

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年10月6日(2016.10.6)

【公表番号】特表2015-524826(P2015-524826A)

【公表日】平成27年8月27日(2015.8.27)

【年通号数】公開・登録公報2015-054

【出願番号】特願2015-526836(P2015-526836)

【国際特許分類】

C 07 D 401/12	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 413/12	(2006.01)
C 07 D 403/14	(2006.01)
C 07 D 403/12	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/12	C S P
A 61 K 31/506	
C 07 D 401/14	
C 07 D 413/12	
C 07 D 403/14	
C 07 D 403/12	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月16日(2016.8.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

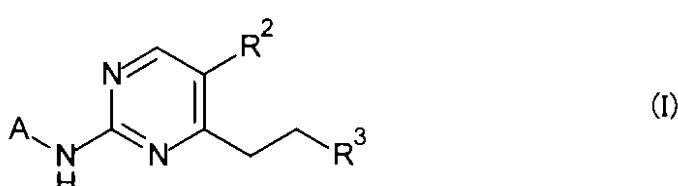
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、その立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、またはプロドラッグ：

【化1】



【式中、

Aは、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてよいフェニルおよび任意に置換されていてよい5～10員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでおり、

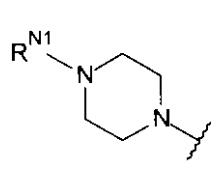
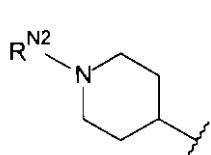
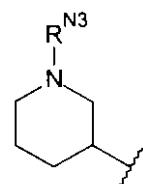
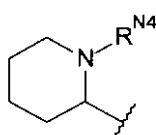
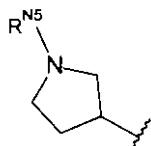
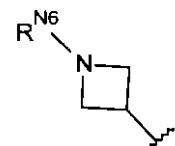
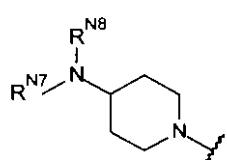
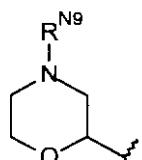
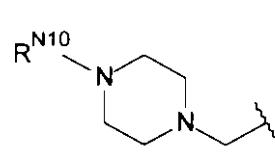
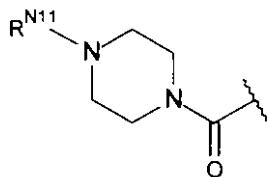
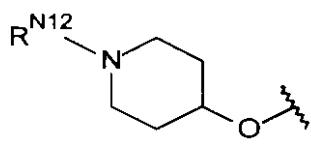
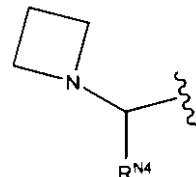
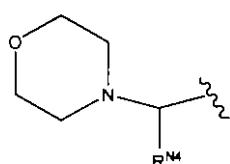
Aが、任意に置換されてもよいフェニルであるとき、Aは、N H基に対して でない置換基R^{1A}を有していてもよく、N H基に対して でない1個または2個の置換基R^{1B}をさらに任意に有していてもよく、R^{1A}は、

(i) C H (R^{C1}) N Z¹ Z³ (ここで、R^{C1}は、H、C_{1~2}アルキルから選択され、Z¹は、H、O Hで任意に置換されてもよいC_{1~3}アルキル、C(=O)OC_{1~4}アルキル、およびC(=O)Meから選択され、Z³は、Hであり、またはZ¹およびZ³は、これらが結合しているNと一緒にになって、少なくとも1個のN、および任意に1個のOを含んでいる4~6員ヘテロ環を形成している)、

(ii) X N H Z² (ここで、Xは、CMe₂、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、およびオキセタニリジンから選択され、Z²は、H、O Hで任意に置換されてもよいC_{1~3}アルキル、C(=O)OC_{1~3}アルキル、およびC(=O)Meから選択される)、

(iii) R^{1A1~1A13} :

【化2】

(R^{1A1})(R^{1A2})(R^{1A3})(R^{1A4})(R^{1A5})(R^{1A6})(R^{1A7})(R^{1A8})(R^{1A9})(R^{1A10})(R^{1A11})(R^{1A12})(R^{1A13})

から選択される基（式中、

R^{N1}は、H、C_{1～4}アルキル、C_{3～4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C_{1～4}アルキル、C_{3～4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N3}は、H、C_{1～4}アルキル、C_{3～4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N4}は、HおよびCH₃から選択され、

R^{N5}は、H、C_{1～4}アルキル、C_{3～4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N6} は、H、 $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~4}$ シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N7} および R^{N8} は、Hおよび CH_3 から独立に選択され、

