

(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2007-517006

(P2007-517006A)

(43) 公表日 平成19年6月28日(2007.6.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 239/48 (2006.01)	CO7D 239/48 C S P	4 C O 6 3
CO7D 417/12 (2006.01)	CO7D 417/12	4 C O 8 6
CO7D 413/12 (2006.01)	CO7D 413/12	
CO7D 401/12 (2006.01)	CO7D 401/12	
CO7D 405/12 (2006.01)	CO7D 405/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-546305 (P2006-546305)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成16年12月20日 (2004.12.20)		アストラゼネカ アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月23日 (2006.8.23)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/005332		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02005/060969	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成17年7月7日 (2005.7.7)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0330001.9	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成15年12月24日 (2003.12.24)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	0416850.6		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成16年7月29日 (2004.7.29)	(74) 代理人	100080137
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 T I E 2 (T E K) 活性のあるピリミジン

(57) 【要約】

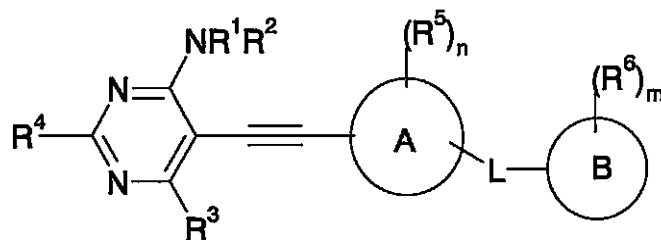
本発明は、式 (I) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、L、n、及びmは、本明細書に定義される通りである] の化合物、又はその塩に関する。本発明はまた、前記化合物の医薬組成物、前記化合物の医薬品としての使用、そして温血動物における抗血管新生効果の産生における使用に関する。本発明はまた、前記化合物の製造の方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

〔式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル $(\text{CH}_2)_u-$ (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル $(\text{CH}_2)_x-$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環を表し；

ここで該 (1-6 C) アルキル、該 (1-6 C) アルカノイル、及び該 (3-6 C) シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル又は $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(\text{O})(1-6 \text{ C})$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、

ここで該 (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、及び (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ基と、該モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル及び／又は $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(\text{O})(1-6 \text{ C})$ アルキル基中の (1-6 C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_z\text{Y}$ (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される) の 1 以上により独立

10

20

30

40

50

して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該アルキル及び該アルコキシ基は：フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル又はジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ (1-6 C) アルキルアミノ、飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ (1-6 C) アルキルアミノ、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

10

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表し；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

20

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ、又は (1-6 C) アルキルより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ又は 1 以上のフルオロにより置換されていてもよく；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^aR^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^aR^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に (3-6 C) シクロアルキルを表し；

30

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環、又は N、O 及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である 8、9 又は 10 員の二環式基を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル (ここで p は、0、1 又は 2 である)、 $-N(R^a)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^a は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は

40

R^6 は、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

ここで該 (3-7 C) シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環は、(1-6 C) アルキルより選択される 1 以上の基により独立して置換されていてもよく；そして

50

mは、0、1、2又は3であり；

そしてBが(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の8、9又は10員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい]の化合物とその塩。

【請求項2】

請求項1に記載の式I [式中：

R^6 は、ハロ、シアノ、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6C)$ アルキル(ここで R^c は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；又は

R^6 は、(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシより選択され、ここで該(1-6C)アルキル及び該(1-6C)アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよい]の化合物とその塩。 10

【請求項3】

請求項1に記載の式I [式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6C)アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u-$ (ここでuは、0、1、2、3、4、5又は6である)、(1-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシカルボニル、又は(3-6C)シクロアルキル $(CH_2)_x-$ (ここでxは、0、1、2、3、4、5又は6である)より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N又はOより選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環を表し； 20

ここで該アルキル及び該シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4C)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環の1以上により独立して置換されていてもよく； 30

そしてここで該フェニルは、ハロ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノより選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここで該(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシは、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノにより置換されていてもよく；

R^3 は、水素、(1-6C)アルキル、又は(1-6C)アルコキシより選択され、ここで該アルキル及び該アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4C)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環の1以上により独立して置換されていてもよく； 40

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表し；

R^4 は、水素、(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシより選択され；

Aは、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ又は (1-6 C) アルキル [前記 (1-6 C) アルコキシ及び (1-6 C) アルキルはシアノ又は 1 以上のフルオロにより置換されていてもよい] より選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に (3-6 C) シクロアルキルを表し；

10

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^a)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^a は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は R^6 は、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該アルキル及び該アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；そして

20

m は、0、1、2 又は 3 であり；

そして m が少なくとも 2 であるとき、環 B 中の隣接炭素原子上の 2 つの置換基は、一緒にメチレンジオキシ基を表してもよい] の化合物とその塩。

【請求項 4】

A が、フェニル、ピリジル、チアゾリル、チアジアゾリル、又はピリミジニルより選択される、請求項 1、2、及び 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

B が、フェニル、2, 3-ジヒドロインデニル、ピペリジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキシソリル、又はテトラヒドロピラニルより選択される、請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

L が、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-N(R^8)C(O)CH_2-$ (ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表す) より選択される、請求項 1~5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 と R^2 がともに水素であるか、又は R^1 が水素又は (1-6 C) アルキルであり、 R^2 が (1-6 C) アルキルである [ここで (1-6 C) アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ (1-6 C) アルキルアミノ、カルバモイル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、 $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、アリール (特に、フェニル)、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環により置換されていてもよく；

40

ここで該 (1-6 C) アルコキシ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、及び $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル基は、ヒドロキシにより置換されていてもよく；そして

ここでアリール環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環は、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、又は $-C(O)CH_2Y$ (ここで Y は、ヒドロキシ又はジ (1-6 C) アルキルアミノより選択される) によ

50

り置換されていてもよい」、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 と R^4 がともに水素である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^6 が、ハロ、シアノ、オキソ、(3～7 C) シクロアルキル、飽和の 3～7 員複素環式環((1～4 C) アルキルにより置換されていてもよい)、 $-N(R^c)C(O)(1～6 C)$ アルキル(ここで R^c は、水素又は(1～6 C) アルキル(特に(1～4 C) アルキル)である)、(1～6 C) アルキル(ハロにより置換されていてもよい)、又は(1～6 C) アルコキシより独立して選択されて、m が、1 又は 2 より選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

実施例 1～51 のいずれか 1 つ以上である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される希釈剤又は担体とともに含む医薬組成物。

【請求項 12】

医薬品として使用の、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における Tie2 受容体チロシンキナーゼ阻害剤として使用の医薬品の製造における使用。

20

【請求項 14】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における抗血管新生効果の産生に使用の医薬品の製造における使用。

【請求項 15】

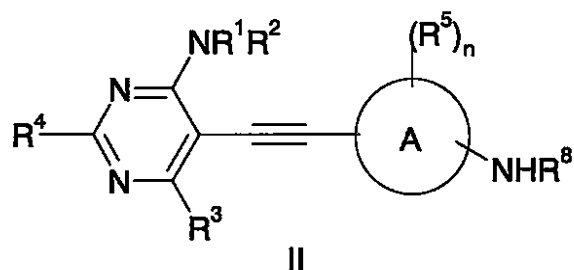
請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、L、環 A 及び環 B、n 及び m は、他に特定しなければ、請求項 1 に定義される通りである)を製造する方法であ

30

って：

(a) L が $-N(R^8)C(O)N(H)-$ である式 I の化合物について、式 II：

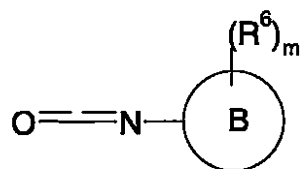
【化 2】



40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、n、及び A は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する] の化合物の、式 IV：

【化 3】

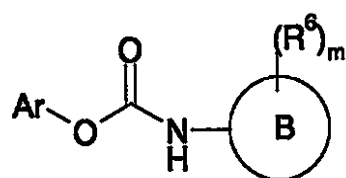


IV

〔式中、 R^6 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のイソシアネートとの反応；又は 10

(b) L が $-N(R^8)C(O)N(H)-$ である式 I の化合物について、上記に定義される式 I I の化合物の、式 I I I：

【化 4】



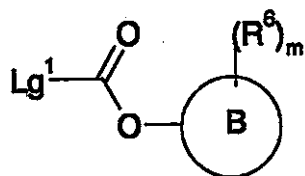
III

20

〔式中、 Ar は、好適なアリール基、例えばフェニルであり、 R^6 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のカルバミン酸アリールとの反応；又は

(c) L が $N(R^8)C(O)-O-$ である式 I の化合物について、上記に定義される式 I I の化合物の、式 X I：

【化 5】



XI

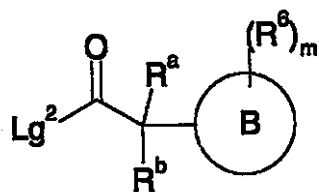
30

〔式中、 Lg^1 は、好適な置換可能基、例えばハロゲノ（フルオロ、クロロ、又はブロモのような）であり、 R^6 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物との反応；又は

(d) L が $N(R^8)C(O)C(R^a R^b)$ である式 I の化合物について、上記に定義される式 I I の化合物の、式 I X：

40

【化 6】



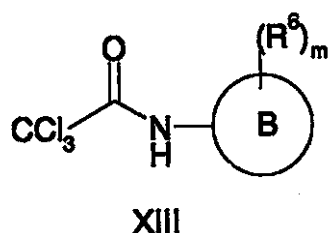
IX

〔式中、 Lg^2 は、好適な置換可能基、例えばヒドロキシ、ハロゲノ（フルオロ、クロロ 50

、又はプロモのような)、 $R^x - C(O) - O -$ 、又は $R^x - O -$ （ここで R^x は、好適なアルキル又はアリール基である）であり、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]の化合物との反応；又は

(e) L が $-N(R^8)C(O)N(H)-$ である式Iの化合物について、上記に定義される式I Iの化合物の、式X I I I：

【化7】

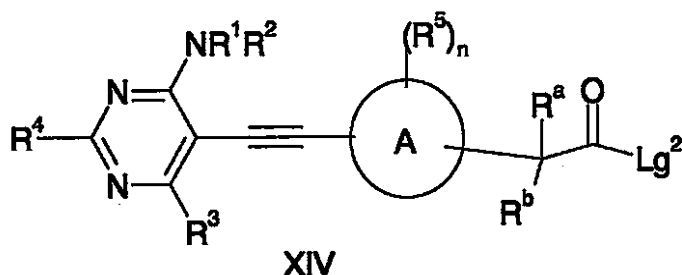


10

[式中、 R^6 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]のトリクロロアセチルアミンとの反応；又は

(f) L が $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ である式Iの化合物について、式X I V：

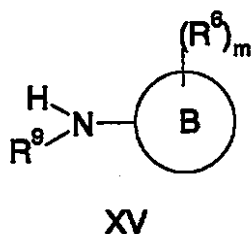
【化8】



20

[式中、 Lg^2 は、上記に記載のような好適な置換可能基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 n 、及び A は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]の化合物の、式X V：

【化9】



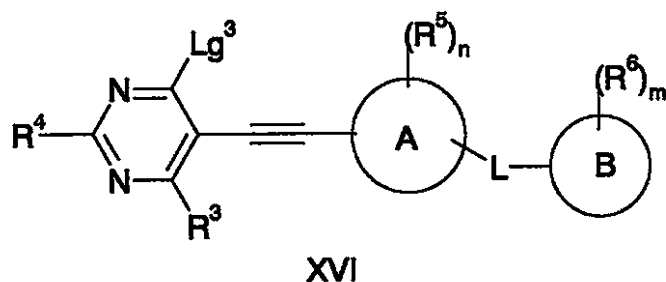
30

[式中、 R^6 、 R^9 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]のアミンとの反応；又は

(g) 式X V I：

40

【化 1 0】

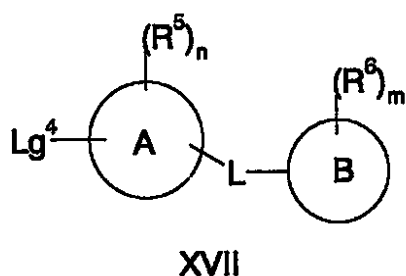


10

〔式中、 Lg^3 は、好適な置換可能基、例えばハロゲン（フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードのような）、メチルスルホニル、メチルチオ、又はアリールオキシ（フェノキシのような）であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 、 m 、 A 、 B 、及び L は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物の、式： HNR^1R^2 （ここで R^1 と R^2 は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する）のアミンとの反応；又は

（h）式XVII：

【化 1 1】

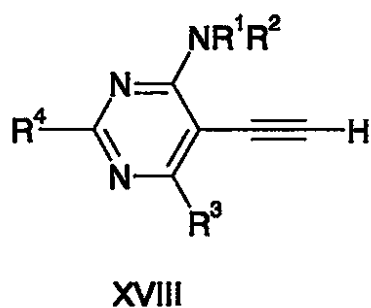


20

〔式中、 Lg^4 は、好適な置換可能基、例えばハロゲン（クロロ、ブロモ、又はヨードのような）又はスルホニルオキシ基（トリフルオロメチルスルホニルオキシのような）であり、 R^5 、 R^6 、 n 、 m 、 A 、 B 、及び L は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物の、式XVIII：

30

【化 1 2】

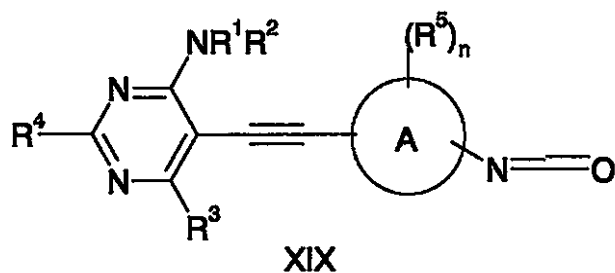


40

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のアルキンとの反応；又は

（i） L が $-N(H)C(O)N(R^9)-$ である式Iの化合物について、式XIX：

【化 1 3】

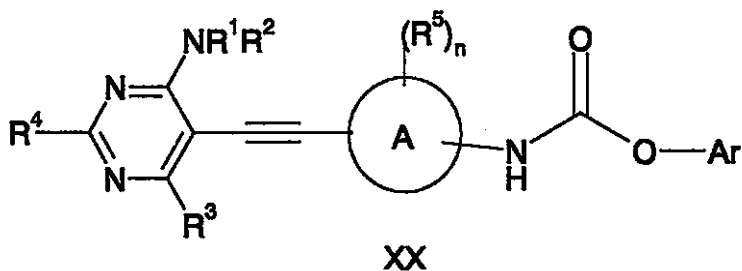


10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、及び A は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]のイソシアネートの、上記に定義される式XVのアミンとの反応；又は

(j) L が $-N(H)C(O)N(R^9)-$ である式Iの化合物について、式XX：

【化 1 4】



20

[式中、 Ar は、好適なアリール基、例えばフェニルであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、及び A は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]の化合物の、上記に定義される式XVのアミンとの反応、そしてその後必要ならば：

i) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へ変換すること；

ii) どの保護基も外すこと；

iii) 塩を生成すること；

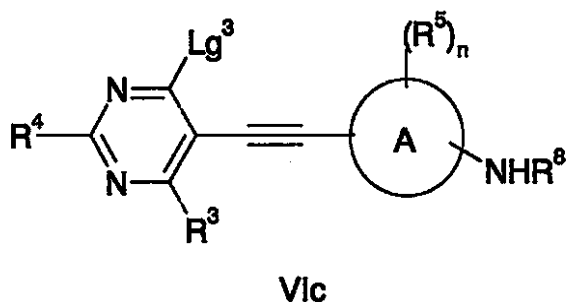
30

を含んでなる、前記方法。

【請求項 1 6】

請求項15に定義される、式II、XIV、XVI、XIX、及びXXより選択される化合物、又は式Vlc：

【化 1 5】



40

[式中、 Lg^3 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び n は、請求項15に定義される通りである]の化合物、又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、抗血管新生活性を保有して、それ故に動物又はヒトの体内で血管新生と関連

50

した疾患状態の治療の方法に有用である化合物、又はその医薬的に許容される塩に関する。本発明はまた、該化合物の製造の方法、該化合物を有効成分として含有する医薬組成物、及びヒトのような温血動物における抗血管新生効果の産生に使用の医薬品の製造における、該化合物の使用の方法に関する。

【0002】

Tie 2 受容体チロシンキナーゼ (TEKとしても知られる) は、内皮細胞と造血細胞において専ら発現されて、血管の形成及び維持に不可欠である (Jones, N. et al. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2001: 2, 257-67)。

【0003】

血管新生は、既存の脈環構造からの新たな血管の産生として定義される基本プロセスである。それは、ほとんどすべての臓器の形成及び生理学的機能に必要とされる、生命維持に不可欠であるが複雑な生物学的プロセスである。通常、それは天然において一過性であり、内皮細胞による血管出芽、分岐、及び細管形成が関与する多段階プロセス (内皮細胞 (EC) の活性化、血管の脱安定化、破壊酵素の合成及び放出、EC遊走、EC増殖、EC組織化及び分化、及び血管成熟化のようなプロセスが関与する) において、血管新生因子と血管新生抑制因子の局所バランスにより制御されている。

10

【0004】

正常な血管新生は、多様なプロセスにおいて重要な役割を担い、厳密な制御下にある。成体では、生理学的な血管新生は、創傷治癒と、雌の生殖機能と胚の発生のいくつかの構成要因に主に限定される。望まれないか又は病理学的な血管新生では、血管新生因子と血管新生抑制因子の間の局所バランスが破綻して、不適切な、及び/又は構造的に異常な血管形成をもたらす。病理学的な血管新生は、糖尿病性網膜症、乾癬、癌、慢性関節リウマチ、アテローム、カポシ肉腫、及び血管腫が含まれる疾患状態と関連づけられてきた (Fan et al, 1995, *Trends Pharmacology. Science* 16: 57-66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27-31)。癌では、原発性及び続発性の腫瘍が $1 \sim 2 \text{ mm}^3$ を超えて増殖するのに血管新生が必要とされる (Folkman, J. *New England Journal of Medicine* 1995; 33, 1757-1763)。

20

【0005】

進行が異常な血管新生に依存する癌のような疾患では、このプロセスを遮断することが疾患進行の予防をもたらす場合がある (Folkman, J. 1995, *Nature Medicine*. 1: 27-31)。血管新生の調節において重要な必須の役割を担うと考えられている多くの因子が科学文献に記載されている。血管新生因子の2つの主要なクラスは、血管内皮増殖因子 (VEGF) とアンジオポエチンである。これらのポリペプチド成分は、それらのそれぞれの受容体 (専ら内皮細胞特異的である膜貫通チロシンキナーゼ) と相互作用して、リガンド仲介性のシグナル伝達を介して細胞応答を引き起こす。VEGFとアンジオポエチンは、正常な血管新生と病理学的な血管新生の両方の間の血管新生プロセスの様々な側面を、それらのそれぞれの受容体を介したシグナル伝達により調節するように協同すると推察されてきた。

30

【0006】

受容体チロシンキナーゼ (RTK) は、細胞の形質膜を通した生化学シグナルの伝達に重要である。これらの膜貫通分子は、特徴的に、形質膜中のセグメントを介して細胞内チロシンキナーゼドメインへ連結した細胞外リガンド結合ドメインからなる。リガンドの受容体への結合は、受容体に関連したチロシンキナーゼ活性の刺激をもたらす、それが受容体と他の細胞内分子の両方のチロシン残基のリン酸化をもたらす。チロシンリン酸化におけるこれらの変化は、多様な細胞応答をもたらすシグナル伝達カスケードを始動させる。今日まで、アミノ酸配列相同性により定義される、少なくとも19種の別個のRTKサブファミリーが同定されている。これらのサブファミリーの1つは、現在、fms様チロシンキナーゼ受容体、Flt又はFlt1、キナーゼ挿入ドメイン含有受容体、KDR (Flk-1とも呼ばれる)、及び別のfms様チロシンキナーゼ受容体、Flt4からなる。これらの関連したRTKのうち2つ、FltとKDRは、VEGFへ高いアフィニティ

40

50

ーで結合することが示された (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586)。異種の細胞において発現されるこれらの受容体への V E G F の結合は、細胞タンパク質のチロシンリン酸化状態とカルシウム流動における変化と関連づけられている。

【0007】

最近、血管の脱安定化及び成熟化を調節する、専ら内皮細胞特異的な受容体の第二のファミリーが同定された。この T i e 受容体とそのリガンド、アンジオポエチンは、正常な血管新生と病理学的な血管新生の両方の間、V E G F と緊密に共同する。膜貫通受容体の T i e 1 及び T i e 2 は、血管完全性の維持に関与して、血管新生の伸長と血管再構築に関与する内皮細胞特異的なチロシンキナーゼ受容体のファミリーを構成する。構造的に、T i e 1 と T i e 2 は、いくつかの特徴を共有する (例えば、これら受容体の両方の細胞内ドメインは、キナーゼ挿入領域により中断されるチロシンキナーゼドメインをそれぞれ含有する) ので、別個の R T K サブファミリーを構成する。T i e 1 及び T i e 2 受容体の間のアミノ酸レベルでの全体的な配列同一性は 44% であるが、それらの細胞内ドメインは、76% の相同性を示す。T i e 1 遺伝子の標的指向された破壊は、広汎な出血と微小血管完全性の不足を特徴とする致命的な表現型をもたらす (Puri, M. et al. 1995 EMB J 14: 5884-5891)。T i e 2 の不足したトランスジェニックマウスは、血管の出芽及び再構築における欠陥を表示し、胚の脈管構造における重篤な欠陥により引き起こされる妊娠中期 (E 9.5 - 10.5) の致命的な表現型を表示する (Sato, T. et al. 1995 Nature 370: 70-74)。

【0008】

今日まで、T i e 1 のリガンドは同定されていないし、そのシグナル伝達能力に関してほとんど知られていない。しかしながら、T i e 1 は、T i e 2 受容体とのヘテロ二量体化、従って潜在的に、自己リン酸化する T i e 2 の能力を変調させることにより T i e 2 シグナル伝達に影響を及ぼすと考えられていて (Marron, M. et al. 2000 Journal of Biological Chemistry: 275, 39741-39746)、最近のキメラ T i e 1 受容体の研究は、T i e 1 が P I 3 キナーゼ/A k t シグナル伝達経路を介してアポトーシスを阻害する可能性があることを示した (Kontos, C.D., et al., 2002 Molecular and Cellular Biology: 22, 1704-1713)。対照的に、T i e 2 では、アンジオポエチンを指定するいくつかのリガンドが同定されていて、その中ではアンジオポエチン 1 (A n g 1) が最もよく特性決定されている。A n g 1 の結合は、T i e 2 受容体の自己リン酸化によるチロシンリン酸化と、引き続き、そのシグナル伝達経路のシグナル伝達による活性化を誘導する。A n g 2 は、内皮細胞においてこれらの効果に拮抗すると報告されている (Maisonpierre, P. et al. 1997 Science: 277, 55-60)。T i e 2 とそのリガンドのノックアウト及びトランスジェニック操作は、新たな脈管構造の正確な発達には、T i e 2 シグナル伝達の厳密な空間及び時間的な制御が不可欠であることを示唆する。また、上記受容体との会合に対するそれらの活性 (作動的/拮抗的) を修飾する潜在可能性を有する、アンジオポエチンリガンド間のヘテロ二量体化の可能性だけでなく、少なくとも 2 つの別のリガンド (A n g 3 及び A n g 3) についての報告もある。T i e 2 受容体の A n g 1 による活性化は、アポトーシスを阻害し (Papapetropoulos, A., et al., 2000 Journal of Biological Chemistry: 275 9102-9105)、血管内皮細胞において出芽を促進して (Witzenbicher, B., et al., 1998 Journal of Biological Chemistry: 273, 18514-18521)、in vivo では血管新生の間の血管成熟化を促進して、血管透過性と成体の微小血管からの必然的な漏出を抑制する (Thurston, G. et al., 2000 Nature Medicine: 6, 460-463)。このように、活性化された T i e 2 受容体は、新血管の分岐、出芽、及び生長と、血管完全性を維持するのに重要な辺縁内皮支持細胞の動員及び相互作用に関与すると報告されて、全体的には、微小血管安定性を促進することに一致しているようである。T i e 2 活性化の非存在、又は T i e 2 自己リン酸化の阻害は、血管構造及びマトリックス/細胞接触の損失をもたらす可能性があり (Thurston, G., Cell Tissue Res (2003), 314: 61-69)、次いで、特に生存又は増殖の刺激の非存在下では、内皮細胞死の引き金になり得る。T i e 2

キナーゼ活性による上記の報告された効果に基づいて、T i e 2 キナーゼを阻害することは、抗血管新生効果を提供するので、病理学的な血管新生と関連した疾患状態の治療に適用を有する可能性がある。T i e 2 発現は、多様な腫瘍の新血管新生においてアップレギュレートされていることが示され（例えば、Peters, K.G. et al, British Journal of Cancer 1998; 77,51-56）、T i e 2 キナーゼ活性を阻害することが抗血管新生活性をもたらすことを示唆する。この仮説を支持した、可溶性T i e 2 受容体（細胞外ドメイン）を用いた試験（Pengnian, L. et al., 1997, Journal of Clinical Investigation 1997: 100, 2072-2078 及び Pengnian, L. et al., 1998, Proceedings of the National Academy of Sciences 1998: 95, 8829-8834）は、in vivo 腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性を示した。さらに、これらの実験はまた、T i e 2 シグナル伝達経路を正常な健常個体において破壊しても、上記の試験では有害な毒性が観察されなかったので、十分忍容できる可能性があることを示している。 10

