、水素又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される。

10

【0096】

一実施形態において、 Q_2 は A^1 であり、 Q_3 は A^2 であり、その際、 A^1 は、水素、ハロゲン又は C_1 - C_3 アルキルであり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり且つ m は0、1、2若しくは3であるか、又は、 Z は NR^2 であり且つ m は0若しくは1であるか、又は、 Z は CH_2NR^2 であり且つ m は0若しくは1であり； Z^1 は、 $S(O)_2$ 、 $S(O)$ 又は $C(O)$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される。好ましい実施形態において、 Q_2 は A^1 であり、 Q_3 は A^2 であり、その際、 A^1 は、水素、メチル又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される。

20

【0097】

好ましい実施形態において、 X_1 は $C(O)$ であり、 X_2 は $-N(H)$ であり、 X_3 は、フェニルであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ [ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ であり、その際、 z は0であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリーールオキシ、アラールコキシ、ハロ、 CN 、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R'''$ 、 $S(O)_2R'''R''''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である]で定義される少なくとも1つの基で置換されているフェニルであり、 Q_1 は、水素、塩素、メチル又はメトキシであり、 Q_2 は A^2 であり、 Q_3 は A^1 であり、その際、 A^1 は、水素又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1 - C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される。

30

40

【0098】

好ましい実施形態において、 X_1 は $C(O)$ であり、 X_2 は $-N(H)$ であり、 X_3 は、フェニルであるか、又は、 $-(X_4)_z-(X_5)$ [ここで、 X_4 は $-(CH_2)_z$ であり、その際、 z は0であり、及び、 X_5 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリーールオキシ、アラールコキシ、ハロ、 CN 、 $-NR'R'$ 、 $N(H)C(O)R''$ 、 $N(H)C(O)OR''$ 、 $N(H)C(O)NR'R'$ 、 $N(H)S(O)_2R''$ 、 OR'' 、 $OC(O)R''$ 、 $C(O)R''$ 、 SR'' 、 $-S(O)R'''$ 、 $S(O)_2R'''R''''$ 又は $S(O)_2NR'R'$ である]で定義される少なくとも1つの基で置換されているフェニルであり、 Q_1 は、水素、塩素

50

、メチル又はメトキシであり、 Q_2 は A^1 であり、 Q_3 は A^2 であり、その際、 A^1 は、水素、メチル又は塩素であり、 A^2 は $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ で定義される基であり、ここで、 Z は CH_2 であり、 m は0、1、2又は3であり； Z^1 は $S(O)_2$ であり；及び、 Z^2 は、 C_1-C_4 アルキル又は NR^3R^4 であり、ここで、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアミノから選択される。

【0099】

本発明化合物の特定の例としては、以下のものなどを挙げる事ができる：

- 3-([4-(メチル{4-([4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル)-アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-(メチル{4-([4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル)-アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド； 10
- 3-([4-(メチル{4-([4-(フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ}フェニル]アミノ)-ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-(メチル{4-([4-(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ}フェニル]アミノ)-ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-([4-([4-(2-クロロベンジル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-([4-([4-(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-([4-([4-(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド； 20
- N-(3-クロロフェニル)-N'-{4-[(2-{5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}尿素；
- 3-([4-([4-([4-(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)-ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-([4-([4-(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-([4-([4-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル)-[4-(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- N-(3-フルオロフェニル)-N'-{4-[(2-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル}尿素塩酸塩； 30
- N-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-{4-[(2-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル}尿素塩酸塩；
- 3-([4-([4-([4-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル)-[4-(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-([4-([4-([3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)-ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-([4-([4-([4-([3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- N-{4-[(2-{5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}-N'-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素； 40
- N-{4-[(2-{5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}-N'-[3-フルオロフェニル]尿素；
- 4-([4-([4-([4-([3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-([4-([4-([4-([3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]フェニル)(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-([4-(メチル{4-([4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル)-アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド；
- N-(4-{メチル[2-[(3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル]アミノ)ピリミジン-4-イル] 50

-]アミノ}フェニル)-N'-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]尿素 ;
- N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-ブチル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- 4-({4-[4-({[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-({4-[4-({[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-({4-[4-({[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}(メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド ; 10
- 4-({4-(メチル{4-([4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド ;
- N-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)尿素 ;
- N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-プロピル尿素 ; 20
- N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(4-アセチルフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニル尿素 ;
- N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)エチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-シクロヘキシル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ; 30
- N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-プロピル尿素 ;
- N-イソプロピル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-(t-ブチル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素 ;
- N-[3-({4-[4-({[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンジル]メタンスルホンアミド ;
- 2-[4-({4-[4-({[(エチルアミノ)カルボニル]アミノ}フェニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)フェニル]-N-メチルエタンスルホンアミド ; 40
- N-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}尿素 ;
- N-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}尿素 ;
- フェニル-4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニルカルバメート ;
- ベンジル-4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニルカルバメート ;
- フェニル-4-[(2-({3-(アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]アミノ)ピリミジン-4-イ 50

ル)(メチル)アミノ]フェニルカルバメート；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-2-フェニルアセトアミド；

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニルチオ尿素；

及び、

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニルグアニジン；

又は、上記化合物の塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体など。

【0100】

式(1)で表される化合物の別の例としては、以下のものなどを挙げることができる：

N-メチル-N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニル尿素；

又は、その塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体。

【0101】

典型的には、本発明化合物の塩は、製薬上許容される塩である。用語「製薬上許容される塩」に包含される塩は、本発明化合物の非毒性塩である。本発明化合物の塩は、式(1)の化合物内の置換基上の窒素から誘導される酸付加塩を含み得る。代表的な塩には以下の塩などがある：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩(edisylate)、エステル酸塩(estolate)、エシル酸塩(esylate)、フマル酸塩、グルセプト酸塩(gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルプロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド塩、トリメチルアンモニウム塩、及び、吉草酸塩。製薬上許容されない他の塩も、本発明化合物の調製において有用であり得る。そのような塩は、本発明のさらに別の態様を形成する。

【0102】

治療において使用するために、治療有効量の式(1)の化合物並びにその塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体は、生の化学薬品として投与することもできるが、当該活性成分を医薬組成物として提供することが可能である。従って、本発明は、さらに、治療有効量の式(1)の化合物並びにその塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体と、製薬上許容される1種以上の担体、希釈剤又は賦形剤を含有する医薬組成物を提供する。式(1)の化合物並びにその塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体は、上記で記載したとおりである。担体、希釈剤又は賦形剤は、当該製剤中の他の成分と適合性であり且つ当該製剤を受けるレシピエントに対して有害ではないという意味において、「許容される」ものでなくてはならない。本発明の別の態様により、式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を、1種以上の製薬上許容される担体、希釈剤又は賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の調製方法も提供される。

【0103】

医薬製剤は、単位用量当たり所定量の活性成分を含有する単位投与形態として提供し得る。そのような単位は、治療しようとする病態、投与経路、並びに、患者の年齢、体重及

10

20

30

40

50

び状態に応じて、例えば、0.5mg～1g、好ましくは、1mg～700mg、より好ましくは、5mg～100mgの式(1)の化合物を含有し得るか、又は、医薬製剤は、単位用量当たり所定量の活性成分を含有する単位投与形態として提供し得る。好ましい単位投与量製剤は、上記で述べたような活性成分の1日用量若しくは1日用量以下の量又はその適切な分割量を含有する製剤である。さらに、そのような医薬製剤は、製薬の技術分野でよく知られている方法のいずれかにより調製することができる。

【0104】

医薬製剤は、適切ないずれかの経路による投与、例えば、経口経路(口内又は舌下など)、直腸内経路、鼻内経路、局所経路(口内、舌下又は経皮など)、腔内経路又は非経口経路(皮下、筋肉内、静脈内又は皮内など)などによる投与に適応させることができる。そのよう

10

【0105】

経口投与に適応させた医薬製剤は、カプセル剤若しくは錠剤のような個別単位；散剤若しくは顆粒剤；水性若しくは非水性液体中の溶液剤若しくは懸濁液剤；可食泡状剤若しくはホイップ剤；又は、水中油型液体エマルション剤若しくは油中水型液体エマルション剤として提供することができる。

【0106】

例えば、錠剤又はカプセル剤の形態で経口投与する場合、活性薬物成分を、エタノール、グリセロール及び水などのような経口用の無毒性で製薬上許容される不活性担体と組合

20

【0107】

カプセル剤は、上述したように粉末混合物を調製し、形成させておいたゼラチンシースに充填することにより作製する。充填操作に先立ち、コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又は固体状ポリエチレングリコールなどの滑沢剤及び流動促進剤(glidant)を前記粉末混合物に添加することができる。カプセル剤が摂取されたときの薬物の有効性を改善するために、寒天、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウムなどの可溶化剤又は崩壊剤を添加することもできる。

30

【0108】

さらに、所望又は必要であれば、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤もまた上記混合物中に配合することができる。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然の糖類、例えば、グルコース又は -ラクトース、トウモロコシ甘味剤、天然及び合成ゴム、例えば、アラビアゴム、トラガカントゴム又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール及びワックスなどを挙げることができる。上記投与形態に用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及び塩化ナトリウムなどを挙げることができる。崩壊剤としては、限定するものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト及びキサンタンガムなどを挙げることができる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒又はスラッキングし、滑沢剤及び崩壊剤を加え、打錠することによって製剤する。粉末混合物は、適切に粉碎した本発明化合物を、上記希釈剤又は基剤と混合し、さらに、場合により、結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン又はポリビニルピロリドン、溶液抑制剤、例えば、パラフィン、吸収促進剤、例えば、4級塩、及び/又は、吸収剤、例えば、ベントナイト、カオリン又はリン酸二カルシウムなどを混合することにより調製する。前記粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカシア粘質物(acacia mucilage)又はセルロース物質若しくはポリマー物質の溶液などの結合剤で湿らせ、スクリーンを通して押し出すことによって造粒することができる。造粒するための別法として、前記粉末混合物を錠剤機に通すことができるが、それによって得られたものは形成の不完全なスラグであり、砕いて顆粒にする

40

50

。顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク又は鉱油を添加することによって滑沢化して、錠剤成形ダイに付着するのを防ぐことができる。次いで、滑沢化された前記混合物を打錠する。本発明の化合物はまた、自由流動性の不活性担体と組合せて、造粒ステップ又はスラッグステップを経ることなく直接打錠することもできる。セラックのシーリングコートからなる透明又は不透明の保護コーティング、糖又はポリマー物質のコーティング、及び、ワックスのつや出しコーティングを施すことができる。異なる単位投与体を区別するために、これらのコーティングに染料を添加することができる。

【0109】

溶液剤、シロップ剤及びエリキシル剤などの経口用液体は、所定量が、予め定められた量の本発明化合物を含むように用量単位形態で調製することができる。シロップ剤は、適切に矯味した水溶液に本発明化合物を溶解させることによって調製することができ、また、エリキシル剤は、無毒性のアルコール系ビヒクルを使用することにより調製する。懸濁液剤は、本発明化合物を無毒性ビヒクルに分散させることによって製剤することができる。エトキシ化イソステアリルアルコールやポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤及び乳化剤、保存剤、ペパーミント油などの着香添加剤、又は天然甘味剤若しくはサッカリン若しくは他の人工甘味剤なども添加することができる。

10

【0110】

適切な場合には、経口投与用の用量単位製剤をマイクロカプセル化することができる。製剤はまた、例えば、粒状物質をポリマーやワックスなどでコーティング又は包埋することにより、放出が遅延又は持続するように調製することができる。

20

【0111】

式(1)で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体はまた、単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞及び多重ラメラ小胞などのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成させることができる。

【0112】

式(1)で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体はまた、モノクローナル抗体を使用することにより、本化合物分子が結合されている個々の担体として送達することもできる。本発明化合物はまた、ターゲッティング可能な薬物担体として可溶性ポリマーと結合させてもよい。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ビラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール又はパルミトイル残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリシンなどを挙げることができる。さらに、本発明化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用なある種の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及び、ヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロック共重合体などに結合させてもよい。

30

【0113】

経皮投与に適応させた医薬製剤は、長期間にわたりレシipientの表皮と緊密に接触した状態で保持されることが意図された個別の貼付剤として提供することができる。例えば、本活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)に概説されているように、このパッチからイオン導入法により送達させることができる。

40

【0114】

局所投与に適応させた医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エロゾル剤又は油剤として製剤することができる。

【0115】

眼又は、口や皮膚などの他の外部組織の治療に対しては、本製剤は、好ましくは、局所軟膏剤又はクリーム剤として適用する。軟膏剤中に製剤化する場合、本活性成分を、パラフィン系軟膏基剤又は水混和性軟膏基剤のいずれかと共に用いる。あるいは、本活性成分

50

を、水中油型クリーム基剤又は油中水型基剤と共にクリーム剤に製剤化することもできる。

【0116】

眼への局所投与に適応させた医薬製剤としては点眼剤が挙げられ、この場合本活性成分は適切な担体、特に、水性溶媒中に溶解又は懸濁される。

【0117】

口内への局所投与に適応させた医薬製剤としては、ロゼンジ剤、パステル剤及び口内洗浄剤などが挙げられる。

【0118】

直腸内投与に適応させた医薬製剤は、坐剤又は浣腸剤として提供することができる。

10

【0119】

使用される担体が固体である鼻内投与に適応させた医薬製剤としては、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗い粉末剤が挙げられ、これは、鼻から吸う方法により、即ち、鼻の近くに保持された該粉末の容器から鼻腔を通して急速に吸入することにより投与される。経鼻スプレー剤又は点鼻剤として投与するための、使用する担体が液体である好適な製剤としては、本活性成分の水性溶液剤又は油性溶液剤などがある。

【0120】

吸入による投与に適応させた医薬製剤としては、種々のタイプの用量計量加圧式エーロゾル、噴霧器又は吹き入れ器により生成させ得る微粒子ダスト剤又はミスト剤などがある。

20

【0121】

腔内投与に適応させた医薬製剤は、腔坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤又はスプレー製剤として提供することができる。

【0122】

非経口投与に適応させた医薬製剤としては、酸化防止剤、バッファー、静菌剤、及び該製剤を意図されたレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有していてもよい水性及び非水性の無菌注射用溶液剤；並びに、懸濁化剤及び粘稠化剤を含んでいてもよい水性及び非水性の無菌懸濁液剤などを挙げることができる。該製剤は、単位用量又は複数回分の用量の容器(例えば、密封したアンプル又はバイアル瓶など)に入れて提供し得る。また、該製剤は、使用直前に例えば注射用蒸留水などの無菌の液体担体を加えることのみが必要とされる凍結乾燥状態で保存することができる。即座の注射用溶液及び懸濁液は、無菌の散剤、顆粒剤及び錠剤から調製することもできる。

