

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 10 月 25 日 (2007.10.25)

【公表番号】特表 2007-506746 (P2007-506746A)

【公表日】平成 19 年 3 月 22 日 (2007.3.22)

【年通号数】公開・登録公報 2007-011

【出願番号】特願 2006-528086 (P2006-528086)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 239/49 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/505 (2006.01)**

**C 0 7 D 403/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/506 (2006.01)**

**C 0 7 D 401/04 (2006.01)**

**C 0 7 D 409/04 (2006.01)**

**C 0 7 D 405/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 239/49 C S P

A 6 1 K 31/505

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 409/04

C 0 7 D 405/04

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 9 月 5 日 (2007.9.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

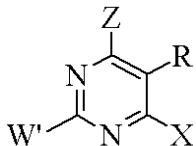
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) :

【化 1】

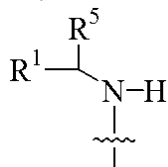


(II)

[ 式中、

Z は、

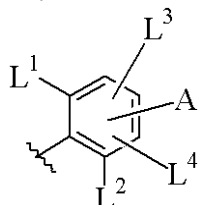
## 【化 2】



および  $C_6 - C_8$  シクロアルキルから選択され；

R は、

## 【化 3】



の部分であり；

X は Cl または Br であり；

$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  および  $L^4$  は、それぞれ独立して、H、F、Cl または Br であり；

A は H、F、Cl、Br、または  $Y(CH_2)_nQ$  であり；

Y は O、S、または  $-NR^2$  であり；

n は、2、3、または 4 の整数であり；

Q は、OH または  $-NR^3R^4$  であり；

$R^1$  は H または  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^2$  は H または  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、H または  $C_1 - C_3$  アルキルであるか；または

$R^3$  および  $R^4$  は、所望によりそれぞれが結合している窒素原子と一緒にした場合、 $R^7$  で置換されていてもよい、環原子 4 ~ 6 個の複素環を形成し；

$R^5$  は、 $CF_3$  または  $C_2F_5$  であり；

W' は、 $-NHR^6$ 、 $-N(CN)R^6$ 、炭素原子 6 ~ 12 個のアリール（ここで、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$  ジアルキルアミノ、ホルミル、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $C_1 - C_3$  アルカノイル、 $C_1 - C_3$  アルキルチオ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、フリル、およびシクロプロピル基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい）；または S、O および N から選択されるヘテロ原子 1 ~ 4 個を有し、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$  ジアルキルアミノ、ホルミル、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $C_1 - C_3$  アルカノイル、 $C_1 - C_3$  アルキルチオ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、フリル、およびシクロプロピル基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、環原子 5 ~ 10 個のヘテロアリールであり；

$R^6$  は  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^7$  は  $C_1 - C_3$  アルキルである ]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、癌性腫瘍細胞の増殖または関連疾患の治療または阻害のための医薬組成物。

## 【請求項 2】

チューブリン含有系を請求項 1 記載の式 (II) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量と接触させることを含むチューブリン含有系における微小管重合を促進する方法において用いるための、請求項 1 記載の式 (II) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 3】

チューブリン含有系を請求項 1 記載の式 (I I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量と接触させることを含むチューブリン含有系において微小管を安定化させる方法において用いるための、請求項 1 記載の式 (I I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の式 (I I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、多剤耐性 (MDR) を発現するかまたは MDR のために耐性である腫瘍の治療または予防のための医薬組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 記載の式 (I I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、少なくとも 1 種の化学治療剤に対して耐性である腫瘍の増殖の治療もしくは阻害または該腫瘍の根絶のための医薬組成物。

## 【請求項 6】

X が C 1 である請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

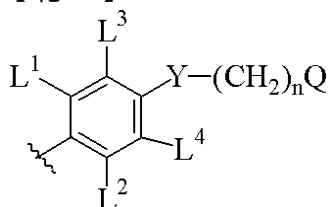
## 【請求項 7】

W' が N - メチルアミノ、N - メチルシアナミド、1 - ピラゾリル、2 - ピラジニル、2 - ピリジル、2 - ピリミジニル、または 3 - イソキノリニルである、請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

