

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6524094号
(P6524094)

(45) 発行日 令和1年6月5日(2019.6.5)

(24) 登録日 令和1年5月10日(2019.5.10)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	C S P
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14	
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 413/04	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	1 O 8 Q

請求項の数 13 (全 164 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-538906 (P2016-538906)
(86) (22) 出願日	平成25年11月21日 (2013.11.21)
(65) 公表番号	特表2016-529292 (P2016-529292A)
(43) 公表日	平成28年9月23日 (2016.9.23)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/071216
(87) 國際公開番号	W02015/030847
(87) 國際公開日	平成27年3月5日 (2015.3.5)
審査請求日	平成28年11月16日 (2016.11.16)
(31) 優先権主張番号	61/872,091
(32) 優先日	平成25年8月30日 (2013.8.30)
(33) 優先権主張國	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	507166346 ピーティーシー セラピューティクス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュー ジャージー O 7080, サウス プレーンフィールド , ミドルセックス ビジネス センター , コーポレイト コート 100
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

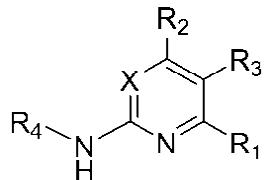
(54) 【発明の名称】置換ピリミジンBm i-1阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【化 1】



(式中、

Xは、Nであるか、又はN-オキシドを形成するように酸素原子置換基により置換されたNであり、

R₁は、1H-ピラゾリル、1,2-オキサゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、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、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、またはキノリニルから選択され、環員炭素原子上で1つ、2つ、3つ若しくは4つのR₅置換基により、又は環員窒素原子上でN-オキシドを形成するように酸素原子置換基により置換されており、

R₂は、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、ヒドロキシル-アミノ、ヒドロキシル

10

20

- C_{1-8} アルキル - アミノ、又は $P(O)(R_7)_2$ - アミノであり、
 R_3 は、水素、シアノ、ハロ、又は C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル - アミノ若しくは (C_{1-8} アルキル) $_2$ - アミノであり、

R_4 は、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つの R_6 置換基により置換されていてもよい、フェニル、ピリジルまたは1,3-ベンゾジオキソリルであり、

R_5 は、ハロ、オキソ、 C_{1-8} アルキル、ハロ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ - C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-8} アルキル - チオ、又は C_{3-14} シクロアルキルから独立に選択され、

R_6 は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、ハロ - C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ - C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルコキシ - C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルコキシ - C_{2-8} アルキニル、カルボキシル、ホルミル、ホルミル - オキシ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル、ハロ - C_{1-8} アルキル - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - チオ、ハロ - C_{1-8} アルキル - チオ、アミノ、 C_{1-8} アルキル - アミノ、(C_{1-8} アルキル) $_2$ - アミノ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - カルボニル - オキシ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル - オキシ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル、ハロ - C_{1-8} アルコキシ - カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル - アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - カルボニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ - アミノ - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - カルボニル - アミノ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル - アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ - アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、 C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、イミノ - C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル - イミノ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ - イミノ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル - スルホニル、ハロ - C_{1-8} アルキル - スルホニル、アミノ - スルホニル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - スルホニル、(C_{1-8} アルキル) $_2$ - アミノ - スルホニル、B ($O R_8$) $_2$ 、 C_{3-14} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され、 C_{3-14} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又は C_{1-8} アルキル置換基により置換されていてもよく、

R_7 は、独立にヒドロキシル又は (C_{1-8} アルコキシ) $_n$ であって、 n は、1から5の整数を表し、

R_8 は、独立に水素又は C_{1-8} アルキルである)

【請求項2】

6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン - 3 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2,4 - ジアミン

N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2,4 - ジアミン

N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 - (1,3,5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2,4 - ジアミン

6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2,4 - ジアミン

N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2,4 - ジアミン

4 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 - アミン

6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2,4 - ジアミン

10

20

30

40

50

4 - クロロ - N - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミン
 6 - (2 - シクロプロピル - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N¹⁰
² - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 2 - { [6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル] アミノ } エタノール
 2 - { [2 - { [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ }²⁰
 エタノール
 2 - { [2 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] アミノ } - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } エタノール
 4 - クロロ - 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 - アミン
 4 - クロロ - 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 - アミン
 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N²³⁰
 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 2 - { [6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル] アミノ } エタノール
 N⁴ - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N²⁴⁰
 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (キノリン - 4 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N²
 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 [3 - (6 - アミノ - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メタノール
 [3 - (6 - アミノ - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジ⁵⁰

ン - 4 - イル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル] メタノール
 4 - クロロ - N - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 6 - (2 -
 メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミン
 6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) -
 N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - クロロ - 2 - エチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) -
 N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]
] - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² 10
 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4
 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 4 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N - [6 - (20
 トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - アミン
 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [6 - (トリフルオ
 ロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 4 - クロロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)
 - N - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - アミン
 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [6 20
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [6
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 -
 (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリ
 フルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [6 30
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [6
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 -
 (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 -
 (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} ピリミジン - 4 - オール
 6 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 -
 (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) - N²
 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 40
 N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 - メチ
 ル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - [6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3
 - イル] - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミ
 ン
 N² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1
 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [3
 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [3 - メチル
 - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 50