【0009】

ヒト原発性乳癌の試料とヒト及びマウスの乳癌細胞系についての試験（Stratmann, A., et al., 2001, International Journal of Cancer: 91,273-282）は、腫瘍血管新生のT i e 2 依存性の経路がK D R 依存性の経路とともに存在する可能性があり、事実、独立的にも（Siemeister G., et al., 1999 Cancer Research: 59, 3185-3191）、並びに、互いと協奏的にも（例えば、V E G F A と A n g 1 は、共同して血管新生を誘導して、漏れのない成熟した血管を産生すると報告されている；Thurston, G, et al., 1999 Science: 286, 2511-2514）機能する可能性があることを示している。このような混合した血管新生プロセスが単一の腫瘍の内部に存在することは十分にあり得る。 20

【0010】

T i e 2 はまた、静脈奇形（V M）と呼ばれる血管異常においてある役割を担うことが示されている（Mulliken, J.B. & Young, A.E. 1998, Vascular Birthmarks: W. B. Saunders, Philadelphia）。そのような欠陥は、遺伝性であるか、又は散発的に起こり得る。V M は、通常、皮膚や粘膜に見出されるが、どの臓器にも罹患し得る。典型的には、病巣は、内皮細胞により裏打ちされた無数の拡張血管チャンネルより構成される、海綿状の青～紫の血管塊として現れる。この疾患の遺伝型の中で最も一般的な欠陥は、T i e 2 コード配列におけるT i e 2 キナーゼ突然変異のC 2 5 4 5 Tであるらしく（Calvert, J.T., et al., 1999 Human Molecular genetics: 8, 1279-1289）、これは、キナーゼドメインにおいてR 8 4 9 W アミノ酸置換をもたらす。このT i e 2 突然変異体の解析は、それがリガンドの非存在下でも構成的に活性化されていることを示す（Vikkula, M., et al., 1996 Cell: 87, 1181-1190）。 30

【0011】

T i e 2 発現のアップレギュレーションは、ヒト関節炎の関節の血管滑液パンス内でも見出され、このことは不適切な新血管新生の役割と一致している。

このような例は、T i e 2 リン酸化と後続のシグナル伝達の阻害が、不適切な新血管新生の障害や他の出現を治療するのに有用であるというさらなる示唆を提供する。今日まで、当該技術分野において、T i e 2 の阻害剤はごく少ししか知られていない。例えば、国際特許出願番号：W O 0 4 / 0 1 3 1 4 1 は、一群の縮合ピリジン及びピリミジンを記載して、国際特許出願番号：W O 0 4 / 0 5 8 7 7 6 は、一群のピリジン及びピリミジン化合物を記載する。従って、T i e 2 シグナル伝達経路を阻害する／変調させることの十分な治療ポテンシャルを利用し得る、さらなるT i e 2 阻害剤を同定するニーズがある。 40

【0012】

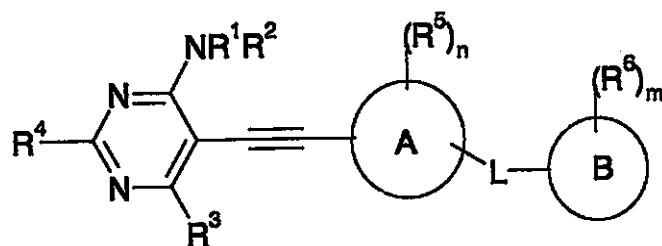
我々は、ある種の化合物がT i e 2 受容体チロシンキナーゼへの阻害活性を保有して、それ故に、病理学的な血管新生と関連した、癌、関節リウマチのような疾患状態と、活発な血管新生が望まれない他の疾患の治療に有用であることを見出した。

【0013】

本発明の第一の側面によれば、式 I :

【0014】

【化 1】



式 I

10

【0015】

〔式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6C) アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u-$ (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6C) アルカノイル、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシカルボニル、(3-6C) シクロアルキル $(CH_2)_x-$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環を表し；

20

ここで該 (1-6C) アルキル、該 (1-6C) アルカノイル、及び該 (3-6C) シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ、ジ[(1-6C) アルキル]アミノ、カルバモイル、モノ(1-6C) アルキルカルバモイル、ジ[(1-6C) アルキル]カルバモイル又は $-N(R^d)C(O)(1-6C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、

ここで該 (1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ、及び (1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ基と、該モノ(1-6C) アルキルアミノ、ジ[(1-6C) アルキル]アミノ、モノ(1-6C) アルキルカルバモイル、ジ[(1-6C) アルキル]カルバモイル及び／又は $-N(R^d)C(O)(1-6C)$ アルキル基の (1-6C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

30

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ、又はジ[(1-6C) アルキル]アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6C) アルキル及び (1-6C) アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ又はジ[(1-6C) アルキル]アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

40

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下：(1-4C) アルキル、(1-4C) アルコキシ、(1-4C) アルコキシ(1-4C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ又はジ[(1-6C) アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は $-C(O)(CH_2)_zY$ (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、 Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ、ジ[(1-6C) アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される) の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1C) アルカノイル基であるとき、該 (1C) ア

50

ルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル又は(1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルコキシ基は：フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ、ジ(1-6 C) アルキルアミノ、カルバモイル、モノ(1-6 C) アルキルカルバモイル又はジ[(1-6 C) アルキル]カルバモイル、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ又はジ[(1-6 C) アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環の1以上により独立して置換されていてもよく；

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表し；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル又は(1-6 C) アルコキシより選択され；

Aは、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ、又は(1-6 C) アルキルより選択され、ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルコキシ基は、シアノ又は1以上のフルオロにより置換されていてもよく；

nは、0、1、2又は3であり；

Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^aR^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^aR^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は(1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に(3-6 C) シクロアルキルを表し；

Bは、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環、又はN、O及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である8、9又は10員の二環式基を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル(ここでpは、0、1又は2である)、 $-N(R^a)C(O)(1-6 C)$ アルキル(ここで R^a は、水素又は(1-6 C) アルキルである)より選択される；又は

R^6 は、(1-6 C) アルキル又は(1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該(1-6 C) アルキル、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル及び該(1-6 C) アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ、ジ[(1-6 C) アルキル]アミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく；

ここで該(3-7 C) シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環は、(1-6 C) アルキルより選択される1以上の基により独立して置換されていてもよく；そして

mは、0、1、2又は3であり；

そしてBが(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式

環、又は飽和又は部分飽和の 8、9 又は 10 員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1 又は 2 のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい] の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩が提供される。

【0016】

本発明の第二の側面によれば、式 I [式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル (CH_2)_u - (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、又は (3-6 C) シクロアルキル (CH_2)_x - (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である) より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環を表し；

ここで該アルキル及び該シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

そしてここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシは、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノにより置換されていてもよく；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該アルキル及び該アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表し；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ又は (1-6 C) アルキル [前記 (1-6 C) アルコキシ及び (1-6 C) アルキルはシアノ又は 1 以上のフルオロにより置換されていてもよい] より選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^aR^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^aR^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に (3-6 C) シクロアルキルを表し；

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチア

ゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6C)$ アルキル（ここで R^c は、水素又は $(1-6C)$ アルキルである）より選択される；又は R^6 は、 $(1-6C)$ アルキル又は $(1-6C)$ アルコキシより選択され、ここで該アルキル及び該アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、 $(1-6C)$ アルコキシ、アミノ、モノ $(1-6C)$ アルキルアミノ、ジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環より選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

10

m は、0、1、2 又は 3 であり；

そして m が少なくとも 2 であるとき、環 B 中の隣接炭素原子上の 2 つの置換基は、一緒にメチレンジオキシ基を表してもよい] の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩が提供される。

【0017】

本発明の第三の側面によれば、式 I：[式中：

R^1 と R^2 は、水素、 $(1-6C)$ アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u-$ （ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である）、 $(1-6C)$ アルカノイル、 $(1-6C)$ アルキル、 $(1-6C)$ アルコキシカルボニル、 $(3-6C)$ シクロアルキル $(CH_2)_x-$ （ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である）、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環を表し；

20

ここで該 $(1-6C)$ アルキル、該 $(1-6C)$ アルカノイル、及び該 $(3-6C)$ シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、 $(1-6C)$ アルキル、 $(1-6C)$ アルコキシ、 $(1-6C)$ アルコキシ $(1-6C)$ アルコキシ、 $(1-6C)$ アルコキシ $(1-6C)$ アルコキシ $(1-6C)$ アルコキシ、アミノ、モノ $(1-6C)$ アルキルアミノ、ジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ $(1-6C)$ アルキルカルバモイル、ジ $[(1-6C)$ アルキル] カルバモイル、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^d)C(O)(1-6C)$ アルキル（ここで R^d は、水素又は $(1-6C)$ アルキルである）、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 $(1-6C)$ アルコキシ、 $(1-6C)$ アルコキシ $(1-6C)$ アルコキシ、及び $(1-6C)$ アルコキシ $(1-6C)$ アルコキシ $(1-6C)$ アルコキシと、該モノ $(1-6C)$ アルキルアミノ、ジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノ、モノ $(1-6C)$ アルキルカルバモイル、ジ $[(1-6C)$ アルキル] カルバモイル及び／又はアルカノイルアミノ基の $(1-6C)$ アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

30

ここで該フェニルは、ハロ、 $(1-6C)$ アルキル、 $(1-6C)$ アルコキシ、アミノ、モノ $(1-6C)$ アルキルアミノ又はジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 $(1-6C)$ アルキル及び $(1-6C)$ アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ $(1-6C)$ アルキルアミノ又はジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

40

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下： $(1-4C)$ アルキル、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(1-4C)$ アルコキシ $(1-4C)$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ $(1-6C)$ アルキルアミノ又はジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は $-C(O)(CH_2)_zY$ （ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、 Y は、水素、ヒドロキシ、 $(1-4C)$ アルコキシ、アミノ、モノ $(1-6C)$ アルキルアミノ、ジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環より選択される）の 1 以上により独立

50

して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル又はジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表し；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ、又は (1-6 C) アルキルより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ又は 1 以上のフルオロにより置換されていてもよく；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^aR^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^aR^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に (3-6 C) シクロアルキルを表し；

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環、又は N、O 及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である 8、9 又は 10 員の二環式基を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^c は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は

R^6 は、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

m は、0、1、2 又は 3 であり；

そして B が (3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の 8、9 又は 10 員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1 又は 2 のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい] の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩が提供される。

10

20

30

40

50

【0018】

本発明の別の側面によれば、式 I [式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル (CH_2)_u - (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル (CH_2)_x - (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアル環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環を表し；

ここで該 (1-6 C) アルキル、該 (1-6 C) アルカノイル、及び該 (3-6 C) シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、又はアルカノイルアミノ基：-N (R^d) C(O) (1-6 C) アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアル環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、及び (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシと、該モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル及び／又はアルカノイルアミノ基の (1-6 C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリアル環も、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は -C(O) (CH_2)_z Y (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される) の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル又はジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアル環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリアル環は、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

Aは、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、(1-6C)アルコキシ、又は(1-6C)アルキルより選択され、ここで該(1-6C)アルキル及び該(1-6C)アルコキシ基は、シアノ又は1以上のフルオロにより置換されていてもよく；

nは、0、1、2又は3であり；

Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に(3-6C)シクロアルキルを表し；

Bは、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環、又はN、O及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である8、9又は10員の二環式基を表し；

R^6 は、2つの以下の群の1つより選択され：

(i) R^6 は、ハロ、シアノ、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6C)$ アルキル(ここで R^c は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；又は

R^6 は、(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシより選択され、ここで該(1-6C)アルキル及び該(1-6C)アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく；又は

(ii) R^6 は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6C)$ アルキル(ここで R^c は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；又は

R^6 は、(1-6C)アルキル、 $-S(O)_p-(1-6C)$ アルキル(ここでpは、0、1又は2である)、又は(1-6C)アルコキシより選択され、ここで該(1-6C)アルキル、 $-S(O)_p-(1-6C)$ アルキル、及び該(1-6C)アルコキシ基は：シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく；そしてここで該(3-7C)シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環は、(1-6C)アルキルより選択される1以上の基により独立して置換されていてもよい；

mは、0、1、2又は3であり；

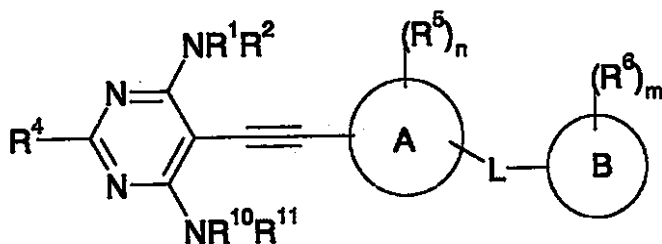
そしてBが(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の8、9又は10員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい]の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩が提供される。

【0019】

式 I の化合物の特別な態様は、式 I a :

【0020】

【化2】



式 I a

10

【0021】

[式中:]

R^1 と R^2 は、水素、(1-6C)アルキルスルホニル、フェニル (CH_2)_u- (ここでuは、0、1、2、3、4、5又は6である)、(1-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコシカルボニル、(3-6C)シクロアルキル (CH_2)_x- (ここでxは、0、1、2、3、4、5又は6である)、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N又はOより選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環を表し;

20

ここで該(1-6C)アルキル、該(1-6C)アルカノイル、及び該(3-6C)シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルコキシ(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルコキシ(1-6C)アルコキシ(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、カルバモイル、モノ(1-6C)アルキルカルバモイル、ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル又はアルカノイルアミノ基: $-N(R^d)C(O)(1-6C)アルキル$ (ここで R^d は、水素又は(1-6C)アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく、

30

ここで該(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルコキシ(1-6C)アルコキシ、及び(1-6C)アルコキシ(1-6C)アルコキシ(1-6C)アルコキシ基と、該モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、モノ(1-6C)アルキルカルバモイル、ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル及び/又はアルカノイルアミノ基の(1-6C)アルキル基は、1以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく;

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノより独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここで該(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノより独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく;

40

そしてここで R^1 及び/又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下: (1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は $-C(O)(CH_2)_zY$ (ここでzは、0、1、2又は3であり、Yは、水素、ヒドロキシ、(1-4C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環より選択される)の1以上により独立して置換されていてもよく;

50

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ、又は (1-6 C) アルキルより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ又は 1 以上のフルオロにより置換されていてもよく； 10

n は、0、1、2 又は 3 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に (3-6 C) シクロアルキルを表し；

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環、又は N、O 及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である 8、9 又は 10 員の二環式基を表し； 20

R^6 は、2つの以下の群の 1つより選択され：

(i) R^6 は、ハロ、シアノ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^c は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は

R^6 は、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；又は 30

(ii) R^6 は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^c は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は

R^6 は、(1-6 C) アルキル、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル (ここで p は、0、1 又は 2 である)、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、 40

ここで該 (1-6 C) アルキル、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル、及び該 (1-6 C) アルコキシ基は：シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ (1-6 C) アルキルアミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；そしてここで該 (3-7 C) シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環は、(1-6 C) アルキルより選択される 1 以上の基により独立して置換されていてもよく；

m は、0、1、2 又は 3 であり；

そして B が (3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の 8、9 又は 10 員二環式基であるとき、該環及び二環式基は 50

、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい；そして

R^{10} と R^{11} は、水素又は(1-6C)アルキルより独立して選択される]の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0022】

式Iの化合物の別の特定の態様は、式Ia：[式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6C)アルキルスルホニル、フェニル(CH_2)_u-(ここでuは、0、1、2、3、4、5又は6である)、(1-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシカルボニル、又は(3-6C)シクロアルキル(CH_2)_x-(ここでxは、0、1、2、3、4、5又は6である)より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N又はOより選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環を表し；

ここで該アルキル及び該シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4C)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環の1以上により独立して置換されていてもよく；

そしてここで該フェニルは、ハロ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノより選択される1以上の基により置換されていてもよく、ここで該(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシは、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノにより置換されていてもよく；

R^4 は、水素、(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシより選択され；

Aは、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シアノ、ハロ、(1-6C)アルコキシ又は(1-6C)アルキル[前記(1-6C)アルコキシ及び(1-6C)アルキルはシアノ又は1以上のフルオロにより置換されていてもよい]より選択され；

nは、0、1、2又は3であり；

Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に(3-6C)シクロアルキルを表し；

Bは、(3-7C)シクロアルキル環、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6C)$ アルキル(ここで R^c は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；又は R^6 は、(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシより選択され、ここで該アルキル及び該アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環より選

択される 1 以上の基により置換されていてもよく；そして

m は、0、1、2 又は 3 であり；

そして m が少なくとも 2 であるとき、環 B 中の隣接炭素原子上の 2 つの置換基は、一緒にメチレンジオキシ基を表してもよく；そして

R^{10} と R^{11} は、水素又は (1-6 C) アルキルより独立して選択される] の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0023】

別の特定の態様は、式 I a：[式中：

R^1 と R^2 は、水素又は (1-6 C) アルキルより独立して選択され；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、ハロ、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-CH_2C(O)N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)C(O)CH_2-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^c は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は R^6 は、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該アルキル及び該アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；そして

m は、0、1、2 又は 3 であり；

そして m が少なくとも 2 であるとき、環 B 中の隣接炭素原子上の 2 つの置換基は、一緒にメチレンジオキシ基を表してもよく；そして

R^{10} と R^{11} は、水素又は (1-6 C) アルキルより独立して選択される] の化合物の群とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0024】

別の特定の態様は、式 I a：[式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択され；

ここで該 (1-6 C) アルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

ここで該 (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、及び (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシと、該モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル及び／又はアルカノイルアミノ基の (1-6 C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は $-C(O)(CH_2)_z Y$ (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、 Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環より選択される) の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シクロプロピル、ハロ、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-CH_2C(O)N(R^8)-$ 、 $-N(R^9)C(O)CH_2-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し；

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環、又は N、O 及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である 8、9 又は 10 員の二環式基を表し；

R^6 は、ハロ、シアノ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又はアルカノイルアミノ基： $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^c は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は R^6 は、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；そして

m は、0、1、2 又は 3 であり；

そして B が (3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の 8、9 又は 10 員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1 又は 2 のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい；そして

R^{10} と R^{11} は、水素又は (1-6 C) アルキルより独立して選択される] の化合物の群とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0025】

本明細書において、一般用語「アルキル」には、プロピル、イソプロピル、及び *tert* 50

トープチルのような直鎖と分岐鎖の両方のアルキル基が含まれる。しかしながら、「プロピル」のような個別アルキル基への言及は直鎖バージョンだけに特定され、「イソプロピル」のような個別の分岐鎖アルキル基への言及は、分岐鎖バージョンだけに特定される。同様の慣例が他の一般用語へ適用され、例えば、(1-6C)アルコキシには、メトキシ、エトキシ、及びイソプロポキシが含まれ、(1-6C)アルキルアミノには、メチルアミノ、イソプロピルアミノ、及びエチルアミノが含まれ、そしてジ[(1-6C)アルキル]アミノには、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、及びN-メチル-N-イソプロピルアミノが含まれる。一般用語、アリールは、フェニル又はナフチル、特にフェニルを意味する。

【0026】

上記に定義される式Iの化合物のあるものは、1以上の不斉炭素により光学活性型又はラセミ型で存在する場合がある限りにおいて、本発明には、その定義において、上記の活性を保有するあらゆるそのような光学活性型又はラセミ型が含まれると理解されたい。光学活性型の合成は、当該技術分野でよく知られた有機化学の標準技術により、例えば、光学的に活性な出発材料からの合成によるか又はラセミ型の分割により行うことができる。同様に、上記の活性は、以下に言及する標準実験技術を使用して、評価することができる。

10

【0027】

上記に言及した一般基に適した意義には、以下に説明するものが含まれる。好適な5若しくは6員ヘテロアリール環には、例えば、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、1, 3, 5-トリアジニル、又はピラジニルが含まれる。特別な5若しくは6員ヘテロアリール環には、イミダゾリル、ピリジル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、及びイソチアゾリルが含まれる。

20

【0028】

好適な飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環には、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾリル、1, 3-チアゾリジニル、1, 3-オキサゾリジニル、オキセパニル、ピロリニル、ピロリジニル、モルホリニル、チアモルホリニル(ペルヒドロ-1, 4-チアジニル)、(8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル)、(7-オキサ-3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル)、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロオキサゼピニル、テトラヒドロ-1, 4-チアジニル、1-オキソテトラヒドロチエニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロ-1, 4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、又はテトラヒドロピリミジニル、好ましくは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロ-4H-1, 4-チアジニル、ピペリジニル、又はピペラジニル、より好ましくは、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピロリジン-3-イル、モルホリノ、1, 1-ジオキソテトラヒドロ-4H-1, 4-チアジン-4-イル、ピペリジノ、ピペリジン-4-イル、又はピペラジン-1-イルが含まれる。1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を有する、そのような基に適した意義は、例えば、2-オキソピロリジニル、2-チオキソピロリジニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-チオキソイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2, 5-ジオキソイミダゾリジニル、又は2, 6-ジオキソピペリジニルである。飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環は、1以上の(1-6C)アルキル基及び/又は1以上のヒドロキシにより置換されていてもよい。

30

40

【0029】

好適な8、9又は10員の二環式基には、チエノ[2, 3-b]フラニル、イミダゾロ[2, 1-b]チアゾリル、ジヒドロシクロペンタチアゾリル、テトラヒドロシクロペン

50

タ [c] ピラゾリル、フロ [3, 2-b] フラニル、ピロロピロール、チエノピラゾリル、チエノ [2, 3-b] チオフェニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8-ナフチリジニル、プテリジニル、クロマニル、イソクロマニル、インデニル、ナフタレニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル、デカリン、及びノルボルナンが含まれる。特別な8、9又は10員の二環式基には、チエノ [2, 3-b] フラニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8-ナフチリジニル、プテリジニル、クロマニル、イソクロマニル、インデニル、ナフタレニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、及び1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルが含まれる。

【0030】

二環式基は、上記に定義されるような1以上の基： R^6 により置換されていてもよい。

基：Aは、特に、アリアル基中又は5若しくは6員ヘテロアリアル環中の炭素原子を介してエチニル基へ付くことができる。基：Bは、特に、炭素原子を介して基：Lへ付くことができる。

【0031】

本明細書の置換基、例えば、「R」基 ($R^1 \sim R^{11}$) のいずれにも、又は、A、B又はL基内の様々な基に適した意義には：

ハロについて：フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨード；

(1-6C) アルキルについて：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びtert-ブチル；

(1-6C) アルコキシについて：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、及びブトキシ；

(1-6C) アルキルスルホニルについて：メチルスルホニル及びエチルスルホニル；

(1-6C) アルキルアミノについて：メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、及びブチルアミノ；

ジ [(1-6C) アルキル] アミノについて：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、及びジイソプロピルアミノ；

(1-6C) アルコキシカルボニルについて：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、及びtert-ブトキシカルボニル；

(2-6C) アルカノイルについて：アセチル及びプロピオニル；

(1-6C) アルカノイルアミノについて：アセトアミド及びプロピオンアミド；

アミノ- (1-6C) アルキルについて：アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、及び3-アミノプロピル；

(1-6C) アルキルアミノ- (1-6C) アルキルについて：メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、1-メチルアミノエチル、2-メチルアミノエチル、2-エチルアミノエチル、及び3-エチルアミノプロピル；

ジ [(1-6C) アルキル] アミノ- (1-6C) アルキルについて：ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、1-ジメチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル、及び3-ジメチルアミノプロピル；

ハロゲノ- (1-6C) アルキルについて：クロロメチル、2-クロロエチル、1-クロロエチル、及び3-クロロプロピル；

ヒドロキシ- (1-6C) アルキルについて：ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、及び3-ヒドロキシプロピル；

(1-6C) アルコキシ- (1-6C) アルキルについて：メトキシメチル、エトキシ

メチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、及び3-メトキシプロピル；

シアノ（1-6 C）アルキルについて：シアノメチル、2-シアノエチル、1-シアノエチル、及び3-シアノプロピル；

（3-7 C）シクロアルキルについて：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチル；

（1-6 C）アルコキシ（1-6 C）アルコキシについて：メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、メトキシブトキシ、メトキシヘキソキシ、エトキシエトキシ、エトキシプロポキシ、エトキシブトキシ、プロポキシプロポキシ、及びプロポキシブトキシ；

（1-6 C）アルコキシ（1-6 C）アルコキシ（1-6 C）アルコキシについて：メトキシメトキシメトキシ、メトキシエトキシエトキシ、メトキシプロポキシメトキシ、メトキシブトキシエトキシ、メトキシヘキソキシメトキシ、エトキシエトキシエトキシ、エトキシプロポキシエトキシ、エトキシブトキシメトキシ、プロポキシプロポキシメトキシ、及びプロポキシブトキシメトキシ；

モノ（1-6 C）アルキルカルバモイルについて：N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、及びN-プロピルカルバモイル；及び

ジ〔（1-6 C）アルキル〕カルバモイルについて：N，N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、及びN，N-ジエチルカルバモイルが含まれる。