R が

## 【化 4】



であるかまたはその医薬上許容される塩である請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

n が 3 である請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

Y が O である、請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

Q が -NR³R⁴ である、請求項 1 ~ 10 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

R³ がメチルであり、R⁴ が H またはメチルである、請求項 11 記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

A が F である、請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 14】

L¹ が F であり、L² が H または F である、請求項 1 ~ 13 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

L³ および L⁴ が H である、請求項 1 ~ 14 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

R¹ が H またはメチルである、請求項 1 ~ 15 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

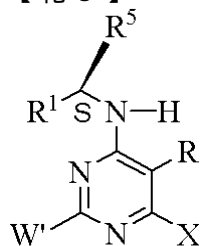
## 【請求項 17】

R⁵ が CF₃ である、請求項 1 ~ 16 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

式 I I が式 I I a :

【化 5】



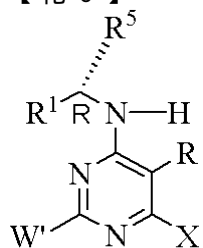
(IIa)

により表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 17 いずれか 1 項記載の 医薬組成物。

【請求項 19】

式 I I が式 I I b :

【化 6】



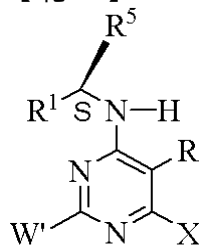
(IIb)

により表されるかまたはその医薬上許容される塩である請求項 1 ~ 17 いずれか 1 項記載の 医薬組成物。

【請求項 20】

式 I I が式 I I a :

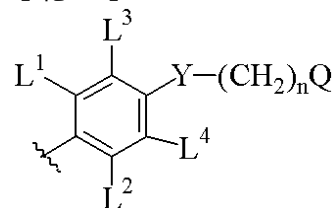
【化 7】



(IIa)

[ここで、R は

【化 8】



の部分であり；

n は 3 であり；

Y は O であり；

Q は - N R³ R⁴ であり；

R¹ は H またはメチルであり；

R⁵ は C F₃ であり；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであるか；または  
 $R^3$ および $R^4$ は、所望によりそれぞれが結合している窒素原子と一緒になった場合、 $R^7$   
 で置換されていてもよい、環原子4～6個の複素環を形成し；

$R^6$ は $C_1 - C_3$ アルキルであり；

$R^7$ は $C_1 - C_3$ アルキルであり；

$L^1$ はFであり；

$L^2$ はHまたはFであり；

$L^3$ はHであり；

$L^4$ はHであり；

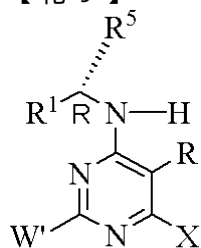
XはClまたはBrである]

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項1～5いずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項21】

式IIが式IIb：

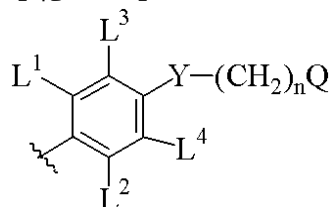
【化9】



(IIb)

[ここで、Rは

【化10】



の部分であり；

$n$ は3であり；

$Y$ はOであり；

$Q$ は $-NR^3R^4$ であり；

$R^1$ はHまたはメチルであり；

$R^5$ は $CF_3$ であり；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであるか；または  
 $R^3$ および $R^4$ は、所望によりそれぞれが結合している窒素原子と一緒になった場合、 $R^7$   
 で置換されていてもよい、環原子4～6個の複素環を形成し；

$R^6$ は $C_1 - C_3$ アルキルであり；

$R^7$ は $C_1 - C_3$ アルキルであり；

$L^1$ はFであり；

$L^2$ はHまたはFであり；

$L^3$ はHであり；

$L^4$ はHであり；

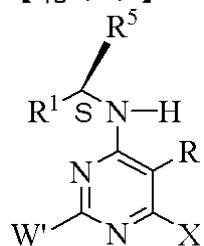
XはClまたはBrである]

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項1～5いずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項22】

式 I I が式 I I a :

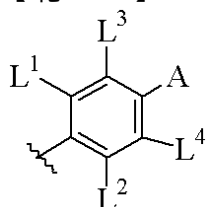
【化 1 1】



(IIa)