N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2, 6 -ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
5 - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (4, 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - シクロプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 1 - イル) - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル] - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - シクロプロピル - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - エチル - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - シクロプロピル - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - シクロプロピル - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン - 4 - カルボニトリル
6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - (2 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - [2 - (メトキシメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
6 - [2 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
3 - { [4 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル]アミノ}ベンズアミド
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 - エチル - 5, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (5, 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン

10

20

30

40

50

N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [6 - フルオロ - 2 - (メトキシメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [6 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (2 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [5 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 10
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (2 - シクロプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 20
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [2 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (2 - エチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 - エチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 30
6 - (6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (2 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (6 - クロロ - 2 - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 40
 N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
[6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル] ホスホルアミド酸
6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 50

- (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (2-シクロプロピル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (2-シクロプロピル-5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (2-シクロプロピル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (6-フルオロ-2-メチル-4-オキシド-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 10
 6 - (5-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
 6 - (2-エチル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 20
 6 - (6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
 4-クロロ-6-(5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン
 6 - (5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
 6 - (2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド 30
 3-(6-アミノ-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-2,5,6-トリメチルピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-7(6H)-オン
 6 - (2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
 6 - (2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
 6 - (5-アミノ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 40
 6 - (5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - [2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6 - (2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4- 50

(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(4-プロモフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 10
 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(4-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 20
 4-{[4-アミノ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゾニトリル
 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン 30
 N²-(3-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-フェニルピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 4-{[4-アミノ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンゾニトリル
 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 40
 N²-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 N²-(4-クロロフェニル)-6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メトキシフェ 50

ニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (2 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 10
 N² - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - フェニルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 20
 N² - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - (3 - クロロフェニル) - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 30
 4 - { [4 - アミノ - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ } ベンゾニトリル
 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 40
 N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N² - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 5 - フルオロ - N² - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミ 50

ダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 10 - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - メチルフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1H 20 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N^2 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N^2 - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 30
 N^2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - (3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 40 - (3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
5 - クロロ - N^2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
 N^2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ; 及び、
6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 3 - オキシド
からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N^2 - [50

4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ディアミンメタンスルホン酸塩

6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ディアミン塩酸塩

6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ディアミンメタンスルホン酸塩

6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ディアミン塩酸塩

6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ディアミン臭化水素酸塩

6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ディアミン硫酸塩(2 : 1) ; 及び、

[6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4 - イル]ホスホルアミド酸二ナトリウム

からなる群から選択される請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Bm i - 1により媒介される癌の治療に使用するための医薬組成物であって、薬学的に許容される賦形剤と混合された有効量の請求項1に記載の化合物を含有する、医薬組成物。

20

【請求項5】

化合物の有効量が0.001mg/kg/日～500mg/kg/日の範囲にある、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

化合物の有効量が0.1ng～3500mgの範囲にある、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

化合物が、抗癌剤、抗増殖剤、化学療法剤、免疫調節剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、アルキル化剤、ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤、鎮痛剤、ロイコトリエン拮抗剤、2 - 作動剤、抗コリン剤、ホルモン剤、生物学的薬剤、チューブリン結合剤、グルココルチコイド、コルチコステロイド剤、抗菌剤、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤、抗ウイルス剤、抗生物質などから選択される1つ又は複数の追加の薬剤と併用して投与され、また放射線療法と併用されてもよい、請求項4に記載の医薬組成物。

30

【請求項8】

有効量の医薬品を対象に投与するステップを含むそれを必要とする対象におけるBm i - 1により媒介される癌を治療するためにBm i - 1機能を阻害し、Bm i - 1のレベルを低下させるための医薬品の製造における請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項9】

Bm i - 1により媒介される癌の治療に使用するための医薬組成物であって、薬学的に許容される賦形剤と混合された有効量の請求項2に記載の化合物を含有する、医薬組成物。

40

【請求項10】

化合物の有効量が0.001mg/kg/日～500mg/kg/日の範囲にある、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

化合物の有効量が0.1ng～3500mgの範囲にある、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項12】

化合物が、抗癌剤、抗増殖剤、化学療法剤、免疫調節剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、アルキル化剤、ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤、鎮痛剤、ロイコトリエン拮抗剤、

50

2 - 作動剤、抗コリン剤、ホルモン剤、生物学的薬剤、チューブリン結合剤、グルココルチコイド、コルチコステロイド剤、抗菌剤、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤、抗ウイルス剤、抗生物質などから選択される 1 つ又は複数の追加の薬剤と併用して投与され、また放射線療法と併用されてもよい、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

有効量の医薬品を対象に投与するステップを含むそれを必要とする対象における B m i - 1 により媒介される癌を治療するために B m i - 1 機能を阻害し、B m i - 1 のレベルを低下させるための医薬品の製造における請求項 2 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

B 細胞特異的モロニーマウス白血病ウイルス組込み部位 1 (B m i - 1) タンパク質の機能を阻害し、そのレベルを低下させる置換ピリミジン化合物及び B m i - 1 により媒介される癌を治療するためにそのような化合物を用いる方法を述べる。より詳細には、B m i - 1 機能を阻害し、B m i - 1 のレベルを低下させるアミン置換ピリミジン化合物は、B m i - 1 により媒介される癌を治療するのに有用である。