30

【0123】

上記で特に言及した成分に加えて、該製剤には、対象の製剤のタイプを考慮して、当技術分野で慣用の別の調剤が含まれていてもよいことは理解されるべきである。例えば、経口投与に適する製剤には、矯味矯臭剤が含まれていてもよい。

【0124】

本発明化合物の治療有効量は、例えば、動物の年齢及び体重、処置を必要とする正確な症状及びその重症度、製剤の種類並びに投与経路などの多くの因子に依存し、最終的には、担当の医師又は獣医師の裁量による。しかしながら、新生物増殖、例えば、大腸癌や乳癌を治療するのに有効な式(1)の化合物の量は、一般に、1日あたり、レシピエント(哺乳動物)の体重1kg当たり、0.1～100mgの範囲、より一般的には、1日当たり、体重1kg当たり、1～10mgの範囲である。従って、70kgの成体哺乳動物の場合、1日あたりの実際量は、通常、70～700mgである。この量は、1日1回の用量で投与し得るか、又は、より一般的には、合計1日用量が同じになるように、1日当たり幾つか(例えば、2、3、4、5又は6)の、小分けした用量で投与し得る。本発明化合物の塩又は溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体の有効量は、式(1)の化合物自体の有効量に比例するとして決定することができる。上記で言及した別の症状の治療についても、同様の投与量が適切であろうと予想される。

40

【0125】

本発明化合物並びにその塩及び溶媒和物及びその生理学的に機能的な誘導体は、上記で

50

記載した病態を治療するには、単独で用いることができるか、又は、別の治療剤と組合せて用いることができる。特に、抗癌治療では、別の化学療法剤、ホルモン剤又は抗体剤との組合せが考えられ、さらには外科的療法及び放射線療法との組合せも考えられる。従って、本発明による組合せ療法には、式(1)で表される少なくとも1種の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物若しくはその生理学的に機能的な誘導体を投与することと、少なくとも1種の別の癌治療法を使用することが含まれる。好ましくは、本発明による組合せ療法には、式(1)で表される少なくとも1種の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物若しくはその生理学的に機能的な誘導体を投与することと、医薬として活性な少なくとも1種の別の薬物、好ましくは抗新生物薬を投与することが含まれる。式(1)の化合物及び医薬として活性な別の薬物は、一緒に又は別々に投与することができ、別々に投与する場合、これを同時に、又は任意の順序で順次的に行うことができる。式(1)の化合物及び医薬として活性な別の薬物の量並びに投与の相対的なタイミングは、組合せ療法の所望の効果が得られるように選択する。

10

20

30

40

50

【0126】

式(1)で表される化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体、及び、少なくとも1つの付加的な癌治療法は、同時に、又は順次的に、そのような別の抗癌療法との治療上適切な組合せで用いることができる。一実施形態において、上記別の抗癌療法は、少なくとも1種の抗新生物薬を投与することを包含する、少なくとも1つの付加的な化学療法である。式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体と別の抗新生物薬の組合せによる投与は、(1)両方の化合物を含む単一の医薬組成物として、又は、(2)それぞれが化合物の一方を含む個別の医薬組成物として、同時に投与することによる、本発明による組合せであってよい。あるいは、上記組合せは、一方の抗新生物薬を最初に投与してから次に他方の抗新生物薬を投与するか、又は、その逆の順序で投与する、順次的方法で別々に投与することもできる。そのような順次的投与は、時間的に近くてもよいし、又は、時間的に離れていてもよい。

【0127】

抗新生物薬は、細胞周期に特異的な形で抗新生物作用を有していてもよく、即ち、相特異的であり、細胞周期の特定の相において作用する。あるいは、抗新生物薬は、DNAに結合して、細胞周期に非特異的な形で作用する。即ち、細胞周期非特異的であり、別の機構により作用する。

【0128】

式(1)の化合物及びその塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体との組合せにおいて有用な抗新生物薬としては、以下のものを挙げることができる：

(1) 細胞周期特異的抗新生物剤としては、限定するものではないが、パクリタキセル及びその類似体ドセタキセルなどのジテルペノイド類；ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン及びビノレルビンなどのピンカアルカロイド類；エトポシド及びテニポシドなどのエポドフィロトキシン類；5-フルオロウラシル及びフルオロデオキシウリジンなどのフルオロピリミジン類；アロプリノール、フルダラビン、メトトレキセート、クラドリビン、シタラビン、メルカプトプリン及びチオグアニンなどの代謝拮抗物質；及び、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、CPT-11、及び、7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20-カンプトテシンの種々の光学形体などのカンプトテシン類など；

(2) 細胞傷害性化学療法剤としては、限定するものではないが、メルファラン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メクロレタミン、ヘキサメチルメラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン及びダカルバジンなどのアルキル化剤；ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン及びミトラマイシンなどの抗腫瘍抗生物質；及び、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンなどの白金配位錯体など；

並びに、

(3) 他の化学療法剤としては、限定するものではないが、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン及びヨードキシフェンなどの抗エストロゲン類；酢酸メゲストロールなどのプロゲストロゲン類；アナストロゾール、レトラゾール(letrozole)、ボラゾール(vorazole)及びエキセメスタンなどのアロマターゼ阻害薬；フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド及び酢酸シプロテロンなどの抗アンドロゲン類；酢酸ゴセレリン及びルプロリド(luprolide)などのLHRH作動薬及び拮抗薬；フィナステリドなどのテストステロン5 α -ジヒドロレダクターゼ阻害薬；マリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害薬；抗プロゲストゲン類；ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能阻害薬；肝細胞増殖因子の機能の阻害薬などの増殖因子機能阻害薬；erb-B2、erb-B4、表皮増殖因子受容体(EGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR及びTIE-2(本発明において記載されているVEGFR及びTIE-2阻害薬以外の))；並びに、CDK2及びCDK4インヒビターの阻害薬などの他のチロシンキナーゼ阻害薬など。

10

【0129】

式(1)の化合物並びにその塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体は、プロテインキナーゼTIE-2及び/又はVEGFR-2を阻害して、細胞の増殖がTIE-2及び/又はVEGFR-2プロテインキナーゼ活性に依存している選択された細胞系に影響を及ぼす結果として抗癌活性を有すると考えられる。

【0130】

従って、本発明は、さらに、医学療法で使用するための、特に、不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害の治療において使用するための、式(1)で表される化合物及びその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物若しくはその生理学的に機能的な誘導体を提供する。

20

【0131】

本明細書中で言及されている不適切なTIE-2及び/又はVEGFR-2活性とは、特定の哺乳動物患者で予想される正常なTIE-2及び/又はVEGFR-2活性から逸脱しているTIE-2及び/又はVEGFR-2活性である。不適切なTIE-2及び/又はVEGFR-2活性は、例えば、活性の異常な増加、又は、TIE-2及び/又はVEGFR-2活性のタイミング及び/又は制御の異常という形態をとり得る。従って、そのような不適切な活性は、例えば、不適切な又は制御されていない活性化を引き起こすプロテインキナーゼの過剰発現又は突然変異から生じることがある。さらに、望ましくないTIE-2及び/又はVEGFR-2活性は、悪性腫瘍のような異常源に存在し得る。即ち、不適切であると見なされるためには、TIE-2及び/又はVEGFR-2活性のレベルは異常である必要はなく、むしろ、該活性は異常源から起る。同様に、本明細書中で言及されている不適切な血管形成とは、特定の哺乳動物患者において予想される正常な血管形成活性から逸脱した血管形成活性である。不適切な血管形成は、例えば、活性の異常な増加、又は、血管形成活性のタイミング及び/又は制御の異常という形態をとり得る。従って、そのような不適切な活性は、例えば、不適切な、又は制御されていない活性化を引き起こすプロテインキナーゼの過剰発現又は突然変異から生じることがある。さらに、望ましくない血管形成活性は、悪性腫瘍のような異常源に存在し得ることも理解されるところである。即ち、不適切であると見なされるためには、血管形成活性のレベルは異常である必要はなく、むしろ、該活性は異常源から起る。

30

40

【0132】

本発明は、調節されていないTIE-2及び/又はVEGFR-2活性に関連する障害を予防及び/又は治療するための、TIE-2及び/又はVEGFR-2の調節、モジュレーション又は阻害方法に関する。特に、本発明の化合物は、癌の特定の形態の治療において使用することもできる。さらに、本発明の化合物は、特定の既存の癌化学療法に付加的又は相乗的效果を提供すべく使用することができる、及び/又は、特定の既存の癌化学療法及び放射線の有効性を回復すべく使用することができる。

【0133】

本発明の化合物はまた、新生血管形成及び/又は血管透過性に関連する障害の領域における、細胞増殖を特徴とする哺乳動物を苦しめる1つ以上の疾患、例えば、関節炎及び再

50

狭窄などの血管増殖性障害；肝硬変症及びアテローム性動脈硬化症などの繊維形成性障害；系球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、臓器移植拒絶及び腎系球体症などのメサンギウム細胞増殖性障害；並びに、乾癬、真性糖尿病、慢性創傷治癒、炎症及び神経変性疾患などの代謝性障害などの治療においても有用である。

【0134】

本発明のさらに別の態様により、不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害(例えば、感受性の悪性腫瘍など)を患っている哺乳動物の治療方法が提供され、当該方法は、該患者に、有効量の式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物若しくはその生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる。好ましい実施形態において、前記障害は感受性癌である。

10

【0135】

本発明のさらに別の態様により、癌を患っている哺乳動物の治療方法が提供され、当該方法は、該患者に、有効量の式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物若しくはその生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる。

【0136】

本発明のさらに別の態様により、不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つを特徴とする障害を治療するための薬剤の調製における、式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物若しくはその生理学的に機能的な誘導体の使用が提供される。好ましい実施形態では、前記障害は感受性癌である。

【0137】

本発明のさらに別の態様により、癌及び悪性腫瘍を治療するための薬剤の調製における、式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物若しくはその生理学的に機能的な誘導体の使用が提供される。

20

【0138】

本発明の化合物による治療を必要とする哺乳動物は、典型的にはヒトである。

【0139】

別の実施形態においては、不適切なTIE-2及びVEGFR-2活性の少なくとも1つが介在する障害を治療するために、例えば、癌の治療において、哺乳動物に対して、治療有効量の式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に誘導された誘導体と、増殖因子受容体機能を阻害する薬物を組合せて投与することができる。そのような増殖因子受容体としては、例えば、EGFR、PDGFR、erbB2、erbB4、VEGFR及び/又はTIE-2などを挙げることができる。増殖因子受容体、及び増殖因子受容体機能を阻害する薬物については、例えば、Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents(2000)10(6):803-818 及び Shawver et al, D DT Vol 2, No. 2, February 1997 に記載されている

30

式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体と、増殖因子受容体機能を阻害するための薬物は、同時に組合せて用いることができるか、又は、治療上適切な組合せで順次的に用いることができる。そのような組合せは、(1)両方の化合物を含む単一の医薬組成物として、又は、(2)それぞれが化合物の一方を含む個別の医薬組成物として、同時に投与することによる、本発明による組合せであってよい。あるいは、前記組合せは、一方を最初に投与してから次に他方を投与するか又はその逆の順序で投与する順次的方法で別々に投与することもできる。そのような順次的投与は、時間的に近くてもよいし、又は、時間的に離れていてもよい。

40

【0140】

本発明の別の態様において、哺乳動物における不適切な血管形成が介在する障害を治療する方法が提供され、当該方法は、該哺乳動物に、治療有効量の式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる。一実施形態では、前記不適切な血管形成活性は、不適切なVEGFR1、VEGFR2、VEGFR3又はTIE-2活性の少なくとも1つに起因する。別の実施形態では、前記不適切な血管形成は、不適切なVEGFR2及びTIE-2活性に起因する。さらに別の実施形態では、前記方法には、式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体と一緒に治療有効量のVEGFR2阻

50

害薬を投与することが含まれる。好ましくは、前記障害は感受性癌である。

【0141】

本発明の他の態様において、哺乳動物における不適切な血管形成を特徴とする障害の治療において使用するための薬剤の調製における、式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の使用が提供される。一実施形態では、前記不適切な血管形成活性は、不適切なVEGFR1、VEGFR2、VEGFR3又はTIE-2活性の少なくとも1つに起因する。別の実施形態では、前記不適切な血管形成は、不適切なVEGFR2及びTIE-2活性に起因する。さらに別の実施形態では、前記使用には、該薬剤を調製するためのVEGFR2阻害薬の使用がさらに含まれる。

【0142】

式(1)の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体とVEGFR2阻害剤の組合せは、(1)両方の化合物を含む単一の医薬組成物として、又は、(2)それぞれが化合物の一方を含む個別の医薬組成物として、同時に投与することによる、本発明による組合せであってよい。あるいは、前記組合せは、一方を最初に投与してから次に他方を投与するか又はその逆の順序で投与する順次的方法で別々に投与することもできる。そのような順次的投与は、時間的に近くてもよいし、又は、時間的に離れていてもよい。

【0143】

本発明の化合物は、普通の化学を含むさまざまな方法により調製することができる。特に別途示されていない限り、先に定義されている可変部分は、いずれも、引き続き、先に定義された意味を有する。例示的な一般的合成法について以下で説明し、次に、実施例において本発明の特定の化合物を調製する。

【0144】

一般式(1)で表される化合物は、以下の合成スキームで一部示されている、有機合成の技術分野で公知の方法により調製することができる。以下に記載されている全てのスキームにおいて、きわめて当然のことながら、必要な場合は、化学の一般原理に従い、感受性基又は反応性基に対する保護基が用いられる。保護基は、有機合成の標準的な方法(T.W. Green and P.G.M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons)に従って操作される。これらの基は、当業者に容易に明らかな方法を用いて、化合物合成の都合のよい段階で除去する。調製方法の選択並びにそれを実施する際の反応の条件及び順序は、式(1)の化合物の調製に合ったものであるべきである。式(1)で表される化合物に立体中心(stereocenter)が存在するかどうかは、当業者には分る。従って、本発明には、可能な立体異性体の両方が包含され、また、ラセミ化合物だけでなく個別のエナンチオマーも包含される。単一のエナンチオマーとしての化合物が望まれる場合、それは、立体特異的合成により得ることができるか、又は、最終生成物若しくは任意の都合のよい中間体を分割することにより得ることができる。最終生成物、中間体又は出発物質は、当技術分野で公知となっている適切ないずれかの方法により分割することができる。例えば、*Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

