

【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 07 D 239/49	(2006.01)
A 61 K 31/505	(2006.01)
C 07 D 403/04	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
C 07 D 401/04	(2006.01)
C 07 D 409/04	(2006.01)
C 07 D 405/04	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 239/49	C S P
A 61 K 31/505	
C 07 D 403/04	
A 61 K 31/506	
C 07 D 401/04	
C 07 D 409/04	
C 07 D 405/04	
A 61 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

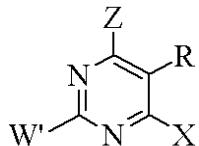
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I I) :

【化1】

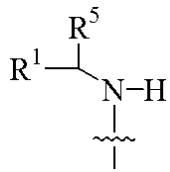


(II)

[式中、

Zは、

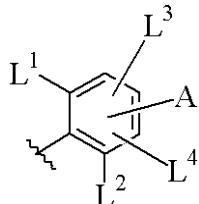
【化2】



およびC₆ - C₈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C1またはBrであり；

L¹、L²、L³およびL⁴は、それぞれ独立して、H、F、C1またはBrであり；

AはH、F、C1、Br、またはY(CH₂)_nQであり；

YはO、S、または-NR²であり；

nは、2、3、または4の整数であり；

Qは、OHまたは-NR³R⁴であり；

R¹はHまたはC₁ - C₃アルキルであり；

R²はHまたはC₁ - C₃アルキルであり；

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、HまたはC₁ - C₃アルキルであるか；または

R³およびR⁴は、所望によりそれが結合している窒素原子と一緒にになった場合、R⁷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；

R⁵は、CF₃またはC₂F₅であり；

W'は、-NHR⁶、-N(CN)R⁶、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、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃アルコキシ、アミノ、C₁ - C₃アルキルアミノ、C₁ - C₃ジアルキルアミノ、ホルミル、C₁ - C₃アルコキカルボニル、カルボキシル、C₁ - C₃アルカノイル、C₁ - C₃アルキルチオ、C₁ - C₃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、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃アルコキシ、アミノ、C₁ - C₃アルキルアミノ、C₁ - C₃ジアルキルアミノ、ホルミル、C₁ - C₃アルコキカルボニル、カルボキシル、C₁ - C₃アルカノイル、C₁ - C₃アルキルチオ、C₁ - C₃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；

R⁶はC₁ - C₃アルキルであり；

R⁷はC₁ - C₃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(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(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4】

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、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(II)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】

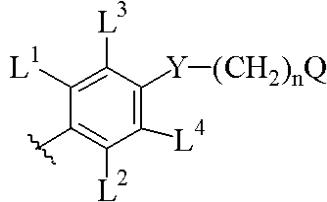
XがC1である請求項1～5いずれか1項記載の医薬組成物。

【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。

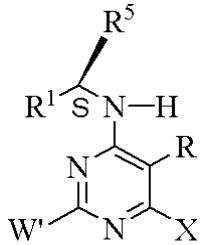
【請求項17】

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 II が式 II a :

【化 5】



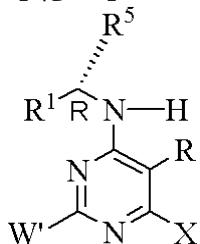
(IIa)

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 II が式 II b :

【化 6】



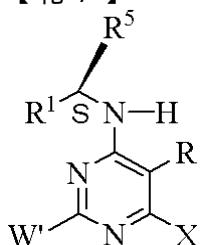
(IIb)

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 II が式 II a :

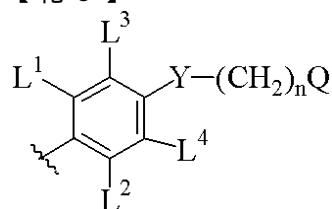
【化 7】



(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 R^3 R^4 であり；

R^1 は H またはメチルであり；

R^5 は CF3 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、所望によりそれが結合している窒素原子と一緒にになった場合、 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；

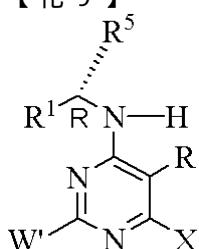
X は C_1 または B_r である]

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 1】

式 II が式 II b :

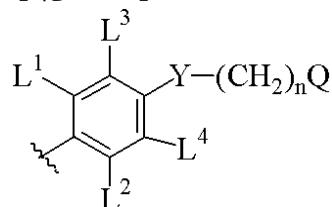
【化 9】



(IIb)

[ここで、R は

【化 1 0】



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、所望によりそれが結合している窒素原子と一緒にになった場合、 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；

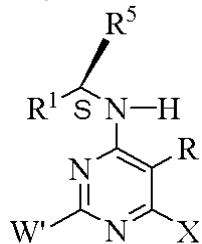
X は C_1 または B_r である]

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 2】

式 I I が式 I I a :