[ ここで、R は

【化 1 2】



の部分であり；

A は F であり；

R<sup>1</sup> は H または メチル であり；

R<sup>5</sup> は C F<sub>3</sub> であり；

R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル であり；

L<sup>1</sup> は F であり；

L<sup>2</sup> は H または F であり；

L<sup>3</sup> は H であり；

L<sup>4</sup> は H であり；

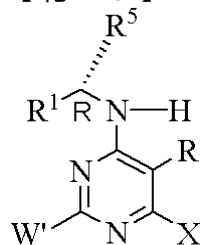
X は Cl または Br である]

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

式 I I が式 I I b :

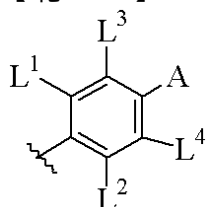
【化 1 3】



(IIb)

[ ここで、R は

【化 1 4】



の部分であり；

A は F であり ;

R<sup>1</sup> は H または メチル であり ;

R<sup>5</sup> は C F<sub>3</sub> であり ;

R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル であり ;

L<sup>1</sup> は F であり ;

L<sup>2</sup> は H または F であり ;

L<sup>3</sup> は H であり ;

L<sup>4</sup> は H であり ;

X は C l または B r である ]

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

化合物が以下のものから選択される、請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物 :

4 - クロロ - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル(メチル)シアナミド、

4 - クロロ - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル]エチルシアナミド、

6 - クロロ - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - 2, 2' - ビピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - キノリン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - イソキノリン - 1 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - イソキノリン - 3 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - チエン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (2 - フリル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

4 - クロロ - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル

ル} - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル(メチル)シア  
ナミド、

6 - クロロ - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} -  $N^2$  - メチル -  $N^4$  - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミ  
ン、

(4 - クロロ - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 6 - { [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]アミノ } ピリミジン - 2 - イ  
ル)メチルシアナミド、

4 - クロロ - 5 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル(メチル)シアナ  
ミド、

{ 4 - クロロ - 5 - { 4 - [4 - (ジメチルアミノ)ブトキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル } メチルシア  
ナミド、

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニ  
ル} - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミ  
ジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 -  
アミン、

6 - クロロ - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 2' - ビピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 5 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - ア  
ミン、

6 - クロロ - 5 - { 4 - [4 - (ジメチルアミノ)ブトキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - ア  
ミン、

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニ  
ル} - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミ  
ジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 2 - キノリン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 -  
アミン、

6 - クロロ - 5 - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニ  
ル} - 2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリ  
ミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニ  
ル} - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル  
エチル]ピリミジン - 4 - アミン、

N - { 3 - [4 - (4 - クロロ - 6 - シクロヘプチル - 2 - ピラジン - 2 - イルピリミジン  
- 5 - イル) - 3, 5 - ジフルオロフェノキシ]プロピル} - N - メチルアミン、

6 - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリ  
フルオロエチル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (1H - ピロール - 2 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) -  
5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチ  
ル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、

6 - クロロ - 2 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチ  
ル) - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、 および



2 - (5 - アジドピリジン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - アミン、  
 またはその医薬上許容される塩。

【請求項 25】

化合物が以下のものから選択される、請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物：

6 - クロロ - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、  
 6 - クロロ - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、  
 6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、  
 (4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 6 - { [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]アミノ }ピリミジン - 2 - イル)メチルシアナミド、  
 6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミン、  
 6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミン、および  
 6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミン；  
 またはその医薬上許容される塩。

【請求項 26】

化合物が以下のものから選択される、請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物：

6 - クロロ - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、  
 6 - クロロ - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、  
 6 - クロロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル] - 5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン、  
 (4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 6 - { [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]アミノ }ピリミジン - 2 - イル)メチルシアナミド、  
 6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミン、  
 6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミン、および  
 6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミン；  
 またはその医薬上許容される塩。

【請求項 27】

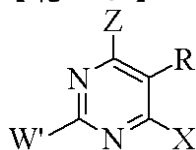
請求項 1 ~ 26 いずれか 1 項記載の式 ( I I ) で示される化合物またはその医薬上許容