【背景技術】

【0002】

B m i - 1 は、種々の白血病及びリンパ腫におけるその過剰発現により最初に同定された。その後、B m i - 1 は、正常細胞において過剰発現した場合に発癌活性を有し、癌幹細胞集団の維持に一定の役割を果たすことが示された。B m i - 1 は、多くの腫瘍型において上昇し、血液癌及び脳腫瘍を含む多くの充実性腫瘍において重要である。s i R N A による腫瘍細胞における B m i - 1 レベルの低下は、アポトーシス及び / 又は細胞老化を引き起こし、細胞障害性剤に対する感受性を増大させる。B m i - 1 は、P R C 1 複合体 (ポリコーム抑制複合体 1) の重要な調節成分としての役割を果たすが、酵素活性を有さない。したがって、伝統的な薬物発見方法により B m i - 1 を標的にすることは、問題となっていた。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

30

細胞内の B m i - 1 レベルは、転写及び転写後メカニズムにより厳重に調節されているので、この調節を活用して、この重要なタンパク質を標的にすることができます。したがって、B m i - 1 により媒介される癌を治療するための B m i - 1 の機能を阻害し、B m i - 1 のレベルを低下させる化合物を提供することが依然として必要である。

【課題を解決するための手段】

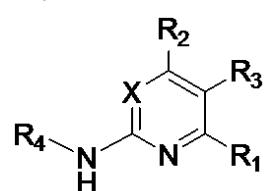
【0004】

B m i - 1 の機能を阻害し、B m i - 1 のレベルを低下させる特定のアミン置換ピリミジン化合物及び B m i - 1 により媒介される癌を治療するためのそれらの使用を本明細書で述べる。

その形態を含む、式 (I) の化合物

40

【化1】



(I)

(式中、X、R₁、R₂、R₃及びR₄は、本明細書で述べる通りである) 及びその医薬組成物、並びにそれを必要とするヒト対象における B m i - 1 により媒介される癌を治療するためにそのような化合物、その形態又は組成物を用いる方法を述べる。

50

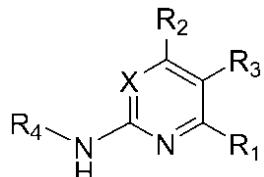
【発明を実施するための形態】

【0005】

Bmi-1の機能の阻害及びBmi-1のレベルの低減並びにBmi-1により媒介される癌を治療する方法に用いるアミン置換ピリミジン化合物を、それによって述べる。

1つの実施形態において式(I)の化合物

【化2】



10

(I)

又はその形態が存在し、式中、

Xは、Nであるか、又はN-オキシドを形成するように酸素原子置換基により置換されたNであり、

【0006】

R₁は、環員炭素原子上で1つ、2つ、3つ若しくは4つのR₅置換基により、又は環員窒素原子上でN-オキシドを形成するように酸素原子置換基により置換されていてよいヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R₂は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシリル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)-アミノ、ヒドロキシリル-アミノ、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-チオ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-アミノ、アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル、アミノ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-アミノ、アミノ-スルホニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル、アミノ-スルホニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル-アミノ又はヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよく、

R₃は、水素、シアノ、ハロ又はC₁₋₈アルキル、アミノ、C₁₋₈アルキルアミノ若しくは(C₁₋₈アルキル)₂-アミノであり、

R₄は、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのR₆置換基により置換されていてよいC₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

【0007】

R₅は、シアノ、ハロ、ヒドロキシリル、ニトロ、オキソ、C₁₋₈アルキル、シアノ-C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルキニル、カルボキシリル、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、アミノ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ- C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-チオ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-カルボニル-オキシ、C₁₋₈アルキル-カルボニル-オキシ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-スルホニル、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、アリール-C₁₋₈アルキル、アリール-アミノ、アリール-C₁₋₈

40

50

アルキ - アミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C₁₋₈アルキル又はヘテロシクリルから独立に選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリル並びにアリール - C₁₋₈アルキル、アリールアミノ、アリール - C₁₋₈アルキルアミノ及びヘテロアリール - C₁₋₈アルキルのアリール及びヘテロアリール部分は、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ、C₁₋₈アルキル、ハロ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ - C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシル - C₁₋₈アルコキシ又はカルボキシル置換基により置換されていてもよく、

【0008】

R₆は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ハロ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ - C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ - C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₈アルコキシ - C₂₋₈アルキニル、カルボキシル、ホルミル、ホルミル - オキシ、C₁₋₈アルキル - カルボニル、ハロ - C₁₋₈アルキル - カルボニル、C₁₋₈アルキル - チオ、ハロ - C₁₋₈アルキル - チオ、アミノ、C₁₋₈アルキル - アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ、C₁₋₈アルキル - カルボニル、C₁₋₈アルキル - カルボニル - オキシ、C₁₋₈アルキル - カルボニル - オキシ - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル、ハロ - C₁₋₈アルコキシ - カルボニル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - アミノ、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - アミノ - C₁₋₈アルキル、アミノ - カルボニル、C₁₋₈アルキル - アミノ - カルボニル、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - カルボニル、C₁₋₈アルキル - カルボニル - アミノ、C₁₋₈アルキル - カルボニル - アミノ - C₁₋₈アルキル、アミノ - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - C₁₋₈アルキル、アミノ - C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル、アミノ - C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル - アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - C₁₋₈アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル - アミノ、イミノ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - イミノ - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ - イミノ - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル - スルホニル、ハロ - C₁₋₈アルキル - スルホニル、アミノ - スルホニル、C₁₋₈アルキル - アミノ - スルホニル、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - スルホニル、B(O R₈)₂、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、それが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよく、