【0145】

式(1)及び式(II)の化合物は、スキーム(1)、スキーム(2)、スキーム(3)及びスキーム(4)において例示され、さらに以下の実施例において詳述されている合成順序に従って調製することができる。WがCHである実施形態においては、典型的には、適切な一保護されているジアニリンを用いて、2,4-ジクロロピリミジンにC4における置換反応に付すことにより、2-クロロ-4-アリールアミノピリミジン誘導体(A)を得る。スキーム(1)に示されているように、式中のJが水素である式(1)及び式(II)の化合物について、適切なアリールアミン(C)を用いてさらにC2における置換反応を行って、2,4-ジアミノ誘導体(D)を得る。標準的な条件(HCl又はTFA)下に、アミノ保護基(Ac基又はBoc基)を脱保護することにより、アニリン(E)を得る。これを、次いで、慣習的な方法(イソシアネート又はCDI/アミン)を用いて、尿素誘導体(X₁はC(O)であり、X₂はN(H)である)(式(I')及び(II'))に変換する。WがNである実施形態においては、2,4-ジクロロピリミジンの代わりに、ジクロロトリアジン

10

20

30

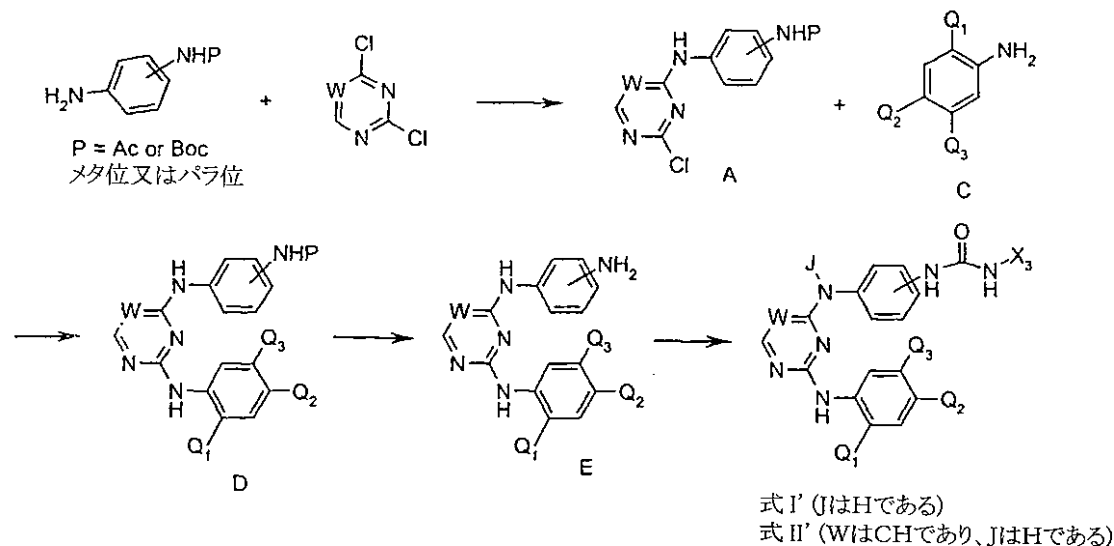
40

50

を用いる。WがC-CN又はC-ハロである実施形態においては、2,4-ジクロロピリミジンの代わりに、適切な5-置換2,4-ジクロロピリミジンを用いる。アニリン(E)は、イソチオシアネートを用いて、式(1)のチオ尿素誘導体(X_1 はC(S)であり、 X_2 はN(H)である)に変換することができる。また、アニリン(E)は、クロロホルメートを用いて、式(1)のカルバメート誘導体(X_1 はC(O)であり、 X_2 はOである)に変換することもできる。

【化 1 2】

スキーム 1

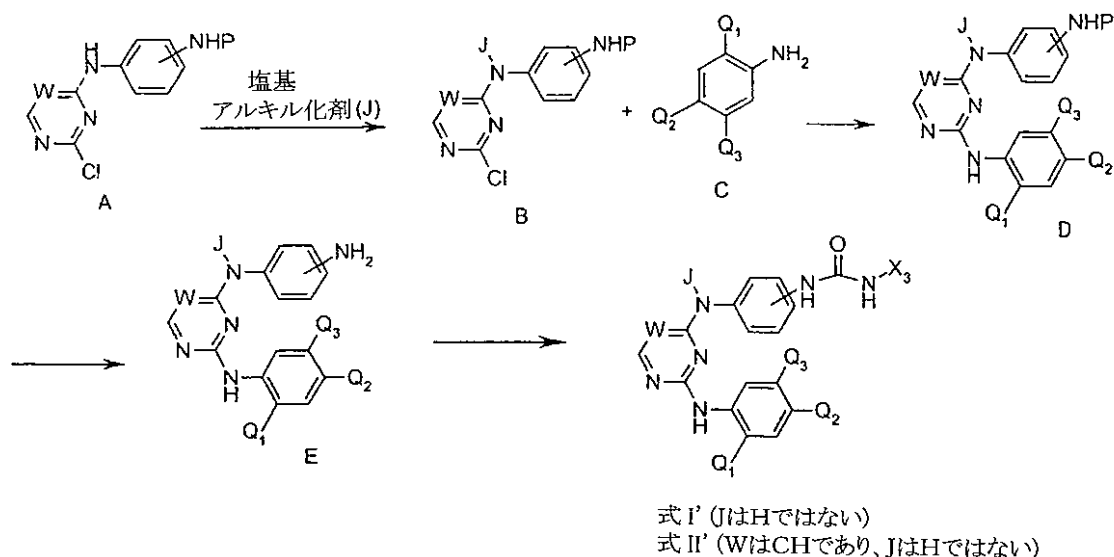


【 0 1 4 6 】

スキーム(2)に示されているように、式中の X_4 が水素ではない式(I)及び式(II)の化合物について、標準的な条件下、2-クロロ-4-アリアルアミノ誘導体(A)をN-アルキル化することにより、 N^4 -アルキル-2-クロロ-4-アリアルアミノ誘導体(B)を得る。これを、アリアルアミン(C)で処理することにより、2,4-ジアミノ誘導体(D)を得る。標準的な条件(HCl又はTFA)下に、アミノ保護基(Ac基又はBoc基)を脱保護することにより、アニリン(E)を得る。これを、次いで、慣習的な方法(イソシアネート又はCDI/アミン)を用いて、尿素誘導体(X_1 はC(O)であり、 X_2 はN(H)である)(式(I')及び(II'))に変換する。アニリン(E)は、イソチオシアネートを用いて、式(I)のチオ尿素誘導体(X_1 はC(S)であり、 X_2 はN(H)である)に変換することができる。また、アニリン(E)は、クロロホルメートを用いて、式(I)のカルバメート誘導体(X_1 はC(O)であり、 X_2 はOである)に変換することもできる。

【化 1 3】

スキーム 2



10

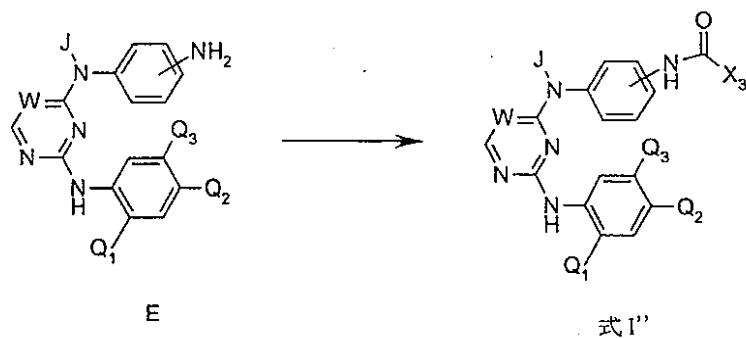
【0 1 4 7】

式 (I'') の化合物は、スキーム (3) に例示されている合成順序に従って調製することができる。アニリン誘導体 (E) を、標準的な条件下に、塩化アシル、無水物又はカルボン酸で処理することにより、式 (I) のアミド誘導体 (X_1 は $C(O)$ であり、 q は 0 である) を得る。これは、式 (I'') で示されている。

20

【化 1 4】

スキーム 3



30

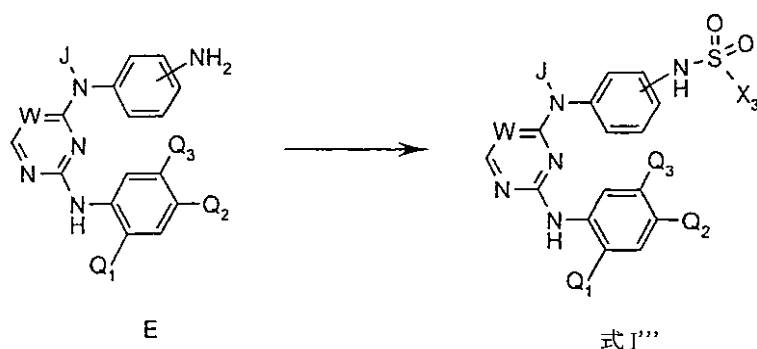
【0 1 4 8】

式 (I''') の化合物は、スキーム (4) に例示されている合成順序に従って調製することができる。アニリン誘導体 (E) を、標準的な条件下に、塩化スルホニルで処理することにより、式 (I) のスルホンアミド誘導体 (X_1 は $S(O)_2$ であり、 q は 0 である) を得る。これは、式 (I''') で示されている。

40

【化 1 5】

スキーム 4



10

【0149】

上記スキーム(1)、スキーム(2)、スキーム(3)及びスキーム(4)において構造(C)として表されている式(I)及び式(II)の中のアニリン部分は、当業者によく知られている多段階有機合成により得ることができる。以下のスキームは、本発明の式(I)及び式(II)の化合物に組み込まれる構造(C)のアニリンを得るのに用いることができる方法について例示している。

【0150】

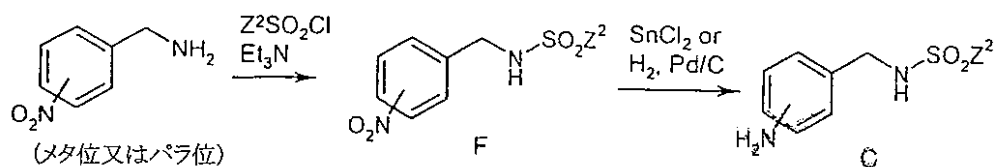
スキーム(5)に示されているように、適切に置換されているメタ-又はパラ- NO_2 ベンジルアミンを、適切な条件(例えば、トリエチルアミン、 CH_2Cl_2 など)下に、塩化アルキルスルホニル又は塩化アリールスルホニルと縮合させて、スルホンアミド(F)を得ることができる。(F)の NO_2 部分は、 SnCl_2 /濃HClを用いて還元するか、又は、水素化(例えば、メタノール中の10%Pd/C)することにより還元して、所望のアニリンを得ることができる。本発明の別の実施形態は、スキーム(6)に示されているようにして調製したアニリンから得ることができる。ニトロ-置換塩化ベンジル(G)を、高温下、 H_2O /ジオキサン混合物中で Na_2SO_3 と反応させることにより、ベンジルスルホン酸ナトリウム塩(H)に変換する。ベンジルスルホン酸ナトリウム塩(H)を SOCl_2 (cat. DMF/ CH_2Cl_2)で処理することにより、対応する塩化スルホニル(I)を得る。これをアミンで処理して、スルホンアミド(J)を得ることができる。スルホンアミド(J)におけるニトロ基は、スキーム(5)において上記で記載した方法と同様の方法で還元することができる。

20

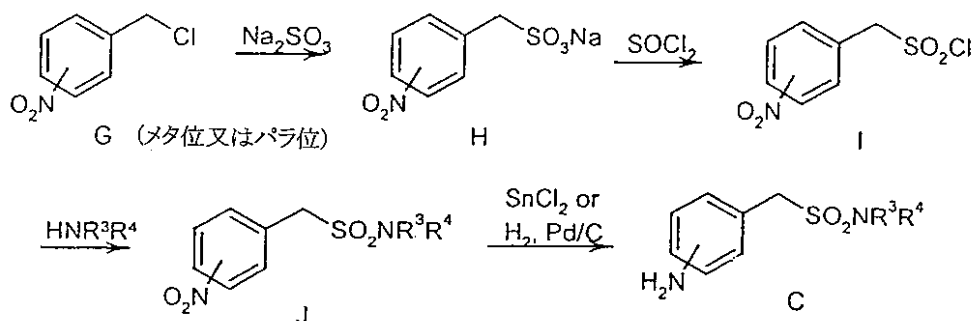
30

【化16】

スキーム5



スキーム6



10

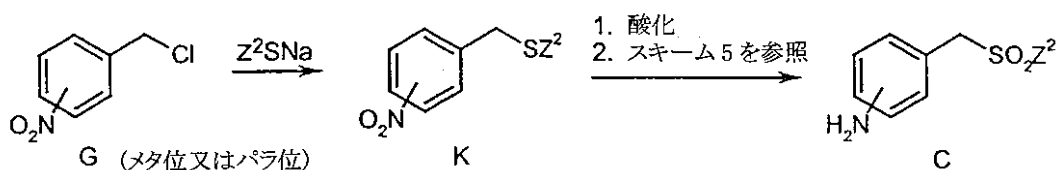
20

【0151】

スキーム(7)は、式(I)及び式(II)の化合物を調製する上で有用な構造(C)の他のアニリンの合成を表している。適切なチオレートアニオンを、ニトロ-置換塩化ベンジル(G)を用いた置換反応に付して、ベンジルスルフィド(K)を得る。例えばmCPBAを用いて、このスルフィドを酸化することにより、対応するスルホンを得る。これを、次いで、標準的な方法により還元して、所望のアニリン(C)を得る。

【化17】

スキーム7



30

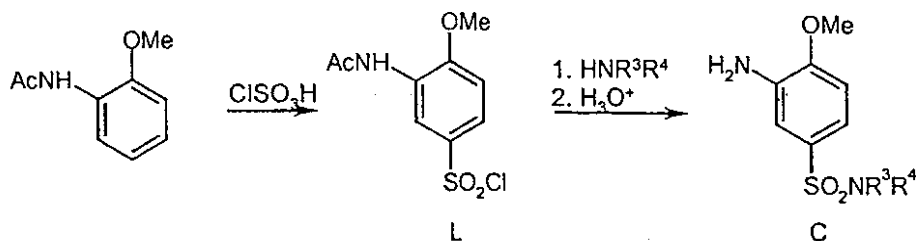
【0152】

スキーム(8)は、式(I)及び式(II)の化合物を調製する上で有用な構造(C)の他のアニリンの合成を表している。標準的な条件下に、2-メトキシアセトアニリドをクロロスルホニル化反応に付して、予期された塩化アリールスルホニル(L)を得る。(L)を、アミンを用いてアミノ化することにより、スルホンアミドを得る。これを、適切な条件下に加水分解して、所望のアニリン(C)を得る。