【0032】

本明細書において、（1-4 C）アルキル基への言及がなされるとき、そのような基は、4までの炭素原子を含有するアルキル基を意味すると理解されたい。当業者は、そのような基の代表例が、4までの炭素原子を含有する（1-4 C）アルキルの下で上記に収載される、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、及びtert-ブチルのようなものであることを理解されよう。同様に、（1-3 C）アルキル基への言及は、3までの炭素原子を含有する、メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルのようなアルキル基を意味する。同様の慣例が、上記に収載される（1-4 C）アルコキシ、（2-4 C）アルケニル、（2-4 C）アルキニル、及び（2-4 C）アルカノイルのような他の基へ適用される。

【0033】

式Iのある化合物は、非溶媒和型だけでなく、例えば、水和型のような溶媒和型で存在する場合があると理解されたい。本発明には、Tie 2 受容体チロシンキナーゼに対する阻害効果を示すすべてのそのような溶媒和型が含まれると理解されたい。

【0034】

式Iのある化合物が多形を示す場合があること、そして本発明には、Tie 2 受容体チロシンキナーゼに対する阻害効果を示すすべてのそのような型が含まれることも理解されたい。

【0035】

本発明がTie 2 受容体チロシンキナーゼに対する阻害効果を示す式Iの化合物のすべての互変異性型に関することも理解されたい。

本発明の化合物の医薬的に許容される塩が好ましいが、本発明の化合物の他の医薬的に許容されない塩も、例えば、本発明の化合物の医薬的に許容される塩の製造に有用であり得る。

【0036】

式Iの化合物の好適な医薬的に許容される塩は、例えば、式Iの化合物の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、又はマレイン酸のような無機酸又は有機酸との酸付加塩；又は、例えば、十分酸性である式Iの化合物の塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩のようなアルカリ又はアルカリ土類金属塩、又はアンモニウム塩、又はメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、又はトリス（2-ヒドロキシエチル）アミンのような有機塩基との塩である。

10

20

30

40

50

【0037】

本発明のさらなる側面としてまた提供されるのは、本明細書の上記又は下記に定義されるような本発明の化合物のプロドラッグである。本発明の化合物は、ヒト又は動物の体内で分解されて式 (I) の化合物をもたらすプロドラッグの形態で投与してよい。プロドラッグの例には、式 (I) の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルが含まれる。

【0038】

様々な形態のプロドラッグが当該技術分野で知られている。そのようなプロドラッグ誘導体の例については：

a) 「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」H. Bundgaard 監修 (エルセヴィエ、1985)、及び「酵素学の方法 (Methods in Enzymology)」42巻、309-396頁、K. Widder, et al. (アカデミック・プレス、1985)；

b) 「医薬品設計及び開発教程 (A Textbook of Drug Design and Development)」Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard 監修、第5章「プロドラッグの設計及び応用 (Design and Application of Prodrugs)」H. Bundgaard 著、113-191頁 (1991)；

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)；

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)；及び

e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984) を参照のこと。

【0039】

ヒドロキシ基を含有する式 (I) の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルは、例えば、ヒト又は動物の体内で加水分解されて、元の酸又はアルコールを産生する医薬的に許容されるエステルである。カルボキシに適した医薬的に許容されるエステルには、 C_{1-6} アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 C_{3-8} シクロアルコキシカルボニルオキシ C_{1-6} アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチル；及び C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシエチルエステルが含まれる。

【0040】

ヒドロキシ基を含有する式 (I) の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルには、リン酸エステル (ホスホロアミド環式エステルが含まれる) のような無機エステルと α -アシルオキシアルキルエーテル、並びにエステル分解の *in vivo* 加水分解の結果として元のヒドロキシ基をもたらす関連化合物が含まれる。 α -アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシと2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ-メトキシが含まれる。ヒドロキシについての *in vivo* 加水分解可能エステル形成基の選択物には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、及び置換ベンゾイル及びフェニルアセチル、アルコキシカルボニル (炭酸アルキルエステルをもたらす)、ジアルキルカルバモイル及びN- (ジアルキルアミノエチル) -N-アルキルカルバモイル (カルバメートをもたらす)、ジアルキルアミノアセチル、及びカルボキシアセチルが含まれる。

【0041】

本発明の特に新規な化合物には、例えば、式 I の化合物、又はその塩、特に医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、他に述べなければ、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、L、m、及びnのそれぞれは、上記又は下記のパラグラフ (a) ~ (d d d d) に定義される意味のいずれかを有する：

(a) nが2又は3であるとき、 R^5 は、同じでも異なってもよい；

(a') mが2又は3であるとき、 R^6 は、同じでも異なってもよい；

(a'') Lは、 $-CH_2C(O)N(R^9)-$ であり、ここで R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルである (特に、 R^9 は水素である)；

(b) Lは、 $-N(R^8)C(O)CH_2-$ であり、ここで R^8 は、水素又は (1-6 C) アルキルである (特に、 R^8 は水素である)；

(c) Lは、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ であり、ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルより独立して選択される(特に、 R^8 と R^9 はともに水素であるか、又は別の態様において、 R^8 と R^9 の一方は水素であり、他方はメチルである)；

(d) Lは、 $-N(R^8)C(O)O-$ であり、ここで R^8 は、水素又は(1-6C)アルキルである(特に、 R^8 は水素であるか、又は別の態様において、 R^8 はメチルである)；

(e) Lは、 $-OC(O)-N(R^9)$ であり、ここで R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルである(特に、 R^9 は水素であるか、別の態様において、 R^9 はメチルである)；

(e') Lは、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は
10 $-N(R^8)C(O)-CH_2-$ より選択され、ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表す；

(f) 環 $B-R^6$ (ここでmは、1又は2である)は、5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、3-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、フェニル、及び3-アセチルアミノフェニルより選択される；

(f') 環 $B-R^6$ (ここでmは、1又は2である)は、3-アセチルアミノフェニル、
20 2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2-モルホリン-4-イルフェニル、5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、3-メチルイソチアジアゾール-5-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチル-3-tert-ブチル-ピラゾール-5-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-プロピルピペリジン-4-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリド-3-イル、及び4-(トリフルオロメチル)ピリド-2-イルより選択される；

(f'') 環 $B-R^6$ (ここでmは、1又は2である)は、2-オキソピペリジン-3-イル、
30 1-メチルピペリジン-4-イル、1-プロピルピペリジン-4-イル、2, 2-ジメチルテトラヒドロピラン-4-イル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4, 5-ジフルオロフェニル、3-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-シアノフェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-アセチルアミノフェニル、2-モルホリン-4-イルフェニル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-イソプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、4-tert-ブチルチアジアゾール-2-イル、3-メチルイソチアジアゾール-5-イル、1-メチル-3-tert-ブチル-ピラゾール-5-イル、1-メチル-3-シクロプロピル-ピラゾール-5-イル、1-メチル-3-イソプロピル-ピラゾール-5-イル、1-tert-ブチル-ピラゾール-4-イル、1-tert-ブチル-3-シクロプロピル-ピラゾール-5-イル、1-エチル-ピラゾール-3-イル、1-イソプロピル-ピラゾール-3-イル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、4-トリフルオロ-ピリド-2-イル、3-フルオロ-5-(4-メチルピペラジ
40
50

ン-1-イル) フェニル、4-(トリフルオロメチル) ピリド-3-イル、及び4-(トリフルオロメチル) ピリド-2-イルより選択される；

(f'') R^1 と R^2 はともに水素であり、 R^3 と R^4 はともに水素であり、 n は0であり、 L は $-NH C(O) NH-$ であり、そして環 $B-R^6$ (ここで m は、1又は2である) は、3-アセチルアミノフェニル、2-(トリフルオロメチル) フェニル、3-(トリフルオロメチル) フェニル、4-(トリフルオロメチル) フェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル、3, 4-ジクロロ-フェニル、2-モルホリン-4-イルフェニル、5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、3-メチルイソチアジアゾール-5-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチル-3-tert-ブチル-ピラゾール-5-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-プロピルピペリジン-4-イル、4-(トリフルオロメチル) ピリド-3-イル、及び4-(トリフルオロメチル) ピリド-2-イルより選択される；

(g) R^1 と R^2 は、水素、フェニル (CH_2)_u - (ここで u は、0、1、2、3、4、5又は6である)、(1-6C) アルカノイル、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシカルボニル、(3-6C) シクロアルキル (CH_2)_x - (ここで x は、0、1、2、3、4、5又は6である)、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より独立して選択される；

ここで該(1-6C) アルキル、該(1-6C) アルカノイル、及び該(3-6C) シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ、ジ[(1-6C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ(1-6C) アルキルカルバモイル、ジ[(1-6C) アルキル] カルバモイル又は $-N(R^d) C(O) (1-6C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は(1-6C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される、同じでも異なってもよい、1以上(例えば、1又は2)の基により置換されていてもよく、ここで該(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ、及び(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ(1-6C) アルコキシ基と、該モノ(1-6C) アルキルアミノ、ジ[(1-6C) アルキル] アミノ、モノ(1-6C) アルキルカルバモイル、ジ[(1-6C) アルキル] カルバモイル及び/又は $-N(R^d) C(O) (1-6C)$ アルキル基の(1-6C) アルキル基は、1以上(例えば、1又は2)のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ又はジ[(1-6C) アルキル] アミノより選択される、同じでも異なってもよい、1以上(例えば、1又は2)の基により置換されていてもよく、ここで該(1-6C) アルキル又は(1-6C) アルコキシは、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ又はジ[(1-6C) アルキル] アミノより選択される、同じでも異なってもよい、1以上(例えば、1又は2)の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び/又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(1-4C) アルキル、(1-4C) アルコキシ、(1-4C) アルコキシ(1-4C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ又はジ[(1-6C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は $-C(O) (CH_2)_z Y$ (ここで z は、0、1、2又は3であり、 Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C) アルキルアミノ、ジ[(1-6C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環より選択される) より選択される、同じでも異なってもよい、1以上(例えば、1又は2)の基により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び/又は R^2 が(1C) アルカノイル基であるとき、該(1C) ア

10

20

30

40

50

ルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

(h) R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、又は(3-6 C) シクロアルキル $(CH_2)_x-$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル、該(1-6 C) アルカノイル、及び該(3-6 C) シクロアルキル基は、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び/又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により独立して置換されていてもよい； 10

(i) R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルカノイル基は、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び/又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により独立して置換されていてもよい；

(j) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u-$ (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル $(CH_2)_x-$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より選択される； 20

ここで該(1-6 C) アルキル、該(1-6 C) アルカノイル、及び該(1-6 C) シクロアルキル基は、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により独立して置換されていてもよい； 30

(k) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、又は(3-6 C) シクロアルキル $(CH_2)_x-$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル、該(1-6 C) アルカノイル、該(3-6 C) シクロアルキル基は、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により独立して置換されていてもよい； 40

(l) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルカノイル基は、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(g) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上(例えば、1 又は 2) の基により独立して置換されていてもよい； 50

(m) R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル (CH_2)_u - (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル (CH_2)_x - (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される；

ここで該 (1-6 C) アルキル、該 (1-6 C) アルカノイル、及び該 (3-6 C) シクロアルキル基は、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、又は -N (R^d) C (O) (1-6 C) アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より選択される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルコキシ及び (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ基と、該モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、及び/又は -N (R^d) C (O) (1-6 C) アルキル基の (1-6 C) アルキル基は、1 以上 (例えば、1 又は 2) のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより選択される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシは、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより選択される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び/又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は -C (O) (CH_2)_z Y (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される) より選択される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び/又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

(n) R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、又は (3-6 C) シクロアルキル (CH_2)_x - (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される；

ここで該 (1-6 C) アルキル、該 (1-6 C) アルカノイル、及び該 (3-6 C) シクロアルキル基は、(m) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び/又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、(m) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により独立して置換されていてもよい；

(o) R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される；

ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルカノイル基は、(m) において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により置

換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリアル環も、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

(p) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル (CH_2)_u - (ここでuは、0、1、2、3、4、5又は6である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル (CH_2)_x - (ここでxは、0、1、2、3、4、5又は6である)、又は5若しくは6員ヘテロアリアル環より選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル、該(1-6 C) アルカノイル、及び該(3-6 C) シクロアルキル基は、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく； 10

ここで該フェニルは、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリアル環も、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

(q) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル (CH_2)_x - (ここでxは、0、1、2、3、4、5又は6である)、又は5若しくは6員ヘテロアリアル環より選択される； 20

ここで該(1-6 C) アルキル、該(1-6 C) アルカノイル、及び該(3-6 C) シクロアルキル基は、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリアル環も、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

(r) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、又は5若しくは6員ヘテロアリアル環より選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルカノイル基は、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく； 30

そしてここで R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリアル環も、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

(s) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、及び(1-6 C) アルキルより選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルカノイル基は、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく； 40

そしてここで R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリアル環も、(m)において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

(t) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、(1-6 C) アルカノイル、及び(1-6 C) アルキルより選択される；

ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルカノイル基は、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-3 C) アルキルアミノ、ジ(1-3 C) アルキルアミノ、カルバモイル、又は-N(R^d)C(O)(1-3 C) アルキル(ここで R^d は、水素又は(1-3 C) アルキルである)、又は飽和の5若しくは6員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリアル環 50

より選択される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく、ここで該（1-4 C）アルコキシ、及び（1-4 C）アルコキシ（1-4 C）アルコキシ、及び該モノ（1-3 C）アルキルアミノ、ジ〔（1-3 C）アルキル〕アミノ、及び／又は-N（R^d）C（O）（1-6 C）アルキル基の（1-3 C）アルキル基は、1以上（例えば、1又は2）のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

そしてここでR²内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、（1-4 C）アルキル、（1-4 C）アルコキシ、（1-4 C）アルコキシ（1-4 C）アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ（1-3 C）アルキルアミノ又はジ〔（1-3 C）アルキル〕アミノ、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は-C（O）（CH₂）_zY（ここでzは、0、1、2又は3であり、Yは、水素、ヒドロキシ、（1-4 C）アルコキシ、アミノ、モノ（1-6 C）アルキルアミノ、ジ〔（1-6 C）アルキル〕アミノ、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より選択される）より選択される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよく；

そして但し、R¹及び／又はR²が（1 C）アルカノイル基であるとき、該（1 C）アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

（u） R¹は水素であり、R²は、水素、（1-3 C）アルカノイル、及び（1-3 C）アルキルより選択される；

ここで該（1-3 C）アルキル及び該（1-3 C）アルカノイル基は、（t）において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく；

そしてここでR²内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、（t）において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

（v） R¹は水素であり、R²は、水素及び（1-6 C）アルキル（特に、（1-3 C）アルキル）より選択される；

ここで該（1-6 C）アルキル（特に、（1-3 C）アルキル）基は、（t）において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく；

そしてここでR²内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、（t）において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

（w） R¹は水素であり、R²は（1-6 C）アルキル（特に、（1-3 C）アルキル）である；

ここで該（1-6 C）アルキル（特に、（1-3 C）アルキル）基は、（t）において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく；

そしてここでR²内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、（t）において上記に定義される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

（w'） R¹とR²はともに水素であるか、又はR¹は水素又は（1-6 C）アルキルであり、R²は（1-6 C）アルキルである；

ここで（1-6 C）アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、モノ（1-6 C）アルキルアミノ又はジ（1-6 C）アルキルアミノ、カルバモイル、（1-6 C）アルコキシ、（1-6 C）アルコキシ（1-6 C）アルコキシ、-N（R^d）C（O）（1-6 C）アルキル（ここでR^dは、水素又は（1-6 C）アルキルである）、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環により置換されていてもよく；

ここで該（1-6 C）アルコキシ、モノ（1-6 C）アルキルアミノ、及び-N（R^d）C（O）（1-6 C）アルキル基は、ヒドロキシにより置換されていてもよく；

ここで該飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環は、（1-4 C）アルキル又は-C（O）CH₂Y（ここでYは、ヒドロキシ又はジ（1-6 C）アルキルアミノより選択され

10

20

30

40

50

る)により置換されていてもよい;

(w'') R^1 と R^2 はともに水素であるか、又は R^1 は水素又は (1-6 C) アルキルであり、 R^2 は (1-6 C) アルキルである;

ここで (1-6 C) アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ (1-6 C) アルキルアミノ、アリール (特にフェニル)、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環により置換されていてもよく;

ここで該アリール環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環は、(1-4 C) アルキル及び (1-4 C) アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の基により置換されていてもよい;

(w''') R^1 と R^2 はともに水素であるか、又は R^1 は水素又は (1-6 C) アルキルであり、 R^2 は (1-6 C) アルキルである;

ここで (1-6 C) アルキルは、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ (1-6 C) アルキルアミノ、カルバモイル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、 $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、アリール (特にフェニル)、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環により置換されていてもよく;

ここで該 (1-6 C) アルコキシ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、及び $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル基は、ヒドロキシにより置換されていてもよく;

ここでアリール環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環は、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、又は $-C(O)CH_2Y$ (ここで Y は、ヒドロキシ又はジ (1-6 C) アルキルアミノより選択される) により置換されていてもよい;

(w''') R^1 と R^2 はともに水素であり、 R^3 はアミノであり、 R^4 は水素である;

(x) R^1 と R^2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-(イソプロピルアミノ)エチル、3-(イソプロピルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)エチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、2-(2-メトキシエトキシ)アセチル、2-モルホリン-4-イルエチル、3-モルホリン-4-イルプロピル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-ピロリジン-1-イルプロピル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、2-ピペリジン-1-イルエチル、2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル、2-ピリジン-2-イルエチル、3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル、2-ピリジン-4-イルエチル、2, 4-ジメトキシベンジル、及び 5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イルより独立して選択される;

(y) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-(イソプロピルアミノ)エチル、3-(イソプロピルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)エチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、2-(2-メトキシエトキシ)アセチル、2-モルホリン-4-イルエチル、3-モルホリン-4-イルプロピル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-ピロリジン-1-イルプロピル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、2-ピペリジン-1-イルエチル、2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル、2-ピリジン-2-イルエチル、3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル、2-ピリジン-4-イルエチル、2, 4-ジメトキシベンジル、及び 5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イルより選択される;

10

20

30

40

50

(z) R^1 は水素であり、 R^2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、3-(イソプロピルアミノ)プロピル、2-ピロリジン-1-イルエチル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、2-モルホリノ-4-イルエチル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、2-ヒドロキシエチル、及び2-ピペリジン-1-イルエチルより選択される；

(z') R^1 は水素又はメチルであり、 R^2 は、水素、メチル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチル、4-アミノブチル、3-(N-イソプロピルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)エチル、4-(ジメチルアミノ)ブチル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-ピロリジン-1-イルプロピル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、2-モルホリン-4-イルエチル、3-モルホリン-4-イルプロピル、2-ピペリジン-1-イルエチル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、及び2, 4-ジメトキシベンジルより選択される；

(y'') R^1 は水素又はメチルであり、 R^2 は、水素、メチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-(イソプロピルアミノ)エチル、3-(イソプロピルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)エチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、4-(ジメチルアミノ)ブチル、2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、2-(2-メトキシエトキシ)アセチル、2-(2-ヒドロキシアセトアミド)エチル、3-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル、2-モルホリン-4-イルエチル、3-モルホリン-4-イルプロピル、2-[(1-メチル-2-モルホリン-4-イルエチル)、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-ピロリジン-1-イルプロピル、1-グリコロイルピロリジン-2-イル)メチル、1-(N, N-ジメチルグリシル)ピロリジン-2-イル、2-ピペラジン-1-イルエチル、3-ピペラジン-1-イルプロピル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル、2-ピリジン-2-イルエチル、3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、2-ピリジン-4-イルエチル、及び2, 4-ジメトキシベンジルより選択される；

(z'') R^1 は水素であり、 R^2 は、2-モルホリン-4-イルエチル、3-モルホリン-4-イルプロピル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、2-ピペリジン-1-イルエチル、2-ピロリジン-1-イルエチル、4-メチルピペラジン-1-イルプロピル、及び3-ピロリジン-1-イルプロピルより選択される；

(z''') R^1 は水素であり、 R^2 は、2-モルホリン-4-イルエチル、3-モルホリン-4-イルプロピル、3-ピペリジン-1-イルプロピル、2-ピペリジン-1-イルエチル、2-ピロリジン-1-イルエチル、3-ピロリジン-1-イルプロピル、及び4-メチルピペラジン-1-イルより選択される；

(a a) R^1 と R^2 は、ともに水素である；

(b b) R^1 と R^2 は、ともに(1-6C)アルキル(特に、(1-3C)アルキル)である；

(c c) R^1 は水素であり、 R^2 はメチルである；

(d d) R^3 は、水素、(1-3C)アルキル、又は(1-3C)アルコキシより選択される；

ここで該(1-3C)アルキル及び該(1-3C)アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、カルバモイル、モノ(1-6C)アルキルカルバモイル又はジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される、同じでも異なってもよい、1以上(例えば、1又は2)の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]ア

10

20

30

40

50

ミノ又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より選択される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよい；

又は、 R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表す；

(ee) R^3 は、水素又は(1-6C)アルキルより選択される；

ここで該(1-6C)アルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、カルバモイル、モノ(1-6C)アルキルカルバモイル、又はジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ又はジ[(1-6C)アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より選択される、同じでも異なってもよい、1以上（例えば、1又は2）の基により独立して置換されていてもよい；

10

又は、 R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表す；

(ff) R^3 は、水素と上記に定義される基： $-NR^1R^2$ （特に、 $-NH_2$ ）より選択される；

(gg) R^3 は水素である；

(hh) R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ （特に、 $-NH_2$ ）である；

(ii) R^4 は、水素及び(1-6C)アルキル（特に、(1-3C)アルキル）より独立して選択される；

20

(jj) R^4 は水素である；

(kk) R^3 と R^4 は、ともに水素である；

(ll) R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ （特に、 $-NH_2$ ）であり、 R^4 は水素である；

(mm) Aは、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及び1, 3, 5-トリアジニルより選択される；

(mm') Aは、フェニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、及びピリミジルより選択される；

30

(nn) Aは、フェニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、及びピリミジニルより選択される；

(oo) Aはフェニルである；

(oo') Aは、フェニル又はピリジルである；

(ooo'') Aは、フェニル又はピリジルであり、ここで該ピリジル環の窒素は、アルキン結合に対して3位にある；

(pp) Aはフェニルであり、nは0である；

(pp') Aは、フェニル又はピリジルであり、nは0である；

40

(qq) nは、0、1又は2（特に0又は1、より特に0）である；

(rr) nは、1又は2であり、 R^5 は、ハロ、(1-6C)アルコキシ、及び(1-6C)アルキルより独立して選択され、ここで該(1-6C)アルキル及び該(1-6C)アルコキシ基は、シアノ又は1以上のフルオロにより置換されていてもよい；

(rr) nは、1又は2であり、 R^5 は、シアノ、ハロ、(1-6C)アルコキシ、及び(1-6C)アルキルより独立して選択され、ここで該(1-6C)アルキル及び該(1-6C)アルコキシ基は、シアノ又は1以上のフルオロにより置換されていてもよい；

(rr') nは、0又は1であり、nが1であるとき、 R^5 は(1-4C)アルキル（特にメチル）である；

50

(s s) nは、1又は2であり、 R^5 は、シクロプロピル及び(1-6C)アルキルより独立して選択され、ここで該(1-6C)アルキル基は、シアノ又は1以上のフルオロにより置換されていてもよい；

(t t) Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタで付く；

(u u) Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタで付き、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、又は $-N(R^8)C(O)O-$ を表す(ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表し、ここで R^a と R^b は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に、(3-6C)シクロアルキルを表す)；

(v v) Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタで付き、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、又は $-N(R^8)C(O)O-$ を表す(ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-3C)アルキルを独立して表し、ここで R^a と R^b は、水素又は(1-3C)アルキルを独立して表す)；

(v v') Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でパラで付く；

(w w) Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でパラで付き、 $-N(R^8)C(O)O-$ 又は $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ を表す(ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表す)；

(x x) Aは、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及び1, 3, 5-トリアジニル(特に、フェニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、及びピリミジニル)より選択され；

nは0であり；そして

Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタで付き、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、又は $-N(R^8)C(O)O-$ を表す(ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表し、ここで R^a と R^b は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に、(3-6C)シクロアルキルを表す)；

(y y) Aは、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及び1, 3, 5-トリアジニル(特に、フェニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、及びピリミジニル)より選択され；

nは0であり；そして

Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタで付き、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、又は $-N(R^8)C(O)O-$ を表す(ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-3C)アルキルを独立して表し、ここで R^a と R^b は、水素又は(1-3C)アルキルを独立して表す)；

(z z) Bが(3-7C)シクロアルキル環であるとき、Bは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルより選択される；

(z z') Bが飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環であるとき、Bは、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 3-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ホモピペラジニル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピラニル、テトラヒドロピリジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、及びジヒドロチオピラニルより選択される；

(z z'') Bが、N、O及びSより独立して選択される1, 2, 3又は4のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である8, 9又は10員の二環式基であるとき、Bは、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、ベンゾジオキシニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロペンタレン、ベンゾ

10

20

30

40

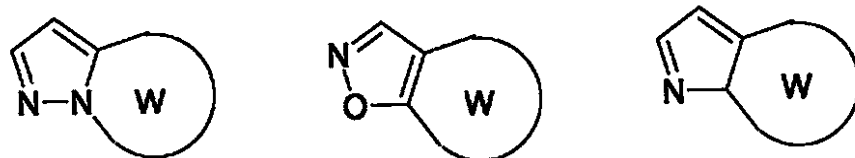
50

フラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリミドイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、シンノリニル、インドリル、及びナフチリジニルより選択される、