R^{N9} は、H、 $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~4}$ シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N10} は、H、 $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~4}$ シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N11} は、H、 $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~4}$ シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N12} は、H、 $C_{1~4}$ アルキル、 $C_{3~4}$ シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)

から選択され、

各 R^{1B} は、

(i) $C_{1~3}$ アルキル、

(ii) CF_3 、

(iii) F、

(iv) Cl、

(v) $O-(C_{1~3}$ アルキル)、

(vi) CN

から独立に選択され、

A が、任意に置換されていてもよい5~10員ヘテロアリール基であるとき、 A は、N H基に対して でない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個、2個、または3個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、および $O-(C_{1~3}$ アルキル)から選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_{1~3}$ アルキル、

(ii) F、

(iii) Cl、

(iv) $O-(C_{1~3}$ アルキル)、

(v) CN、

(vi) $=O$ 、および

(vii) $C(=O)C_{1~3}$ アルキル

から独立に選択され、

R^2 は、H、ハロ、 $C_{1~4}$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CN、および $O-(C_{1~3}$ アルキル)から選択され、

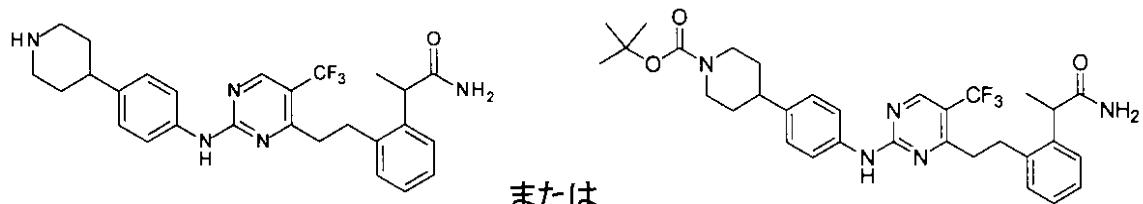
R^3 は、置換フェニルおよび置換6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでおり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、F、メチル、および CF_3 から選択される別の置換基をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CH_2CH_3-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_{3~5}$ シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hおよび CH_3 から選択され、 Z^4 は、H、 CH_3 、および OCH_3 から選択される]。