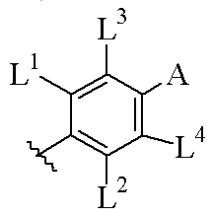
【化 1 1】



(IIa)

[ここで、Rは

【化 1 2】



の部分であり；

AはFであり；

R¹はHまたはメチルであり；

R⁵はC₁-C₃アルキルであり；

R⁶はC₁-C₃アルキルであり；

L¹はFであり；

L²はHまたはFであり；

L³はHであり；

L⁴はHであり；

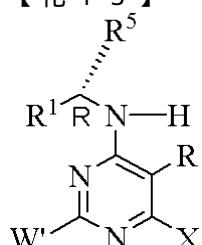
XはC₁またはB_rである]

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23】

式 I I が式 I I b :

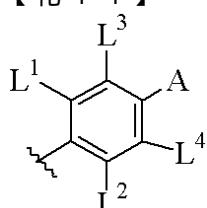
【化 1 3】



(IIb)

[ここで、Rは

【化 1 4】



の部分であり；

A は F であり；

R¹ は H またはメチルであり；

R⁵ は C₂F₃ であり；

R⁶ は C₁ - C₃ アルキルであり；

L¹ は F であり；

L² は H または F であり；

L³ は H であり；

L⁴ は H であり；

X は C₁ 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' - ピピリミジン - 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 - (1H - 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 - (1H - 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 - (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] - 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 - 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} - 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} - N² - メチル - N⁴ - (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 - ピリジン - 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 2 5】

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 2 6】

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 2 7】

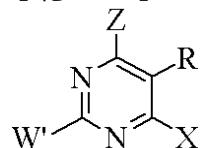
請求項 1 ~ 2 6 いずれか 1 項記載の式 (I I) で示される化合物またはその医薬上許容

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】

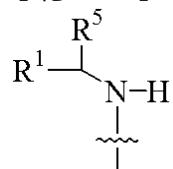


(I)

[式中、

Zは

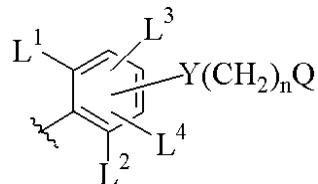
【化16】



およびC₆ - C₈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；

L¹およびL²は、それぞれ独立して、H、F、ClまたはBrであり；

L³およびL⁴はHであり；

XはClまたはBrであり；

YはO、S、または-NR²であり；

QはOHまたは-NR³R⁴であり；

R¹はHまたはC₁ - C₃アルキルであり；

R²はHまたはC₁ - C₃アルキルであり；

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、HまたはC₁ - C₃アルキルであるか；または

R³およびR⁴は、所望によりそれが結合している窒素原子と一緒にになった場合、R⁷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；

R⁵はCF₃またはC₂F₅であり；

W'は、-NHR⁶、-N(CN)R⁶、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、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃アルコキシ、アミノ、C₁ - C₃アルキルアミノ、C₁ - C₃ジアルキルアミノ、ホルミル、C₁ - C₃アルコキシカルボニル、カルボキシル、C₁ - C₃アルカノイル、C₁ - C₃アルキルチオ、C₁ - C₃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、C₁ - C₃アルキル、C₁ - C₃アルコキシ、アミノ、C₁ - C₃アルキルアミノ、C₁ - C₃ジアルキルアミノ、ホルミル、C₁ - C₃アルコキシカルボニル、カルボキシル、C₁ - C₃アルカノイル、C₁ - C₃アルキルチオ、C₁ - C₃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；

R⁶ は C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁷ は C₁ - C₃ 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。

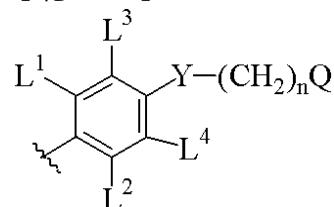
【請求項 30】

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 - N R³ R⁴ である、請求項 28 ~ 33 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 35】

R³ がメチルであり、R⁴ 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】

L¹ が F であり、L² 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】

R¹ 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。

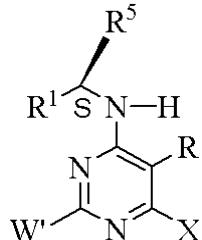
【請求項 38】

R⁵ が C₁F₃ 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】



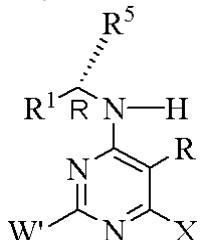
(IIa)

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 II が式 II b :

【化 2 0】



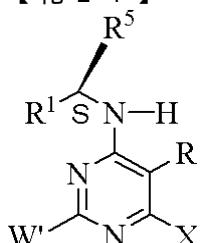
(IIb)

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 II が式 II a :