される塩を医薬上許容される担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 28】

式 (I) :

【化 15】

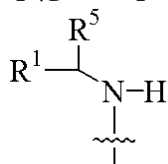


(I)

[ 式中、

Z は

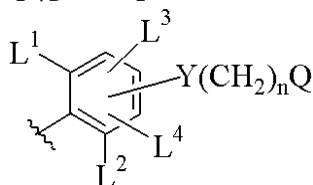
【化 16】



および C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキルから選択され；

R は

【化 17】



の部分であり；

n は、2、3、または4の整数であり；

L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、F、ClまたはBrであり；

L<sup>3</sup>およびL<sup>4</sup>はHであり；

XはClまたはBrであり；

YはO、S、または-NR<sup>2</sup>であり；

QはOHまたは-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり；

R<sup>1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>2</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであるか；または

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、所望によりそれぞれが結合している窒素原子と一緒にした場合、R<sup>7</sup>で置換されていてもよい、環原子4～6個の複素環を形成し；

R<sup>5</sup>はCF<sub>3</sub>またはC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>であり；

W'は、-NHR<sup>6</sup>、-N(CN)R<sup>6</sup>、炭素原子6～12個のアリール（ここで、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ジアルキルアミノ、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル、カルボキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、フリル、およびシクロプロピル基から独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい）；またはS、OおよびNから選択されるヘテロ原子1～4個を有し、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ジアルキルアミノ、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル、カルボキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、フリル、およびシクロプロピル基から独立して

選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、環原子 5 ~ 10 個のヘテロアリールであり；

$R^6$  は  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^7$  は  $C_1 - C_3$  アルキルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 29】

X が C1 である請求項 28 記載の化合物。

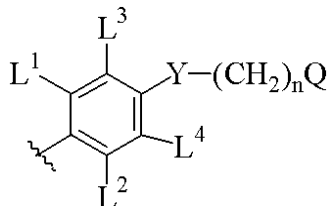
【請求項 30】

W' が N - メチルアミノ、N - メチルシアナミド、1 - ピラゾリル、2 - ピラジニル、2 - ピリジル、2 - ピリミジニル、または 3 - イソキノリニルである請求項 28 または請求項 29 記載の化合物。

【請求項 31】

R が

【化 18】



である請求項 28 ~ 30 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 32】

n が 3 である、請求項 28 ~ 31 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 33】

Y が O である、請求項 28 ~ 32 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 34】

Q が  $-NR^3R^4$  である、請求項 28 ~ 33 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 35】

$R^3$  がメチルであり、 $R^4$  が H またはメチルである、請求項 34 記載の化合物。

【請求項 36】

$L^1$  が F であり、 $L^2$  が H または F である、請求項 28 ~ 35 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 37】

$R^1$  が H またはメチルである、請求項 28 ~ 36 いずれか 1 項記載の化合物。

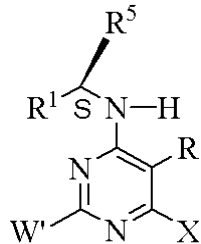
【請求項 38】

$R^5$  が  $CF_3$  である、請求項 28 ~ 37 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 39】

式 II が式 II a :

【化 19】



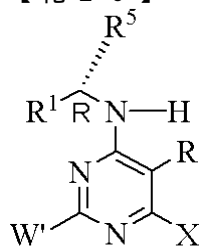
(IIa)

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 28 ~ 38 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 40】

式 I I が式 I I b :

【化 2 0】



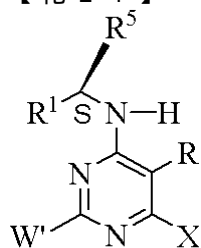
(IIb)

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 28 ~ 38 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4 1】

式 I I が式 I I a :

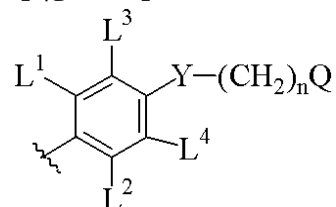
【化 2 1】



(IIa)