40

【化 18】

スキーム 8



10

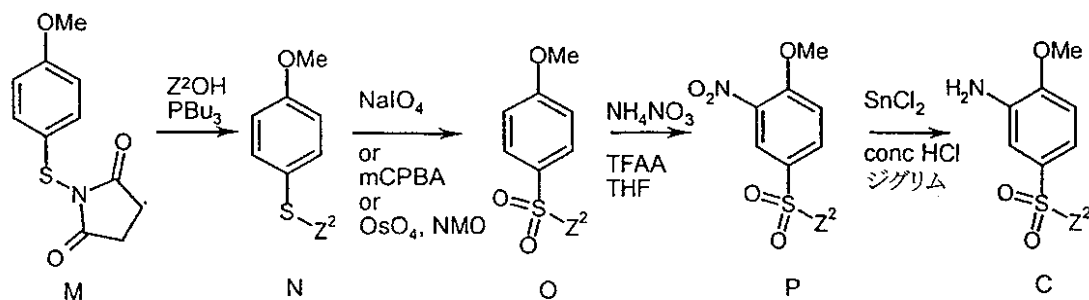
【0153】

スキーム(9)は、式(I)及び式(II)の化合物を調製する上で有用な構造(C)の他のアニリンの合成を表している。パラ-メトキシスルフェンイミド(M)は、従来技術により記述されているようにして調製することができる。アルコールを用いる Mitsunobu 型の置換により、フェニルスルフィド(N)を得る。(特定の場合には、当業者は、ハロゲン化アルキルを用いてパラ-メトキシチオフンオキシドアニオンをアルキル化することにより、同じフェニルスルフィド(N)を得ることができることを認識する)。スルフィド(N)を酸化することにより、スルホン(O)を得る。これを、ニトロ化反応に付すことにより、メトキシニトロスルホン(P)を得る。メトキシニトロスルホン(P)を、先のスキームで既に記載したようにして還元して、アニリン(C)とする。

20

【化 19】

スキーム 9



30

【実施例】

【0154】

次に、本発明の特定の実施形態について実施例により説明するが、これらは単に例である。例示されている化合物について示されている物理データは、それら化合物の指定されている構造のものである。

【0155】

本明細書で使用される場合、上記の調製方法、スキーム及び実施例で用いられる記号及び慣行は、現代の科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Society 又は Journal of Biological Chemistry など用いられているものと整合している。アミノ酸残基(特に別段の断りがない限り、L-立体配置であるとみなす)を表すのに、標準的な一文字略語又は三文字略語を普通に使用した。別段の断りがない限り、全ての出発物質は、商業的供給業者から入手し、さらに精製することなく使用した。具体的には、実施例及び明細書全体を通して、以下の略語を使用することがある。

40

【表 1】

g (グラム) ;	mg (ミリグラム) ;	
L (リットル) ;	mL (ミリリットル) ;	
μ L (マイクロリットル) ;	psi (1平方インチの面積に加わる圧力(ポンド)) ;	
M (モル濃度) ;	mM (ミリモル濃度) ;	
i. v. (静脈内) ;	Hz (ヘルツ) ;	
MHz (メガヘルツ) ;	mol (モル) ;	
mmol (ミリモル) ;	rt (室温) ;	10
min (分) ;	h (時間) ;	
mp (融点) ;	TLC (薄層クロマトグラフィー) ;	
T _r (保持時間) ;	RP (逆相) ;	
MeOH (メタノール) ;	i-PrOH (イソプロパノール) ;	
TEA (トリエチルアミン) ;	TFA (トリフルオロ酢酸) ;	
TFAA (無水トリフルオロ酢酸) ;	THF (テトラヒドロフラン) ;	
DMSO (ジメチルスルホキシド) ;	AcOEt (酢酸エチル) ;	
DME (1, 2-ジメトキシエタン) ;	DCM (ジクロロメタン) ;	20
DCE (ジクロロエタン) ;	DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) ;	
DMPU (N, N'-ジメチルピロリデン尿素) ;	CDI (1, 1'-カルボニルジイミダゾール) ;	
IBCF (クロロキ酸イソブチル) ;	HOAc (酢酸) ;	
HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド) ;	HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;	
mCPBA (メタクロ過安息香酸) ;	EDC (エチルカルボジイミド塩酸塩) ;	
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル) ;	FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル) ;	
DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ;	CBZ (ベンジルオキシカルボニル) ;	
Ac (アセチル) ;	atm (気圧) ;	30
TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル) ;	TMS (トリメチルシリル) ;	
TIPS (トリイソプロピルシリル) ;	TBS (tert-ブチルジメチルシリル) ;	
DMAP (4-ジメチルピリジン) ;	BSA (ウシ血清アルブミン) ;	
ATP (アデノシン三リン酸) ;	HRP (西洋ワサビペルオキシダーゼ) ;	
DMEM (ダルメッコ変法イーグル培地) ;		
HPLC (高速液体クロマトグラフィー) ;		
BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジン-2-イル)ホスフィン酸クロリド) ;		
TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド) ;		40
HBTU (O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) ;		
HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) ;		
DPPA (ジフェニルホスホリルアジド) ;		
fHNO ₃ (発煙HNO ₃) ; 及び、		
EDTA (エチレンジアミン四酢酸)		

【0156】

エーテルについて言及されている場合、それは、全て、ジエチルエーテルであり ; ブラ 50

インは、NaClの飽和水溶液のことである。特に示されていない限り、全ての温度は（摂氏温度）で示されている。全ての反応は、特に示されていない限り、不活性雰囲気下、室温で行われる。

【0157】

^1H NMRスペクトルは、Varian VXR-300計器、Varian Unity-300計器、Varian Unity-400計器、Bruker AVANCE-400計器、又は、General Electric QE-300計器で記録した。化学シフトは、百万分率(ppm, 単位)で表してある。結合定数は、ヘルツ(Hz)単位である。分離パターンは、見掛けの多重度を表わし、s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、quint(五重項)、m(多重項)、br(広幅)として示してある。

【0158】

HPLCは、下記条件により、Gilson HPLCシステム又はShimazu HPLCシステムで記録した。カラム：5 μm Phenomenex Luna C-18が充填してある50 \times 4.6mm(内径)ステンレススチール製；流量：2.0mL/分；移動相：A相 = 50mM 酢酸アンモニウム(pH7.4)，B相 = アセトニトリル，0-0.5分(A：100%，B：0%)，0.5-3.0分(A：100-0%，B：0-100%)，3.0-3.5分(A：0%，B：100%)，3.5-3.7分(A：0-100%，B：100-0%)，3.7-4.5分(A：100%，B：0%)；検出：UV 254nm；注入量：3 μL 。

【0159】

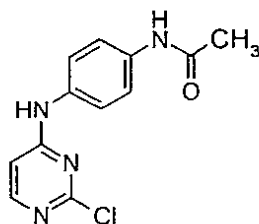
低分解能質量スペクトル(MS)は、JOEL JMS-AX505HA分光計、JOEL SX-102分光計、又は、SCIEX-APIiiii分光計で記録し；LC-MSは、Micromass 2MD 及び Waters 2690を用いて記録し；高分解能MSは、JOEL SX-102A分光計を用いて得た。質量スペクトルは、全て、エレクトロスプレーイオン化(ESI)法、化学イオン化(CI)法、電子衝撃(EI)法、又は、高速原子衝撃(FAB)法により得た。赤外(IR)スペクトルは、1-mm NaClセルを用いて、Nicolet 510 FT-IR分光計で得た。殆どの反応は、UV光、5%エタノール性ホスホモリブデン酸又はp-アニスアルデヒド溶液により視覚化される0.25 mm E. Merckシリカゲルプレート(60F-254)上の薄層クロマトグラフィーによりモニタリングした。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(230-400メッシュ，Merck)上で行った。

【0160】

中間体実施例(1)

N-{4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}アセトアミド

【化20】



【0161】

N-(4-アミノフェニル)アセトアミド(5g, 0.033mol)及び NaHCO_3 (5.6g, 0.067mol)をTHF(20mL)とエタノール(80mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、室温で、2,4-ジクロロピリミジン(5.95g, 0.04mol)を添加した。反応物をゆっくりと85 $^\circ\text{C}$ まで加熱した。その反応物を、 N_2 下、85 $^\circ\text{C}$ で4時間攪拌した後、得られた懸濁液を濾過し、エタノールで十分に洗浄した。減圧下に濾液を濃縮し、生じた固体をEtOAcで洗浄することにより余分な2,4-ジクロロピリミジンを除去して、8.35g(収率 95.5%)のN-{4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}アセトアミドをオフホワイトの固体として得た。

【0162】

中間体実施例(2)

N-{4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}アセトアミド

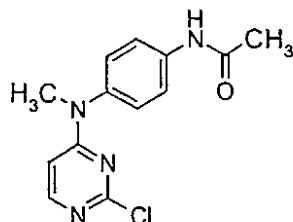
10

20

30

40

【化 2 1】



【0 1 6 3】

中間体(1)(1.5g, 5.71mmol)をDMF(11mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、室温で、Cs₂CO₃(2.37g, 0.017mol)及びMeI(0.39mL, 6.28mmol)を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を氷水浴(～150mL)に注いだ。沈澱物を濾過により集めて水で洗浄し、風乾して、N-{4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}アセトアミドを黄色の固体(1.32g, 84%)として得た。

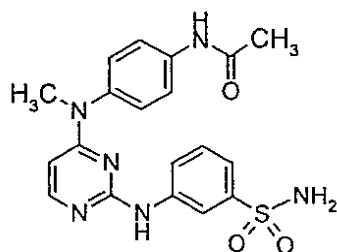
10

【0 1 6 4】

中間体実施例(3)

N-{4-[(2-{[3-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)-アミノ]フェニル}アセトアミド

【化 2 2】



20

【0 1 6 5】

中間体実施例(2)(200mg, 0.723mmol)及び3-アミノベンゼンスルホンアミド(124.5mg, 0.723mmol)をイソプロパノール(6mL)に溶解させた溶液に、4滴の濃HClを添加した。得られた混合物を、密封管中で85℃に一晩加熱した。この混合物を蒸発乾固させ、得られた粗生成物を、さらに精製することなく、次のステップへ移した。

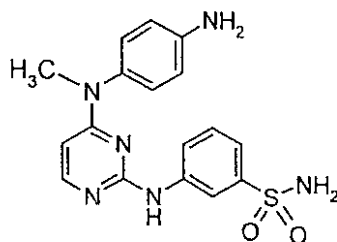
30

【0 1 6 6】

中間体実施例(4)

3-({4-[(4-アミノフェニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼン-スルホンアミド

【化 2 3】



40

【0 1 6 7】

中間体実施例(3)の粗生成物に3mLの濃HClを添加した。得られた混合物を、N₂下、90℃に4時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃を用いてゆっくりと塩基性化した。得られた溶液を、EtOAc(×3)を用いて十分に抽出した。有機層を一緒にして、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。沈澱物を集め、3-({4-[(4-アミノフ

50

エニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミドを、オフホワイトの固体(180mg, 中間体実施例(2)から67%)として単離した。

【0168】

特に別途示されていない限り、中間体実施例(5)~(12)の化合物は、適切に置換されているアニリンを用いて、中間体実施例(3)~(4)において上記で記載した一般的な手順に従って調製した。

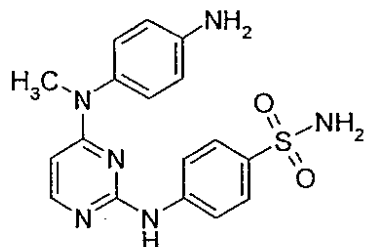
【0169】

中間体実施例(5)

4-({4-[(4-アミノフェニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

10

【化24】



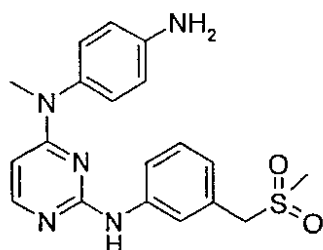
【0170】

20

中間体実施例(6)

N^4 -(4-アミノフェニル)- N^4 -メチル- N^2 -{3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}ピリミジン-2,4-ジアミン

【化25】



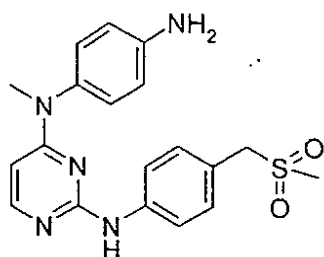
30

【0171】

中間体実施例(7)

N^4 -(4-アミノフェニル)- N^4 -メチル- N^2 -{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}ピリミジン-2,4-ジアミン

【化26】



40

【0172】

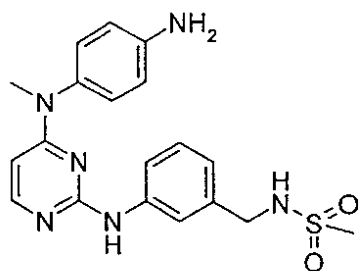
中間体実施例(8)

N-[3-({4-[(4-アミノフェニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンジル]メ

50

タンスルホンアミド

【化 2 7】



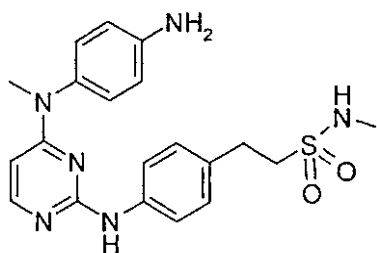
10

【 0 1 7 3 】

中間体実施例 (9)

N-[3-({4-[(4-アミノフェニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンジル]メ
タンスルホンアミド

【化 2 8】



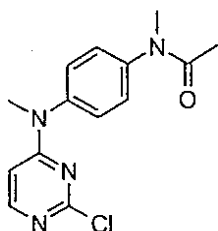
20

【 0 1 7 4 】

中間体実施例 (10)

N-{4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}-N-メチルアセトアミド

【化 2 9】



30

【 0 1 7 5 】

中間体実施例(1)(1.5g, 5.7mmol)及び炭酸セシウム(5.6g, 17mmol)をDMF(10mL)に溶解させた溶液に、ヨウ化メチル(0.53mL, 8.6mmol)を添加し、得られた混合物を室温で64時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、冷却した。生じた固体を濾過し、真空ポンプで乾燥させ、シリカゲルを用いて精製して、標題化合物をオフホワイトの固体(0.79g, 47%)として得た。

40

【 0 1 7 6 】

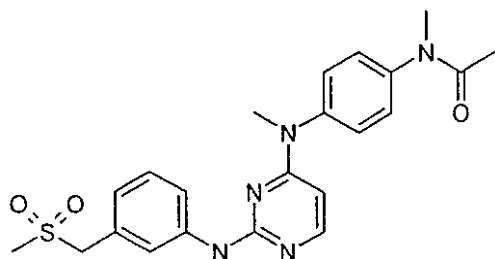
^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO) 8.02(d, 1H), 7.45(m, 4H), 6.36(d, 1H), 3.40(s, 3H), 3.19(s, 3H), 1.85(s, 3H); MS(ES+, m/z) 291[M+H]。