又はBは、式：

【0042】

【化3】



10

【0043】

〔式中、Wは、5～7員環（架橋原子が含まれる）であり、前記W環は、炭素原子、又は酸素、窒素、及びイオウより独立して選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで前記二環式環は、全部で4以下のヘテロ原子を含有する〕の基である。そのような環の例には、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジニル、ピラゾロ〔1, 5-c〕ピリミジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジニル、4, 5-ジヒドロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジニル、4H-ピラゾロ〔5, 1-c〕〔1, 4〕チアジニル、4H-ピラゾロ〔5, 1-c〕〔1, 4〕オキサジニル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、イソオキサゾロ〔5, 4-b〕ピリジニル、イソオキサゾロ〔5, 4-d〕ピリミジニル、4H-チオピラノ〔3, 4-d〕イソオキサゾリル、4H-ピラノ〔3, 4-d〕イソオキサゾリル、7aH-インドリル、7aH-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジニル、7aH-ピロロ〔2, 3-b〕ピリミジニル、4, 7a-ジヒドロチオピラノ〔4, 3-b〕ピロリル、及び4, 7a-ジヒドロピラノ〔4, 3-b〕ピロリルが含まれる。

20

【0044】

（zz'） Bは、飽和又は部分飽和の4～6員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環、又はN、O及びSより独立して選択される1, 2, 3又は4のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である、8, 9又は10員の二環式基より選択される；

30

（aaa） Bは、飽和又は部分飽和の4～6員複素環式環、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される；

40

（aaa'） Bは、飽和又は部分飽和の4～6員複素環式環、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される；

（aaa''） Bは、飽和又は部分飽和の4～6員複素環式環、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環より選択される；

50

(b b b) Bは、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、及び1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルより選択される；

(c c c) Bは、ピペリジニル、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、及び1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルより選択される； 10

(c c c') Bは、フェニル、2, 3-ジヒドロインデニル、ピペリジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、又はベンゾジオキシニルより選択される；

(c c c'') Bは、フェニル、ピペリジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、又はテトラヒドロピラニルより選択される；

(c c c''') Bは、フェニル、2, 3-ジヒドロインデニル、ピペリジニル、ピリジル、ピラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキソリル、又はテトラヒドロピラニルより選択される； 20

(d d d) Bは、ピペリジニル、フェニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、及びピリジルより選択される；

(e e e) Bは、フェニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びイソオキサゾリルより選択される；

(e e e') Bは、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択される；

(e e e'') Bは、イソオキサゾリル及びピラゾリルより選択される；

(f f f) Bはフェニルである；

(g g g) Bはイソオキサゾリルである；

(h h h) Bはピラゾリルである； 30

(i i i) Bは、酸素及び窒素より選択される1又は2のヘテロ原子（特に、1のヘテロ原子）を含有する、飽和又は部分飽和の3～7（特に、4～6）員複素環式環である；

(j j j) Bは、N及びOより独立して選択される1、2又は3（特に、1又は2）のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である、8、9又は10員の二環式基である；

(k k k) Aはフェニルであり；

nは0であり；そして

Bは、飽和又は部分飽和の4～6員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環、又はN、O及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である、8、9又は10員の二環式基より選択される； 40

(l l l) Aはフェニルであり；

nは0であり；そして

Bは、フェニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びイソオキサゾリルより選択される；

(m m m) Aは、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキ 50

サゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及び 1, 3, 5-トリアジニル（特に、フェニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、及びピリミジニル）より選択され；

n は 0 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタで付き、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、又は $-N(R^8)C(O)O-$ を表し（ここで R^8 と R^9 は、水素又は（1-6 C）アルキルを独立して表し、ここで R^a と R^b は、水素又は（1-6 C）アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に、（3-6 C）シクロアルキルを表す）；そして

10

B は、フェニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びイソオキサゾリルより選択される；

(n n n) A は、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及び 1, 3, 5-トリアジニル（特に、フェニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、及びピリミジニル）より選択され；

n は 0 であり；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタで付き、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、又は $-N(R^8)C(O)O-$ を表し（ここで R^8 と R^9 は、水素又は（1-3 C）アルキルを独立して表し、ここで R^a と R^b は、水素又は（1-3 C）アルキルを独立して表す）；そして

20

B は、フェニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びイソオキサゾリルより選択される；

(o o o) m は、0、1 又は 2（特に、1 又は 2）である；

(p p p) R^6 は、ハロ、シアノ、（3-4 C）シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル（ここで R^c は、水素又は（1-6 C）アルキルである）より選択される；又は R^6 は、（1-6 C）アルキル又は（1-6 C）アルコキシより選択され、ここで該（1-6 C）アルキル及び該（1-6 C）アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、（1-6 C）アルコキシ、アミノ、モノ（1-6 C）アルキルアミノ、ジ〔（1-6 C）アルキル〕アミノ、（3-7 C）シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される、同じでも異なってもよい、1 以上（例えば、1 又は 2）の基により置換されていてもよい；

30

(q q q) R^6 は、ハロ、シアノ、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル（ここで R^c は、水素又は（1-6 C）アルキルである）より選択される；又は R^6 は、（1-6 C）アルキル又は（1-6 C）アルコキシより選択され、ここで該（1-6 C）アルキル及び該（1-6 C）アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、及びアミノ（特に、フルオロ）より選択される、同じでも異なってもよい、1 以上（例えば、1 又は 2）の基により置換されていてもよい；

40

(r r r) R^6 は、ハロ、シアノ、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル（ここで R^c は、水素又は（1-3 C）アルキルである）より選択される；又は R^6 は、（1-4 C）アルキル又は（1-4 C）アルコキシより選択され、ここで該（1-4 C）アルキル及び該（1-4 C）アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、及びアミノ（特に、フルオロ）より選択される、同じでも異なってもよい、1 以上（例えば、1 又は 2）の基により置換されていてもよい；

(s s s) R^6 は、フルオロ、クロロ、シアノ、アセチルアミノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、及びモルホリン-4-イルより選択される；

50

(t t t) R⁶ は、フルオロ、クロロ、アセチルアミノ、メチル、プロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、及びモルホリン-4-イルより選択される；

(t t t') R⁶ は、ハロ、(1-6 C) アルキル (ハロ、特にフルオロより独立して選択される3つまでの基により置換されていてもよい)、(1-6 C) アルコキシ、-N(R^c) C(O) (1-6 C) アルキル (ここでR^c は、水素又は(1-6 C) アルキル (特に(1-4 C) アルキル) である)、又は飽和3~7員複素環式環 (特にモルホリン) より独立して選択される；

(t t t'') R⁶ は、ハロ、トリフルオロメチル、メチル、tert-ブチル、メトキシ、アセチルアミノ、又はモルホリンより独立して選択される；

(t t t''') R⁶ は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7 C) シクロアルキル、飽和3~7員複素環式環 ((1-4 C) アルキルにより置換されていてもよい)、-N(R^c) C(O) (1-6 C) アルキル (ここでR^c は、水素又は(1-6 C) アルキル (特に(1-4 C) アルキル) である)、(1-6 C) アルキル (ハロ、特にフルオロより独立して選択される3つまでの基により置換されていてもよい)、又は(1-6 C) アルコキシより独立して選択される；

(t t t''''') R⁶ は、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、アセチルアミノ、オキソ、シクロプロピル、又は4-メチル-ピペラジン-1-イルより独立して選択される；

(t t t''''') R⁶ は、(1-6 C) アルキル又は(3-7 C) シクロアルキルより独立して選択され、特に(1-4 C) アルキル又は(3-5 C) シクロアルキル環より独立して選択され、より特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、又はシクロブチルより独立して選択される；

(u u u) B は、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、フェニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、及び1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルより選択され；

m は、1 又は 2 であり；そして

R⁶ は、フルオロ、クロロ、シアノ、アセチルアミノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、及びモルホリン-4-イルより独立して選択される；

(v v v) B は、フェニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、及びピリジニルより選択され；

m は、1 又は 2 であり；そして

R⁶ は、ハロ、シアノ、(3-4 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は-N(R^c) C(O) (1-6 C) アルキル (ここでR^c は、水素又は(1-6 C) アルキルである) より独立して選択される；又はR⁶ は、(1-6 C) アルキル又は(1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該(1-6 C) アルキル及び該(1-6 C) アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、及びアミノ (特に、フルオロ) より選択される、同じでも異なってもよい、1 以上 (例えば、1 又は 2) の基により置換されていてもよい；

(w w w) B は、フェニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、及びピリジニルより選択され；

m は、1 又は 2 であり；そして

R⁶ は、フルオロ、クロロ、シアノ、アセチルアミノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、及びモルホリン-4-イ

10

20

30

40

50

ルより独立して選択される；

(x x x) Bはフェニルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、フルオロ、クロロ、シアノ、アセチルアミノ、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、及びモルホリン-4-イルより独立して選択される；

(y y y) Bは、フェニルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、フルオロ及びトリフルオロメチルより独立して選択される；

(z z z) Bはイソオキサゾリルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、フルオロ、クロロ、シアノ、アセチルアミノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシより独立して選択される；

(a a a a) Bはイソオキサゾリルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル（特に、メチル及びtert-ブチル、より特に、tert-ブチル）より独立して選択される；

(b b b b) Bはピラゾリルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、フルオロ、クロロ、シアノ、アセチルアミノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシより独立して選択される；

(b b b b') Bはピラゾリルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル（特に、メチル及びtert-ブチル、より特に、tert-ブチル）より独立して選択される；

(b b b b'') Bはチアジアゾリルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、フルオロ、クロロ、シアノ、アセチルアミノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシより独立して選択される；

(b b b b''') Bはチアジアゾリルであり；

mは、1又は2であり；そして

R⁶は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル（特に、メチル及びtert-ブチル、より特に、tert-ブチル）より独立して選択される；

(c c c c) 環B-R⁶（ここでmは、0、1又は2である）は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、2-（トリフルオロメチル）フェニル、3-（トリフルオロメチル）フェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル

10

20

30

40

50

、2-アセトアミドフェニル、3-アセトアミドフェニル、4-アセトアミドフェニル、5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1-メチル-3-シクロプロピル-ピラゾール-5-イル、1-tert-ブチル-3-シクロプロピル-ピラゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-5-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、2-オキソピペリジン-3-イル、2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル、2-モルホリン-4-イルフェニル、3-モルホリン-4-イルフェニル、4-モルホリン-4-イルフェニル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、及び1-プロピルピペリジン-4-イルより選択される；並びに

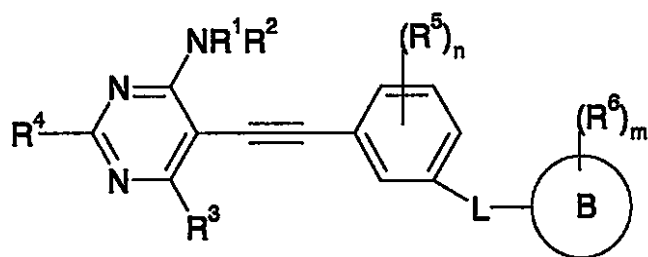
(d d d d) 環 $B-R^6$ (ここでmは、1又は2である) は、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-アセトアミドフェニル、3-アセトアミドフェニル、4-アセトアミドフェニル、5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、3-シクロプロピル-ピラゾール-5-イル、1-tert-ブチル-3-シクロプロピル-ピラゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-5-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、2-オキソピペリジン-3-イル、2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2-モルホリン-4-イルフェニル、3-モルホリン-4-イルフェニル、4-モルホリン-4-イルフェニル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、及び1-プロピルピペリジン-4-イルより選択される。

【0045】

式 I の化合物の特別な態様は、式 I b :

【0046】

【化 4】



式 I b

【0047】

[式中:]

R^1 と R^2 は、水素、(1-6C)アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u$ - (ここでuは、0、1、2、3、4、5又は6である)、(1-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシカルボニル、(3-6C)シクロアルキル(C

10

20

30

40

50

$H_2)_x$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環を表し；

ここで該 (1-6 C) アルキル、該 (1-6 C) アルカノイル、及び該 (3-6 C) シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、又は $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、及び (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシと、該モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル及び／又は $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル基の (1-6 C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は $-C(O)(CH_2)_z Y$ (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、 Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環より選択される) の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル又はジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1 R^2$ を表し；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ、又は (1-6 C) アルキルより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ又は 1 以上のフルオロにより置換されていてもよく；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

Lは、 $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は(1-6C)アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に(3-6C)シクロアルキルを表し；

Bは、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は1, 3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環、又はN、O及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である8、9又は10員の二環式基を表し；

R^6 は、以下の2つの群の1つより選択され：

(i) R^6 は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、及び $-N(R^c)C(O)(1-6C)$ アルキル(ここで R^c は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；

又は R^6 は、(1-6C)アルキル、 $-S(O)_p-(1-6C)$ アルキル(ここでpは、0、1又は2である)、又は(1-6C)アルコキシより選択され、

ここで該(1-6C)アルキル、 $-S(O)_p-(1-6C)$ アルキル、及び該(1-6C)アルコキシ基は：シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく；そしてここで該(3-7C)シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環は、(1-6C)アルキルより選択される1以上の基により独立して置換されていてもよい；

(ii) R^6 は、ハロ、シアノ、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は $-N(R^c)C(O)(1-6C)$ アルキル(ここで R^c は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；又は

R^6 は、(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシより選択され、ここで該(1-6C)アルキル及び該(1-6C)アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよい；

mは、0、1、2又は3であり；

そしてBが(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3~7員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の8、9又は10員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい]の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0048】

式Iの化合物の別の特定の態様は、式Ic：

【0049】

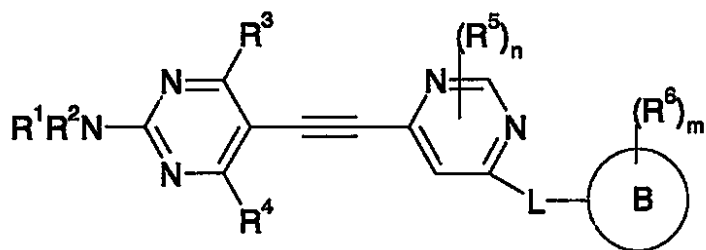
10

20

30

40

【化 5】



式 I c

10

【0050】

〔式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u-$ (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル $(CH_2)_x-$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環を表し；

ここで該 (1-6 C) アルキル、該 (1-6 C) アルカノイル、及び該 (3-6 C) シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ(1-6 C) アルコキシ(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ、ジ[(1-6 C) アルキル]アミノ、カルバモイル、モノ(1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ[(1-6 C) アルキル]カルバモイル又は $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ(1-6 C) アルコキシ、及び (1-6 C) アルコキシ(1-6 C) アルコキシ(1-6 C) アルコキシ基と、該モノ(1-6 C) アルキルアミノ、ジ[(1-6 C) アルキル]アミノ、モノ(1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ[(1-6 C) アルキル]カルバモイル及び／又は $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル基の (1-6 C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ又はジ[(1-6 C) アルキル]アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ又はジ[(1-6 C) アルキル]アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ(1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ又はジ[(1-6 C) アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は $-C(O)(CH_2)_zY$ (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、 Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ(1-6 C) アルキルアミノ、ジ[(1-6 C) アルキル]アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より選択される) の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、こ

50

ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル又はジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよい；

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1R^2$ を表し；

10

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、(1-6 C) アルコキシ、又は (1-6 C) アルキルより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ又は 1 以上のフルオロにより置換されていてもよく；

n は、0、1、又は 2 であり；

20

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^aR^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^aR^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に (3-6 C) シクロアルキルを表し；

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環、又は N、O 及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である 8、9 又は 10 員の二環式基を表し；

30

R^6 は、以下の 2 つの群の 1 つより選択され：

(i) R^6 は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、及び $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^c は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；

又は R^6 は、(1-6 C) アルキル、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル (ここで p は、0、1 又は 2 である)、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、

ここで該 (1-6 C) アルキル、 $-S(O)_p-(1-6 C)$ アルキル、及び該 (1-6 C) アルコキシ基は：シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；そしてここで該 (3-7 C) シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環は、(1-6 C) アルキルより選択される 1 以上の基により独立して置換されていてもよい；

40

(ii) R^6 は、ハロ、シアノ、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3~7 員複素環式環、又は $-N(R^c)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^c は、水素又は (1-6 C) アルキルである) より選択される；又は

R^6 は、(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (

50

1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、(3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

m は、0、1、2 又は 3 であり；

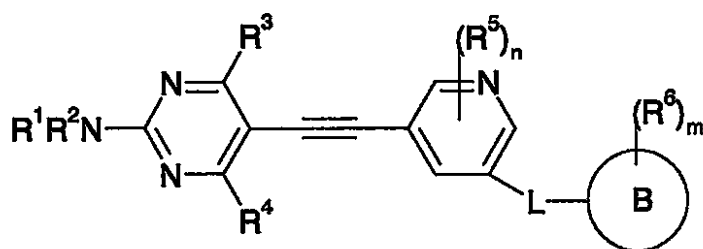
そして B が (3-7 C) シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の 8、9 又は 10 員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1 又は 2 のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい] の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0051】

式 I の化合物の別の特定の態様は、式 I d：

【0052】

【化 6】



式 I d

【0053】

[式中：

R^1 と R^2 は、水素、(1-6 C) アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u-$ (ここで u は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、(1-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニル、(3-6 C) シクロアルキル $(CH_2)_x-$ (ここで x は、0、1、2、3、4、5 又は 6 である)、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N 又は O より選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環を表し；

ここで該 (1-6 C) アルキル、該 (1-6 C) アルカノイル、及び該 (3-6 C) シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル又は $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル (ここで R^d は、水素又は (1-6 C) アルキルである)、又は飽和又は部分飽和の 3-7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、及び (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシと、該モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル及び/又は $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル基の (1-6 C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換され

10

20

30

40

50

ていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下：（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ（１－４Ｃ）アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ（１－６Ｃ）アルキルアミノ又はジ〔（１－６Ｃ）アルキル〕アミノ、又は飽和又は部分飽和の３～７員複素環式環、又は－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ₂）_zＹ（ここで z は、０、１、２又は３であり、Ｙは、水素、ヒドロキシ、（１－４Ｃ）アルコキシ、アミノ、モノ（１－６Ｃ）アルキルアミノ、ジ〔（１－６Ｃ）アルキル〕アミノ、又は飽和又は部分飽和の３～７員複素環式環より選択される）の１以上により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が（１Ｃ）アルカノイル基であるとき、該（１Ｃ）アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない； 10

R^3 は、水素、（１－６Ｃ）アルキル、又は（１－６Ｃ）アルコキシより選択され、ここで該（１－６Ｃ）アルキル及び該（１－６Ｃ）アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、（１－６Ｃ）アルキル、（１－６Ｃ）アルコキシ、アミノ、モノ（１－６Ｃ）アルキルアミノ、ジ〔（１－６Ｃ）アルキル〕アミノ、カルバモイル、モノ（１－６Ｃ）アルキルカルバモイル又はジ〔（１－６Ｃ）アルキル〕カルバモイル、飽和又は部分飽和の３～７員複素環式環、又は５若しくは６員ヘテロアリール環より独立して選択される１以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：（１－４Ｃ）アルキル、（１－４Ｃ）アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ（１－６Ｃ）アルキルアミノ又はジ〔（１－６Ｃ）アルキル〕アミノ、又は飽和又は部分飽和の３～７員複素環式環の１以上により独立して置換されていてもよい； 20

又は R^3 は、上記に定義される基：－ＮＲ¹Ｒ²を表し；

R^4 は、水素、（１－６Ｃ）アルキル、又は（１－６Ｃ）アルコキシより選択され；

Aは、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は１，３，５－トリアジニルより選択される５若しくは６員ヘテロアリール環を表し；

R^5 は、シクロプロピル、シアノ、ハロ、（１－６Ｃ）アルコキシ、又は（１－６Ｃ）アルキルより選択され、ここで該（１－６Ｃ）アルキル及び該（１－６Ｃ）アルコキシ基は、シアノ又は１以上のフルオロにより置換されていてもよく； 30

n は、０、１、２又は３であり；

Lは、エチニル基の付加点に関して環A上でメタ又はパラで付き、－Ｃ（Ｒ^aＲ^b）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ⁹）－、－Ｎ（Ｒ⁸）Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^aＲ^b）－、－Ｎ（Ｒ⁸）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ⁹）－、－Ｎ（Ｒ⁸）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ⁹）－を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は（１－６Ｃ）アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は（１－６Ｃ）アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に（３－６Ｃ）シクロアルキルを表し；

Bは、（３－７Ｃ）シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の３～７員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は１，３，５－トリアジニルより選択される５若しくは６員ヘテロアリール環、又はN、O及びSより独立して選択される１、２、３又は４のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である８、９又は１０員の二環式基を表し； 40

R^6 は、以下の２つの群の１つより選択され：

(i) R^6 は、ハロ、シアノ、オキソ、（３－７Ｃ）シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の３～７員複素環式環、及び－Ｎ（Ｒ^c）Ｃ（Ｏ）（１－６Ｃ）アルキル（ここで R^c は、水素又は（１－６Ｃ）アルキルである）より選択される；

又は R^6 は、（１－６Ｃ）アルキル、－Ｓ（Ｏ）_p－（１－６Ｃ）アルキル（ここで p 50

は、0、1又は2である）、又は（1-6C）アルコキシより選択され、

ここで該（1-6C）アルキル、 $-S(O)_p-$ （1-6C）アルキル、及び該（1-6C）アルコキシ基は：シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、（1-6C）アルコキシ、アミノ、モノ（1-6C）アルキルアミノ、ジ（1-6C）アルキルアミノ、（3-7C）シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく；そしてここで該（3-7C）シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環は、（1-6C）アルキルより選択される1以上の基により独立して置換されていてもよい；

（i i） R^6 は、ハロ、シアノ、（3-7C）シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は $-N(R^c)C(O)$ （1-6C）アルキル（ここで R^c は、水素又は（1-6C）アルキルである）より選択される；又は

10

R^6 は、（1-6C）アルキル又は（1-6C）アルコキシより選択され、ここで該（1-6C）アルキル及び該（1-6C）アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、（1-6C）アルコキシ、アミノ、モノ（1-6C）アルキルアミノ、ジ〔（1-6C）アルキル〕アミノ、（3-7C）シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよい；

mは、0、1、2又は3であり；

そしてBが（3-7C）シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の8、9又は10員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい」の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

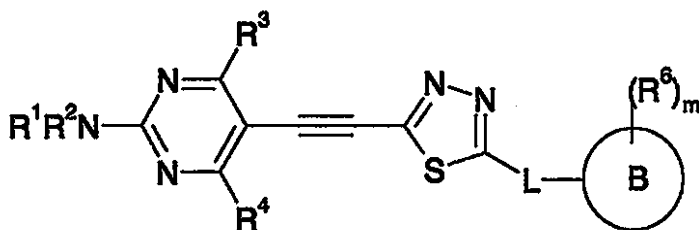
20

【0054】

式Iの化合物の別の特定の態様は、式I e：

【0055】

【化7】



式I e

30

【0056】

[式中：

R^1 と R^2 は、水素、（1-6C）アルキルスルホニル、フェニル $(CH_2)_u-$ （ここでuは、0、1、2、3、4、5又は6である）、（1-6C）アルカノイル、（1-6C）アルキル、（1-6C）アルコシカルボニル、（3-6C）シクロアルキル $(CH_2)_x-$ （ここでxは、0、1、2、3、4、5又は6である）、又は5若しくは6員ヘテロアリール環より独立して選択されるか、又は R^1 と R^2 は、それらが付く窒素原子と一緒に、N又はOより選択される別のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は部分飽和の3～7員複素環式環を表し；

40

ここで該（1-6C）アルキル、該（1-6C）アルカノイル、及び該（3-6C）シクロアルキル基は、フルオロ、ヒドロキシ、（1-6C）アルキル、（1-6C）アルコキシ、（1-6C）アルコキシ（1-6C）アルコキシ、（1-6C）アルコキシ（1-6C）アルコキシ（1-6C）アルコキシ、アミノ、モノ（1-6C）アルキルアミノ、ジ〔（1-6C）アルキル〕アミノ、カルバモイル、モノ（1-6C）アルキルカルバモイル、ジ〔（1-6C）アルキル〕カルバモイル又は $-N(R^d)C(O)$ （1-6C）アルキル（ここで R^d は、水素又は（1-6C）アルキルである）、又は飽和又は部分飽

50

和の 3～7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ、及び (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシ (1-6 C) アルコキシと、該モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル、ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル及び／又は $-N(R^d)C(O)(1-6 C)$ アルキル基の (1-6 C) アルキル基は、1 以上のヒドロキシ基により置換されていてもよく；

ここで該フェニルは、ハロ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで該 (1-6 C) アルキル及び (1-6 C) アルコキシ基は、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく；

そしてここで R^1 及び／又は R^2 内のどの複素環式及びヘテロアリール環も、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は $-C(O)(CH_2)_z Y$ (ここで z は、0、1、2 又は 3 であり、 Y は、水素、ヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環より選択される) の 1 以上により独立して置換されていてもよく；