R₇は、独立にヒドロキシル又は(C₁₋₈アルコキシ)_nであって、nは、1から5の整数を表し、

R₈は、独立に水素又はC₁₋₈アルキルであって、C₁₋₈アルキルは、酸素原子の結合によりヘテロシクリル環系を形成してもよい。

【0009】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、Xは、Nである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、Xは、酸素原子置換基により置換されてN - オキシドを形成するNである。

【0010】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾリル、1H - イミダゾリル、1,2 - オキサゾリル、ピリジニル、1H - インドリル、2H - インダゾリル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾリル、1H - ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、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、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、1H - イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、7H - プリニル又はキノリニルから選択される置換さ

10

20

30

40

50

れでいてもよいヘテロアリール又はヘテロシクリルである。

【0011】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピリジニル、1H-インドリル、2H-インダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾリル、1H-ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、7H-ブリニル又はキノリニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロシクリルである。
10

【0012】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H-ピラゾール-4-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-5-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピリジン-4-イル、1H-インドール-1-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-4-イル、2H-インダゾール-3-イル、1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル、ピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル、7H-ブリン-7-イル又はキノリン-4-イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロシクリルである。
20

【0013】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H-ピラゾール-4-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-5-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピリジン-4-イル、1H-インドール-1-イル、1H-インドール-4-イル、2H-インダゾール-3-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル、1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル、7H-ブリン-7-イル又はキノリン-4-イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロシクリルである。
30

【0014】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H-ピラゾール-4-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-5-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピリジン-4-イル、1H-インドール-1-イル、1H-インドール-4-イル、2H-インダゾール-3-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル、1H-ベンゾイミダゾール-
40

1 - イル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 3 - イル、7H - プリン - 7 - イル又はキノリン - 4 - イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロシクリルである。

【0015】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾリル、1H - イミダゾリル、1 , 2 - オキサゾリル、ピリジニル、1H - インドリル、2H - インダゾリル、1H - ベンゾイミダゾリル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾリル、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、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニル、7H - プリニル又はキノリニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾリル、1H - イミダゾリル、1 , 2 - オキサゾリル、ピリジニル、1H - インドリル、2H - インダゾリル、1H - ベンゾイミダゾリル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾリル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニル、7H - プリニル又はキノリニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0016】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾリル、1H - イミダゾリル、1 , 2 - オキサゾリル、ピリジニル、1H - インドリル、2H - インダゾリル、1H - ベンゾイミダゾリル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾリル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジニル、7H - プリニル又はキノリニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾリル、1H - インドリル、1H - ベンゾイミダゾリル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル又はイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾリル、1 , 2 - オキサゾリル、1H - ベンゾイミダゾリル、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、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニル又はキノリニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾリル、1H - インドリル、1H - ベンゾイミダゾリル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル又は1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0017】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル又はイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、置換されていてもよいイミ

10

20

30

40

50

ダゾ [1 , 2 - a] ピラジニルである。

他の実施形態は、式 (I) の化合物を含み、式中、R₁は、置換されていてもよいイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニルである。

他の実施形態は、式 (I) の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - イミダゾール - 1 - イル、1H - イミダゾール - 5 - イル、1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル、1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル、ピリジン - 4 - イル、1H - インドール - 1 - イル、1H - インドール - 3 - イル、1H - インドール - 4 - イル、2H - インダゾール - 3 - イル、1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル、7H - プリン - 7 - イル又はキノリン - 4 - イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。 10

【 0 0 1 8 】

他の実施形態は、式 (I) の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - イミダゾール - 1 - イル、1H - イミダゾール - 5 - イル、1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル、1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル、ピリジン - 4 - イル、1H - インドール - 1 - イル、1H - インドール - 4 - イル、2H - インダゾール - 3 - イル、1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル、7H - プリン - 7 - イル又はキノリン - 4 - イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。 20

【 0 0 1 9 】

他の実施形態は、式 (I) の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - イミダゾール - 1 - イル、1H - イミダゾール - 5 - イル、1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル、1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル、ピリジン - 4 - イル、1H - インドール - 1 - イル、1H - インドール - 4 - イル、2H - インダゾール - 3 - イル、1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル、イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 5 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル、7H - プリン - 7 - イル又はキノリン - 4 - イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。 30

【 0 0 2 0 】

他の実施形態は、式 (I) の化合物を含み、式中、R₁は、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - インドール - 1 - イル、1H - インドール - 3 - イル、1H - インドール - 4 - イル、1H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル、1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル又はイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。 40

【 0 0 2 1 】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H-ピラゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル、ピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル又はキノリン-4-イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0022】

10

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、1H-ピラゾール-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル又はイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0023】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルである。

20

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジニル又は4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニルから選択される置換されていてもよいヘテロシクリルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₁は、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル又は4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イルから選択される置換されていてもよいヘテロシクリルである。

30

【0024】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₂は、シアノ、ハロ、ヒドロキシリル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、ヒドロキシリル-アミノ、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-チオ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-アミノ、アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル、アミノ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-アミノ、アミノ-スルホニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル、アミノ-スルホニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル-アミノ、P(O)(R₇)₂-アミノ又はヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよい。