【 0 1 7 7 】

中間体実施例 (11)

N-メチル-N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)アセトアミド

【化 3 0】



【 0 1 7 8 】

10

上記化合物は、中間体実施例(2)の代わりに中間体実施例(10)を使用し、3-アミノベンゼンスルホンアミドの代わりに3-[(メチルスルホニル)メチル]アニリンを使用した以外は、中間体実施例(3)において記載したプロトコルと同様のプロトコルを用いて調製した。

【 0 1 7 9 】

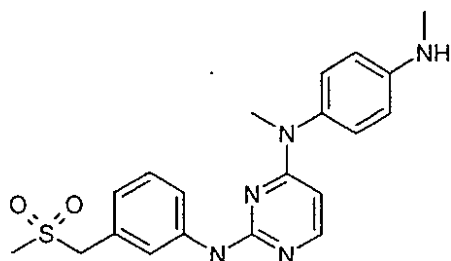
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.31(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.43(s, 3H), 7.23(t, 1H), 6.95(d, 1H), 6.54(m, 1H), 5.88(d, 1H), 4.39(s, 2H), 3.45(s, 3H), 3.20(s, 3H), 2.92(s, 3H), 1.84(s, 3H); MS(ES+, m/z) 462(M+Na)。

【 0 1 8 0 】

中間体実施例(12)

N^4 -メチル- N^4 -[4-(メチルアミノ)フェニル]- N^2 -{3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}ピリミジン-2,4-ジアミン 20

【化 3 1】



30

【 0 1 8 1 】

上記化合物は、中間体実施例(3)の代わりに中間体実施例(11)を使用した以外は、中間体実施例(4)において記載したプロトコルと同様のプロトコルを用いて調製した。

【 0 1 8 2 】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.20(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.23(t, 1H), 7.01(d, 2H), 6.92(d, 1H), 6.60(d, 2H), 5.84(d, 1H), 5.67(d, 1H), 4.37(s, 2H), 3.35(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.70(d, 3H); MS(APCI, m/z) 398(M+H)。

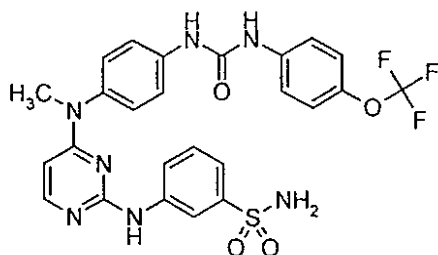
【 0 1 8 3 】

実施例(1)

40

3-{[4-(メチル{4-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}-アミノ}ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化 3 2】



【 0 1 8 4 】

中間体実施例(4)(40 mg)をアセトン(1mL)に溶解させた溶液に、(4-トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネート(1当量)を添加した。得られた混合物に蓋をして、40℃で一晩撹拌した。この混合物を蒸発乾固させ、次いで、Et₂Oを用いて摩砕した。濾過により固体を集めた。3-{{[4-(メチル{4-[[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-カルボニル)アミノ]フェニル}アミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミドをオフホワイトの固体として単離した。

【 0 1 8 5 】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.52(br s, 1H), 8.92(br s, 1H), 8.87(br s, 1H), 8.55(br s, 1H), 7.87(d, J=6.0Hz, 1H), 7.79(d, J=7.9, 1H), 7.57(m, 4H), 7.33(m, 8H), 5.78(d, J=6.0Hz, 1H), 3.43(s, 3H); MS(ES+, m/z) 574(M+H).

【 0 1 8 6 】

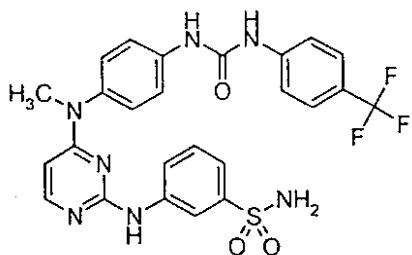
特に別途示されていない限り、実施例(2)～(36)の化合物は、実施例(1)において上記で記載した一般的な手順に従って調製した。

【 0 1 8 7 】

实施例(2)

3- $\{[4-(メチル\{4-[(\{4-(トリフルオロメチル)フェニル\}アミノ\}カルボニル)アミノ\}]フェニル\}アミノ\}$ ピリミジン-2-イル]アミノ\}ベンゼンスルホンアミド

【化 3 3】



【 0 1 8 8 】

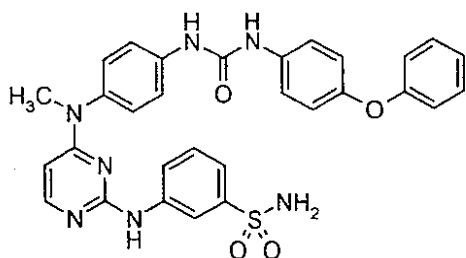
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.52(br s, 1H), 9.14(br s, 1H), 8.96(br s, 1H), 8.55(br s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.63(m, 6H), 7.33(m, 6H), 5.78(d, J=6.0Hz, 1H), 3.43(s, 3H); MS(ES+, m/z) 558(M+H)。

【 0 1 8 9 】

实施例 (3)

3-[(4-{メチル[4-({(4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]アミノ}-ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化 3 4】



【 0 1 9 0 】

10

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.51(br s, 1H), 8.80(br s, 1H), 8.65(br s, 1H), 8.56(br s, 1H), 8.72(br s, 1H), 7.87(d, J=6.0Hz, 1H), 7.79(d, J=7.8Hz, 1H), 7.40(m, 13H), 7.09(t, J=7.3Hz, 1H), 6.97(m, 2H), 5.78(d, J=6Hz, 1H), 3.43(brs, 3H); MS(ES+, m/z) 582(M+H)。

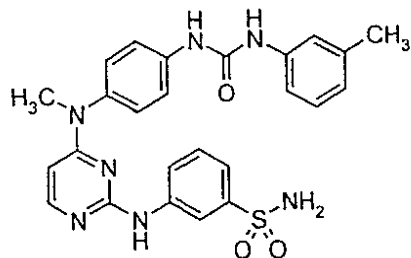
【 0 1 9 1 】

実施例(4)

3-[(4-{メチル[4-({[(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]アミノ}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化 3 5】

20



【 0 1 9 2 】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.51(br s, 1H), 8.79(br s, 1H), 8.62(br s, 1H), 8.55(br s, 1H), 7.87(d, J=6Hz, 1H), 7.79(d, J=7.7Hz, 1H), 7.28(m, 9H), 6.80(d, J=7.3, 1H), 5.77(d, J=6.0Hz, 1H), 3.43(s, 3H), 2.28(s, 3H); MS(ES+, m/z) 504(M+H)。

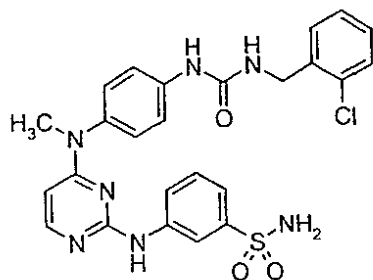
【 0 1 9 3 】

実施例(5)

3-[(4-{[4-({[(2-クロロベンジル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【化 3 6】

40



【 0 1 9 4 】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.49(br s, 1H), 8.83(br s, 1H), 8.54(br s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.33(m, 12H), 6.69(br s, 1H), 5.73(d, J=5.7Hz, 1H), 4.37(d, J=5.2Hz, 2H), 3.39(s, 3H); MS(ES+, m/z) 538(M+H)。

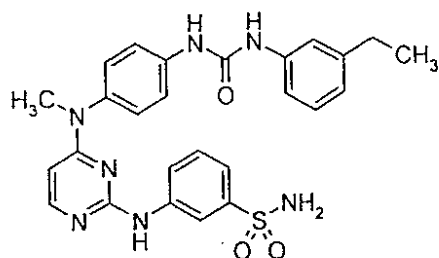
【 0 1 9 5 】

50

実施例(6)

3-({4-[4-({[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化37】



10

【0196】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.50(br s, 1H), 8.78(br s, 1H), 8.63(br s, 1H), 8.54(br s, 1H), 7.81(br m, 2H), 7.54(br m, 2H), 7.27(br m, 9H), 6.82(br s, 1H), 5.76(br s, 1H), 3.41(br s, 3H), 2.56(br s, 2H), 1.16(br s, 3H); MS(ES+, m/z) 518(M+H)。

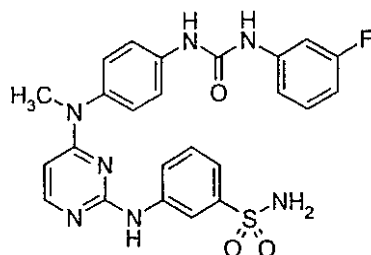
【0197】

実施例(7)

3-({4-[4-({[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

20

【化38】



30

【0198】

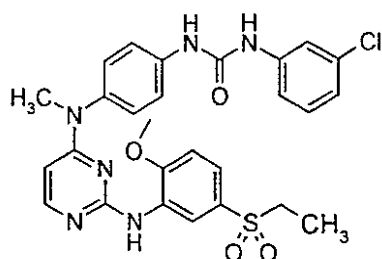
^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.53(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.87(d, J=6.0Hz, 1H), 7.79(d, J=7.9Hz, 1H), 7.24-7.57(m, 10H), 7.13(d, J=8.8Hz, 1H), 6.79(m, 1H), 5.78(d, J=6.0Hz, 1H), 3.43(s, 3H); MS(ES+, m/z) 508(M+H)。

【0199】

実施例(8)

N-(3-クロロフェニル)-N'-{4-[2-({5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ}フェニル}尿素

【化39】



40

【0200】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.10(d, J=2.1Hz, 1H), 8.94(s, 1H), 8.92(s, 1H), 7.87(d, J=6.0Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.46(m, 1H), 7.2

50

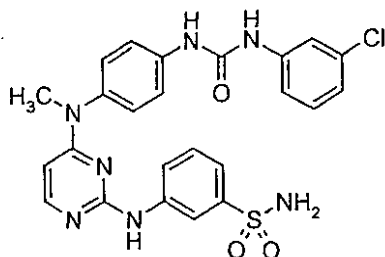
4-7.33(m, 5H), 7.03(m, 1H), 5.78(d, J=6.2Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.19(q, J=7.3Hz, 2H), 1.10(t, J=7.3Hz, 3H); MS(ES+, m/z) 568(M+H)。

【 0 2 0 1 】

実施例(9)

3-({4-[{4-([[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル]}(メチル)アミノ]-ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【 化 4 0 】



10

【 0 2 0 2 】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.53(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.87(d, J=5.9Hz, 1H), 7.78(d, J=7.7Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.56(d, J=8.6Hz, 2H), 7.24-7.41(m, 8H), 7.02(d, J=6.4Hz, 1H), 5.78(d, J=6.0Hz, 1H), 3.43(s, 3H); MS(ES+, m/z) 525(M+H)。

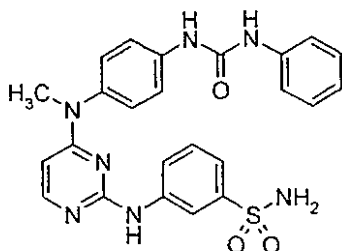
20

【 0 2 0 3 】

実施例(10)

3-({4-[{4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル]}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【 化 4 1 】



30

【 0 2 0 4 】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.51(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.87(d, J=6.0Hz, 1H), 7.79(d, J=7.9Hz, 1H), 7.56(d, J=8.6Hz, 2H), 7.46(d, J=7.9Hz, 2H), 7.24-7.41(m, 8H), 6.97(t, J=7.4Hz, 1H), 5.77(d, J=6.0Hz, 1H), 3.42(s, 3H); MS(ES+, m/z) 490(M+H)。

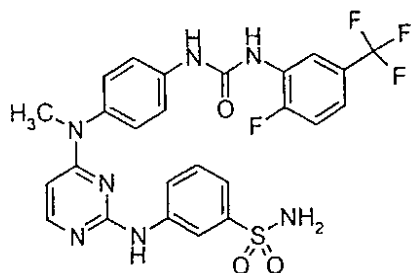
【 0 2 0 5 】

実施例(11)

3-({4-[{4-([[(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル]}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

40

【化 4 2】



10

【 0 2 0 6】

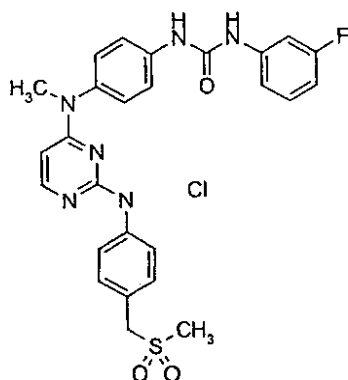
^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.54(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.62(d, J=5.7Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 7.87(d, J=5.9Hz, 1H), 7.78(d, J=7.6Hz, 1H), 7.58(d, J=8.5Hz, 2H), 7.49(d, J=10.4Hz, 1H), 7.24-7.41(m, 7H), 5.78(d, J=6.0Hz, 1H), 3.43(s, 3H); MS(ES+, m/z) 576(M+H)。

【 0 2 0 7】

実施例(12)

N-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素塩酸塩

【化 4 3】



20

30

【 0 2 0 8】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.24(s, 1H), 8.92(br s, 1H), 8.86(br s, 1H), 7.85(d, J=5.8Hz, 1H), 7.75(d, J=8.4Hz, 2H), 7.53(d, J=8.7Hz, 2H), 7.48(m, 1H), 7.26(m, 5H), 7.12(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(m, 1H), 5.77(d, J=6.0Hz, 1H), 4.33(s, 2H), 3.39(s, 3H), 2.83(s, 3H); MS(ES+, m/z) 520(M+H)。

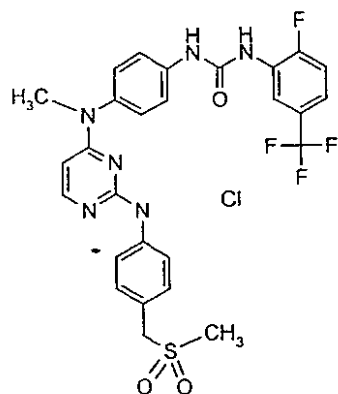
【 0 2 0 9】

実施例(13)

N-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-{メチル[2-({4-(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素塩酸塩

40

【化 4 4】



10

【 0 2 1 0 】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.29(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.91(br s, 1H), 8.61(d, J=7.1Hz, 1H), 7.86(d, J=5.8Hz, 1H), 7.74(d, J=8.6Hz, 2H), 7.55(d, J=8.6Hz, 2H), 7.49(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.26(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(d, J=8.6Hz, 2H), 5.78(d, J=6.0Hz, 1H), 4.32(s, 2H), 3.40(s, 3H), 2.83(s, 3H); MS(ES+, m/z) 588(M+H).