[ ここで、R は、

【化 2 2】



の部分であり；

n は 3 であり；

Y は O であり；

Q は - N R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> であり；

R<sup>1</sup> は H またはメチルであり；

R<sup>5</sup> は C F<sub>3</sub> であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、H または C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、所望によりそれぞれが結合している窒素原子と一緒にした場合、R<sup>7</sup> で置換されていてもよい、環原子 4 ~ 6 個の複素環を形成し；

R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであり；

R<sup>7</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであり；

L<sup>1</sup> は F であり；

L<sup>2</sup> は H または F であり；

L<sup>3</sup> は H であり；

L<sup>4</sup> は H であり；

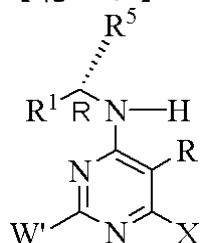
X は Cl または Br である]

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 28 記載の化合物。

【請求項 4 2】

式 I I が式 I I b :

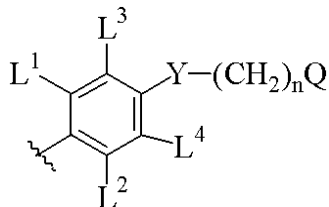
## 【化 2 3】



(IIb)

[ ここで、R は、

## 【化 2 4】



の部分であり；

n は 3 であり；

Y は O であり；

Q は  $-N R^3 R^4$  であり； $R^1$  は H またはメチルであり； $R^5$  は  $C F_3$  であり； $R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、H または  $C_1 - C_3$  アルキルであるか；または $R^3$  および  $R^4$  は、所望によりそれぞれが結合している窒素原子と一緒にした場合、 $R^7$  で置換されていてもよい、環原子 4 ~ 6 個の複素環を形成し； $R^6$  は  $C_1 - C_3$  アルキルであり； $R^7$  は  $C_1 - C_3$  アルキルであり； $L^1$  は F であり； $L^2$  は H または F であり； $L^3$  は H であり； $L^4$  は H であり；

X は Cl または Br である]

によって表されるかまたはその医薬上許容される塩である、請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 43】

4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2,6 - ジフルオロフェニル } - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル(メチル)シアナミドまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 44】

6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2,6 - ジフルオロフェニル } -  $N^2$  - メチル -  $N^4$  - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 2,4 - ジアミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 45】

(4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2,6 - ジフルオロフェニル } - 6 - { [ 2,2,2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル ] アミノ } ピリミジン - 2 - イル)メチルシアナミドまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 46】

4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 2,6 - ジフルオロフェニル } - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル(メチル)シアナミドまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 47】

{ 4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 4 - (ジメチルアミノ)プロキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル } メチルシアナミドまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 48】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロキシ]フェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 49】

6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 50】

6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 2' - ビピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 51】

6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 52】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロキシ]フェニル } - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 53】

N - { 3 - [ 4 - (4 - クロロ - 6 - シクロヘプチル - 2 - ピラジン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル] - 3, 5 - ジフルオロフェノキシ]プロピル } - N - メチルアミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 54】

6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 55】

6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 4 - (ジメチルアミノ)プロキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 56】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロキシ]フェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 57】

6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 2 - キノリン - 2 - イル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 58】

2 - (5 - アジドピリジン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピリミジン - 4 - アミン ; またはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

## 【請求項 59】

(4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 6 - { [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]アミノ } ピリミジン - 2 - イル)メチルシアナミドまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 60】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 61】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 62】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 63】

(4 - クロロ - 5 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2, 6 - ジフルオロフェニル } - 6 - { [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]アミノ } ピリミジン - 2 - イル)メチルシアナミドまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 64】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピラジン - 2 - イル - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 65】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 66】

6 - クロロ - 5 - { 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - (メチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 2 - ピリジン - 2 - イル - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ピリミジン - 4 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 28 記載の化合物。

【請求項 67】

請求項 28 ~ 66 いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、癌性腫瘍細胞の増殖または関連疾患の治療または阻害のための医薬組成物。

【請求項 68】

チューブリン含有系を請求項 28 ~ 66 いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩の有効量と接触させることによるチューブリン重合を促進する方法において用いるための、請求項 28 ~ 66 いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 69】