そして但し、 R^1 及び／又は R^2 が (1 C) アルカノイル基であるとき、該 (1 C) アルカノイルは、フルオロ又はヒドロキシにより置換されない；

R^3 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され、ここで該 (1-6 C) アルキル及び該 (1-6 C) アルコキシ基は、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ、ジ [(1-6 C) アルキル] アミノ、カルバモイル、モノ (1-6 C) アルキルカルバモイル又はジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環より独立して選択される 1 以上の基により置換されていてもよく、ここで前記複素環式及びヘテロアリール環は、以下：(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ (1-6 C) アルキルアミノ又はジ (1-6 C) アルキルアミノ、又は飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環の 1 以上により独立して置換されていてもよい；

又は R^3 は、上記に定義される基： $-NR^1 R^2$ を表し；

R^4 は、水素、(1-6 C) アルキル、又は (1-6 C) アルコキシより選択され；

A は、アリール基、又はフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5-トリアジニルより選択される 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を表し；

L は、エチニル基の付加点に関して環 A 上でメタ又はパラで付き、 $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)C(R^a R^b)-$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^8)C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-N(R^9)-$ を表し、ここで R^8 と R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表し、そしてここで R^a と R^b は、水素又は (1-6 C) アルキルを独立して表すか、又は R^a と R^b は、それらが付く炭素原子と一緒に (3-6 C) シクロアルキルを表し；

B は、(3-7 C) シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の 3～7 員複素環式環、アリール基、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又は 1,

3, 5-トリアジニルより選択される5若しくは6員ヘテロアリール環、又はN、O及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有してもよい、飽和、部分飽和、又は芳香族である8、9又は10員の二環式基を表し；

R⁶は、以下の2つの群の1つより選択され；

(i) R⁶は、ハロ、シアノ、オキソ、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3-7員複素環式環、及び-N(R^c)C(O)(1-6C)アルキル(ここでR^cは、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；

又はR⁶は、(1-6C)アルキル、-S(O)_p-(1-6C)アルキル(ここでpは、0、1又は2である)、又は(1-6C)アルコキシより選択され、

ここで該(1-6C)アルキル、-S(O)_p-(1-6C)アルキル、及び該(1-6C)アルコキシ基は：シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ(1-6C)アルキルアミノ、(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3-7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよく；そしてここで該(3-7C)シクロアルキル環と飽和又は部分飽和の3-7員複素環式環は、(1-6C)アルキルより選択される1以上の基により独立して置換されていてもよい；

(ii) R⁶は、ハロ、シアノ、(3-7C)シクロアルキル環、飽和又は部分飽和の3-7員複素環式環、又は-N(R^c)C(O)(1-6C)アルキル(ここでR^cは、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される；又は

R⁶は、(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシより選択され、ここで該(1-6C)アルキル及び該(1-6C)アルコキシ基は、シアノ、フルオロ、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、アミノ、モノ(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3-7員複素環式環より独立して選択される1以上の基により置換されていてもよい；

mは、0、1、2又は3であり；

そしてBが(3-7C)シクロアルキル環、又は飽和又は部分飽和の3-7員複素環式環、又は飽和又は部分飽和の8、9又は10員二環式基であるとき、該環及び二環式基は、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を有していてもよい]の化合物とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

本発明の具体的な化合物は、以下：

N-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-フェニル尿素

N-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]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-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-(3, 4-ジクロロフェニル)尿素

N-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素

N-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素

N-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素

N-{4-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]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-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-(3-メトキシフェニル)尿素

{4-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}カルバミン酸フェニル

{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}カルバミン酸フェニル

10

20

30

40

50

- N- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -N' - { 4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素
- N- { 4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (3-メチルイソチアゾール-5-イル) 尿素
- N- { 4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (3-メチルイソオキサゾール-5-イル) 尿素
- N- { 4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] 尿素
- N- (3- { [({ 4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} フェニル) アセトアミド 10
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (3-メチルイソチアゾール-5-イル) 尿素
- N- (3- { [({ 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} フェニル) アセトアミド
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] 尿素
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (3-メチルイソオキサゾール-5-イル) 尿素
- N- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -N' - { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素 20
- N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) 尿素
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (2-モルホリン-4-イルフェニル) 尿素
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (1-メチルピペリジン-4-イル) 尿素
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (1-プロピルピペリジン-4-イル) 尿素 30
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2-フェニルアセトアミド
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2- (2-メトキシフェニル) アセトアミド
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド
- N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2- (3-メトキシフェニル) アセトアミド 40
- N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - { 3- [(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素
- N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - (3- { [4- (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル] エチニル} フェニル) 尿素
- N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - { 3- [(4- { [3- (イソプロピルアミノ) プロピル] アミノ} ピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素
- N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - [3- ({ 4- [(2-ピロリジン-1-イルエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素 50

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - [3- ({4- [(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素の1以上とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0057】

本発明のさらなる具体的な化合物は、以下：

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - {3- [(4- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ} ピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - [3- ({4- [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - [3- ({4- [(2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - [3- ({4- [(3-ピロリジン-1-イルプロピル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - [3- ({4- [(2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素

N- {3- [(4-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) 尿素

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド；

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - [3- ({4- [(2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素の1以上とその塩、特にその医薬的に許容される塩である。

【0058】

式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩は、化学的に関連した化合物の製法へ適用可能であることが知られているどの方法によって製造してもよい。そのような方法は、式Iの化合物を製造するために使用されるとき、本発明のさらなる特徴として提供されて、以下の代表的な方法の変形 (variants) により例示される。必要な出発材料は、有機化学の標準手順により入手することができる。そのような出発材料の製法は、以下の代表的な方法の変形とともに、付帯の実施例内で記載する。あるいは、必要な出発材料は、有機化学者の通常の技量内にある、例示するものに類似した手順により入手可能である。

【0059】

本発明のさらなる側面により、以下に図式的に記載されるように、式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩 (ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、L、環A及び環B、n及びmは、他に特定しなければ、式Iに定義される通りである) を製造する方法を提供する。

【0060】

方法 (a)

Lが-N (R^8) C (O) N (H) -である式Iの化合物について、式II I：

【0061】

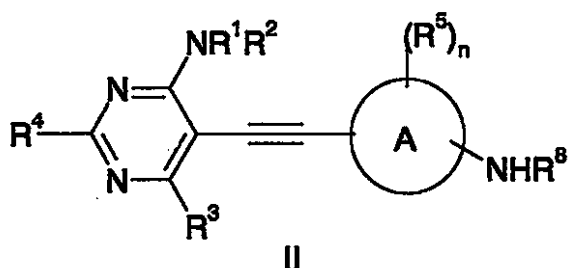
10

20

30

40

【化 8】



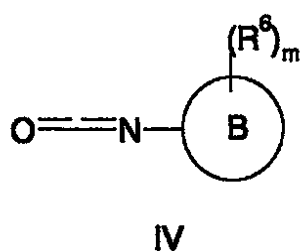
【0062】

10

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 n 、及びAは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物の、式IV：

【0063】

【化 9】



20

【0064】

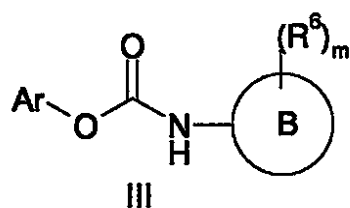
〔式中、 R^6 、 m 、及びBは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のイソシアネートとの反応；

方法（b）

Lが $-N(R^8)C(O)N(H)-$ である式Iの化合物について、上記に定義される式IIの化合物の、式III：

【0065】

【化 10】



30

【0066】

〔式中、Arは、好適なアリール基、例えばフェニルであり、 R^6 、 m 、及びBは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のカルバミン酸アリールとの反応；又は

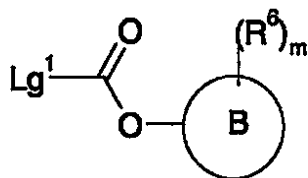
40

方法（c）

Lが $N(R^8)C(O)-O-$ である式Iの化合物について、上記に定義される式IIの化合物の、式XI：

【0067】

【化 1 1】



XI

【0068】

10

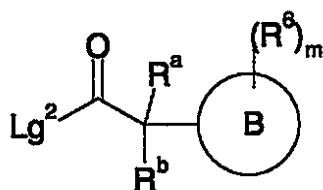
〔式中、 Lg^1 は、好適な置換可能基、例えばハロゲン（フルオロ、クロロ、又はブロモのような）であり、 R^6 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物との反応；又は

方法（d）

L が $N(R^8)C(O)C(R^a R^b)$ である式 I の化合物について、上記に定義される式 I I の化合物の、式 I X：

【0069】

【化 1 2】



IX

20

【0070】

〔式中、 Lg^2 は、好適な置換可能基、例えばヒドロキシ、ハロゲン（フルオロ、クロロ、又はブロモのような）、 $R^x-C(O)-O-$ 、又は R^x-O- （ここで R^x は、好適なアルキル又はアリール基である）であり、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物との反応；又は

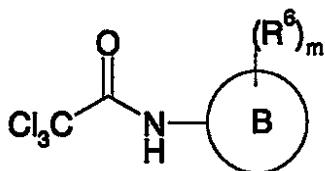
30

方法（e）

L が $-N(R^8)C(O)N(H)-$ である式 I の化合物について、上記に定義される式 I I の化合物の、式 X I I I：

【0071】

【化 1 3】



XIII

40

【0072】

〔式中、 R^6 、 m 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のトリクロロアセチルアミンとの反応；又は

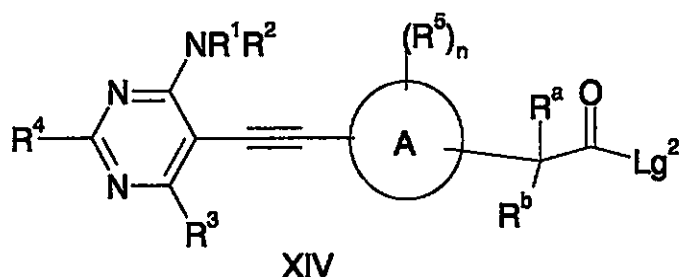
方法（f）

L が $-C(R^a R^b)C(O)N(R^9)-$ である式 I の化合物について、式 X I V：

【0073】

50

【化 1 4】



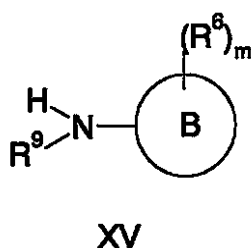
【0074】

10

[式中、 Lg^2 は、上記に記載のような好適な置換可能基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 n 、及びAは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]の化合物の、式XV：

【0075】

【化 1 5】



20

【0076】

[式中、 R^6 、 R^9 、 m 、及びBは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]のアミンとの反応；又は

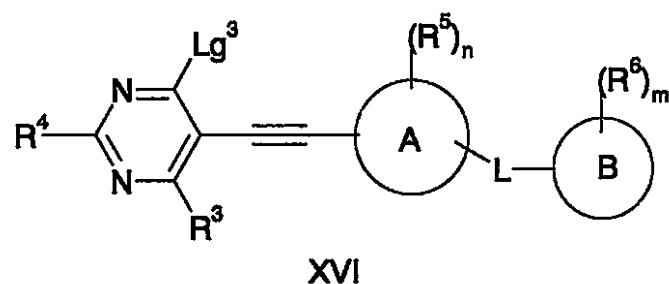
方法 (g)

式XVI：

【0077】

【化 1 6】

30



【0078】

[式中、 Lg^3 は、好適な置換可能基、例えばハロゲノ (フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードのような)、メチルスルホニル、メチルチオ、又はアリールオキシ (フェノキシのような) であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 、 m 、A、B、及びLは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]の化合物の、式： HNR^1R^2 (ここで R^1 と R^2 は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する)のアミンとの反応；又は

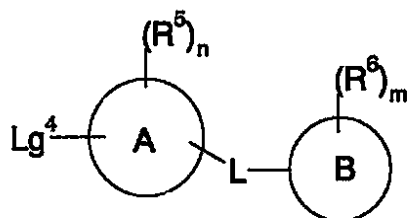
方法 (h)

式XVII：

【0079】

40

【化 1 7】



XVII

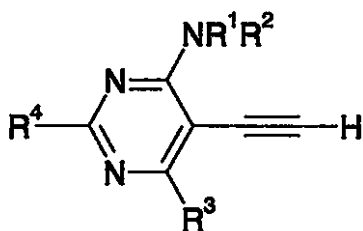
【0080】

10

〔式中、 Lg^4 は、好適な置換可能基、例えばハロゲン（クロロ、ブロモ、又はヨードのような）又はスルホニルオキシ基（トリフルオロメチルスルホニルオキシのような）であり、 R^5 、 R^6 、 n 、 m 、 A 、 B 、及び L は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物の、式 XVIII：

【0081】

【化 1 8】



XVIII

20

【0082】

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のアルキンとの反応；又は

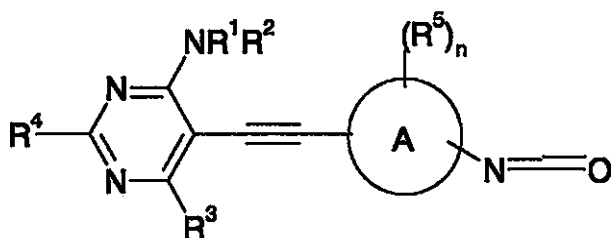
方法 (i)

L が $-N(H)C(O)N(R^9)-$ である式 I の化合物について、式 XIX：

30

【0083】

【化 1 9】



XIX

40

【0084】

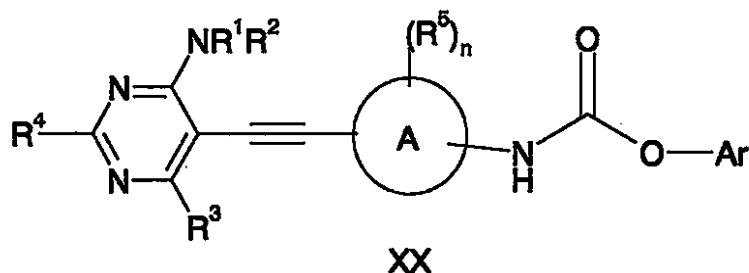
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、及び A は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のイソシアネートの、上記に定義される式 XV のアミンとの反応；又は

方法 (j)

L が $-N(H)C(O)N(R^9)-$ である式 I の化合物について、式 XX：

【0085】

【化 20】



【0086】

10

〔式中、Arは、好適なアリール基、例えばフェニルであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、及びAは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕の化合物の、上記に定義される式XVのアミンとの反応、そしてその後必要ならば：

- i) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へ変換すること；
- ii) どの保護基も外すこと；
- iii) 塩を生成すること。

【0087】

方法(a)の反応条件

方法(a)の反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、ピリジンのようなアミン、又はN, N-ジメチルホルムアミド又はN, N-ジメチルアセトアミドのような双極性の非プロトン溶媒の存在下に行う。この反応は、好都合には、例えば、周囲温度～約60℃の範囲の温度で、好ましくは周囲温度又はその付近で行う。

20

【0088】

方法(b)の反応条件

方法(b)の反応は、好都合には、好適な塩基の存在下に行う。好適な塩基は、例えば、ピリジン又はトリアルキルアミン（トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのような）のような有機アミンである。

30

【0089】

方法(b)の反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、又はN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、又はジメチルスルホキシドのような双極性の非プロトン溶媒の存在下に行う。この反応は、好都合には、例えば、周囲温度～約120℃、好ましくは約80℃～約100℃の範囲の温度で行う。

【0090】

好都合には、この反応は、マイクロ波ヒーターのような好適な加熱装置を使用して反応体を密封容器において加熱することによって実施してもよい。

方法(c)の反応条件

方法(c)の反応は、好都合には、好適な塩基の存在下に行う。好適な塩基は、例えば、ピリジン又はトリアルキルアミン（トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのような）のような有機アミン塩基、又は、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムのようなアルカリ又はアルカリ土類金属の炭酸塩である。

40

【0091】

方法(c)の反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒、又はテトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテルの存在下に行う。この反応は、好都合には、例えば、約-10℃～約30℃の範囲の温度で、好ましくは0℃又はその付近で行う。

【0092】

50

方法 (d) の反応条件

Lg^2 がヒドロキシであるとき、方法 (d) の反応は、好都合には、好適なカップリング剤の存在下に行う。好適なカップリング剤は、例えば、随意にジメチルアミノピリジン又はヒドロキシベンゾトリアゾールのような触媒の存在下にある、好適なペプチドカップリング剤、例えば、 $\text{O}-(7\text{-アザベンゾトリアゾール-1-イル})-\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'\text{-テトラメチルウロニウム}\cdot\text{ヘキサフルオロリン酸塩 (HATU)}$ 又はジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 又はカルボニルジイミダゾール (CDI) のような好適なカルボジイミドである。

【0093】

Lg^2 が上記に記載のような好適な置換可能基であるとき、方法 (d) の反応は、好都合には、好適な塩基の存在下に行ってよい。好適な塩基は、例えば、ピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、又はジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エンのような有機アミン塩基である。別の好適な塩基は、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属の炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は炭酸カルシウムである。

10

【0094】

方法 (d) の反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、酢酸エチルのようなエステル、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、又は N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジン-2-オン、又はジメチルスルホキシドのような双極性の非プロトン溶媒の存在下に行う。この反応は、好都合には、例えば、約 0°C ~約 120°C の範囲の温度で、好ましくは周囲温度又はその付近で行う。

20

【0095】

方法 (e) の反応条件

方法 (e) の反応は、好都合には、好適な塩基の存在下に行う。好適な塩基は、例えば、ピリジン又はトリアルキルアミン (トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのような) のような有機アミン塩基、又は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は炭酸カルシウムのようなアルカリ又はアルカリ土類金属の炭酸塩である。

30

【0096】

方法 (e) の反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、又は N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジン-2-オン、又はジメチルスルホキシドのような双極性の非プロトン溶媒の存在下に行う。この反応は、好都合には、例えば、周囲温度~約 120°C 、好ましくは約 100°C ~約 120°C の範囲の温度で行う。

【0097】

好都合には、この反応は、マイクロ波ヒーターのような好適な加熱装置を使用して反応体を密封容器において加熱することによって実施してもよい。

40

方法 (f) の反応条件

方法 (f) の反応は、好都合には、方法 (d) について上記に記載した条件の下で行う。

【0098】

方法 (g) の反応条件

方法 (g) の反応は、好都合には、触媒量の好適な酸の存在下に行う。好適な酸は、例えば、塩酸である。

【0099】

方法 (g) の反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤の非存在下に、又は存在下に行ってよい。好適な不活性溶媒又は希釈剤は、使用するとき、例えば、エタノール

50

、イソプロパノール、又はブタノールのようなアルコール、又はアセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリジン－2－オン、又はジメチルスルホキシドのような双極性の非プロトン溶媒である。この反応は、好都合には、例えば、周囲温度～約120℃、好ましくは約80℃～約90℃の範囲の温度で行う。

【0100】

方法（h）の反応条件

方法（h）の反応は、好都合には、好適な銅触媒と組み合わせてもよい、好適なパラジウム触媒の存在下に行う。好適なパラジウム触媒は、例えば、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、二塩化[1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム、又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。好適な銅触媒は、例えば、ヨウ化銅（I）である。

10

【0101】

方法（h）の反応は、好都合には、好適な塩基の存在下に行う。好適な塩基は、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミン）又はテトラメチルグアニジンのような有機アミン塩基である。

【0102】

方法（h）の反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、酢酸エチルのようなエステル、テトラヒドロフラン又は1，4－ジオキサンのようなエーテル、又はN，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリジン－2－オン、又はジメチルスルホキシドのような双極性の非プロトン溶媒の非存在下に、又は存在下に行ってよい。この反応は、好都合には、例えば、約－20℃～約100℃の範囲の温度で行う。

20

【0103】

方法（i）の反応条件

方法（i）の反応は、好都合には、方法（a）について上記に記載した条件の下で行う。

【0104】

方法（j）の反応条件

方法（j）の反応は、好都合には、方法（b）について上記に記載した条件の下で行う。

30

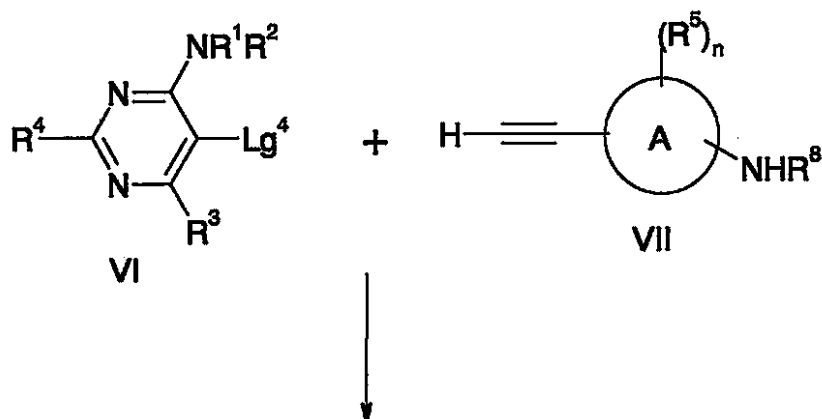
【0105】

方法（a）の出発材料

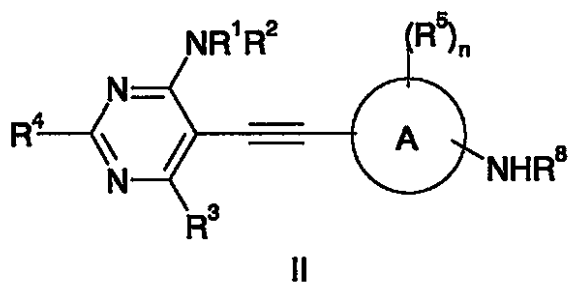
式I Iの化合物は、慣用の手順によって入手することができる。例えば、式I Iの化合物は、反応スキーム1に例示するように、式V I Iのアルキンと式V Iのピリミジンの反応によって入手することができる：

【0106】

【化 2 1】



10



20

反応スキーム I

【0107】

[式中、Lg⁴ は、上記に記載されるような好適な置換可能基であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、n、及びAは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]。

【0108】

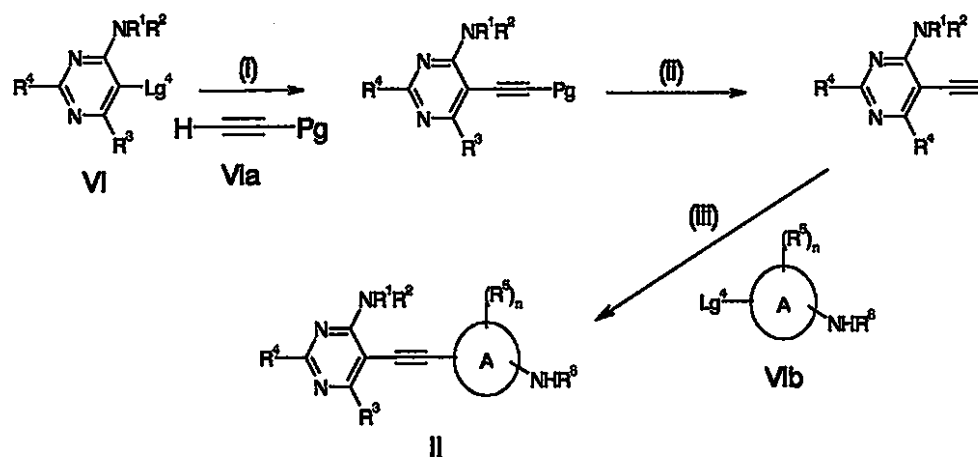
反応スキーム 1 の反応は、好都合には、方法 (h) について上記に記載したような条件の下で行う。

30

あるいは、式 II の化合物は、反応スキーム 2 に例示するように、式 VI のピリミジンの式 VI a の保護化アルキンと、次いで式 VI b のアミンとの反応によって入手することができる：

【0109】

【化 2 2】



40

反応スキーム 2

50

【0110】

[式中、式VI及びVIbの化合物中の Lg^4 は、それぞれ、上記に記載されるような好適な置換可能基であり、Pgは、好適な保護基、例えば、トリメチルシリル又はtert-ブチルジメチルシリルのようなトリアルキルシリル基、又は $Me_2(OH)C-$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、n、及びAは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する]。

【0111】

反応スキーム2の工程(i)は、式VIaの保護化アルキンの式VIのピリミジンへのカップリングである。工程(i)は、方法(h)について上記に記載した条件の下で行う。反応スキーム2の工程(ii)は、塩基性又は酸性の条件下での該アルキンの脱保護であり、未置換アルキンを提供する。当業者は、工程(ii)の脱保護に適した条件を容易に選択することができよう。反応スキーム2の工程(iii)は、該アルキンの式VIbのアミンへのカップリングである。反応スキーム2の工程(iii)は、方法(h)について上記に記載した条件の下で行う。

10

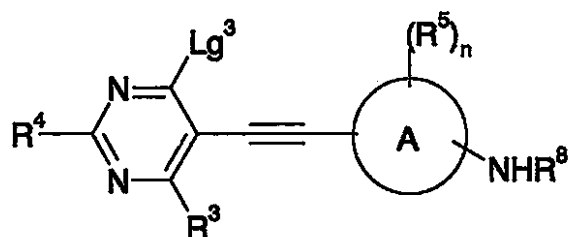
【0112】

あるいは、式IIの化合物は、式VIc(ここで Lg^3 は、上記に記載した好適な置換可能基であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、n、及びAは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する)の化合物の、式： HNR^1R^2 のアミンとの反応によって入手することができ、方法(g)について上記に記載した反応条件を使用する。