【請求項2】

【化3】

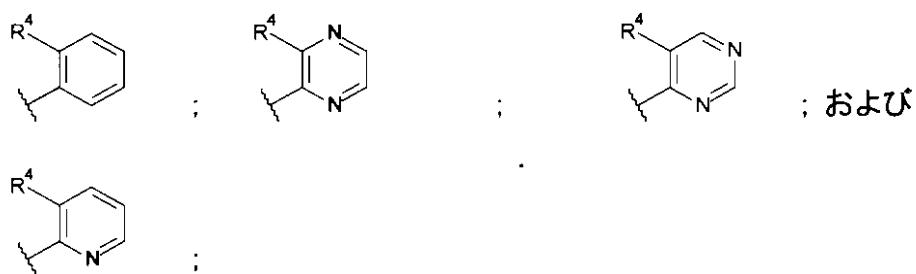


でないことを条件とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R³が、

【化4】

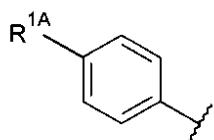


から選択され、

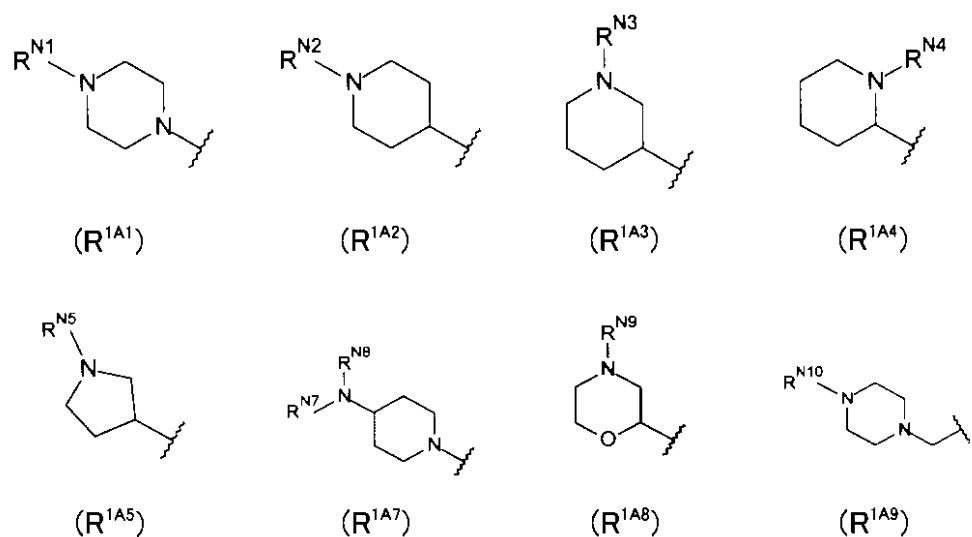
R⁴は、-CH(C₂H₅)C(=O)N(R^{N13})Z⁴であり、

Aが、

【化5】

(ここで、R^{1A}は、

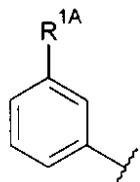
【化6】



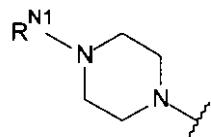
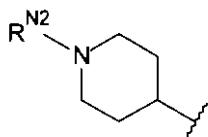
から選択され、

R^{N1} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N2} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N3} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N4} は、H および CH_3 から選択され、
 R^{N5} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N7} および R^{N8} は、H および CH_3 から独立に選択され、
 R^{N9} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N10} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)
 または

【化7】

(ここで、 R^{1A} は、

【化8】

 (R^{1A1})  (R^{1A2})

であり、

R^{N1} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N2} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)
 の何れかであるとき、

R^2 が、 CF_3 、ハロ、 CF_2H 、および CN から選択されないことを条件とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

A がフェニルであるとき、 Y が、 $-CH(C_2H_5)_2$ 、 $-C(C_3H_7)_2$ 、および C_3-5 シクロアルキリデンから選択される、請求項1～3の何れか一項に記載の化合物。