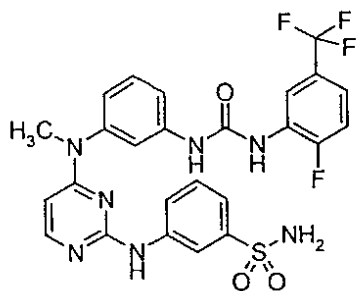
【 0 2 1 1 】

実施例(14)

3-({4-[{3-[(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

20

【化 4 5】



30

【 0 2 1 2 】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.55(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.93(d, J=2.5Hz, 1H), 8.58(d, J=7.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 7.91(d, J=6.0Hz, 1H), 7.79(d, J=7.9Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.29-7.53(m, 6H), 7.24(s, 2H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 5.87(d, J=6.0Hz, 1H), 3.46(s, 3H); MS(ES+, m/z) 576(M+H).

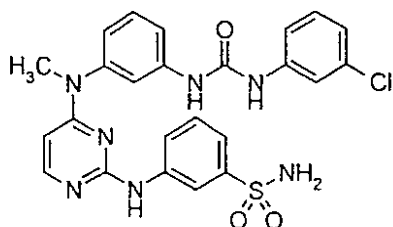
【 0 2 1 3 】

実施例(15)

3-({4-[{3-[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

40

【化 4 6】



50

【 0 2 1 4 】

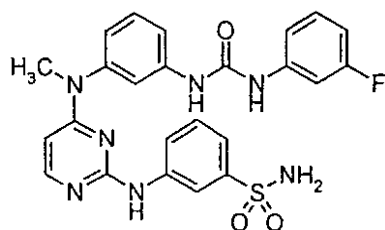
^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.55(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.90(d, J=6.0Hz, 1H), 7.80(d, J=7.9Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.25-7.41(m, 8H), 7.01(m, 2H), 5.88(d, J=6.0Hz, 1H), 3.45(s, 3H); MS(ES+, m/z) 525(M+H)。

【 0 2 1 5 】

実施例(16)

3-({4-[13-({[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ}ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【 化 4 7 】



10

【 0 2 1 6 】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.55(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.90(d, J=6.0Hz, 1H), 7.80(d, J=7.9Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.28-7.50(m, 6H), 7.25(s, 2H), 7.12(d, J=8.0Hz, 1H), 6.97(d, J=7.6Hz, 1H), 6.78(m, 1H), 5.88(d, J=6.0Hz, 1H), 3.45(s, 3H); MS(ES+, m/z) 508(M+H)。

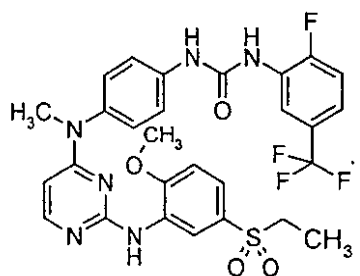
20

【 0 2 1 7 】

実施例(17)

N-{4-[2-({[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}-N'-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素

【 化 4 8 】



30

【 0 2 1 8 】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.32(s, 1H), 9.10(d, J=2.2Hz, 1H), 8.94(d, J=2.8Hz, 1H), 8.62(dd, J=7.3 & 2.0Hz, 1H), 7.88(d, J=6.1Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24-7.54(m, 6H), 5.79(d, J=6.0Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.19(q, J=7.3Hz, 2H), 1.10(t, J=7.3Hz, 3H); MS(ES+, m/z) 619(M+H)。

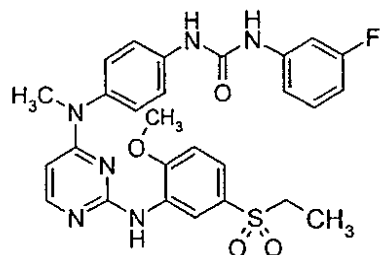
40

【 0 2 1 9 】

実施例(18)

N-{4-[2-({[5-(エチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニル}-N'-(3-フルオロフェニル)尿素

【化 4 9】



【 0 2 2 0 】

10

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.10(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.96(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.87(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.78(s, 1H), 7.56(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.49(m, 7H), 6.79(m, 1H), 5.78(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.99(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.19(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.10(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H); MS(ES+, m/z) 551(M+H)。

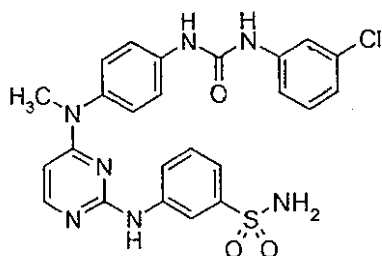
【 0 2 2 1 】

実施例 (19)

4-({4-[[4-({[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化 5 0】

20



【 0 2 2 2 】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.58(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.90(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.66(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.57(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.30(m, 5H), 7.11(s, 1H), 7.03(m, 1H), 5.85(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.42(s, 3H); MS(ES+, m/z) 524(M+H)。

30

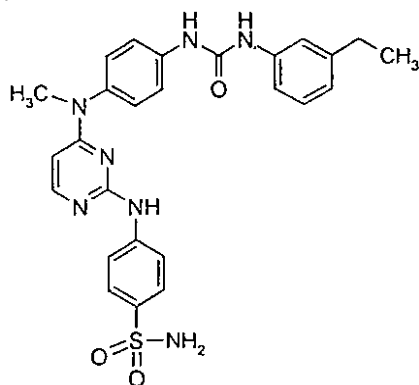
【 0 2 2 3 】

実施例 (20)

4-({4-[[4-({[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化 5 1】

40



【 0 2 2 4 】

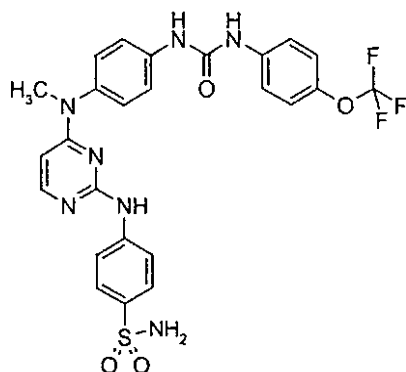
^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.58(s, 1H), 8.79(br s, 1H), 8.64(br s, 1H), 7.90(m, 3H), 7.65(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.56(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.16(m, 6H), 7.11(s, 1H), 6

50

【 0 2 2 5 】

4-{[4-(メチル{4-[({[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}アミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド

【化 5 2】



10

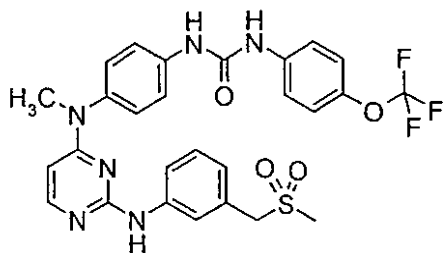
【 0 2 2 6 】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.58(s, 1H), 8.92(br s, 1H), 8.88(br s, 1H), 7.90(m, 4H), 7.66(d, J=8.8Hz, 2H), 7.57(m, 4H), 7.28(m, 4H), 7.11(s, 1H), 5.86(d, J=6.0Hz, 1H), 3.41(s, 3H); MS(ES+, m/z) 574(M+H).

【 0 2 2 7 】

N-(4-{メチル[2-(3-{(メチルスルホニル)メチル}フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル
アミノ}フェニル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]尿素

【化 5 3】



30

【 0 2 2 8 】

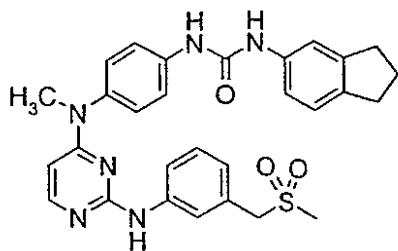
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.22(br s, 1H), 8.90(br s, 1H), 8.85(br s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.67(d, J=8.1Hz, 1H), 7.56-7.53(m, 4H), 7.29-7.18(m, 5H), 6.90(d, J=7.3Hz, 1H), 5.77(d, J=5.9Hz, 1H), 4.35(br s, 2H), 3.39(s, 3H), 2.89(s, 3H); MS(ES+, m/z) 587(M+H)₀.

40

【 0 2 2 9 】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N'-(4-{メチル[2-(3-{(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 5 4】



【 0 2 3 0 】

10

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.21(br s, 1H), 8.72(br s, 1H), 8.53(br s, 1H), 7.85-7.83(m, 2H), 7.68(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.37(br s, 1H), 7.22-7.08(m, 5H), 6.90(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.76(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.35(br s, 2H), 3.39(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.83-2.75(m, 4H), 1.98-1.94(m, 2H); MS(ES+, m/z) 543(M+H)。

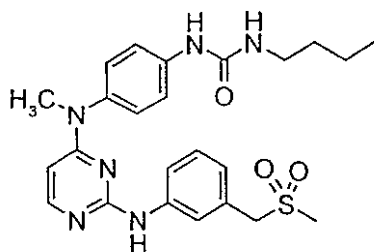
【 0 2 3 1 】

実施例 (24)

N-ブチル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 5 5】

20



【 0 2 3 2 】

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.22(br s, 1H), 8.53(br s, 1H), 7.85-7.83(m, 2H), 7.69(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.15(m, 3H), 6.92(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.14(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.73(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.36(br s, 2H), 3.38(s, 3H), 3.12-3.05(m, 2H), 2.91(s, 3H), 1.46-1.27(m, 4H), 0.90(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); MS(ES+, m/z) 483(M+H)。

30

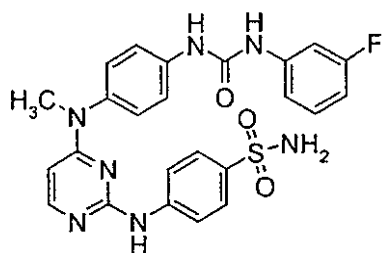
【 0 2 3 3 】

実施例 (25)

4-({4-[[4-({[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化 5 6】

40



【 0 2 3 4 】

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.58(br s, 1H), 8.94(br s, 1H), 8.89(br s, 1H), 7.92-7.88(m, 3H), 7.67(d, $J=.8\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.48(m, 3H), 7.35-7.25(m, 4H), 7.15-7.11(m, 2H), 6.79(m, 1H), 5.86(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.42(s, 3H); MS(ES+, m/z) 508(M+H)。

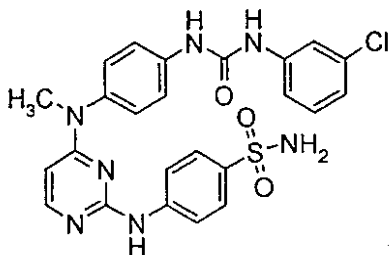
50

【 0 2 3 5 】

実施例 (26)

4-({4-[4-({[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【 化 5 7 】



10

【 0 2 3 6 】

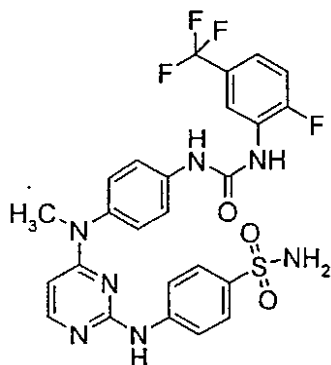
^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.58(br s, 1H), 8.92-8.91(m, 2H), 7.92-7.88(m, 3H), 7.72(br s, 1H), 7.66(d, J=8.8Hz, 2H), 7.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31-7.25(m, 4H), 7.11(br s, 2H), 7.03(m, 1H), 5.85(d, J=6.0Hz, 1H), 3.42(s, 3H); MS(ES+, m/z) 525(M+H).

【 0 2 3 7 】

実施例 (27)

4-({4-[4-({[(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【 化 5 8 】



30

【 0 2 3 8 】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.58(br s, 1H), 9.32(br s, 1H), 8.93(m, 1H), 8.64-8.62(m, 2H), 7.93-7.87(m, 3H), 7.66-7.41(m, 6H), 7.30-7.28(m, 2H), 7.11(br s, 1H), 5.86(d, J=6.0Hz, 1H), 3.42(s, 3H); MS(ES+, m/z) 576(M+H).

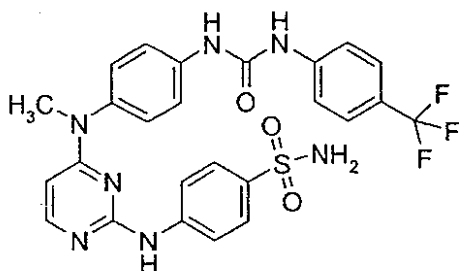
【 0 2 3 9 】

実施例 (28)

4-({4-[4-({[(4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]フェニル}アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド

40

【化 5 9】



【 0 2 4 0 】

10

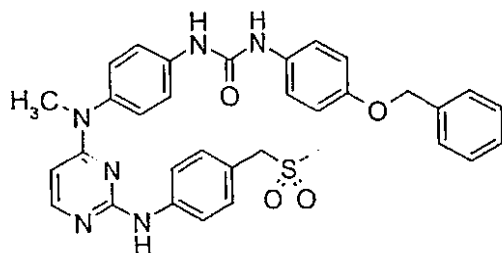
^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.58(br s, 1H), 9.14(br s, 1H), 8.96(br s, 1H), 7.93-7.88(m, 3H), 7.69-7.56(m, 8H), 7.28(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.11(br s, 2H), 5.86(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.42(s, 3H); MS(ES+, m/z) 558(M+H).

【 0 2 4 1 】

実施例 (29)

N-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 6 0】



20

【 0 2 4 2 】

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.24(br s, 1H), 8.73(br s, 1H), 8.51(br s, 1H), 7.86(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.54(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.31(m, 7H), 7.25-7.22(m, 4H), 6.96(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.78(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.06(s, 2H), 4.34(s, 2H), 3.40(s, 3H), 2.85(s, 3H); MS(ES+, m/z) 609(M+H).

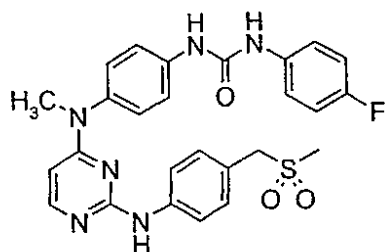
30

【 0 2 4 3 】

実施例 (30)

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 6 1】



40

【 0 2 4 4 】

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.25(br s, 1H), 8.80(br s, 1H), 8.73(br s, 1H), 7.86(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.55(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.45(m, 3H), 7.26-7.23(m, 3H), 7.15-7.09(m, 2H), 5.78(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.34(s, 2H), 3.40(s, 3H), 2.85(s, 3H); MS(ES+, m/z) 521(M+H).