40

【0025】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₂は、シアノ、ハロ、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、アミノ、ヒドロキシリル-アミノ、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-チオ、アミノ-カルボニル、アミノ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、アミノ-スルホニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル、アミノ-スルホニル-アミノ、P(O)(R₇)₂-アミノ又はヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよい。

50

アルコキシ - カルボニル - アミノ、アミノ - スルホニル - アミノ又はヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよい。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₂は、シアノ、ハロ、ヒドロキシリ、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、アミノ、C₁₋₈アルキル - アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ、ヒドロキシリ - アミノ、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル - アミノ、C₁₋₈アルコキシ - C₁₋₈アルキル - アミノ、C₁₋₈アルキル - チオ、C₁₋₈アルキル - カルボニル、C₁₋₈アルキル - カルボニル - アミノ、アミノ - カルボニル、C₁₋₈アルキル - アミノ - カルボニル、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - カルボニル、アミノ - カルボニル - アミノ、C₁₋₈アルキル - アミノ - カルボニル - アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - カルボニル - アミノ、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - アミノ、アミノ - スルホニル、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - スルホニル、アミノ - スルホニル - アミノ、C₁₋₈アルキル - アミノ - スルホニル - アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - スルホニル - アミノ又はP(O)(R₇)₂ - アミノである。 10

【0026】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₂は、シアノ、ハロ、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、アミノ、ヒドロキシリ - アミノ、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル - アミノ、C₁₋₈アルコキシ - C₁₋₈アルキル - アミノ、C₁₋₈アルキル - チオ、アミノ - カルボニル、アミノ - カルボニル - アミノ、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - アミノ又はアミノ - スルホニル - アミノである。 20

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₂は、ヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよい。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₂ヘテロアリールは、置換されていてもよい1H - ピロリルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₂ヘテロアリールは、置換されていてもよい1H - ピロール - 1 - イルである。

【0027】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₃は、水素である。 30

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₃は、シアノ、ハロ、C₁₋₈アルキル、アミノ、C₁₋₈アルキルアミノ又は(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₃は、シアノ、ハロ、C₁₋₈アルキル又はアミノである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₃は、ハロである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₃は、C₁₋₈アルキルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、2,3 -ジヒドロ - 1H - インデニルから選択される置換C₃₋₁₄シクロアルキルであってもよい、又はフェニル若しくはナフチルから選択される置換アリールであってもよい、又は1,3 -チアゾリル、1,2 -オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、1H - インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、1,3 - ベンゾチアゾリル、キノリニル若しくはイソキノリニルから選択される置換ヘテロアリールであってもよい、又は1,3 - ベンゾジオキソリル若しくは2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾジオキシニルから選択される置換されていてもよいヘテロシクリルである。 40

【0028】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、2,3 -ジヒドロ - 1H - インデニルから選択される置換されていてもよいC₃₋₁₄シクロアルキルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、2,3 -ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イルから選択される置換されていてもよいC₃₋₁₄シクロアルキルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、フェニル若しくはナフチル

から選択される置換されてもよいアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、1,3-チアゾリル、1,2-オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、1H-インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、キノリニル若しくはイソキノリニルから選択される置換されてもよいヘテロアリールである、又は1,3-ベンゾジオキソリル若しくは2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニルから選択される置換されてもよいヘテロシクリルである。

【0029】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、1,3-チアゾール-2-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、1H-インドール-5-イル、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾオキサゾリル-5-イル、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-6-イル若しくはイソキノリン-3-イルから選択される置換されてもよいヘテロアリールである、又は1,3-ベンゾジオキソール-5-イル若しくは2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルから選択される置換されてもよいヘテロシクリルである。

【0030】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、1,3-チアゾリル、1,2-オキサゾリル、ピリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、1H-インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、キノリニル又はイソキノリニルから選択される置換されてもよいヘテロアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、1,3-チアゾール-2-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、1H-インドール-5-イル、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾオキサゾール-5-イル、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-6-イル又はイソキノリン-3-イルから選択される置換されてもよいヘテロアリールである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、1,3-ベンゾジオキソリル又は2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニルから選択される置換されてもよいヘテロシクリルである。

【0031】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₄は、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル又は2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルから選択される置換されてもよいヘテロシクリルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、シアノ、ハロ、ヒドロキシリル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、シアノ-C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルケニル、カルボキシリル、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-チオ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-オキシ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-スルホニル、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール-C₁₋₈アルキル、アリール-アミノ、アリール-C₁₋₈アルキ-アミノ、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₈アルキルから独立に選択され、ヘテロアリール並びにアリール-C₁₋₈アルキル、アリールアミノ、アリール-C₁₋₈アルキルアミノ及びヘテロアリール-C₁₋₈アルキルのアリール及びヘテロアリール部分は、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はハロ-C₁₋₈アルコキシ置換基により置換されてもよい。

【0032】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、シアノ、ハロ、ヒドロキシリル、ニトロ、オキソ、C₁₋₈アルキル、シアノ-C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、