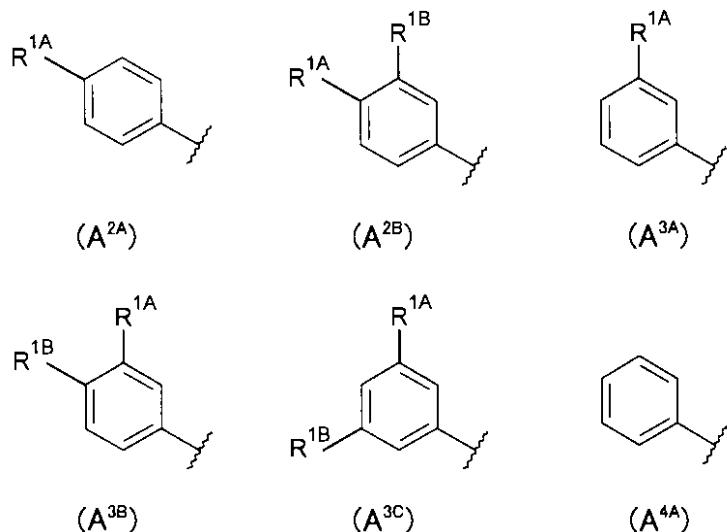
【請求項5】

A が、任意に置換されてもよいフェニルである、請求項1～4の何れか一項に記載の化合物。

【請求項6】

A が、

【化 9】



から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

A が、任意に置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

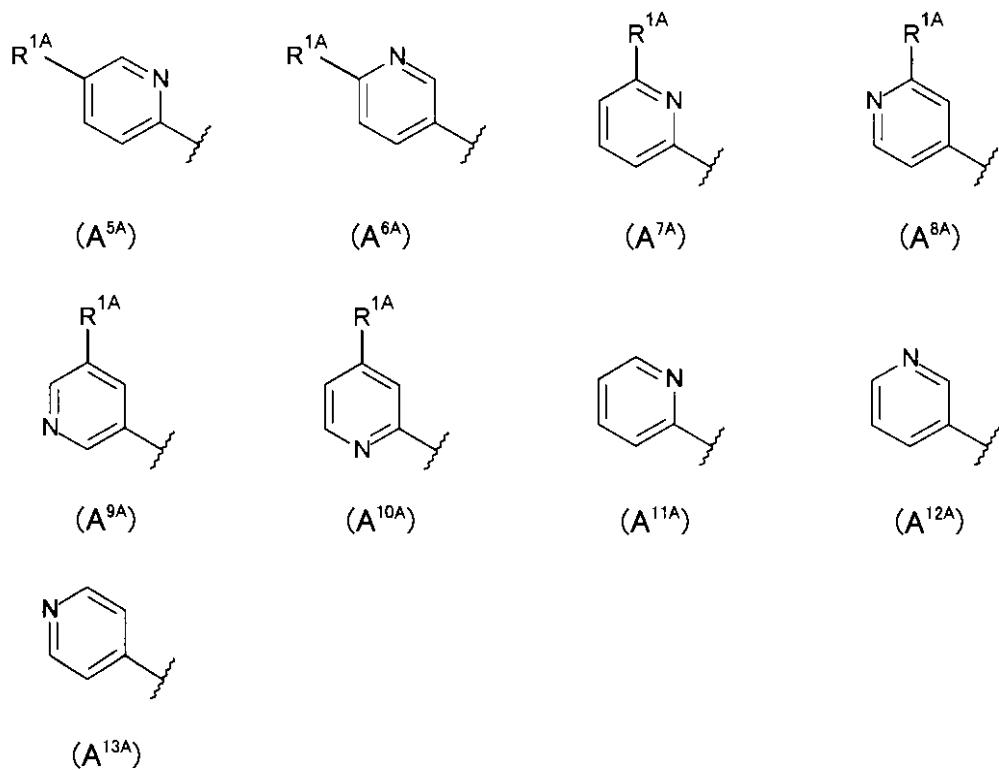
【請求項 8】

A が、任意に置換されていてもよいピリジルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

A が、

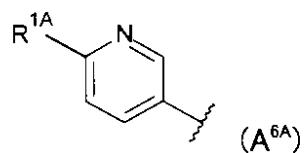
【化 10】



から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

A が
【化 1 1】



である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

A が、任意に置換されてもよい 5 員ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

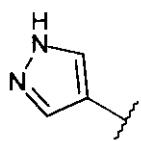
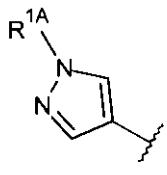
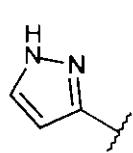
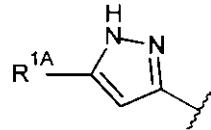
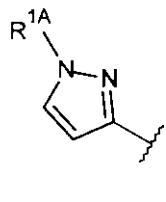
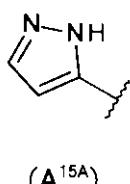
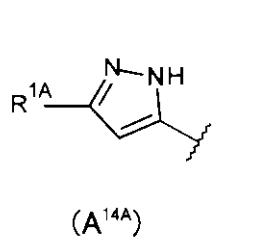
【請求項 1 2】

A が、任意に置換されてもよい ピラゾリルである、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

A が、

【化 1 2】

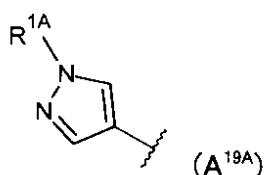


から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

A が

【化 1 3】

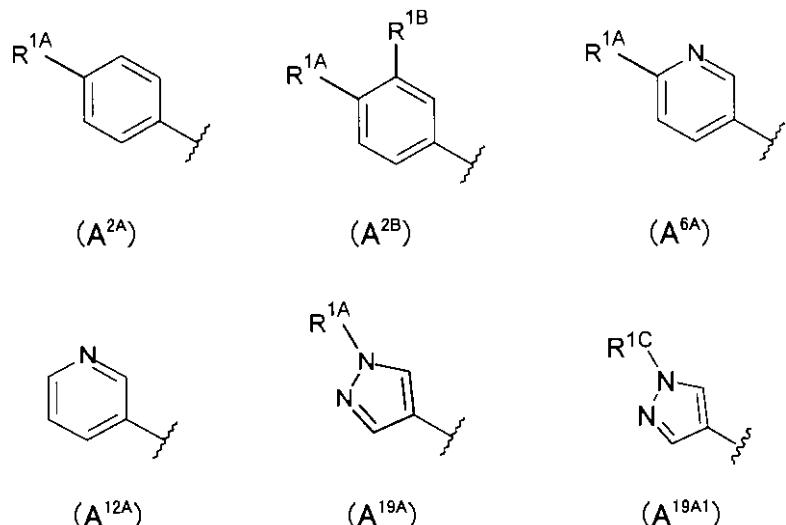


である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

A が、

【化14】



から選択される、請求項1～3の何れか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R²がH、F、C1、またはC_{1～4}アルキル、CF₃、CF₂H、CNまたはメトキシである、請求項1～15の何れか一項に記載の化合物。

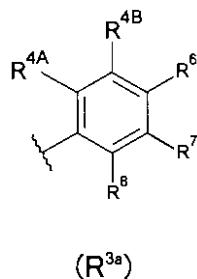
【請求項17】

R²がC1、メチルまたはCF₃である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

R³が、構造：

【化15】



を有し、

R⁶、R⁷、およびR⁸は、H、F、メチル、およびCF₃から独立に選択され、R^{4A}およびR^{4B}の一方は、R⁴であり、R^{4A}およびR^{4B}の他方は、H、F、メチル、およびCF₃から選択される、請求項1～17の何れか一項に記載の化合物。