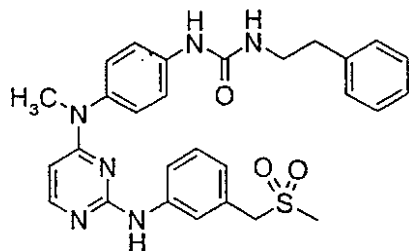
【 0 2 4 5 】

50

実施例 (31)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)尿素

【化 6 2】



10

【 0 2 4 6 】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.21(br s, 1H), 8.61(br s, 1H), 7.83-7.81(m, 2H), 7.67(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.14(m, 8H), 6.90(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.13(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.72(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.35(s, 2H), 3.36(s, 3H), 3.34-3.28(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.74(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); MS(ES+, m/z) 531(M+H)。

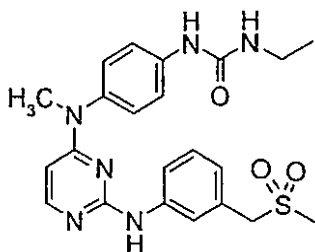
【 0 2 4 7 】

実施例 (32)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-プロピル尿素

20

【化 6 3】



30

【 0 2 4 8 】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.21(br s, 1H), 8.54(br s, 1H), 7.82(d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.67(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.14(m, 3H), 6.91(m, 1H), 6.11(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.72(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.35(s, 2H), 3.36(s, 3H), 3.10(m, 2H), 2.89(s, 3H), 1.03(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); MS(ES+, m/z) 455(M+H)。

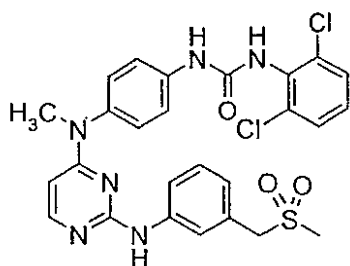
【 0 2 4 9 】

実施例 (33)

N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 6 4】

40



【 0 2 5 0 】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.23(br s, 1H), 9.11(br s, 1H), 8.25(br s, 1H), 7.86-7

50

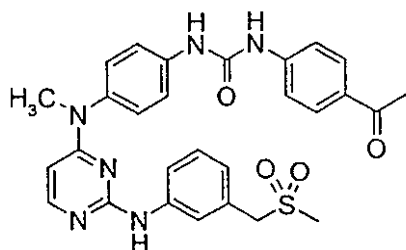
.84(m, 2H), 7.69(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57-7.53(m, 4H), 7.33(t, J=8.1Hz, 1H), 7.25-7.19(m, 3H), 6.92(d, J=7.5Hz, 1H), 5.78(d, J=6.0Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 3.40(s, 3H), 2.91(s, 3H); MS(ES+, m/z) 571(M+H)。

【 0 2 5 1 】

実施例 (34)

N-(4-アセチルフェニル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【 化 6 5 】



10

【 0 2 5 2 】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.24(br s, 1H), 9.14(br s, 1H), 8.95(br s, 1H), 7.93-7.85(m, 4H), 7.69(d, J=8.2Hz, 1H), 7.61-7.55(m, 4H), 7.28-7.20(m, 3H), 6.92(d, J=7.4Hz, 1H), 5.79(d, J=6.0Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 3.41(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.52(s, 3H); MS(ES+, m/z) 545(M+H)。

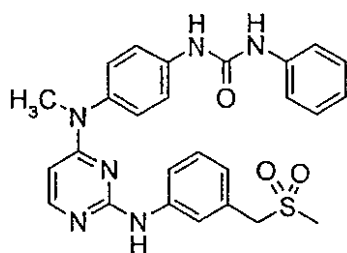
20

【 0 2 5 3 】

実施例 (35)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニル尿素

【 化 6 6 】



30

【 0 2 5 4 】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.25(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.56(d, 2H), 7.47(d, 2H), 7.26(m, 5H), 6.98(t, 1H), 6.93(d, 1H), 5.78(d, 1H), 4.38(s, 2H), 3.33(s, 3H), 2.92(s, 3H); MS(ES+, m/z) 503(M+H)。

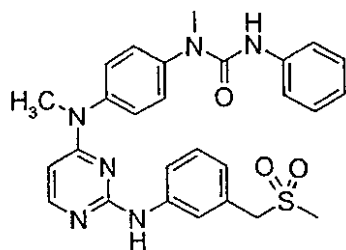
【 0 2 5 5 】

実施例 (36)

N-メチル-N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニル尿素

40

【化 6 7】



【 0 2 5 6 】

10

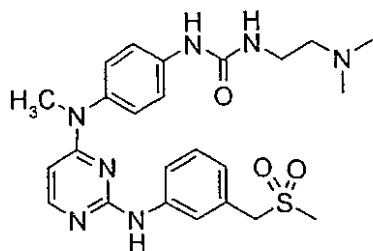
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.28(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.50-7.31(m, 6H), 7.30-7.13(m, 3H), 6.93(m, 2H), 5.93(d, 1H), 4.38(s, 2H), 3.45(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.91(s, 3H); MS(ES+, m/z) 517(M+H).

【 0 2 5 7 】

実施例(37)

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)エチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 6 8】



20

【 0 2 5 8 】

1,1'-カルボニルジイミダゾール(420.3mg, 2.592mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(6mL)に溶解させた溶液に、中間体実施例(6)(331mg, 0.864mmol)を添加した。得られた混合物を24時間攪拌し、次いで、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.019mL, 1.728mmol)を添加した。この混合物を2時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液(30mL)を用いて反応をクエンチした。生成物が沈澱した。この粗生成物を濾過し、水で洗浄し、ジエチルエーテルで洗浄し、風乾して、さらに精製することなく、所望の生成物を得た。

30

【 0 2 5 9 】

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.23(br s, 1H), 8.80(br s, 1H), 7.85-7.84(m, 2H), 7.70(d, J=7.8Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H), 7.25-7.16(m, 3H), 6.92(d, J=7.7Hz, 1H), 6.12(t, J=5.2Hz, 1H), 5.78(d, J=5.9Hz, 1H), 4.37(br s, 2H), 3.39(br s, 3H), 3.19(m, 2H), 2.92(br s, 3H), 2.33(t, J=6.1Hz, 2H), 2.18(br s, 6H); MS(ES+, m/z) 498(M+H).

【 0 2 6 0 】

40

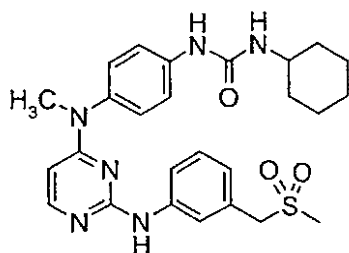
特に別途示されていない限り、実施例(38)~(45)の化合物は、実施例(37)において上記で記載した一般的な手順に従って調製した。

【 0 2 6 1 】

実施例(38)

N-シクロヘキシル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 6 9】



【 0 2 6 2 】

10

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.22(br s, 1H), 8.43(br s, 1H), 7.85-7.83(m, 2H), 7.69(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.15(m, 3H), 6.92(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.10(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.73(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.36(s, 2H), 3.38(s, 3H), 2.91(s, 3H), 1.78(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.53(m, 1H), 1.33-1.15(m, 6H); MS(ES+, m/z) 509($M+H$).

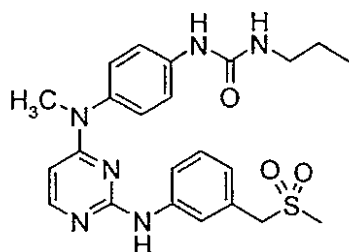
【 0 2 6 3 】

実施例(39)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-プロピル尿素

【化 7 0】

20



【 0 2 6 4 】

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.22(br s, 1H), 8.55(br s, 1H), 7.85-7.83(m, 2H), 7.70(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.15(m, 3H), 6.92(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.18(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.74(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.36(s, 2H), 3.39(s, 3H), 3.08-3.02(m, 2H), 2.91(s, 3H), 1.50-1.39(m, 2H), 0.88(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); MS(ES+, m/z) 469($M+H$).

30

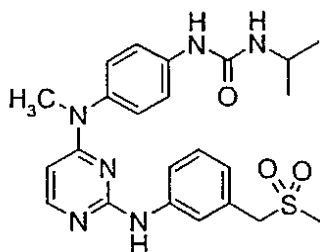
【 0 2 6 5 】

実施例(40)

N-イソプロピル-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【化 7 1】

40



【 0 2 6 6 】

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.22(br s, 1H), 8.42(br s, 1H), 7.85-7.83(m, 2H), 7.70(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.15(m, 3H), 6.92(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H),

50

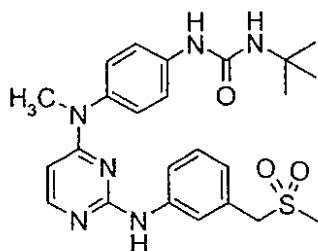
6.03(d, J=7.5Hz, 1H), 5.73(d, J=6.0Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 3.77(m, 1H), 3.41(s, 3H), 2.91(s, 3H), 1.11-1.09(m, 6H); MS(ES+, m/z) 469(M+H)。

【 0 2 6 7 】

実施例(41)

N-(t-ブチル)-N'-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)尿素

【 化 7 2 】



10

【 0 2 6 8 】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.22(br s, 1H), 8.38(br s, 1H), 7.85-7.83(m, 2H), 7.69(d, J=7.6Hz, 1H), 7.44(d, J=8.5Hz, 2H), 7.25-7.14(m, 3H), 6.92(d, J=7.5Hz, 1H), 6.02(br s, 1H), 5.73(d, J=6.0Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 3.38(s, 3H), 2.91(s, 3H), 1.29(br s, 9H); MS(ES+, m/z) 483(M+H)。

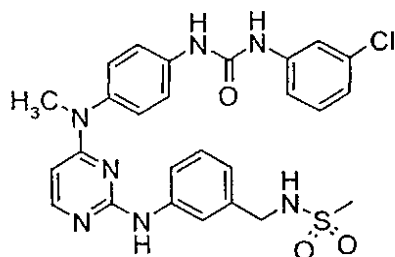
20

【 0 2 6 9 】

実施例(42)

N-[3-({4-[[4-({(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)フェニル](メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンジル]メタンスルホンアミド

【 化 7 3 】



30

【 0 2 7 0 】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.10(br s, 1H), 9.06(br s, 1H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.69(br s, 1H), 7.54-7.48(m, 4H), 7.30-7.16(m, 6H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.85(m, 1H), 5.74(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.39(s, 3H), 2.91(s, 3H); MS(ES+, m/z) 552(M+H)。

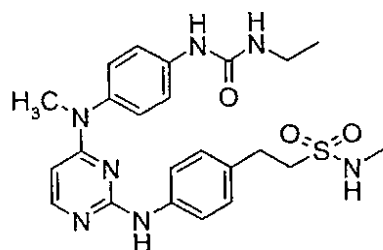
【 0 2 7 1 】

実施例(43)

2-[4-({4-[(4-[(エチルアミノ)カルボニル]アミノ}フェニル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)フェニル]-N-メチルエタンスルホンアミド

40

【 化 7 4 】



50

【 0 2 7 2 】

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.07(br s, 1H), 8.72(br s, 1H), 7.82(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.17-7.10(m, 4H), 6.94(br s, 1H), 6.24(br s, 1H), 5.72(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.37-2.83(m, 9H), 2.59(br s, 3H), 1.05(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); MS(ES+, m/z) 484(M+H)。

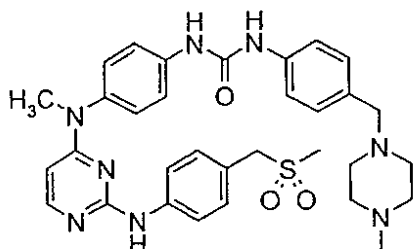
【 0 2 7 3 】

実施例(44)

N-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}尿素

【 化 7 5 】

10



【 0 2 7 4 】

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.23(br s, 1H), 8.77(br s, 1H), 8.65(br s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.74(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.37(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.15(m, 6H), 5.76(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.32(br s, 2H), 3.38-3.28(m, 5H), 2.82(br s, 3H), 2.47-2.30(m, 8H), 2.11(brs, 3H); MS(ES+, m/z) 615(M+H)。

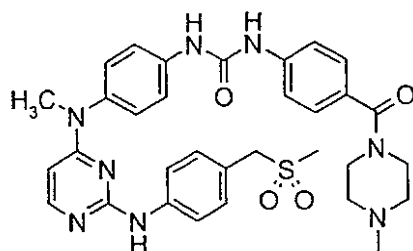
【 0 2 7 5 】

実施例(45)

N-(4-{メチル[2-({4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}尿素

【 化 7 6 】

30



【 0 2 7 6 】

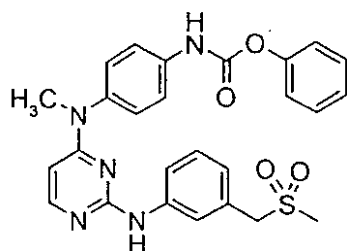
^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.25(br s, 1H), 8.89(br s, 2H), 7.87(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.24(m, 9H), 6.96(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.78(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.34(br s, 2H), 3.41(br s, 3H), 2.85(br s, 3H), 2.30-2.19(m, 11H); MS(ES+, m/z) 629(M+H)。

【 0 2 7 7 】

実施例(46)

フェニル 4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニルカルバメート

【化 7 7】



【 0 2 7 8】

10

中間体実施例(6)(50mg, 0.13mmol)を無水DMF(2mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、クロロギ酸フェニル(16μL, 0.13mmol)を注入した。得られた反応物を室温で1時間攪拌した。この反応溶液に重炭酸ナトリウム飽和水溶液を滴下して加えることにより、黄褐色の懸濁液となった。この懸濁液を濾過し、風乾した。この反応により、45mgの黄褐色の粉状物が得られた。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 10.38(s, 1H), 9.23(s, 1H), 7.84(d, 2H), 7.66(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.42(t, 2H), 7.30-7.15(m, 6H), 6.91(d, 1H), 5.76(d, 1H), 4.33(s, 2H), 3.38(s, 3H), 2.87(s, 3H); MS(ES+, m/z) 504(M+H)。

【 0 2 7 9】

20

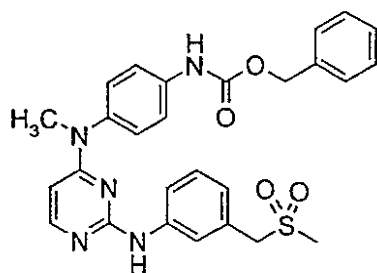
特に別途示されていない限り、実施例(47)～(48)の化合物は、実施例(46)において上記で記載した一般的な手順に従って調製した。

【 0 2 8 0】

実施例(47)