20

【0113】

【化23】



VIc

30

【0114】

式VI、VII、VIa、VIb、及びVIcの出発材料とアミン： HNR^1R^2 は、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

【0115】

式IVのイソシアネートは、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。例えば、当業者が理解するように、該イソシアネートは、対応する酸又は酸クロリドより、例えば、アジド又はジフェニルホスホリルアジドとのクルチウス(Curtis)反応を介して製造することができる。あるいは、該イソシアネートは、好都合には、ホスゲン又はホスゲン同等物、例えばトリホスゲン、ジホスゲン、又はN,N'-カルボニルジイミダゾールと対応するアミンの反応によって製造することができる(March J.,「最新有機化学(Adv. Org. Chem.)」第4版、1992年、1290頁、ウィリー・インターサイエンス)。

40

【0116】

方法(b)の出発材料

式IIの化合物は、上記に考察した慣用の手順によって入手することができる。

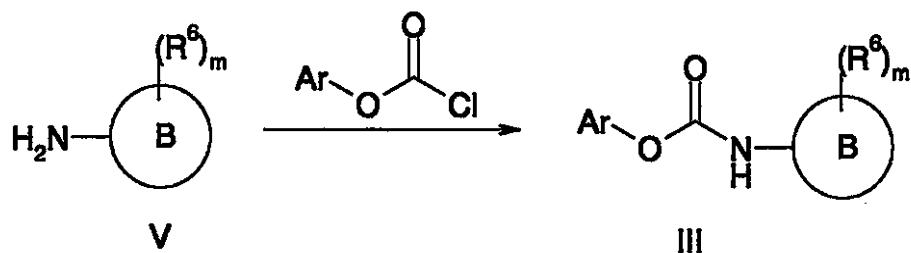
式IIIのカルバミン酸アリアルは、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。例えば、該カルバミン酸アリアルは、反応スキーム3に例示するように、式Vのアミンのクロ

50

ロギ酸アリールとの反応によって製造することができる：

【0117】

【化24】



10

反応スキーム3

【0118】

〔式中、 R^6 、 m 、 B 、及び Ar は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕。

反応スキーム3の反応は、好都合には、好適な塩基の存在下に行う。好適な塩基は、例えば、ピリジン又はトリアルキルアミン（トリエチルアミンのような）のような有機アミン塩基である。

【0119】

20

この反応は、好都合には、好適な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサンのようなエーテルの存在下に行う。この反応は、好都合には、例えば、約 -20°C ～約 100°C の範囲の温度で、好ましくは 0°C 又はその付近で行う。

【0120】

式Vの出発材料とクロロギ酸アリールは、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

方法(c)の出発材料

式IIの化合物は、上記に考察した慣用の手順によって入手することができる。

【0121】

式XIの化合物は、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。 30

方法(d)の出発材料

式IIの化合物は、上記に考察した慣用の手順によって入手することができる。

【0122】

式IXの化合物は、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

方法(e)の出発材料

式IIの化合物は、上記に考察した慣用の手順によって入手することができる。

【0123】

式XIIIのトリクロロアセチルアミンは、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。 40

【0124】

方法(f)の出発材料

式XIVの化合物は、上記に考察した慣用の手順によって入手することができる。

式XVのアミンは、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

【0125】

方法(g)の出発材料

当業者が理解するように、式XVIの化合物は、適切な出発材料（例えば、ここで、出 50

発材料は、 $-NR^1R^2$ 基の代わりに、保護されていてもよい基： Lg^3 を有する）を使用して、上記の考察に類似した方法を使用して製造することができる。

【0126】

式： HNR^1R^2 のアミン類は、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

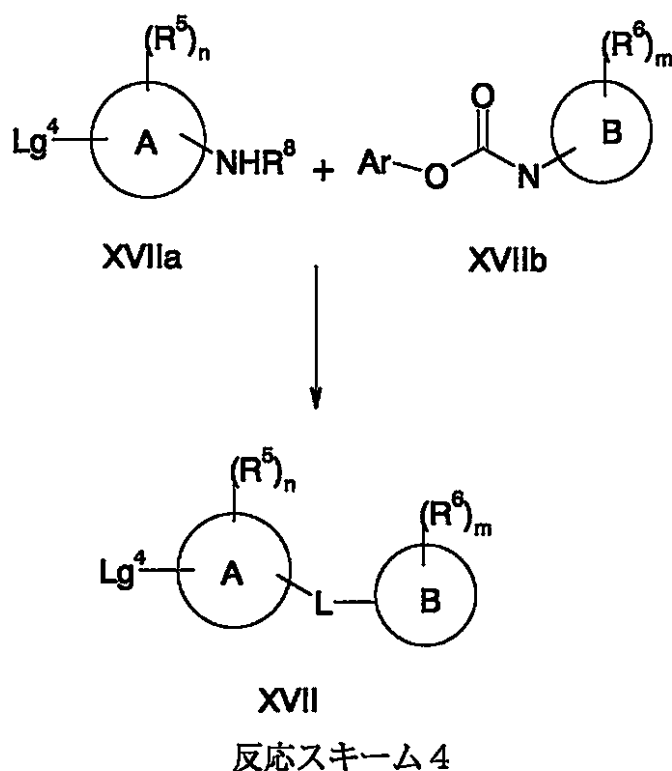
方法（h）の出発材料

式XVIIの化合物は、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又は当業者が理解するように、それらは、適切な出発材料を使用して、上記の記載に類似した方法を使用して製造することができる。例えば、 L が $-N(R^8)C(O)N(H)-$ である式XVIIの化合物は、好都合には、反応スキーム4に例示するように、式XVIIaの

10

【0127】

【化25】



20

30

【0128】

〔式中、 Lg^4 は、上記に記載のような好適な置換可能基であり、 L は $-N(R^8)C(O)N(H)-$ であり、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 n 、 m 、 A 、及び B は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕。

【0129】

反応スキーム4の反応は、好都合には、方法（b）について上記に記載したような条件の下で行う。

40

式XVIIa及びXVIIbの出発材料は、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

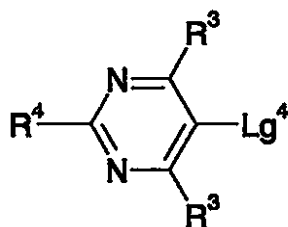
【0130】

式XVIIのアルキンは、市販されているか、又は当業者が理解するように、それらは、適切な出発材料を使用して、上記の記載に類似した方法を使用して製造することができる。例えば、式XVIIの化合物は、好都合には、式XVIIa：

【0131】

50

【化 2 6】



XVIIIa

10

【0132】

〔式中、 Lg^4 は、上記に記載のような好適な置換可能基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれかを有する〕のピリミジンの、好都合には方法（h）について上記に記載した条件下でのトリメチルシリルアセチレン又は 2-メチルー 3-ブチン-2-オールとの反応に続く、当該技術分野で知られた標準手順を使用する保護基の除去によって入手することができる。

【0133】

方法（i）の出発材料

当業者が理解するように、式 XIX のイソシアネートは、好都合には、対応する酸又は酸クロリドより、例えば、アジド又はジフェニルホスホリルアジドとのクルチウス反応を介して製造することができる。あるいは、該イソシアネートは、好都合には、ホスゲン又はホスゲン同等物、例えばトリホスゲン、ジホスゲン、又は N, N'-カルボニルジイミダゾールと対応するアミンの反応によって製造することができる（March J., 「最新有機化学（Adv. Org. Chem.）」第 4 版、1992 年、1290 頁、ウィリー・インターサイエンス）。

20

【0134】

式 XV のアミンは、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

方法（j）の出発材料

式 XX の化合物は、市販されているか、それらは文献に知られているか、又は当業者が理解するように、それらは、適切な出発材料を使用して、上記の記載に類似した方法を使用して製造することができる。

30

【0135】

式 XV のアミンは、市販されているか、又はそれらは文献に知られているか、又はそれらは当該技術分野で知られる標準法により製造することができる。

式 I の化合物は、当該技術分野で慣用的な標準手順を使用して、式 I のさらなる化合物へ変換することができる。

【0136】

使用し得る変換反応のタイプの例には、芳香族置換反応又は求核置換反応の手段による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、及び置換基の酸化が含まれる。こうした手順の試薬及び反応条件は、化学の技術分野においてよく知られている。

40

【0137】

芳香族置換反応の特別な例には、ハロゲン化アルキル及びルイス酸（三塩化アルミニウムのような）をフリーデル・クラフツ条件下に使用するアルキル基の導入；並びに、ハロゲノ基の導入が含まれる。求核置換反応の特別な例には、標準条件を使用する、アルコキシ基又はモノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は N 含有複素環の導入が含まれる。還元反応の特別な例には、ホウ水素化ナトリウムを用いたカルボニル基のヒドロキシ基への還元、又はニッケル触媒での接触水素化によるか又は塩酸の存在下に加熱しながらの鉄での処理によるニトロ基のアミノ基への還元が含まれる。

【0138】

50

好適な変換反応の例は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、及びAが請求項1に定義される通りであり、LがN(H)C(O)−O−であり、Bが置換されていてもよいフェニル基である式Iのカルバメート化合物の、LがN(H)C(O)NHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、B、及びAが請求項1に定義される通りである式Iの化合物への変換である。そのような変換は、標準手順を使用して、例えば方法(b)について上記に記載の条件下での、例えば該カルバメートの適切なアミンとの反応により達成することができる。

【0139】

好適な変換反応の別の例は、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 、 m 、A、B、及びLが請求項1に定義される通りであり、 R^1 及び／又は R^2 が水素である式Iの化合物の、 R^1 及び／又は R^2 が、例えば、置換されていてもよい(1-6C)アルコキシカルボニル基である式Iの化合物への変換である。そのような変換は、標準手順を使用して、例えば R^1 及び／又は R^2 の水素原子の一方又は両方を、所望される、置換されていてもよい(1-6C)アルコキシカルボニル基へ置換することにより達成することができる。

10

【0140】

式Iのある化合物は、立体異性型で存在することが可能である。本発明には、式Iの化合物のすべての幾何及び光学異性体、並びにラセミ体が含まれるそれらの混合物が含まれると理解される。互変異性体とその混合物も本発明の側面を形成する。

【0141】

異性体は、慣用技術、例えば、クロマトグラフィー又は分別結晶化により分割又は分離することができる。エナンチオマーは、慣用技術(例、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC))を使用して、本化合物のラセミ体や他の混合物の分離により単離することができる。あるいは、所望される光学異性体は、ラセミ化や誘導化を引き起こさない条件下での、例えば、ホモキラル酸と適切な光学活性の出発材料の反応に続く、ジアステレオマー誘導体の慣用手段(例、HPLC、シリカでのクロマトグラフィー)による分離によって作製しても、非キラル出発材料とキラル試薬で作製してもよい。すべての立体異性体が発明の範囲内に含まれる。

20

【0142】

本発明の化合物は、慣用技術を使用して、その反応混合物より単離することができる。

本明細書に言及される反応のいくつかでは、化合物中の鋭敏な基を保護することが必要である／望ましい場合があることが理解されよう。保護化が必要であるか又は望ましい場合と保護化に適した方法は、当業者に知られている。慣用の保護基は、標準的な実践に従って使用してよい(例示として、T. W. Green, 「有機合成の保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(1991)を参照のこと)。このように、アミノ、カルボキシ又はヒドロキシのような基が反応体に含まれるならば、本明細書に言及される反応には該基を保護することが望ましい場合がある。保護基は、文献に記載されているか、又は問題の保護基の除去に適していると熟練化学者に知られたどの好都合な方法により除去してよく、そのような方法は、分子中の他所の基をほとんど妨害しない該保護基の除去をもたらすように選択される。

30

【0143】

保護基の具体例を以下に便宜上示すが、ここで、例えば、低級アルキルにあるような「低級」は、それが適用される基が、好ましくは1~4の炭素原子を有することを意味する。これらの例は、網羅的ではないと理解されよう。保護基の除去についての方法の具体例を以下に示す場合、これらも同様に網羅的でない。具体的には言及しない保護基の使用と脱保護の方法も、当然ながら、本発明の範囲内にある。

40

【0144】

本発明の化合物中の様々な環置換基のあるものは、上記の方法に先立つか、又はその直後に標準的な芳香族置換反応によって導入しても、慣用の官能基修飾によって生成してもよく、それ自体も本発明の方法の側面に含まれると理解されよう。こうした反応及び修飾には、例えば、芳香族置換反応の手段による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアル

50

キル化、及び置換基の酸化が含まれる。こうした手順の試薬及び反応条件は、化学の技術分野においてよく知られている。芳香族置換反応の特別な例には、濃硝酸を使用するニトロ基の導入、例えばハロゲン化アシル及びルイス酸（三塩化アルミニウムのような）をフリーデル・クラフツ条件の下で使用するアシル基の導入；ハロゲン化アルキル及びルイス酸（三塩化アルミニウムのような）をフリーデル・クラフツ条件の下で使用するアルキル基の導入；並びに、ハロゲノ基の導入が含まれる。特別な修飾の例には、例えば、ニッケル触媒を用いた接触水素化、又は塩酸の存在下に加熱しながら鉄で処理することによる、ニトロ基のアミノ基への還元；アルキルチオのアルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルへの酸化が含まれる。

【0145】

10

式 I I、X I V、X V I、X I X、X X、及び V I c のある種の間化合物は新規であり、本発明の別の側面として本明細書に特許請求されると考えられる。

生物学的アッセイ

以下のアッセイを使用して、本発明の化合物の T i e 2 阻害剤としての *in vitro* 効果と、T i e 2 自己リン酸化の阻害剤としての細胞全体における効果を測定することができる。

【0146】

a. *in vitro* 受容体チロシンキナーゼ阻害アッセイ

T i e 2 受容体チロシンキナーゼの阻害を試験するために、非細胞ベースのプロテインキナーゼアッセイにおいて、チロシン含有ポリペプチド基質の E L I S A ベースのマイクロタイタープレートアッセイにおけるプロテインキナーゼ酵素リン酸化を阻害するその能力により化合物を評価する。この特別な事例において、アッセイは、3つの異なる組換えヒトチロシンキナーゼ、T i e 2、K D R、及び F l t について I C₅₀ を決定することであった。

20

【0147】

チロシンキナーゼの産生を促進するために、標準の分子生物学クローニング及び突然変異誘発技術を使用して、組換え受容体遺伝子を産生した。これらの遺伝子内にコードされたこれらの組換えタンパク断片は、それぞれの受容体の細胞内部分の C 末端部分だけからなり、その内部にキナーゼドメインが見出される。このキナーゼドメイン含有断片をコードする組換え遺伝子をクローニングして、標準のバキュロウイルス/S f 2 1 系（又は代

30

【0148】

宿主昆虫細胞より、タンパク質の発現に続いて、氷冷溶解緩衝液（20 mM N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸（H E P E S）pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% グリセロール, 1% T r i t o n X-100, 1.5 mM M g C l₂, 1 mM エチレングリコールビス（β-アミノエチルエーテル）N', N', N', N'-四酢酸（E G T A））+プロテアーゼ阻害剤での処理により溶解液を調製してから、遠心分離により澄清にした。T i e 2、K D R、及び F l t 1 の溶解液をアリコートにおいて-80℃で保存した。

【0149】

40

これらの組換えタンパク質の構成的なキナーゼ活性を、合成ペプチド（グルタミン酸、アラニン、及びチロシンの6:3:1の比率でのランダム共重合体から作製される）をリン酸化するその能力により定量した。具体的には、N u n c M a x i s o r b^{T M} 96 ウェルの免疫プレートを100マイクロリットルの合成ペプチド、S i g m a P 3 8 9 9 でコートして（P B S 中 1 m g / m l のストック溶液を P B S で 1:500 に希釈した後で、プレートコーティングする）、4℃で一晩インキュベートした。プレートを50 mM H E P E S（pH 7.4）において室温で洗浄して、過剰の未結合の合成ペプチドを除去した。

【0150】

T i e 2、K D R、又は F l t 1 の活性について、100 mM H E P E S（pH 7.

50

4)、5マイクロモル濃度(又は、各酵素のKm濃度)のアデノシン三リン酸(ATP)、10mM $MnCl_2$ 、0.1mM Na_3VO_4 、0.2mM DL-ジチオスレイトール(DTT)、0.1% Triton X-100において、DMSO(2.5%の最終濃度)に溶かした試験化合物と一緒に(最終化合物濃度は、0.05マイクロモル濃度~100マイクロモル濃度に及ぶ)、ペプチドでコートしたプレート中の適切な用時希釈溶解液(それぞれ、1:200、1:400、及び1:1000)の室温で60分(Tie2)又は20分(KDR, Flt)間のインキュベーションによって評価した。アッセイの液体成分の除去により反応を止めて、続いて、PBS-T(0.5% Tween 20入りのリン酸緩衝化生理食塩水)又は代わりの同等の洗浄緩衝液でプレートを洗浄した。

10

【0151】

この反応の固定化ホスホペプチド産物を免疫学的な方法によって検出した。はじめに、プレートを、マウスモノクローナル抗ホスホチロシン-HRP(西洋ワサビペルオキシダーゼ)共役抗体(アップステートバイオテクノロジー UBI製の4G10 16-105)とともに室温で4時間インキュベートした。PBS-Tでの徹底した洗浄に続き、プレートの各ウェル中のHRP活性について、2,2'-アジノージ[3-エチルベンゾチアゾリンスルホン酸(6)]ジアンモニウム塩結晶、ABTS(Sigma P4922-製造業者の使用説明書により調製した)を基質として使用して30~45分間インキュベートして発色を可能にした後で、100 μ lの1M H_2SO_4 を加えて反応を止めて、比色法により測定した。

20

【0152】

発色、即ち酵素活性の定量は、Molecular Devices Thermomaxマイクロプレートリーダーで、405nmでの吸光度の測定により達成した。所与の化合物のキナーゼ阻害をIC₅₀値として表した。これは、このアッセイにおいてリン酸化の50%阻害をもたらすのに必要とされる化合物の濃度の計算により決定した。リン酸化の範囲は、陽性(担体+ATP)及び陰性(担体-ATP)対照の数値より計算した。

【0153】

b. 細胞Tie2自己リン酸化アッセイ

本アッセイは、通常、「活性化」受容体の産生をもたらす(次いで、これがその受容体機能に関連した特別なシグナル伝達経路を始動させる)、Tie2受容体の自己リン酸化

30

【0154】

自己リン酸化は、いくつかの手段によって達成することができる。組換えキナーゼドメインのバキュロウイルス系における発現がリン酸化及び活性化された受容体の産生をもたらし得ることが知られている。また、組換え細胞系における受容体の過剰発現がリガンドの非存在下にそれ自身で受容体の自己リン酸化をもたらし得ることが報告されている(Heldin C-H. 1995 Cell: 80, 213-223; Blume-J. P, Hunter T. 2001 Nature: 411, 355-65)。さらに、キメラ受容体が構築された、数多くの文献例がある。これらの事例では、受容体の天然の外部細胞表面ドメインが、適切なリガンド(例えば、TrkA-Tie2/NGFリガンド(Marron, M. B., et al., 2000 Journal of Biological Chemistry: 275 : 39741-39746)又はC-fms-Tie-1/CSF-1リガンド(Kontos, C. D., et al., 2002 Molecular and Cellular Biology: 22, 1704-1713)の添加により容易に二量体化することが知られているドメインのそれで置き換えられた。このように、宿主細胞系において発現されるキメラ受容体とそれぞれのリガンドが加えられるとき、これがキメラ受容体のキナーゼドメインの自己リン酸化を誘発させる。このアプローチには、目的の各受容体の天然リガンドを同定して単離しなければならないことに代わって、既知の(そしてしばしば容易に得られる)リガンドを使用することをしばしば可能にする利点がある。

40

【0155】

当然ながら、リガンドが利用可能であれば、選択される受容体を発現することか知られている天然の細胞系又は一次細胞を使用して、リガンドで単に刺激して、リガンド誘発性

50

のリン酸化を達成することができる。例えば、E A . h y 9 2 6 / B 3 細胞 (J. McLean/ B. Tuchi, ノースカロライナ大学、チャペル・ヒル、CB-4100, 300 Bynum Hall, Chapel Hill, N. C. 27599-41000, アメリカ、により提供される) 又は一次H U V E C (ヒト臍静脈内皮細胞—様々な市販源より入手可能) において発現されるT i e 2 受容体の自己リン酸化を阻害する化合物の能力を本アッセイによって測定することができる。

【0156】

標準精製技術を使用して、どの腫瘍細胞上清より天然のA n g 1 リガンドを単離しても、あるいは、標準の分子生物学技術と発現系を使用して、A n g 1 遺伝子を組換え的にクローニングして、発現させてもよい。この場合、リガンドは、そのネイティブ状態でも、又は、例えば、この方法を容易にするための精製タグ (例、ポリヒスチジンペプチド、抗体F c ドメイン) の追加を含有するように遺伝子工学的に処理された組換えタンパク質としても産生するように試みてよい。

【0157】

E A . h y 9 2 6 / B 3 又はH U V E C 細胞T i e 2 受容体のリガンド刺激を例として使用して、A n g 1 リガンド刺激細胞受容体リン酸化アッセイを構築することができて、これを使用して、このプロセスを阻害する化合物のポテンシャルを決定するために分析することができる。例えば、E A . h y 9 2 6 / B 3 細胞を、 5×10^5 細胞/ウェルの初期播種密度より始めて、適切な組織培養基+10%胎仔ウシ血清 (F C S) において6ウェルプレートで2日間増殖させた。3日目に、1% F C S だけを含有する培地で先の培地を置き換えることによって、この細胞を全部で2時間の間血清飢餓状態にした。1時間40分の血清飢餓の後で、この培地を除去し、1mlの試験化合物希釈液で置き換えた (化合物の希釈は血清飢餓培地で行ったが、D M S O 濃度は0.8%未満に保った)。1.5時間の血清飢餓の後で、オルトバナジン酸塩を加えて、0.1mMの最終濃度として、最終10分間の血清飢餓を行った。

【0158】

全部で2時間の血清飢餓に続いて、リガンド+オルトバナジン酸塩を加えて、細胞T i e 2 受容体の自己リン酸化を刺激した (リガンドは、血清飢餓培地で希釈した精製材料として加えても、例えば、哺乳動物細胞において組換え的に発現される場合は、リガンドを含有する非精製細胞上清として加えてもよい)。

【0159】

リガンドとともに37℃で10分のインキュベーション後、細胞を氷上で冷やして、1mMオルトバナジン酸塩を含有するほぼ5mlの冷P B S で洗浄し、その後で1mlの氷冷溶解緩衝液 (20mM T r i s pH7.6, 150mM N a C l, 50mM N a F, 0.1% S D S, 1% N P 4 0, 0.5% D O C, 1mM オルトバナジン酸塩, 1mM E D T A, 1mM P M S F, 30μl/ml アプロチニン, 10μg/ml ペプスタチン, 10μg/ml ロイペプチン) をこの細胞へ加えて、10~20分間氷上に放置した。溶解液を取り出して、1.5mlエッペンドルフ管へ移して、13000rpm、4℃で3分間遠心分離した。800μlの各溶解液を免疫沈降のために新鮮な2mlエッペンドルフ管へ移した。3mg=15μlの抗ホスホチロシン抗体 (S a n t a C r u z P Y 9 9 - s c - 7 0 2 0) を溶解液へ加えて、4℃で2時間インキュベートした。600μlの洗浄済みM a g n a B i n d ビーズ (ヤギ抗マウスI g G, P i e r c e 2 1 3 5 4) を溶解液へ加えて、この管を4℃で一晩回転させた。

【0160】

試料を磁石中に1分間処理した後で、溶解上清を慎重に除去した。次いで、1mlの溶解緩衝液を先のビーズへ加えて、この工程を2回以上繰り返した。ビーズを25μlの94℃ホット (hot) 2 x L a e m m l i ローディング緩衝液+β-メルカプトエタノールに懸濁させて、室温に15分間放置した。

【0161】

先の管を磁石中に1分間曝露することによってビーズを取り出し、ビーズよりそれぞれの免疫沈降物より分離した液体全体をポリアクリルアミドゲル/S D S タンパク質ゲル (

10

20

30

40

50

プレキャスト (pre-cast) 4～12% BisTris NuPAGE/MOPS 12
 ウェルゲル、Novex製) 上へロードした。タンパクゲルを200Vで操作してから、
 50V/250mAで1時間30分の間、NC膜上へブロットした。すべてのブロットを
 PBS-Tween中5% Marvelで室温に1時間処理して、検出抗体の非特異結
 合を抑えた。ウサギ抗Tie2 (Santa Cruz sc-324) を0.5% M
 arvel/PBS-Tween中1:500希釈で加えて、4℃で一晩インキュベート
 した。このブロットをPBS-Tweenでしっかり洗浄した後で、0.5% M ar
 vel/PBS-Tween中1:5000希釈でヤギ抗ウサギ-PODコンジュゲート (D
 ako P0448) を加えた。この抗体を室温で1時間放置した後で、引き続き、ブ
 ロットをPBS-Tweenで洗浄した。様々な免疫沈降試料のウェスタンブロットにつ
 いて、ブロットをLumiGLO (NEB 7003) で発色させた。次いで、X線カセ
 ットへ移し、フィルムを15秒/30秒及び60秒露出した。FluorS BioRa
 dイメージ解析システムを使用して、リン酸化Tie2受容体に関連するタンパク質バン
 ドの相対強度を評価した。各試験化合物の希釈系列のリン酸化百分率を決定することによ
 り、適切な対照試料を参照として使用する標準法によって、IC₅₀ 値を計算した。