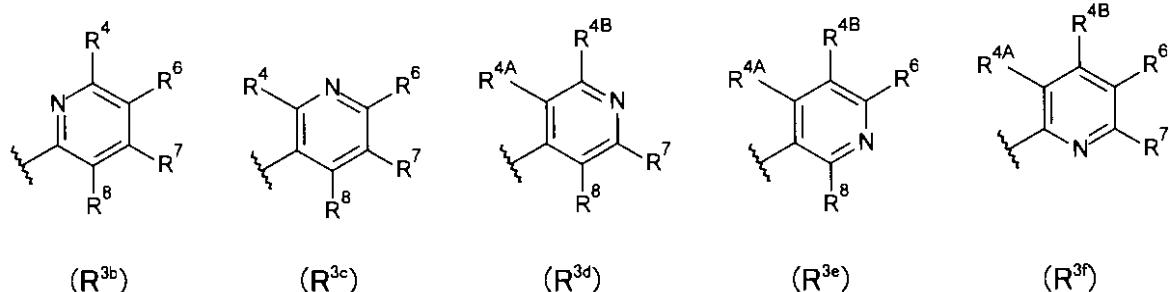
【請求項19】

R³が、置換6員ヘテロアリール基であり、ヘテロアリール環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでいる、請求項1～18の何れか一項に記載の化合物。

【請求項20】

R³が、次の構造：

【化 1 6】



の1つから選択され、

R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択され、 R^{4A} および R^{4B} （存在する場合）の一方は、 R^4 であり、他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される、請求項19に記載の化合物。

【請求項 21】

R^{N13}が、HまたはMeである、請求項1～20の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

Z⁴が、H、Me、またはOMeである、請求項1～21の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

Yが、-CH₂CH₃、-CH(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₂、およびC₃~₅シクロアルキリデンから選択される、請求項1~22の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

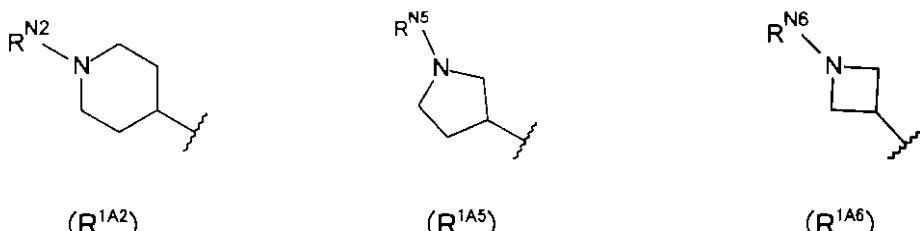
A が、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてよいフェニルおよび任意に置換されていてよい 5 または 6 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

A が、任意に置換されてもよいフェニルであるとき、A は、N H 基に対して でない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

(i) $\text{CH}(\text{RC}^1)\text{NZ}^1\text{Z}^3$ (ここで、 RC^1 は、H、 $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキルから選択され、 Z^1 は、H、および $\text{C}(\text{=O})\text{OC}_{1\sim 4}$ アルキルもしくは $\text{C}(\text{=O})\text{Me}$ で置換されている $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルから選択され、 Z^3 は、Hであり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合しているNと一緒にになって、1個のN、および任意に1個のOを含んでいる4~6員ヘテロ環を形成している)、

(i i i)

【化 1 7 】



から選択される基（式中、

R^{N2} は、H、 C_{1-3} アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^N は、H および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、

R^{N^6} は、 H である)

から選択され

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員へテロアリニル基であるとき、Aは

N H 基に対して でない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、O H、およびO - (C_{1~3}アルキル) から選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよいC_{1~3}アルキル、

(i i) O - (C_{1~3}アルキル)、

(i i i) C N、および

(i v) C (=O) M e

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、C H₃、およびC F₃ から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、-C₂H₄-基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R^4 は、-Y - C (O) N (R^{N13}) Z⁴ であり、Y は、-C H C H₃-、-C H (C H₂ C H₃) -、-C (C H₃)₂-、およびC_{3~4}シクロアルキリデンから選択され、R^{N13} は、H であり、Z⁴ は、H である、式(I a)の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1~23の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

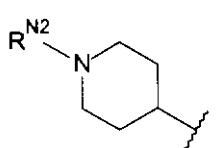
A が、N H 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N およびO から選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、N H 基に対して でない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

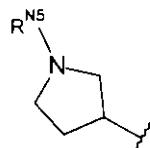
(i) C H (R^{C1}) N Z¹ Z³ (ここで、R^{C1} は、H、C_{1~2}アルキルから選択され、Z¹ は、H、およびC (=O) O C_{1~4}アルキルもしくはC (=O) M e で置換されているC_{1~3}アルキルから選択され、Z³ は、H である)、

(i i i)