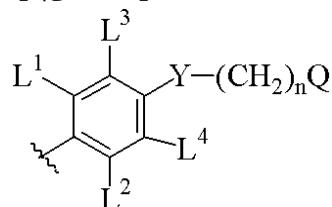
【化 2 1】



(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 -NR³R⁴ であり；

R¹ は H またはメチルであり；

R⁵ は CF₃ であり；

R³ および R⁴ は、それぞれ独立して、H または C₁ - C₃ アルキルであるか；または R³ および R⁴ 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になった場合、R⁷ 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；

R⁶ は C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁷ は C₁ - C₃ アルキルであり；

L¹ は F であり；

L² は H または F であり；

L³ は H であり；

L⁴ は H であり；

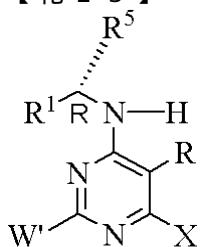
X は Cl または Br である]

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 II が式 II b :

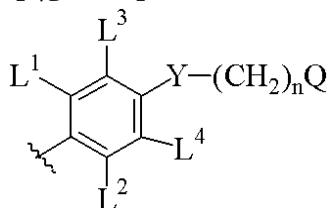
【化23】



(IIb)

[ここで、 R は、

【化24】



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 C_2F_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、所望によりそれが結合している窒素原子と一緒にになった場合、 R^7 で置換されてもよい、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C1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)シアニ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}-N²-メチル-N⁴-(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)メチルシアニ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)シアニ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 4 7】

{ 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 } メチルシアナミドまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 4 8】

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 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 4 9】

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 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 0】

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 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 1】

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 - (1 H - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 2】

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 - [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 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 3】

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 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 4】

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 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 5】

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 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 6】

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 - [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 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 7】

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 - アミンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 8】

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である請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 5 9】

(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 - {[(1S) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 0】

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 - {[(1S) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 1】

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 - {[(1S) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 2】

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 - {[(1S) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 3】

(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 - {[(1R) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 4】

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 - {[(1R) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 5】

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 - {[(1R) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 6】

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 - {[(1R) - 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 2 8 記載の化合物。

【請求項 6 7】

請求項 2 8 ~ 6 6 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 6 8】

チューブリン含有系を請求項 2 8 ~ 6 6 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 2 8 ~ 6 6 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 6 9】

チューブリン含有系を請求項 2 8 ~ 6 6 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。

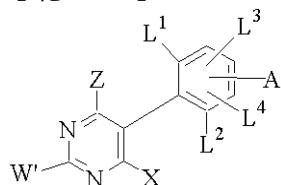
【請求項71】

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】



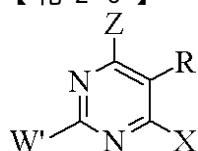
[式中、W、X、Z、L¹、L²、L³およびL⁴は請求項28における定義と同じであり、Aは脱離基である]

で示される化合物を式：HY-(CH₂)_nQ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】

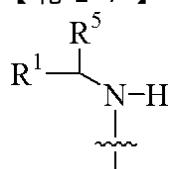


(I)

[式中、

Zは、

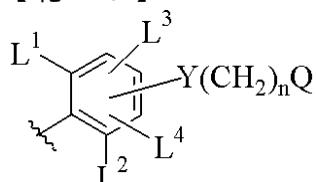
【化27】



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；

L¹およびL²は、それぞれ独立して、H、F、ClまたはBrであり；

L³およびL⁴はHであり；

XはClまたはBrであり；

YはO、S、または-NR²であり；

QはOHまたは-NR³R⁴であり；

R¹はHまたはC₁-C₃アルキルであり；

R²はHまたはC₁-C₃アルキルであり；

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、HまたはC₁-C₃アルキルであるか；またはR³およびR⁴は、所望によりそれが結合している窒素原子と一緒にになった場合、R⁷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；

R⁵はCF₃またはC₂F₅であり；

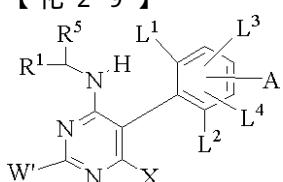
W'は、-NHR⁶、-N(CN)R⁶、炭素原子6~12個のアリール（ここで、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシ、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₃ジアルキルアミノ、ホルミル、C₁-C₃アルコキシカルボニル、カルボキシル、C₁-C₃アルカノイル、C₁-C₃アルキルチオ、C₁-C₃アルキルアミド、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、フリル、およびシクロプロピル基から独立して選択される1~3個の基で置換されていてもよい）；またはS、OおよびNから選択されるヘテロ原子1~4個を有し、ハロゲン、アジド、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシ、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₃ジアルキルアミノ、ホルミル、C₁-C₃アルコキシカルボニル、カルボキシル、C₁-C₃アルカノイル、C₁-C₃アルキルチオ、C₁-C₃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；

R⁶はC₁-C₃アルキルであり；

R⁷はC₁-C₃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-(CH₂)_nQ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。