10

【0162】

式Iの化合物の薬理的性質は、予測されるように、構造変化に伴って変動するが、一
 般に、式Iの化合物により保有される活性は、上記の試験(a)及び(b)の1以上にお
 いて、以下の濃度又は用量で明示することができる：

試験(a)：一例えば、<100 μMの範囲のIC₅₀；

20

試験(b)：一例えば、<50 μMの範囲のIC₅₀；

例えば、表Aは、本発明による代表的な化合物の活性を例示する。表Aのカラム2は、
 Tie2受容体チロシンキナーゼのin vitro 阻害についての試験(a)からのIC₅₀
 データを示し、カラム3は、Tie2受容体チロシンキナーゼの自己リン酸化の阻害につ
 いての試験(b)からのIC₅₀ データを示す。

【0163】

表A：

【0164】

【表1】

実施例番号	IC ₅₀ (μM) 試験(a)： Tie2 受容体チロシンキ ナーゼの in vitro 阻害	IC ₅₀ (μM) 試験(b)： Tie2 受容体チロシンキ ナーゼの自己 リン酸化の阻害
11	0.879	5.557
12	2.849	0.3513
19	2.141	3.539

30

40

【0165】

本発明のさらなる側面によれば、上記に定義される、式Iの化合物又はその医薬的に許
 容される塩を医薬的に許容される希釈剤又は担体と一緒に含む医薬組成物が提供される。

本発明の組成物は、経口使用 (例えば、錠剤、トローチ剤、硬又は軟カプセル剤、水性
 又は油性の懸濁液剤、乳剤、分散性の散剤又は顆粒剤、シロップ剤又はエリキシル剤とし
 て)、局所使用 (例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、又は水性又は油性の溶液剤又は
 懸濁液剤として)、吸入による投与 (例えば、微細化散剤又は液体エアゾール剤として)、
 通気による投与 (例えば、微細化散剤として)、又は非経口投与 (例えば、静脈内、皮

50

下、筋肉内へ投薬する無菌の水性又は油性の溶液剤として、又は直腸投薬用の坐剤として)に適した形態であってよい。

【0166】

本発明の組成物は、当該技術分野でよく知られている慣用の医薬賦形剤を使用する慣用の手順により入手することができる。従って、経口使用に企図される組成物は、例えば、1以上の着色剤、甘味剤、芳香剤及び／又は保存剤を含有してよい。

【0167】

1以上の賦形剤と組み合わせて、単一の剤形を産生する有効成分の量は、必然的に、治療する宿主と具体的な投与経路に依存して変動する。例えば、ヒトへの経口投与に企図される製剤は、例えば、0.5mg~0.5g(より好適には、0.5~100mg、例えば、1~30mg)の有効成分を概して含有して、全組成物の約5~約98重量パーセントまで変動し得る、適正で好都合な量の賦形剤と複合される。

10

【0168】

式Iの化合物の治療又は予防の目的のための用量のサイズは、当然ながら、よく知られた医学の諸原理により、状態の本質及び重篤性、動物又は患者の年齢及び性別、及び投与経路に従って変動するものである。

【0169】

式Iの化合物を治療又は予防の目的に使用する場合、一般に、分割用量で求められるならば、例えば、0.1mg/kg~75mg/kg体重の範囲で1日用量が服用されるようにそれを投与する。一般に、非経口投与を利用するときは、より低い用量を投与する。従って、例えば、静脈内投与では、例えば0.1mg/kg~30mg/kg体重の範囲の用量を概して使用する。同様に、吸入による投与では、例えば、0.05mg/kg~25mg/kg体重の範囲の用量を使用する。しかしながら、経口投与が、特に錠剤の形態で好ましい。典型的には、単位剤形は、約0.5mg~0.5gの本発明の化合物を含有するものである。

20

【0170】

本明細書において定義される、本発明による化合物は、とりわけ、その抗血管新生効果の故に興味深い。本発明の化合物は、望まれないか又は病理学的な血管新生に関連した、癌、糖尿病、乾癬、関節リウマチ、カポシ肉腫、血管腫、リンパ浮腫、急性及び慢性の腎症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、過剰瘢痕形成及び癒着、子宮内膜炎、機能不全性子宮出血、及び網膜血管増殖を伴う眼疾患が含まれる、広範囲の疾患状態の治療又は予防に有用であると期待される。癌はどの組織にも罹患する可能性があり、白血病、多発性骨髄腫、及びリンパ腫が含まれる。特に、本発明のそのような化合物は、有利には、例えば、結腸、乳房、前立腺、肺、及び皮膚の原発性及び再発性の固形腫瘍の増殖を遅らせることが期待される。

30

【0171】

我々は、本発明による化合物の抗血管新生特性がそのTie2受容体チロシンキナーゼ阻害特性より生じると考えている。故に、本発明の化合物は、Tie2阻害効果をそのような治療に必要な温血動物において産生するのに有用であると期待される。従って、本発明の化合物は、Tie2受容体チロシンキナーゼの阻害により単独で、又は一部それにより仲介される抗血管新生効果を産生するために使用することができる。

40

【0172】

より特別には、本発明の化合物は、Tie2に関連したあらゆる形態の癌を阻害すると期待される。例えば、Tie2に関連した原発性及び再発性の固形腫瘍、具体的には、その増殖及び拡散をTie2受容体チロシンキナーゼに有意に依存している腫瘍の増殖である。

【0173】

本発明のさらなる側面によれば、医薬品としての使用のための、上記に定義される式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩が、提供される。

本発明の別の側面によれば、上記に定義される式Iの化合物又はその医薬的に許容され

50

る塩の、ヒトのような温血動物における T i e 2 受容体チロシンキナーゼ阻害剤としての使用の医薬品の製造における使用が提供される。

【0174】

本発明の別の側面によれば、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における抗血管新生効果の産生に使用の医薬品の製造における使用が提供される。

【0175】

本発明の別の側面によれば、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における癌の治療に使用の医薬品の製造における使用が提供される。

10

【0176】

本発明の別の側面によれば、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の、白血病、乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、リンパ腫、精巣癌、神経芽細胞腫、肝臓癌、胆管癌、腎細胞癌、子宮癌、甲状腺癌、及び皮膚癌より選択される癌のヒトのような温血動物における治療に使用の医薬品の製造における使用が提供される。

【0177】

本発明の別の側面によれば、そのような治療に必要なヒトのような温血動物において T i e 2 受容体チロシンキナーゼを阻害する方法が提供され、該方法は、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

20

【0178】

本発明の別の側面によれば、そのような治療に必要なヒトのような温血動物において抗血管新生効果を産生する方法が提供され、該方法は、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

【0179】

本発明の別の側面によれば、そのような治療に必要なヒトのような温血動物において癌を治療する方法が提供され、該方法は、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

【0180】

本発明の別の側面によれば、そのような治療に必要なヒトのような温血動物において白血病、乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、リンパ腫、精巣癌、神経芽細胞腫、肝臓癌、胆管癌、腎細胞癌、子宮癌、甲状腺癌、及び皮膚癌より選択される癌を治療する方法が提供され、該方法は、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

30

【0181】

本発明の別の側面によれば、ヒトのような温血動物において T i e 2 受容体チロシンキナーゼを阻害することに使用のための、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【0182】

本発明の別の側面によれば、ヒトのような温血動物において抗血管新生効果を産生することに使用のための、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

40

【0183】

本発明の別の側面によれば、癌の治療における使用のための、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

本発明の別の側面によれば、白血病、乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、リンパ腫、精巣癌、神経芽細胞腫、肝臓癌、胆管癌、腎細胞癌、子宮癌、甲状腺癌、及び皮膚癌より選択される癌の治療における使用のための、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【0184】

50

上記に述べたように、本発明の化合物は、乾癬、関節リウマチ、カポシ肉腫、血管腫、リンパ浮腫、急性及び慢性の腎症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、過剰瘢痕形成及び癒着、子宮内膜炎、機能不全性子宮出血、及び網膜血管増殖を伴う眼疾患が含まれる、望まれないか又は病理学的な血管新生により仲介される他の疾患に抗する活性を保有する。

【0185】

本明細書に定義される抗血管新生活性は、単独療法として適用しても、又は、本発明の化合物に加えて、1以上の他の物質、及び／又は治療法を伴ってもよい。そのような併用治療は、治療の個別成分の同時、連続又は分離投与により達成することができる。医科腫瘍学の分野では、それぞれの癌患者を治療するのに、異なる形態の治療法の組合せを使用することが通常の実践である。医科腫瘍学において、そのような併用治療の他の成分は、上記に定義される細胞周期阻害治療薬に加えて、外科手術、放射線療法、又は化学療法であり得る。そのような化学療法には、以下の抗腫瘍剤カテゴリーの1以上を含めてよい：

(i) 抗侵襲剤（例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤とウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）；

(ii) アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン及びニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えば、5-フルオロウラシル及びテガフルといったフルオロピリミジン類、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素のような抗葉酸剤、又は、例えば、ヨーロッパ特許出願番号562734に開示される、(2S)-2-{o-フルオロ-p-[N-{2,7-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルメチル}-N-(プロプ-2-イニル)アミノ]ベンズアミド}-4-(テトラゾール-5-イル)酪酸のような好ましい代謝拮抗剤の1つ）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、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のようなアントラサイクリン類）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなビンカルカロイドと、タキソール及びタキソテレのようなタキソイド類）；及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシニン類、アムサクリン、トポテカン、及びカンプトテシン）のような、医科腫瘍学において使用されるような抗増殖／抗新生物薬とその組合せ；

(iii) 抗エストロゲン（例えば、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）、抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド及び酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニスト又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン）、プロゲステゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール及びエキセメスタン）、及びフィナステリドのような5 α -レダクターゼ阻害剤といった、細胞増殖抑止剤；

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、例えば、そのような阻害剤には、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、及びセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、表皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤：N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(CP358774)、及び6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033))、例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、並びに、例えば肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤が含まれる；

(v) 国際特許出願WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、及びWO98/13354号に開示される化合物のように血管内皮増殖因子を阻害

10

20

30

40

50

するものと他の機序により作用する化合物（例えば、リノマイド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤、及びアンジオスタチン）のように、上記に明確化した機序と異なる機序により作用する抗血管新生剤；

（v i）生物療法的な治療アプローチ、例えば、受容体リガンドを隔離する、受容体へのリガンド結合を遮断する、又は受容体シグナル伝達を減少させる（例えば、受容体分解の亢進又は発現レベルの低下により）ペプチド又はタンパク質（抗体又は可溶性の外部受容体ドメイン構築体のような）を使用するもの；

（v i i）アンチセンス療法、例えば、I S I S 2 5 0 3、抗 r a s アンチセンスのような、上記に列挙される標的へ指向されるもの；

（v i i i）例えば、異常 p 5 3 又は異常 B R C A 1 又は B R C A 2 のような異常遺伝子を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌の窒素レダクターゼ酵素を使用するような G D E P T（遺伝子指向型酵素プロドラッグ療法）アプローチ、及び多剤耐性遺伝子治療のような化学療法又は放射線療法への患者耐性を高めるアプローチが含まれる、遺伝子治療アプローチ；並びに 10

（i x）例えば、インターロイキン2、インターロイキン4又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインでのトランスフェクションのような、患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるための ex vivo 及び in vivo アプローチ、T細胞アネルギーを減少させるアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた樹状細胞のようなトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた腫瘍細胞系を使用するアプローチ、及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチが含まれる、免疫療法アプローチ。 20

【0186】

そのような併用治療は、治療薬の個別成分の同時、連続、又は分離投薬により達成してよい。そのような組合せ品は、本発明の化合物を上記に記載した投与量範囲で、そして他の医薬活性剤をその承認された投与量範囲で利用する。

【0187】

本発明のこの側面によれば、癌の併用治療のための、上記に定義される式 I の化合物と上記に定義される追加の抗腫瘍物質を含んでなる医薬品が提供される。

治療用医薬品におけるその使用に加えて、式 I の化合物とその医薬的に許容される塩は、新たな治療薬剤の探索の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、及びマウスのような実験動物における細胞周期活性の阻害剤の効果を評価するための in vitro 及び in vivo 試験系の開発及び標準化における薬理学的ツールとしても有用である。 30

【0188】

以下に、本発明を以下の非限定的な実施例により例示するが、ここでは他に述べなければ：

（i）温度は摂氏（℃）で示し；各種操作は、室温又は周囲温度で、即ち 1 8 ～ 2 5 ℃ の範囲の温度で行った；

（i i）有機溶液は、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた；溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーターを減圧（6 0 0 ～ 4 0 0 0 パスカ；4 . 5 ～ 3 0 mm H g）下に 6 0 ℃ までの浴温で使用して行った； 40

（i i i）クロマトグラフィーは、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを意味し；薄層クロマトグラフィー（T L C）は、シリカゲルプレートで行った；

（i v）一般に、反応の経過は T L C 及び／又は分析用 L C - M S により追跡して、反応時間は例示用のみ示す；

（v）最終生成物は、満足できるプロトン核磁気共鳴（N M R）スペクトル及び／又は質量スペクトルデータを示した；

（v i）収率は例示用のみ示し、必ずしも、入念なプロセス開発により入手し得るものではない；より多くの材料が必要とされる場合、製造を繰り返した；

（v i i）示す場合、N M R データは、主要な診断プロトンのデルタ値の形式であり、内部標準としてのテトラメチルシラン（T M S）に対する百万分率（p p m）で示し、他 50

に示さなければ、過重水素ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆) を溶媒として使用して 300 MHz で決定した；以下の略語を使用した：s，一重線；d，二重線；t，三重線；q，四重線；m，多重線；b，ブロード；

(v i i i) 化学記号は、その通常の意味を有する；S I 単位及び記号を使用する；

(i x) 溶媒比は、容積／容積 (v / v) 用語で示す；そして

(x) 質量スペクトル (MS) は、直接曝露プローブを使用する化学イオン化 (CI) モードにおいて 70 電子ボルトの電子エネルギーで操作した；所定のイオン化は、電子衝撃 (EI)、高速原子衝突 (FAB)、又はエレクトロスプレー (ESP) により実施した；m / z の数値を示す；一般に、親の質量を示すイオンだけを報告する；そして、他に述べなければ、引用する質量イオンは、(MH)⁺ である；

10

(x i) 他に述べなければ、不斉に置換された炭素及び／又はイオウ原子を含有する化合物は、分割しなかった；

(x i i) 合成について、先の実施例の記載に類似していると記載する場合、使用する量は、先の実施例で使用したものに対してミリモル濃度比の同等物である；

(x v i) 以下の略語を使用した；

A c O H	酢酸	
A I B N	2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル	
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A	N, N-ジメチルアセトアミド	20
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド；	
D M T M M	4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン-4-イウムクロリド	
d p p f	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
E t O A c	酢酸エチル；	
H A T U	O-(7-アザ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リン酸塩	
ⁱ P r M g C l	イソプロピルマグネシウムクロリド	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	30
L H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
m-C P B A	メタ-クロロ過安息香酸	
M e O H	メタノール	
M e C N	アセトニトリル	
M C X	混合型陽イオン交換樹脂	
M T B E	メチル t e r t -ブチルエーテル	
L C M S	液体クロマトグラフィー-質量分析法	
N M P	1-メチル-2-ピロリジノン	
P h T o s M I C	α-トシルベンジルイソシアニド	
P O C l ₃	オキシ塩化リン	40
R P H P L C	逆相高速液体クロマトグラフィー	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	

(x v i i) 合成について、酸付加塩 (例、H C l 塩) をもたらすものとして記載する場合、この塩の化学量論については註を付けない。他に述べなければ、すべての N M R データはフリー塩基材料に基づいて報告し、特性決定に先立って、単離塩をフリー塩基型へ変換する。

【0189】

実施例 1

N-{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル}-N'

50

ーフェニル尿素

5-[(3-アミノフェニル)エチニル]ピリミジン-4,6-ジアミン (M 875810) (45.0 mg) を THF 中に攪拌して、イソシアヌ酸フェニル (33.4 mg) を滴下した。30分後、メチルエチレンジアミン-ポリスチレン (400 mg) を加えて、攪拌を30分間続けた。この反応混合物を濾過し、濃縮して黄色い固形物を得て、これを DCM (7 mL) で摩砕して、表題化合物 (38 mg, 56%) をベージュ色の固形物として得た。

【0190】

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.61 (bs, 4H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.72-8.76 (m, 2H); MS m/e MH⁺ 345。 10

中間体の製法

5-[(3-アミノフェニル)エチニル]ピリミジン-4,6-ジアミン
4,6-ジアミノ-5-ヨードピリミジン (J. Med. Chem., 2001, 44, 2133-2138) (2.36 g)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (350 mg)、及びヨウ化銅 (I) (40 mg) を DMF (100 mL) - トリエチルアミン (20 mL) 中に攪拌して、窒素で10分間脱気した。3-エチニルアニリン (1.29 g) を加え、この混合物を95℃まで20時間加熱した。溶媒を蒸発させて、DCM 中 1~10% (MeOH 中 7M アンモニア) を溶離液として使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製した。DCM (20 mL) での摩砕によるさらなる精製によって、表題化合物 (970 mg, 43%) を茶褐色の固形物として得た。 20

【0191】

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.72 (bs, 2H), 5.17 (bs, 4H), 6.67-6.71 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 8.08 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 226。

実施例 2

N-{3-[(4,6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-2-フェニルアセトアミド

塩化フェニルアセチル (55.7 mg) とピリジン (47.5 mg) を 5-[(3-アミノフェニル)エチニル]ピリミジン-4,6-ジアミン (67.6 mg) の THF 攪拌溶液へ加えた。60分後、この反応混合物を濃縮して、黄色い固形物を得た。DCM 中 1~5% (MeOH 中 7M アンモニア) を溶離液として使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物 (23.2 mg, 23%) を黄色い固形物として得た。 30

【0192】

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.66 (s, 2H), 6.55 (bs, 4H), 7.26-7.42 (m, 8H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H); MS m/e MH⁺ 344。

実施例 3

N-{3-[(4,6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素

出発材料：中間体 1 と 3,4-ジクロロフェニルイソシアネート。

【0193】

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.57 (bs, 2H), 7.31-7.45 (m, 6H), 7.76-8.84 (m, 4H), 9.50-9.60 (m, 1H), 12.74 (bs, 1H); MS m/e MH⁺ 414。 40

実施例 4

N-{3-[(4,6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素

出発材料：中間体 1 と 2-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート。

【0194】

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.54 (s, 4H), 7.26-7.72 (m, 6H), 7.83 (s, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.37 (bs, 1H), 11.65 (bs, 1H); MS m/e MH⁺ 413。

実施例 5

N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル } -N' - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素

出発材料：中間体 1、3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート。

【0195】

^1H NMR (DMSO- d_6) 6.55 (s, 4H), 7.28-7.55 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 11.65 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 413。

実施例 6

N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル } -N' - [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素

出発材料：中間体 1 と 4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート。

10

【0196】

^1H NMR (DMSO- d_6) 6.55 (s, 4H), 7.268-7.84 (m, 8H), 8.80 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.65 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 413。

実施例 7

N- { 4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] 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

実施例 7 は、中間体 1 の代わりに中間体 2 を、イソシアネートフェニルの代わりに 2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを使用して、実施例 1 に類似した方法によって製造した。

【0197】

^1H NMR (DMSO- d_6) 6.54 (s, 4H), 7.38-7.57 (m, 4H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.62-8.65 (m, 1H), 8.95 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 431。

20

実施例 8

N- { 3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル } -N' - (3-メトキシフェニル) 尿素

5- [(3-アミノフェニル) エチニル] ピリミジン-4, 6-ジアミン (中間体 1) (50 mg) の EtOAc (1. 2 mL) 攪拌懸濁液へ 60℃ でホスゲンの溶液 (トルエン中 20% 溶液) (2. 3 mL) を滴下した。1 時間後、温度を高めて、一晚還流した。この反応混合物を真空中で濃縮して、トルエンと共沸させた。THF (1 mL) 中の m-アニシジン (27 mg) 及び DIPEA (0. 08 mL) をイソシアネートの THF (1 mL) 攪拌懸濁液へ加えた。10 分後、水 (10 mL) を加え、この反応混合物を EtOAc (2 x 5 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過して、真空中で濃縮した。DCM 中 1~10% MeOH を溶離液として使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物 (32 mg, 39%) を白い固形物として得た。

30

【0198】

^1H NMR (DMSO- d_6) 3.72 (s, 3H), 6.48-6.61 (m, 5H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.70 (s, 1H); MS m/e MH^+ 375。

【0199】

40

実施例 9

{ 4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル } カルバミン酸フェニル

5- [(4-アミノフェニル) エチニル] ピリミジン-4, 6-ジアミン (中間体 2) (1. 0 g) 及びピリジン (0. 72 mL) の THF (75 mL) 攪拌溶液へ 0℃ でクロロギ酸フェニル (0. 84 mL) を滴下した。2 時間後、水 (10 mL) を加え、この反応混合物を 10 分間攪拌してから、真空中で濃縮した。得られた固形物を水に続いてエーテルで摩砕してから、60℃ の真空中で乾燥させて、表題化合物 (1. 21 g, 79%) を茶褐色の固形物として得た。

【0200】

50

^1H NMR (DMSO- d_6) 6.47-6.61 (bs, 4H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.38-7.54 (m, 4H), 7.62-7.69 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 10.35 (s, 1H); MS m/e MH^+ 346.

実施例 10

{3-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} カルバミン酸フェニル

実施例 10 は、実施例 9 に類似した方法によって製造して、エーテルでの摩砕に次いで、DCM 中 1~10% MeOH を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィー、それに続くメタノールでの摩砕により精製を行った。

【0201】

出発材料：中間体 1 とクロロギ酸フェニル。

10

^1H NMR (DMSO- d_6) 6.53 (s, 4H), 7.17-7.46 (m, 8H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 10.24 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 346.

【0202】

実施例 11

N-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N'-{4-[(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素

THF (2 mL) 中の 5-[(4-アミノフェニル) エチニル] ピリミジン-4, 6-ジアミン (中間体 2) (30.0 mg)、トリエチルアミン (0.022 mL)、及び (5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) カルバミン酸フェニル (中間体 3) (44.0 mg) をマイクロ波条件 (CEM エクスプローラー、80℃、50 W) 下に 20 分間照射した。この反応混合物を真空中で濃縮し、DCM 中 1~10% MeOH を溶離液として使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物 (11 mg, 21%) を黄色い固形物として得た。

20

【0203】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.38 (s, 9H), 6.52 (bs, 4H), 7.49-7.52 (d, 2H), 7.63-7.66 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 9.18 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 409.

中間体 3

(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) カルバミン酸フェニル

THF (40 mL) 中の 2-アミノ-5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール (0.5 g) 及びピリジン (0.51 mL) へ 0℃ でクロロギ酸フェニル (0.6 mL) を滴下した。2 時間後、この反応混合物を水 (10 mL) で失活させて、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過して、真空中で濃縮した。イソヘキサン中 20~50% EtOAc を使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物 (0.819 mg, 93%) を黄色い固形物として得た。

30

【0204】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.38 (s, 9H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 2H); MS m/e MH^+ 278.

中間体 4~8 は、適切なアミノ複素環を使用することによって、中間体 3 に類似した方法によって製造した。

40

【0205】

中間体 4

(3-メチルイソオキサゾール-5-イル) カルバミン酸フェニル

出発材料：クロロギ酸フェニルと 5-アミノ-3-メチルイソオキサゾール。

【0206】

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.17 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H), 11.79 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 219.