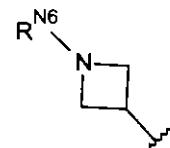
【化18】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基(式中、

R^{N2} は、H、C_{1~3}アルキル、およびC (=O) M e から選択され、

R^{N5} は、H およびC₁アルキルから選択され、

R^{N6} は、H である)

から選択され、

A が、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、A は、N H 基に対して でない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、O H、およびO - (C_{1~3}アルキル) から独立に選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよいC_{1~3}アルキル、

(i i) O - (C_{1~3}アルキル)、

(i i i) C N、および
(i v) C (= O) M e

から独立に選択され、

R²は、ハロ、C H₃、およびC F₃から選択され、

R³は、置換フェニルであり、

R³は、-C₂H₄-基に対して または のいずれかである置換基 R⁴を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R⁴は、-Y-C(O)N(R^{N13})Z⁴であり、Yは、-C H C H₃-、-C H (C H₂C H₃)-、-C (C H₃)₂-、およびC₃~₄シクロアルキリデンから選択され、R^{N13}は、Hであり、Z⁴は、Hである、

式(Ib)の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1~24の何れか一項に記載の化合物。

【請求項26】

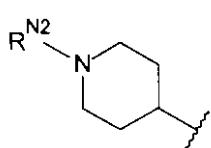
Aが、N H基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、N H基に対して でない置換基 R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、

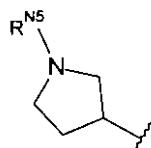
(i) C H (R^{C1}) N Z¹ Z³ (ここで、R^{C1}はメチルであり、Z¹はHであり、Z³はHである)、

(i i i)

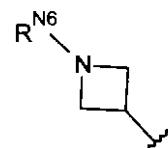
【化19】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基(式中、

R^{N2}は、Hおよびメチルから選択され、

R^{N5}は、Hおよびメチルから選択され、

R^{N6}は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、N H基に対して でない単一の置換基 R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C}をさらに任意に有していてもよく、各R^{1C}は、

(i) C H₃またはC F₃から独立に選択され、

R²は、ハロおよびC F₃から選択され、

R³は、置換フェニルであり、

R³は、-C₂H₄-基に対して または のいずれかである置換基 R⁴を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R⁴は、-Y-C(O)N(R^{N13})Z⁴であり、Yは、-C H C H₃-、-C H (C H₂C H₃)-、-C (C H₃)₂-、およびC₃シクロアルキリデンから選択され、R^{N13}は、Hであり、Z⁴は、Hである、

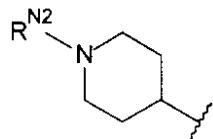
式(Ic)の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1~25の何れか一項に記載の化合物。

【請求項27】

Aが、N H基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、N H基に対してでない置換基R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、

【化20】



(R^{1A2})

であり、

R^{N2}は、メチルであり、

Aが、任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基であるとき、Aは、N H基に対してでない単一の置換基R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、上で規定したとおりであり、また1個または2個の置換基R^{1C}をさらに任意に有していてもよく、各R^{1C}は、

(i) C H₃またはC F₃から独立に選択され、

R²は、C IおよびC F₃から選択され、

R³は、置換フェニルであり、

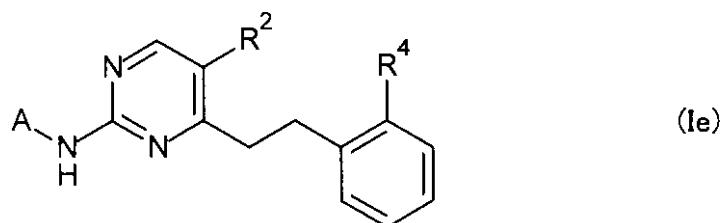
R³は、-C₂H₄-基に対してである置換基R⁴を有しており、別の置換基Fをさらに有していてもよく、

R⁴は、-Y-C(O)N(R^{N13})Z⁴であり、Yは、-C H C H₃-およびC₃シクロアルキリデンから選択され、R^{N13}は、Hであり、Z⁴は、Hである、式(I d)の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1～26の何れか一項に記載の化合物。

【請求項28】

式(I e)の化合物、その立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、またはプロドラッグ：

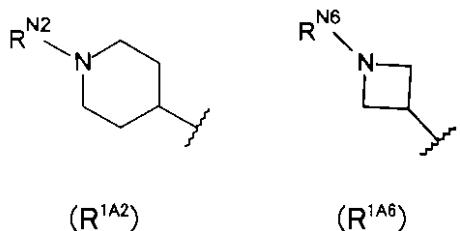
【化21】



であり、式中、

Aは、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジルから選択され、Aは、N H基に対してでない1個の置換基R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、