ベンジル-4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニルカルバメート

【化 7 8】



30

【 0 2 8 1】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.92(s, 1H), 9.23(s, 1H), 7.84(d, 2H), 7.68(d, 1H), 7.55(d, 2H), 7.48-7.31(m, 5H), 7.29-7.15(m, 3H), 6.91(d, 1H), 5.76(d, 1H), 5.16(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.38(s, 3H), 2.89(s, 3H); MS(ES+, m/z) 518(M+H)。

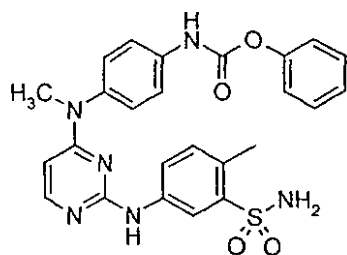
【 0 2 8 2】

40

実施例(48)

フェニル-4-[(2-({3-(アミノスルホニル)-4-メチルフェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]フェニルカルバメート

【化 7 9】



【 0 2 8 3】

10

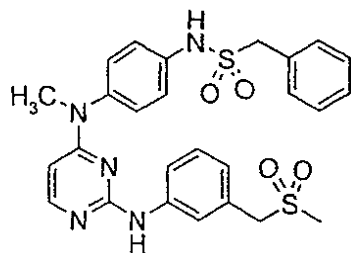
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 10.38(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.44(t, 2H), 7.30-7.10(m, 8H), 5.73(d, 1H), 3.42(s, 3H), 3.31(s, 3H); MS(ES+, m/z) 505(M+H)。

【 0 2 8 4】

実施例(49)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-1-フェニルメタンサルホンアミド

【化 8 0】



20

【 0 2 8 5】

中間体実施例(6)(30mg, 0.07mmol)を無水DMF(2mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、塩化フェニルメタンサルホニル(20mg, 0.10mmol)を添加した。得られた反応物を室温で15時間攪拌した。この反応物が黄褐色の懸濁液になるまで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を滴下して加えた。攪拌を続けるうちに、懸濁物が凝集して黄色の油状物となった。反応生成物を、酢酸エチルと蒸留水の間で分配させた。有機フラクションを硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(1-2% メタノール/塩化メチレン)で精製し、凍結乾燥(アセトニトリル/水)させて、9mgの白色の固体を得た。

30

【 0 2 8 6】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.98(s, 1H), 9.26(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.34(m, 3H), 7.32-7.18(m, 6H), 6.92(d, 1H), 5.78(d, 1H), 4.52(s, 2H), 4.37(s, 2H), 3.40(s, 3H), 3.15(d, 1H), 2.90(s, 3H); MS(ES+, m/z) 538(M+H)。

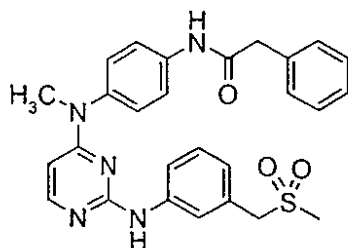
【 0 2 8 7】

40

実施例(50)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-2-フェニルアセトアミド

【化 8 1】



【 0 2 8 8 】

中間体実施例(6)(50mg, 0.13mmol)を塩化メチレン(2mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、塩化フェニルメタンアセチル(22μL, 0.17mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(23μL, 0.13mmol)を添加した。得られた反応物を室温で1時間攪拌した。この反応物を濃縮して残渣とし、シリカゲルクロマトグラフィー(勾配：60-100% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。精製したフラクションを摩砕(1：1 酢酸エチル/ヘキサン)することにより、白色の懸濁液が生じた。これを濾過して、12mgの白色の固体を得た。

【 0 2 8 9 】

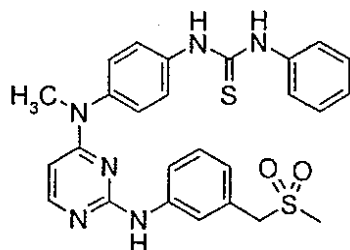
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 10.31(s, 1H), 9.23(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.68(m, 3H), 7.34(m, 4H), 7.25(d, 3H), 7.20(t, 1H), 6.90(d, 1H), 5.78(d, 1H), 4.34(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.39(s, 3H), 2.89(s, 3H); MS(ES+, m/z) 502(M+H)。

【 0 2 9 0 】

実施例(51)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニルチオ尿素

【化 8 2】



【 0 2 9 1 】

中間体実施例(6)(50mg, 0.13mmol)を無水DMF(2mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、フェニルイソチオシアネート(16μL, 0.13mmol)を注入した。得られた反応物を室温で4時間攪拌し、次いで、メタノール中の2Nのアンモニア4mLに希釈した。この反応溶液に重炭酸ナトリウム飽和水溶液を滴下して加えることにより、白色の懸濁液となった。この懸濁液を濾過し、水で洗浄し、風乾した。この反応により、22mgの白色の粉状物を得た。

【 0 2 9 2 】

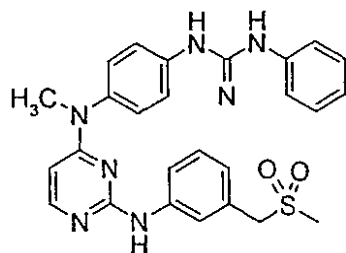
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.90(d, 2H), 9.29(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.38-7.18(m, 5H), 7.13(t, 1H), 6.94(d, 1H), 5.82(d, 1H), 4.38(s, 2H), 3.42(s, 3H), 2.91(s, 3H); MS(ES+, m/z) 519(M+H)。

【 0 2 9 3 】

実施例(52)

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニルグアニジン

【化 8 3】



【0294】

N-(4-{メチル[2-({3-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N'-フェニルチオ尿素(40mg, 0.08mmol)、無水DMF(1mL)、蒸留水(1mL)及び水酸化アンモニウム(15μL, 水中30%)の懸濁液を撹拌しながら、それに、過ヨウ素酸ナトリウム(22mg, 0.10mmol)を蒸留水(1mL)に溶解させた溶液を滴下して加えた。得られた反応物を80℃に1時間加熱した。反応物を室温まで冷却した。水酸化ナトリウム(2mL, 1N)を添加し、反応物を30分間撹拌した。反応物を水と塩化メチレンの間に分配させ、有機フラクションを硫酸ナトリウムで脱水した。有機物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配: 最初, 60-100% 酢酸エチル/ヘキサン, 次いで, 0-15% メタノール/酢酸エチル)で精製した。所望の生成物を含んでいるフラクションを一緒にして濃縮し、凍結乾燥させた(アセトニトリル/水)。精製/凍結乾燥により、15mgのオフホワイトの固体が得られた。R_f=0.05(10% メタノール/酢酸エチル)。

10

20

【0295】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.23(s, 1H), 8.31(br.s, 1H), 8.16(br.s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.83(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.58(br.s, 1H), 7.24(m, 3H), 7.16(d, 2H), 7.03-6.74(m, 3H), 5.80(br.s, 1H), 5.22(br.s, 1H), 5.12(br.s, 1H), 4.38(s, 2H), 3.41(s, 3H), 2.92(s, 3H); MS(ES+, m/z) 502(M+H)。

【0296】

生物学的データTie2蛍光偏光キナーゼ活性アッセイ: (TIE2-FP)組換えTie2活性化の活性化:

20mMのTris-HCl(pH7.5)、12mMのMgCl₂、100mMのNaCl、20μMのパナジン酸ナトリウム、1mMのDTT及び300μMのATPの中で、室温で、組換えGST-Tie2の酵素を2時間インキュベーションすることにより、それを活性化した。次いで、この活性化混合物を、NAP-25脱塩カラム(Pharmacia Biotechカタログ番号17-0852-02)に通して、遊離ATPを除去した。この活性化した酵素を、20mMのTris-HCl(pH7.5)と100mMのNaClの中で、-80℃で、アリコートとして保存した。

30

【0297】

アッセイ条件:

最終的なアッセイ条件は、50mMのHEPES(pH7.5)、5%のDMSO(化合物をスクリーニングする場合)、200μMのATP、5mMのMgCl₂、1mMのDTT、50μMのパナジン酸ナトリウム、1nMの活性化した酵素及び200μMのペプチドであった。化合物のIC₅₀は、亜飽和状態のATP(200μM)下で、活性化したTie2とペプチド基質(RFWKYEFWR-OH; MW 1873 Da, TFA塩)の濃度を変えて測定した。Panvera抗ホスホチロシン抗体(Cat#P2840)及びPTK Green Tracer(Cat#P2842)を用いて、リン酸化ペプチドを検出した。偏光は、TECAN Polarionで、室温にて、138秒サイクルで30分間測定した。次いで、標準的な計算方法を用いて、%偏光からIC₅₀を求めた。結果は下に示してある。

40

【0298】

VEGF-R2酵素アッセイ(VEGF-E)

VEGF酵素アッセイでは、LANCIE法(Wallac)と、GSTによりタグ付けされたヒトTIE2の細胞内ドメインのパキユロウイルス発現組換え構築物であるGST-VEGFR2を使用した。この方法

50

を用いて、ATPから、ビオチン化された合成ペプチド(ビオチン-アミノヘキシル-EEEEYFELVAKKKK-NH₂)中のチロシン残基への γ -リン酸の転移を触媒することについての精製した酵素の能力を測定した。このペプチドのリン酸化は、以下の手順を用いて検出した。GST-VEGFR2を、100mMのHEPESバッファ中の75 μ MのATP、5mMのMgCl₂、0.1mMのDTT、0.1mg/mLのBSA及び試験化合物(DMSO中の10mM原液から希釈して所望の濃度としたもの)と一緒に、室温で40～60分間インキュベーションした。この反応は、EDTA(最終濃度50mM)を添加することにより停止させた。次いで、ストレプトアビジン結合APC(アロフィコシアニン, Molecular Probe)及びユウロピウム標識抗リン酸化チロシン抗体(Wallac)を、それぞれ、15nMと1nMの最終濃度で添加した。APCシグナルは、ARVO多重標識カウンター(Wallac Berthold, Japan)を用いて測定した。活性の阻害パーセントは、ブランク対照ウェルに対して計算した。活性の50%を阻害する被検化合物の濃度(IC₅₀)は、非線形回帰(Levernberg-Marquardt)及び式： $y = V_{max}(1 - x / (K + x)) + Y_2$ [式中、「K」はIC₅₀に等しい]を用いて内挿した。IC₅₀値を、pIC₅₀値(即ち、モル濃度での $-\log IC_{50}$)に変換した。結果は、下記表1に示してある。

10

【0299】

VEGF駆動細胞増殖アッセイ：BrdU取り込みアッセイ(VEGF-C)

加湿された5%CO₂と95%空気のインキュベーター内において、37℃で、I型コラーゲンでコーティングされている100mmペトリ皿の中にあるEGM-MV培地(Clonetics, CC3125)中で、ヒト臍帯内皮細胞(HUVEC, Clonetics, CC2519)を継代した。(インピトロで7回以上継代したHUVECは廃棄し、アッセイを行わなかった)。細胞を、トリプシン/EDTAを用いて採取し、血球計算器を用いてカウントし、そして、I型コラーゲンでコーティングされている96ウェルプレート(Becton Dickinson, 354407)内の、5%FBS(Hyclone, A1115-L)及びゲンタマイシン(50 μ g/mLで、Gibco BRL)を含有するM199培地(Gibco BRL, 12340-030)に、5000細胞/ウェルで播種した。37℃で一晩インキュベーションした後、培地を、0.6%のDMSO及びゲンタマイシンと一緒に種々の濃度の化合物を含有する100 μ LのM199無血清培地で置き換えた。化合物は、100%DMSO中に調製した10mMの原液からの無血清M199培地に希釈した。37℃で30分間インキュベーションした後、細胞に、ゲンタマイシンと0.2%の培養グレードウシ血清アルブミン(BSA, Sigma A 1993)と20ng/mLのVEGF(R&D systems, 293-VE)又は0.6ng/mLの塩基性FGF(R&D systems, 233-FB)とを含有する100 μ Lの無血清M199培地を供給し、37℃でさらに24時間培養した。細胞に、プロモデオキシウリジン(無血清M199中の10 μ MのBrdU)を37℃でさらに24時間適用した。増殖性HUVEC中へのBrdUの取り込みは、BrdU Cell Proliferation ELISA(Roche Molecular Biochemicals, 1647229)を用いて、製造業者のプロトコルに従って分析した。450nmにおける光学濃度は、多重標識カウンター(ARVO SX, Wallac)を用いて測定した。細胞増殖の阻害パーセントはブランク対照ウェルに対して計算した。細胞増殖の50%を阻害する被検化合物の濃度(IC₅₀)は、非線形回帰(Levernberg-Marquardt)及び式： $y = V_{max}(1 - x / (K + x)) + Y_2$ [式中、「K」はIC₅₀に等しい]を用いて内挿した。IC₅₀値を、pIC₅₀値(即ち、モル濃度での $-\log IC_{50}$)に変換した。結果は、下記表1に示してある。

20

30

【表 2】

表1

実施例番号	TIE2-FP	VEGF-E	VEGF-C
1	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++
6	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++
11	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++
14	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++
16	++	+++	+++
17	+++	+++	+++
18	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++
20	+++	+++	+++
21	+++	+++	+++

+ = pIC₅₀ of 5.0 - 6.0; ++ = pIC₅₀ of 6.0 - 7.0; +++ = pIC₅₀ of > 7.0;

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/US 03/03816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D239/48 A61K31/505 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 39101 A (ASTRAZENECA) 6 July 2000 (2000-07-06) claims	1,23-25
A	WO 00 12485 A (ZENECA) 9 March 2000 (2000-03-09) claims	1,23-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 June 2003		23/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l application No.
PCT/US 03/03816
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 26,27,31 to 51 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/03816

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0039101 A	06-07-2000	AU 1874300 A	31-07-2000
		BR 9916590 A	23-10-2001
		CA 2352896 A1	06-07-2000
		CN 1335838 T	13-02-2002
		EP 1140860 A1	10-10-2001
		WO 0039101 A1	06-07-2000
		JP 2002533446 T	08-10-2002
		NO 20013038 A	22-08-2001
WO 0012485 A	09-03-2000	AU 5438299 A	21-03-2000
		EP 1107957 A1	20-06-2001
		WO 0012485 A1	09-03-2000
		JP 2002523497 T	30-07-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(72)発明者 チェウン, ムイ
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
ー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ネイロア, クリステン, エリザベス
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
ー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 サモンド, ダグラス, マックコード
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
ー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ヴェアル, ジェイムス, マーヴィン
アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州 リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
ー ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA33 ZA36 ZA39 ZA45 ZA89 ZB11 ZB26 ZC20
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC50 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA33
ZA36 ZA39 ZA45 ZA89 ZB11 ZB26 ZC20