10

20

30

40

50

ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシ - C₁₋₈アルキル、ハロ - C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ - C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₈アルコキシ - C₂₋₈アルキニル、カルボキシル、アミノ、C₁₋₈アルキル - アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ、アミノ - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂ - アミノ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル - アミノ、C₁₋₈アルキル - チオ、C₁₋₈アルキル - カルボニル、C₁₋₈アルキル - カルボニル - アミノ、C₁₋₈アルキル - カルボニル - オキシ、C₁₋₈アルキル - カルボニル - オキシ - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - アミノ又はC₁₋₈アルキル - スルホニルから独立に選択される。 10

【0033】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、シアノ - C₁₋₈アルキル、ハロ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシ - C₁₋₈アルキル、ハロ - C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ - C₂₋₈アルケニル、カルボキシル、アミノ、C₁₋₈アルキル - アミノ、C₁₋₈アルキル - アミノ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル - アミノ、C₁₋₈アルキル - チオ、C₁₋₈アルキル - カルボニル、C₁₋₈アルキル - カルボニル - オキシ - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル、C₁₋₈アルコキシ - カルボニル - アミノ又はC₁₋₈アルキル - スルホニルから独立に選択される。 20

【0034】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、シクロプロピル若しくはシクロブチルから選択される置換されていてもよいC₃₋₁₄シクロアルキル、又はアリール及びアリール部分において置換されていてもよいアリール、アリール - C₁₋₈アルキル、アリールアミノ若しくはアリール - C₁₋₈アルキルアミノ(アリールがフェニルから選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール及びアリール部分における任意選択置換基が1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ、C₁₋₈アルキル、ハロ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ - C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル若しくはカルボキシル置換基から選択される)、又はヘテロアリール及びヘテロアリール部分において置換されていてもよいヘテロアリール若しくはヘテロアリール - C₁₋₈アルキル(ヘテロアリールがテトラゾリル若しくはピリジニルから選択され、ヘテロアリール及びヘテロアリール部分における任意選択置換基が1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ、C₁₋₈アルキル、ハロ - C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ - C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシル - C₁₋₈アルキル若しくはカルボキシル置換基から選択される)から独立に選択される。 30

【0035】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、シクロプロピル若しくはシクロブチルから選択される置換されていてもよいC₃₋₁₄シクロアルキル、又はアリール部分において置換されていてもよいアリール - C₁₋₈アルキル、アリールアミノ若しくはアリール - C₁₋₈アルキルアミノ(アリールがフェニルから選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル及びアリール部分における任意選択置換基が1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ若しくはハロ - C₁₋₈アルコキシ置換基から選択される)、又はヘテロアリール及びヘテロアリール部分において置換されていてもよいヘテロアリール若しくはヘテロアリール - C₁₋₈アルキル(ヘテロアリールがテトラゾリル若しくはピリジニルから選択され、ヘテロアリール及びヘテロアリール部分における任意選択置換基が1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ若しくはハロ - C₁₋₈アルコキシ置換基から選択される)から独立に選択される。 40

【0036】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、シクロプロピル又はシクロブチルから選択される置換されていてもよいC₃₋₁₄シクロアルキルから独立に選択される。 50

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、アリール及びアリール部分において置換されていてもよいアリール、アリール-C₁₋₈アルキル、アリールアミノ又はアリール-C₁₋₈アルキルアミノから独立に選択され、アリールは、フェニルから選択され、任意選択置換基は、1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ、C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシル-C₁₋₈アルキル若しくはカルボキシル置換基から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、アリール部分において置換されていてもよいアリール-C₁₋₈アルキル、アリールアミノ又はアリール-C₁₋₈アルキルアミノから独立に選択され、アリールは、フェニルから選択され、任意選択置換基は、1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はハロ-C₁₋₈アルコキシ置換基から選択される

。

【0037】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、ヘテロアリール又はヘテロアリール部分において置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₈アルキルから独立に選択され、ヘテロアリールは、テトラゾリル又はピリジニルから選択され、任意選択置換基は、1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ、C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシル-C₁₋₈アルキル又はカルボキシル置換基から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、ヘテロアリール又はヘテロアリール部分において置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₈アルキルから独立に選択され、ヘテロアリールは、テトラゾリル又はピリジニルから選択され、任意選択置換基は、1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はハロ-C₁₋₈アルコキシ置換基から選択される。

【0038】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₅は、ヘテロアリール又はヘテロアリール部分において置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₈アルキルから独立に選択され、ヘテロアリールは、2H-テトラゾール-2-イル、テトラゾール-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はピリジン-4-イルから選択され、任意選択置換基は、1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はハロ-C₁₋₈アルコキシ置換基から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₆は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、ホルミル、ホルミル-オキシ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、ハロ-C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-チオ、ハロ-C₁₋₈アルキル-チオ、アミノ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル、アミノ-C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ、ヒドロキシル-C₁₋₈アルキル-アミノ、ヒドロキシル-イミノ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル-スルホニル、B(O R₈)₂、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよい。

【0039】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₆は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、カルボキシル、ホルミル、ホルミル-オキシ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、ハロ-C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-チオ、ハロ-C₁₋₈アルキル-チオ、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-スルホニル、B(O R₈)₂、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

ル - オキシ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル - オキシ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル、ハロ - C_{1-8} アルコキシ - カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル - アミノ、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル - アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - カルボニル、(C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - カルボニル - アミノ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル - アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - C_{1-8} アルキル、アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、 C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、(C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、イミノ - C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル - イミノ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ - イミノ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル - スルホニル、ハロ - C_{1-8} アルキル - スルホニル、アミノ - スルホニル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - スルホニル、(C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ - スルホニル又はB(OR_8)₂から独立に選択される。