【化 2 2】



から選択される基から選択され、式中、

R^{N_2} は、H およびメチルから選択され、

R^{N6} は、H およびメチルから選択され、

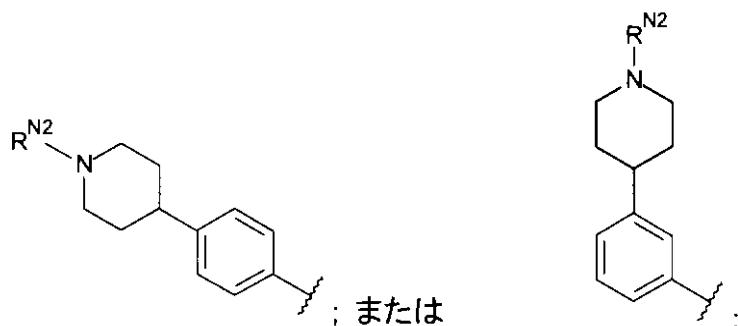
R^2 は、 C_1 、 メチル、 および C_2F_5 から選択され、

R^4 は、 - Y - C (O) NH₂ であり、 Y は、 - CHCH₃ - 、 - C (CH₃)₂ - 、 シクロプロピリデン、 およびシクロブチリデンから選択され、

但し、

A が

【化 2 3】



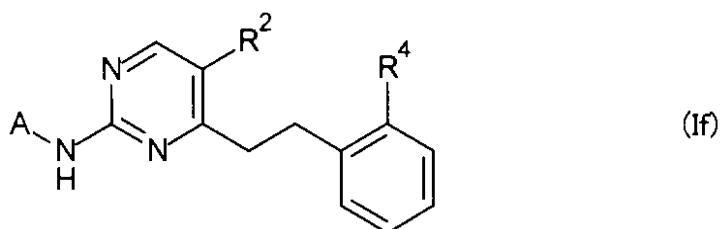
のいずれかであり、R²がC1またはCF₃であるとき、R⁴は、-CH(C₂H₅)C(=O)NH₂でない、請求項1～23の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

式 (I^f) の化合物、その立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、またはプロドラッグ

1

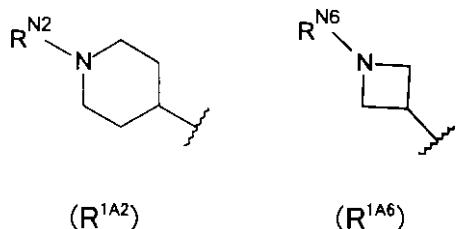
【化 2 4】



であり、式中、

A は、任意に置換されてもよいフェニルおよび任意に置換されてもよいピリジルから選択され、A は、N H 基に対して でない1個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

【化25】



から選択される基から選択され、式中、

R^{N2} は、Hおよびメチルから選択され、

R^{N6} は、Hおよびメチルから選択され、

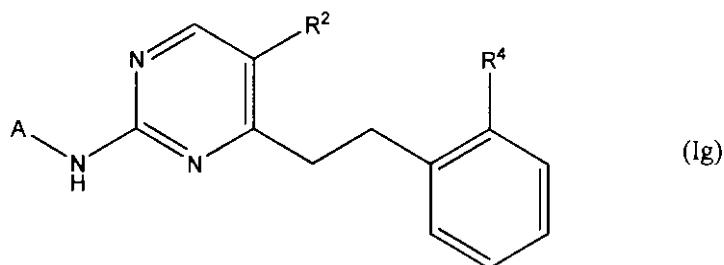
R^2 は、C1、メチル、およびCF₃から選択され、

R^4 は、-Y-C(=O)NH₂であり、Yは、-C(CH₃)₂-、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される、請求項1～23の何れか一項に記載の化合物。

【請求項30】

式(Ig)の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ：

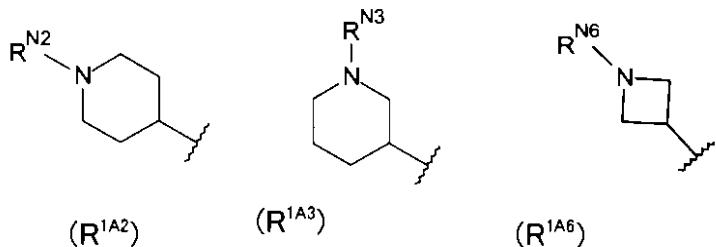
【化26】



であり、式中、

Aは、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでいる、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、Aは、NH基に対してでない1個の置換基R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、R^{1A2}、R^{1A3}、およびR^{1A6}

【化27】



から選択され、式中、

R^{N2} は、HおよびC_{1～4}アルキルから選択され、

R^{N3} は、H、C_{1～3}アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N6} は、HおよびC_{1～4}アルキルから選択され、