チューブリン含有系を請求項 28 ~ 66 いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物

またはその医薬上許容される塩の有効量と接触させることによる微小管を安定化させる方法において用いるための、請求項 28 ~ 66 いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 70】

請求項 28 ~ 66 いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む、多剤耐性 (MDR) を発現するかまたは MDR のために耐性である腫瘍の治療または予防のための医薬組成物。

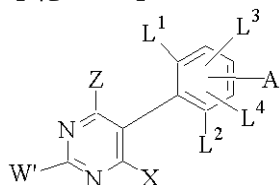
【請求項 71】

請求項 28 ~ 66 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を医薬上許容される担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 72】

請求項 28 記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法であって、式：

【化 25】



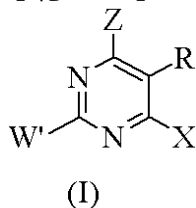
[ 式中、W、X、Z、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  および  $L^4$  は請求項 28 における定義と同じであり、A は脱離基である ]

で示される化合物を式： $HY - (CH_2)_n Q$  で示される化合物と反応させて式 (I) で示される対応する化合物を得、必要に応じて、その医薬上許容される塩として単離することを含む方法。

【請求項 73】

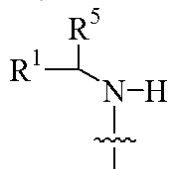
式 (I)

【化 26】



[ 式中、  
Z は、

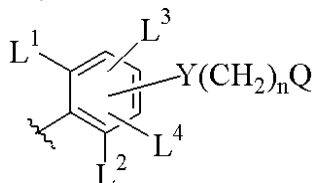
【化 27】



であり；

R は、

【化 28】



の部分であり；



$n$  は、2、3、または4の整数であり；

$L^1$  および  $L^2$  は、それぞれ独立して、H、F、Cl または Br であり；

$L^3$  および  $L^4$  は H であり；

X は Cl または Br であり；

Y は O、S、または  $-NR^2$  であり；

Q は OH または  $-NR^3R^4$  であり；

$R^1$  は H または  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^2$  は H または  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、H または  $C_1 - C_3$  アルキルであるか；または

$R^3$  および  $R^4$  は、所望によりそれぞれが結合している窒素原子と一緒にした場合、 $R^7$  で置換されていてよい、環原子 4 ~ 6 個の複素環を形成し；

$R^5$  は  $CF_3$  または  $C_2F_5$  であり；

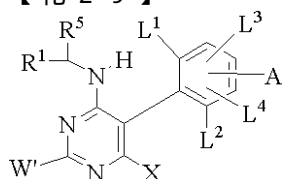
W' は、 $-NHR^6$ 、 $-N(CN)R^6$ 、炭素原子 6 ~ 12 個のアリール（ここで、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$  ジアルキルアミノ、ホルミル、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $C_1 - C_3$  アルカノイル、 $C_1 - C_3$  アルキルチオ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、フリル、およびシクロプロピル基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてよい）；または S、O および N から選択されるヘテロ原子 1 ~ 4 個を有し、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$  ジアルキルアミノ、ホルミル、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $C_1 - C_3$  アルカノイル、 $C_1 - C_3$  アルキルチオ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、フリル、およびシクロプロピル基から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてよい、環原子 5 ~ 10 個のヘテロアリールであり；

$R^6$  は  $C_1 - C_3$  アルキルであり；

$R^7$  は  $C_1 - C_3$  アルキルである ]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法であって、強塩基の存在下、所望により非プロトン性溶媒の存在下にて、式：

【化 29】



[ 式中、A は脱離基である ] で示される化合物を式： $HY - (CH_2)_n Q$  で示される化合物と反応させて式 (I) で示される化合物を得、必要に応じて、その医薬上許容される塩として単離することを含む方法。

【請求項 74】

脱離基 A が F であり、Y が O である、請求項 73 記載の方法。

【請求項 75】

強塩基がアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ水素化物から選択される、請求項 73 または 74 記載の方法。

【請求項 76】

非プロトン性溶媒がジメチルスルホキシドおよびジメチルホルムアミドから選択される、請求項 73 ~ 75 いずれか 1 項記載の方法。