【0040】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 は、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、ハロ - C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ - C_{1-8} アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、ホルミル、ホルミル - オキシ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル、ハロ - C_{1-8} アルキル - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - チオ、ハロ - C_{1-8} アルキル - チオ、アミノ、 C_{1-8} アルキル - カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ - カルボニル、アミノ - カルボニル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - カルボニル、アミノ - C_{1-8} アルキル、(C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、ヒドロキシル - C_{1-8} アルキル - アミノ - C_{1-8} アルキル - アミノ、イミノ - C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル - スルホニル、ハロ - C_{1-8} アルキル - スルホニル、アミノ - スルホニル、 C_{1-8} アルキル - アミノ - スルホニル、(C_{1-8} アルキル)₂ - アミノ - スルホニル又はB(OR_8)₂から独立に選択される。

【0041】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 は、 C_{3-14} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され、 C_{3-14} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又は C_{1-8} アルキル置換基により置換されていてもよい。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 は、 C_{3-14} シクロアルキル又はヘテロシクリルから独立に選択され、 C_{3-14} シクロアルキル又はヘテロシクリルは、それが2つの C_{1-8} アルキル置換基により置換されていてもよい。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 である、置換されていてもよい C_{3-14} シクロアルキルがシクロプロピルから選択され、置換されていてもよいヘテロシクリルがモルホリニル若しくは1,3,2-ジオキサボロラニルから選択され、置換されていてもよいアリールがフェニルから選択され、又は置換されていてもよいヘテロアリールが1H-ピラゾリルから選択される。

【0042】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 である、置換されていてもよい C_{3-14} シクロアルキルがシクロプロピルから選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 である、置換されていてもよいヘテロシクリルがモルホリニル若しくは1,3,2-ジオキサボロラニルから選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 である、置換されていてもよいヘテロシクリルがモルホリン-4-イル又は1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルから選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、 R_6 である、置換されていてもよいヘテロシクリルは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又は C_{1-8} アルキル置換基で置換されていてもよい1,3,2-ジオキサボロラニルである。

10

20

30

40

50

【0043】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₆である、置換されていてもよいヘテロシクリルは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はC₁₋₈アルキル置換基で置換されていてもよい1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₆である、置換されていてもよいアリールがフェニルから選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₆である、置換されていてもよいヘテロアリールが1H-ピラゾリルから選択される。

【0044】

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₆である、置換されていてもよいヘテロアリールが1H-ピラゾール-1-イルから選択される。 10

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₇は、ヒドロキシルである。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₇は、(C₁₋₈アルコキシ)_nであつて、nは、1から5の整数を表す。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₈は、水素である。

他の実施形態は、式(I)の化合物を含み、式中、R₈は、C₁₋₈アルキルである。

【0045】

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、遊離塩基、塩、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。 20

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、遊離塩基、塩、エステル、水和物、溶媒和物又は多形体から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その塩、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、遊離塩基、塩、水和物又は多形体から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、遊離塩基、水和物、溶媒和物又は多形体から選択される。 30

【0046】

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その塩、水和物、溶媒和物又は多形体から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、遊離塩基又は塩から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸又は遊離塩基から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その塩から選択される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、その多形体から選択される。 40

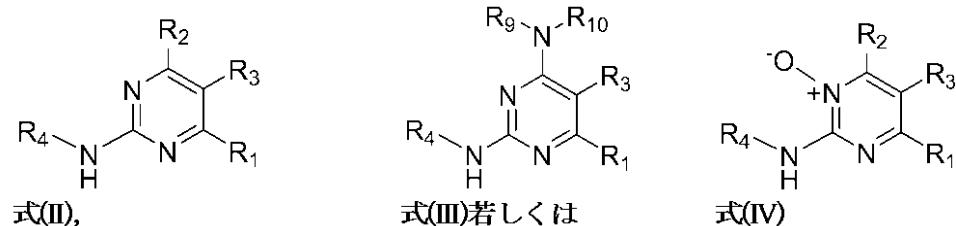
他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、薬学的に許容される。

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、式(I)の化合物の形態は、単離される。

【0047】

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、化合物は、式(II)、式(III)若しくは式(IV)の化合物

【化3】



又はその形態であり、式中、

10

R_9 及び R_{10} は、独立に水素、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-カルボニル、アミノ-カルボニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ-カルボニル、 $(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ -アミノ-カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アミノ-スルホニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ-スルホニル、 $(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ -アミノ-スルホニル又は $P(O)(R_7)_2$ である。