またCF₃、C_{1～3}アルキル、CH₂CF₃、CN、C(=O)(C_{1～3}アルキル)、CH(C₂H₅)NH₂、CHCF₂、OCCH₃、CH(C₂H₅)NHCH₃、C_{1～3}アルキルOH、およびC_{1～3}アルキルOMeから選択される1個の置換基R^{1C}をさらに任意に有してもよく、

R^2 は、ハロ、C_{1～4}アルキル、およびCF₃から選択され、

R^4 は、-Y-C(=O)NH₂であり、Yは、-CH₂CH₃-、-C(CH₃)₂-、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される、請求項1～23の何れか一項に記載の化合物。

【請求項31】

2-(2-(2-(2-((4-(ペペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)ブタンアミド(1)：

1-(2-(2-(2-((4-(ペペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(2)：

1-(2-(2-(2-((4-(1-メチルペペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(3)：

1-(2-(2-(2-((4-(アゼチジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(4)：

1-(2-(2-(2-((6-(ペペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(5)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(6)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(7)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-((4-(1-メチルペペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(8)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(9)：

1-(2-(2-(5-(トリフルオロメチル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(10)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-(オキサゾール-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(11)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-(ピリミジン-5-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(12)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(13)：

1-(2-(2-(2-((1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(14)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-((6-(ペペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(15)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-(5-(1-メチルペペリジン-3-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(16)：

1-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-(ペペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパン

カルボキサミド(17) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(18) :

1 - (2 - (2 - (2 - (1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(19) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(20) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(21) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(22) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(23) :

t e r t - ブチル(1 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)エチル)カルバメート(24) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(25) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(26) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(27) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(28) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(29) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(30) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - シアノピリジン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(31) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - アセチルピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(32) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - アミノエチル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(33) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(34) :

2 - (2 - (2 - (2 - (1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(35) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミ

ノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (36) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (37) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (38) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (39) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリミジン - 5 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (40) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (41) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (42) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (43) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (44) :
 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパンアミド (45) :
 1 - (2 - (2 - (2 - ((1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (46) :
 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (47) :
 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (48) :
 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (49) :
 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (50) :
 2 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (51) :
 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド (52) :
 1 - (3 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (53) :
 2 - (2 - (2 - (2 - ((1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (54) :
 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (55) :
 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 -

イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(56) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(57) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(58) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(59) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(60) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(61) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(62) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(63) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(64) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(65) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(66) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(67) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(68) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(69) :

tert - ブチル 1 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)フェニル)エチルカルバメート(70) :

1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - アセトアミドエチル)フェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(71) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - アミノエチル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(72) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - (メチルアミノ)エチル)ピリジン - 3 - イル

) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (73) :

1 - (2 - (2 - (6 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (74) :

1 - (2 - (2 - (2 - (6 - (1 - モルホリノエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (75) :

1 - {2 - [2 - (5 - クロロ - 2 - {[1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) エチル] フェニル} シクロプロパンカルボキサミド (76) : および

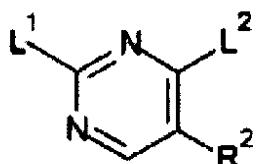
1 - {2 - [2 - (5 - クロロ - 2 - {[1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) エチル] フェニル} シクロプロパンカルボキサミド (77) .

またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの調製方法であって、式 F 1 の化合物

【化 2 8】



F1

を、式 A - NH₂ の化合物と反応させて基 L¹ を置き換えて、式 HC - R³ の化合物と反応させて基 L² を置き換える、または

式 HC - R³ の化合物と反応させて基 L² を置き換えて、式 A - NH₂ の化合物と反応させて基 L² を置き換えることを含み

R²、A、および R³ は、請求項 1 の式 (I) において規定したとおりであり、L¹ および L² は脱離基である、調製方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグを含む医薬薬剤。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む組成物。

【請求項 3 5】

療法の方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

VEGFR3 の阻害によって寛解する疾患を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物の使用。

【請求項 3 7】

がん治療のための医薬の調製における、請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物の使用。

【請求項 3 8】

V E G F R 3 の阻害によって寛解する疾患の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

がん治療の方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

ヒトまたは動物身体の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

V E G F R 3 を in vitro で阻害する方法であって、細胞を、有効量の、請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物と接触させることを含む方法。

【請求項 4 2】

前記がんが、黒色腫、乳がん、および頭頸部がんから選択される、請求項 3 7 に記載の使用、または請求項 3 9 に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 3 1 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 3 3 に記載の薬剤、または請求項 3 4 に記載の組成物と、抗腫瘍剤とを含む抗がん治療。