中間体 5

(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸フェニル

50

出発材料：クロロギ酸フェニルと 3-アミノ-5-tert-ブチルイソキサゾール

。

【0207】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.28 (s, 9H), 6.42 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 2H), 11.13 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 261。

中間体 6

[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]カルバミン酸フェニル

出発材料：クロロギ酸フェニルと 2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリジン。

【0208】

^1H NMR (DMSO- d_6) 7.22-7.30 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.59-8.61 (d, 1H), 11.23 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 283。

中間体 7

[3-(アセチルアミノ)フェニル]カルバミン酸フェニル

出発材料：クロロギ酸フェニルと 3-アミノ-アセトアニリド。

【0209】

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.01 (s, 3H), 7.17-7.30 (m, 6H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H), 10.16 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 271。

中間体 8

(3-メチルイソチアゾール-5-イル)カルバミン酸フェニル

出発材料：クロロギ酸フェニルと 5-アミノ-3-メチルイソチアゾール。

20

【0210】

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.30 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H), 11.90 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 235。

実施例 12～15 は、中間体 2 を適切なカルバミン酸フェニルと反応させることによって、実施例 11 に類似した方法によって製造した。

【0211】

実施例 12

N- {4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル} -N'-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)尿素

出発材料：中間体 2 と中間体 8。

30

【0212】

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.28 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.68 (bs, 4H), 7.46-7.49 (d, 2H), 7.64-7.66 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.44 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 366。

実施例 13

N- {4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル} -N'-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)尿素

出発材料：中間体 2 と中間体 4。

【0213】

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.16 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 6.66 (bs, 4H), 7.44-7.47 (d, 2H), 7.62-7.65 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 350。

40

実施例 14

N- {4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル} -N'-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]尿素

出発材料：中間体 2 と中間体 6。

【0214】

^1H NMR (DMSO- d_6) 7.37 (d, 1H), 7.54-7.57 (d, 2H), 7.70-7.73 (d, 2H), 7.88 (bs, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.53-8.55 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.91 (s, 1H); MS m/e MH^+ 414。

【0215】

実施例 15

50

N- (3- { [({4- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} フェニル) アセトアミド

出発材料：中間体 2 と中間体 7。

【0216】

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05 (s, 3H), 6.85-7.05 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.15 (bs, 4H), 7.48-7.50 (d, 2H), 7.64-7.68 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.78-8.82 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 402。

【0217】

実施例 16 ~ 18 は、中間体 2 の代わりに中間体 1 を適切なカルバミン酸フェニルとともに使用すること以外は、実施例 11 に類似した方法によって製造した。

10

実施例 16

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (3-メチルイソチアゾール-5-イル) 尿素

出発材料：中間体 1 と中間体 8。

【0218】

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.27 (s, 3H), 6.56 (bs, 4H), 6.65 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.35 (bs, 1H); MS m/e MH⁺ 366。

【0219】

実施例 17

N- (3- { [({3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} フェニル) アセトアミド

出発材料：中間体 1 と中間体 7。

20

【0220】

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03 (s, 3H), 6.54 (bs, 4H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 402。

【0221】

実施例 18

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] 尿素

出発材料：中間体 1 と中間体 6。

30

【0222】

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.57 (bs, 4H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.52-8.55 (d, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 414。

【0223】

実施例 19 及び 20 は、エーテルでの摩砕によって精製を行うこと以外は、実施例 16 に類似した方法によって製造した。

実施例 19

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N' - (3-メチルイソキサゾール-5-イル) 尿素

出発材料：中間体 1 と中間体 4。

40

【0224】

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 6.56 (bs, 4H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H); MS m/e MH⁺ 350。

【0225】

実施例 20

N- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -N' - {3 50

— [(4 , 6 - ジアミノピリミジン - 5 - イル) エチニル] フェニル } 尿素

出発材料 : 中間体 1 と 中間体 3 。

【 0 2 2 6 】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.38 (s, 9H), 6.56 (bs, 4H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.06 (s, 1H); MS m/e MH^+ 409。

【 0 2 2 7 】

実施例 2 1

N - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - N ' - { 3 - [(4 , 6 - ジアミノピリミジン - 5 - イル) エチニル] フェニル } 尿素

10

THF (2 0 m L) 中の 5 - [(3 - アミノフェニル) エチニル] ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (中間体 1) (0 . 4 9 4 g) 、 トリエチルアミン (0 . 4 m L) 、 及び (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) カルバミン酸フェニル (中間体 5) (0 . 6 9 g) を 4 時間還流した。この反応混合物を真空中で濃縮し、DCM 中 1 ~ 1 0 % MeOH を溶離液として使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物 (5 5 8 m g , 6 5 %) をベージュ色の固形物として得た。

【 0 2 2 8 】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.29 (s, 9H), 6.49 (s, 1H), 6.57 (bs, 4H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); MS m/e MH^+ 409。

20

【 0 2 2 9 】

実施例 2 2

N - { 3 - [(4 , 6 - ジアミノピリミジン - 5 - イル) エチニル] フェニル } - N ' - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) 尿素

DMF (2 m L) 中の 5 - [(3 - アミノフェニル) エチニル] ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (中間体 1) (5 0 m g) 、 炭酸ナトリウム (1 4 1 m g) 、 N - (トリクロロアセチル) - 3 , 4 - エチレンジオキシアニリン (中間体 9) (7 9 m g) を 1 0 0 ° C で 5 日間加熱した。R P H P L C (H_2O : MeCN 0 ~ 7 0 %) による精製によって、表題化合物 (8 m g , 9 %) をベージュ色の固形物として得た。

【 0 2 3 0 】

^1H NMR (DMSO- d_6) 4.14-4.24 (m, 4H), 6.75-6.79 (m, 2H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.86 (bs, 4H), 8.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H); MS m/e MH^+ 403。

30

【 0 2 3 1 】

中間体 9

2 , 2 , 2 - トリクロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) アセトアミド

3 , 4 - エチレンジオキシアニリン (1 5 . 1 2 g) の EtOAc (1 5 0 m L) 冷却 (氷浴) 攪拌溶液へ不活性雰囲気下に塩化トリクロロアセチル (1 2 . 3 m L) を 1 0 分にわたり滴下した。紫色の沈殿が観察され、これを周囲温度でさらに攪拌しながら再び溶かした。4 時間後、この反応混合物を真空中で濃縮し、エタノールより再結晶させて、表題化合物 (2 5 . 7 9 g , 8 7 %) を固形物として得た。

40

【 0 2 3 2 】

^1H NMR (DMSO- d_6) 4.22 (s, 4H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 10.59 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 296。

中間体 1 0

2 , 2 , 2 - トリクロロ - N - (2 - モルホリン - 4 - イルフェニル) アセトアミド

中間体 1 0 は、3 , 4 - エチレンジオキシアニリンの代わりに N - (2 - アミノフェニル) モルホリンを使用することによって、中間体 9 に類似した方法によって製造した：

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.81-2.89 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.27

50

-7.40 (m, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 10.21 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 323。

【0233】

実施例23

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N'-(2-モルホリン-4-イルフェニル) 尿素

実施例23は、中間体9の代わりに中間体10を使用すること以外は、実施例22に類似した方法によって製造した。

【0234】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.76-2.83 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 4H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.31-7.49 (m, 3H), 7.87-7.90 (s, 1H), 7.99-8.10 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); MS m/e MH^+ 430。 10

【0235】

実施例24

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N'-(1-メチルピペリジン-4-イル) 尿素

THF (2 mL) 中の {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} カルバミン酸フェニル (実施例10) (50 mg)、1-メチルピペリジン-4-アミン (34 mg)、及びトリエチルアミン (44 mg) を不活性雰囲気下に還流で18時間加熱した。溶媒を蒸発させて、残渣をジエチルエーテル (10 mL) で希釈した。生成物を濾過し、真空で乾燥させて、表題化合物 (41 mg, 77%) をベージュ色の固形物として得た。 20

【0236】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.36-1.46 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 3.44-3.48 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.53 (s, 4H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); MS m/e MH^+ 366。

【0237】

実施例25

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -N'-(1-プロピルピペリジン-4-イル) 尿素 30

実施例25は、1-メチルピペリジン-4-アミンの代わりに1-プロピルピペリジン-4-アミンを使用することによって、実施例24に類似した方法によって製造した。

【0238】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.87 (t, 3H), 1.37-1.48 (m, 4H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.23 (t, 2H), 2.71-2.75 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.52 (s, 4H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); MS m/e MH^+ 394。

【0239】

実施例26

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2-フェニルアセトアミド 40

5- [(3-アミノフェニル) エチニル] ピリミジン-4, 6-ジアミン (中間体1) (67.6 mg) のTHF攪拌溶液へ塩化フェニルアセチル (55.7 mg) とピリジン (47.5 mg) を加えた。60分後、この反応混合物を濃縮して、黄色い固形物を得た。DCM中1~5% (MeOH中7Mアンモニア) を溶離液として使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物 (23 mg, 23%) を黄色い固形物として得た；

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 3.66 (s, 2H), 6.55 (bs, 4H), 7.26-7.42 (m, 8H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H); MS m/e MH^+ 344。

【0240】

実施例 27

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2-
(2-メトキシフェニル) アセトアミド

2-メトキシフェニル酢酸 (50 mg) の DMF (1 mL) 溶液を HATU (120 mg) とポリマー支持化 DIPEA (Argonaut Technologies, 3.9 ミリモル g^{-1} , 300 mg) へ加えた。この混合物を 5 分間振り混ぜた。5- [(3-アミノフェニル) エチニル] ピリミジン-4, 6-ジアミン (中間体 1) (68 mg) の DMF (1 mL) 溶液を加えて、攪拌を一晩続けた。樹脂を濾過により除去して、DCM (15 mL) で洗浄した。濾液を蒸発させて、残渣を EtOAc (15 mL) と水 (10 mL) の間に分画した。この有機物をさらに水 (10 mL) とブライン (4 x 10 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させて、真空で蒸発させた。DCM での摩砕によって、表題化合物 (63 mg, 56%) を固形物として得た。

【0241】

^1H NMR (DMSO-d_6) 3.63 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.51 (bs, 4H) 6.89 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 10.04, s, 1H; MS m/e MH^+ 374。

【0242】

実施例 28~30 は、2-メトキシフェニル酢酸の代わりに適切な酸を使用することによって、実施例 27 に類似した方法によって製造した。

実施例 28

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2-
[3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド

出発材料：中間体 1 と 3-トリフルオロメチルフェニル酢酸。

【0243】

^1H NMR (DMSO-d_6) 3.78 (s, 2H), 6.52 (bs, 4H), 7.29 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53-7.66 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 10.25 (s, 1H); MS m/e MH^+ 412。

【0244】

実施例 29

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2-
[4- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド

出発材料：中間体 1 と 4-トリフルオロメチルフェニル酢酸。

【0245】

^1H NMR (DMSO-d_6) 3.77 (s, 2H), 6.44-6.63 (bs, 4H), 7.29 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.83 (s, 2H), 10.25 (s, 1H); MS m/e MH^+ 412。

【0246】

実施例 30

N- {3- [(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} -2-
(3-メトキシフェニル) アセトアミド

出発材料：中間体 1 と 3-メトキシフェニル酢酸。

【0247】

^1H NMR (DMSO-d_6) 3.61 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.78-6.95 (m, 6H), 7.19-7.33 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); MS m/e MH^+ 374。

実施例 31

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - {3- [(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N' - {3- [(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素 (中間体 12) (195 mg)、エーテル中 HCl (1.0 M, 0.1 mL)、液体アンモニア (3 mL)、及び THF (50

10 mL) の溶液をマイクロ波 (130 °C, 600 W) において4時間照射した。この反応混合物を真空中で濃縮してから、RPHPLC (H₂O : MeCN, 10 ~ 90 %) により精製して、表題化合物 (11 mg) を無色の固形物として得た。

【0248】

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.61 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.26-7.44 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 1.29 (s, 9H); MS m/e MH⁺ 377。

中間体 11

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-(3-エチニルフェニル) 尿素

5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-アミン (1.4 g) 及び炭酸ジスクシンイミジル (2.56 g) の MeCN (30 mL) 溶液を 80 °C まで4時間加熱した。この溶液を周囲温度へ冷やし、3-エチニルアニリン (1.17 g) を加え、この混合物を 80 °C でさらに16時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、真空中で濃縮した。残渣をエーテルと水の間に分画し、有機相を水で洗浄してから、真空中で濃縮した。イソヘキサンの摩擦によって、表題化合物 (1.57 g) を無色の固形物として得た。

【0249】

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.53 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 1.28 (s, 9H); MS m/e MH⁺ 284。

中間体 12

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素

4-クロロ-5-ヨードピリミジン (Chem. Pharm. Bull. 1986, 34(7), 2719-2724) (2.40 g) 及び N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-(3-エチニルフェニル) 尿素 (中間体 11) (3.1 g) の DMF (50 mL) 脱気溶液へ二塩化ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (170 mg)、ヨウ化銅 (I) (12.5 mg)、及びトリエチルアミン (10 mL) を加えてから、50 °C で1.5時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、水を加えてから、DCM へ抽出した。有機層を水に次いでブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、表題化合物 (4.50 g) を茶褐色の泡状物として得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0250】

MS m/e MH⁺ 396 (³⁵Cl), 398 (³⁷Cl)。

実施例 32

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-(3-{ [4-(メチルアミノ) ピリミジン-5-イル] エチニル} フェニル) 尿素

実施例 32 は、アンモニアの代わりにメチルアミンを使用することによって、実施例 31 に類似した方法を使用して製造した。

【0251】

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.61 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31-7.61 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 2.98 (d, 3H), 1.28 (s, 9H); MS m/e MH⁺ 391。

【0252】

実施例 33

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[(4-{ [3-(イソプロピルアミノ) プロピル] アミノ} ピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素 (中間体 12) (200 mg)、HCl (エーテル中 1.0 M) (0.1 mL)、及び N-イソプロピルプロパン-1, 3-ジアミン (0.14 mL) の MeCN (5.0 mL) 溶液を 50 °C で3時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃ (50 % 飽和水溶液) を加えてこの混合物

10

20

30

40

50

をDCMへ抽出し、水で洗浄して、真空中で濃縮した。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM中0～10%（MeOH中7N NH₃））による精製によって、表題化合物（72mg）を黄色い固形物として得た。

【0253】

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.41 (s, br, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.63 (q, 1H), 2.71-2.81 (m, 3H), 1.82 (p, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.00 (d, 6H); MS m/e MH⁺ 476。

【0254】

実施例34及び35は、N-イソプロピルプロパン-1, 3-ジアミンの代わりに適切なアミンを使用することによって、実施例33に類似した方法によって製造して、RPHPLCによりさらに精製した。 10

【0255】

実施例34

N-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-N'-[3-（{4-〔（2-ピロリジン-1-イルエチル）アミノ〕ピリミジン-5-イル}エチニル）フェニル]尿素

出発材料：中間体12と1-（2-アミノエチル）ピロリジン。

【0256】

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.68 (s, 1H), 9.51 (s, br, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, br, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.39 (dd, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); MS m/e MH⁺ 474。 20

【0257】

実施例35

N-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-N'-[3-（{4-〔（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）アミノ〕ピリミジン-5-イル}エチニル）フェニル]尿素

出発材料：中間体12と3-アミノ-5-tert-ブチルイソキサゾール。

【0258】

¹H NMR (DMSO-d₆) 10.01 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.29 (s, 9H); MS m/e MH⁺ 500。 30

【0259】

以下の実施例は、アンモニアの代わりに適切なアミンを使用することによって、実施例31と同様のやり方で製造した。

実施例36

N-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-N'-{3-〔（4-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル}エチニル}フェニル}尿素 40

SM（出発材料）：N-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-N'-{3-〔（4-クロロピリミジン-5-イル）エチニル}フェニル}尿素（中間体12）、N,N-ジメチルプロピルアミン。DCM中0～10%（MeOH中10% NH₃水）を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーに続く、RPHPLC（H₂O：MeCN 0～70%）による精製。

【0260】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.28 (s, 9H), 1.88-2.03 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 3.02-3.18 (m, 2H), 3.48-3.62 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.27-7.46 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.62 (br, 1H), 9.89 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 462。 30

【0261】

実施例 37

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N'- [3- ({4- [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素
 SM: N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N'- {3- [(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素 (中間体 12)、エタノールアミン。DCM中0~10% (MeOH中10% NH₃ 水) を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーに続く、RPHPLC (H₂O:MeCN 0~70%) による精製。

【0262】

10

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 3.55-3.61 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 7.29-7.48 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.19 (s, br, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 421。

【0263】

実施例 38

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N'- [3- ({4- [(2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素

SM: N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N'- {3- [(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素 (中間体 12)、2-モルホリン-4-イルエタンアミン。DCM中0~10% (MeOH中10% NH₃ 水) を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製。

20

【0264】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 2.40-2.57 (m, 6H), 3.50-3.59 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.24-7.42 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 490。

【0265】

実施例 39

N- [3- ({4- [(4-アミノブチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] -N'- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) 尿素

30

SM: N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N'- {3- [(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素 (中間体 12)、1, 4-ブタンジアミン。DCM中0~10% (MeOH中10% NH₃ 水) を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製。

【0266】

¹H NMR (CDCl₃) 1.29 (s, 9H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 3.37-3.49 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 448。

【0267】

実施例 40

40

N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N'- [3- ({4- [(3-ピロリジン-1-イルプロピル) アミノ] ピリミジン-5-イル} エチニル) フェニル] 尿素

SM: N- (5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) -N'- {3- [(4-クロロピリミジン-5-イル) エチニル] フェニル} 尿素 (中間体 12)、3-ピロリジン-1-イルプロパン-1-アミン。DCM中0~10% (DCM中1% NH₃ 水、10% MeOH) に次いでEtOAc中20% EtOHを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー2回による精製。

【0268】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 4H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.37-2.57

50

(m, 6H), 3.49 (q, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 488。

【0269】

実施例41

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-[3-(4-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル]

尿素

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル} 尿素 (中間体12)、2,4-ジメトキシベンジルアミン。DCM中0~10% (MeOH中10% NH₃ 水) に次いでイソヘキサン中20% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィー2回による精製。 10

【0270】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 527。

【0271】

実施例42

N-[3-(4-(2-アミノエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル]-N'-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル) 尿素 20

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル} 尿素 (中間体12)、1,2-ジアミノエタン。DCM中0~10% (MeOH中10% NH₃ 水) を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製に続く、エーテル及びDCMからの摩砕。

【0272】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 2.75 (t, 2H), 3.36-3.49 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.21-7.46 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 420。 30

【0273】

実施例43

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ]ピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル} 尿素

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル} 尿素 (中間体12)、N,N-ジメチル-1,2-ジアミノエタン。実施例42と同じ精製。

【0274】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 2.12-2.37 (m, 8H), 3.41-3.57 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.26-7.46 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 448。 40

【0275】

実施例44

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ]ピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル} 尿素

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル]エチニル]フェニル} 尿素 (中間体12)、N,N-ジメチル-1,4-ジアミノブタン。実施例42と同じ精製。 50

【0276】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.29 (s, 9H), 1.44-1.64 (m, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.50-2.61 (m, 2H), 3.36-3.54 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.24-7.42 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); MS m/e MH^+ 476。

【0277】

実施例45

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-[3-(4-[N-{2-(ジメチルアミノ)エチル}-N-メチル-アミノ]ピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル]尿素

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}尿素(中間体12)、1, 1, 2-トリメチル-1, 2-ジアミノエタン。実施例42と同じ精製。 10

【0278】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.29 (s, 9H), 2.48 (s, 6H), 2.57-2.70 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); MS m/e MH^+ 462。

【0279】

実施例46

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-[3-(4-(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミノ]ピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル]尿素 20

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}尿素(中間体12)、2-ピペリジン-1-イルエタンアミン。実施例42と同じ精製。

【0280】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.29 (s, 9H), 1.30-1.80 (m, 6H), 2.39-2.60 (m, 2H), 2.82-3.03 (m, 2H), 3.46-3.85 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 7.25-7.51 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); MS m/e MH^+ 488。

【0281】

実施例47 30

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-[3-(4-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]ピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル]尿素

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}尿素(中間体12)、3-モルホリン-4-イルプロパン-1-アミン。実施例42と同じ精製。

【0282】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.29 (s, 9H), 1.85-2.04 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 4H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.22-3.70 (m, 6H), 6.47 (s, 1H), 7.27-7.51 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); MS m/e MH^+ 504。 40

【0283】

実施例48

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-[3-(4-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)アミノ]ピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル]尿素

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[4-クロロピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}尿素(中間体12)、3-ピペリジン-1-イルプロパン-1-アミン。実施例42と同じ精製。

【0284】

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.29 (s, 9H), 1.48-2.05 (m, 8H), 2.67-3.62 (m, 8H), 6.47 (s, 50

1H), 7.25-7.48 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 502。

【0285】

実施例49

N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[(4-{3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル}アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}尿素

SM: N-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-N'-{3-[(4-クロロピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル}尿素(中間体12)、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミン。実施例42と同じ精製。

10

【0286】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.22-2.78 (m, 13H), 3.41-3.56 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.26-7.46 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 516。

【0287】

実施例50

N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[3-(4-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]ピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル]尿素

N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[3-(4-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]ピリミジン-5-イル)エチニル]フェニル]尿素(中間体15)のTHF(6mL)溶液、2-モルホリン-4-イルエタンアミン(0.18mL)、及びエーテル中2.0M HCl(1滴)を一緒に45℃で16時間加熱した。周囲温度へ冷却後、シリカゲルを加えて、溶媒を真空で除去した。DCM中0~10%(MeOH中10% NH₃水)を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーに続く、RPHPLC(H₂O:MeCN 0~70%)による精製に次いで、Na₂CO₃水溶液での処理と濾過による採取によって、表題化合物(35mg)を無色の固形物として得た。

20

【0288】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.20 (s, 9H), 2.42 (t, 4H), 2.53 (t, 2H), 3.50-3.58 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.98 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 503。

30

【0289】

中間体13

3-エチニルフェニルカルバミン酸フェニル

3-エチニルアニリン(20.0mL)及びピリジン(24.1mL)のTHF(300mL)溶液へ0℃でクロロギ酸フェニルを滴下した。生じる溶液を0℃で3.5時間攪拌した。ピリジン(7.5mL)を加え、追加のクロロギ酸フェニル(6mL)を滴下した。水(50mL)を加えて、THFを真空で除去した。生じる水性懸濁液をエーテルへ抽出し、1M HCl、水、及びブラインで洗浄し、真空で濃縮して、表題化合物(27.5g, 78%)を薄褐色の固形物として得た。

40

【0290】

¹H NMR (CDCl₃) 3.06 (s, 1H), 7.00 (s, br, 1H), 7.14-7.31 (m, 5H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.56 (s, 1H); MS m/e (M-H)⁻ 236。

中間体14

N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[3-エチニルフェニル]尿素

3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(792mg)、3-エチニルフェニルカルバミン酸フェニル(中間体13)(1.19g)、及びトリエ

50

チルアミン（1.4 mL）のTHF（30 mL）溶液を60℃まで24時間加熱した。追加のトリエチルアミン（0.5 mL）と3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン（200 mg）を加え、この混合物をさらに4時間加熱して、真空中で濃縮した。残渣をDCMと50%飽和Na₂CO₃水溶液の間に分配した。水相をDCMで抽出し、合わせた有機物を50%飽和Na₂CO₃水溶液、水、及びブラインで洗浄して、真空中で濃縮した。DCM中0~5% MeOHに続き、DCM中20~50% EtOAcを溶離液として使用するシリカのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物（725 mg, 49%）を白い固形物として得た。

【0291】

¹H NMR (CDCl₃) 1.30 (s, 9H), 3.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.40 (dt, 1H), 7.46 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 297.

【0292】

中間体15

N-（3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N'-[3-（{4-クロロピリミジン-5-イル} エチニル）フェニル] 尿素

4-クロロ-5-ヨードピリミジン（Chem. Pharm. Bull. 1986, 34(7), 2719-2724）（590 mg）、N-（3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N'-（3-プロプ-1-イニルフェニル）尿素（中間体14）（725 mg）、PdCl₂（PPh₃）₂（40 mg）、及びヨウ化銅（3 mg）のDMF（12.5 mL）脱気溶液へトリエチルアミン（5.0 mL）を加えた。この混合物を60℃まで6.5時間加熱して、真空中で濃縮した。残渣をTHF（18 mL）に溶かして、さらに精製せずに使用した。

【0293】

MS m/e MH⁺ 409, 411。

以下の実施例は、実施例21と同様のやり方で製造した。

実施例51

N-〔3-〔（4,6-ジアミノピリミジン-5-イル）エチニル〕フェニル〕-N'-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）尿素

SM: 〔3-〔（4,6-ジアミノピリミジン-5-イル）エチニル〕フェニル〕カルバミン酸フェニル（実施例10）、1-インダンアミン。

【0294】

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.74-1.86 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.75-3.01 (m, 2H), 5.19 (q, 1H), 6.54 (s, 4H), 6.59 (d, 1H), 7.22-7.32 (m, 6H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 385。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB2004/005332

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/505	C07D239/42 A61P35/00 C07D405/12 C07D417/12 C07D413/12 C07D401/12 C07D413/14 C07D403/12 C07D239/48
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		
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/080064 A (ABBOTT LABORATORIES; HIRST, GAVIN, C; ARNOLD, LEE, D; BURCHAT, ANDREW;) 2 October 2003 (2003-10-02) claims 1,8,11,12,19,30	1-16
A	WO 03/080625 A (ABBOTT LABORATORIES) 2 October 2003 (2003-10-02) claims 1,3-9,24,25	1-16
A	WO 02/08205 A (KRENITSKY PHARMACEUTICALS, INC; BEAUCHAMP, LILIA; KRENITSKY, THOMAS, A) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 1,8; example 31	16
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 April 2005		Date of mailing of the international search report 29/04/2005
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 Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB2004/005332

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03080064	A	02-10-2003	US 2003199525 A1	23-10-2003
			AU 2003222055 A1	08-10-2003
			CA 2477651 A1	02-10-2003
			EP 1496910 A1	19-01-2005
			WO 03080064 A1	02-10-2003
WO 03080625	A	02-10-2003	US 2003181468 A1	25-09-2003
			US 2003225273 A1	04-12-2003
			AU 2003220437 A1	08-10-2003
			CA 2479363 A1	02-10-2003
			EP 1487841 A1	22-12-2004
			WO 03080625 A1	02-10-2003
WO 0208205	A	31-01-2002	AU 7357401 A	05-02-2002
			CA 2416442 A1	31-01-2002
			EP 1303495 A1	23-04-2003
			JP 2004504386 T	12-02-2004
			WO 0208205 A1	31-01-2002
			US 2004087789 A1	06-05-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジョーンズ, クリフォード・デービッド
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 ルーク, リチャード・ウィリアム・アーサー
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 マッコウル, ウィリアム
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC29 CC51 CC54 CC61 CC67 CC82 DD10
DD12 DD29 EE01
4C086 AA01 AA03 AA04 BC42 BC67 BC73 BC79 BC85 GA02 GA07
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA39 ZA45
ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC35 ZC41