【0048】

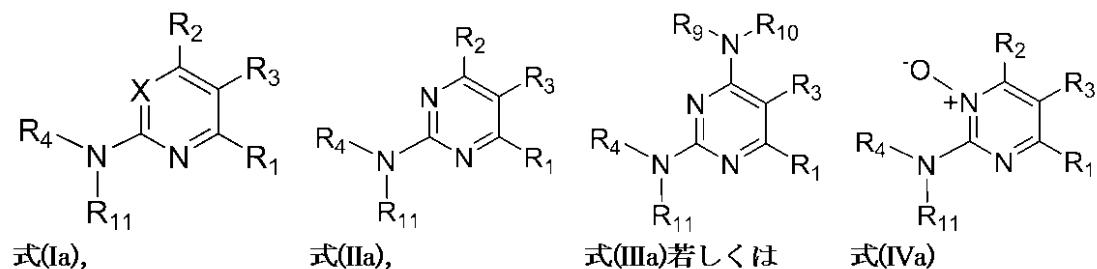
他の実施形態は、式(I II I)の化合物を含み、式中、 R_9 及び R_{10} のうちの 1 つは、水素であり、ほかのものは、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシル- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル-カルボニル、アミノ-カルボニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ-カルボニル、 $(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ -アミノ-カルボニル、 C_{1-8} アルコキシ-カルボニル、アミノ-スルホニル、 C_{1-8} アルキル-アミノ-スルホニル、 $(C_{1-8}\text{アルキル})_2$ -アミノ-スルホニル又は $P(O)(R_7)_2$ である。

20

【0049】

他の実施形態は、式(I)の化合物又はその形態を含み、化合物は、式(I a)式(I I a)、式(I I I a)若しくは式(I V a)の化合物

【化4】



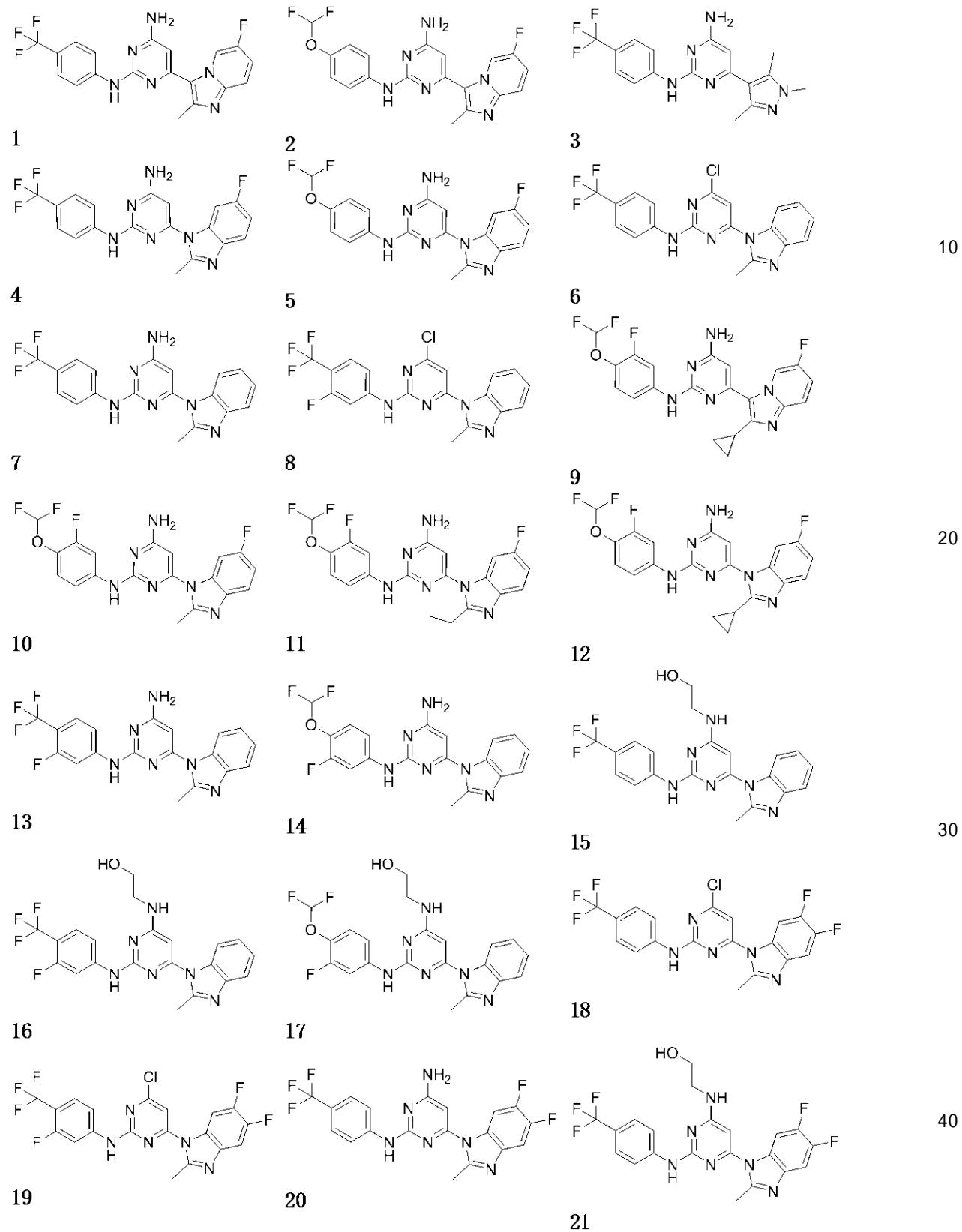
又はその形態であり、式中、 R_2 、 R_3 、 R_9 、 R_{10} 又は R_{11} は、独立に重水素である。

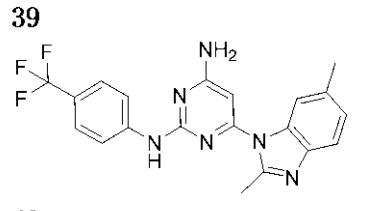
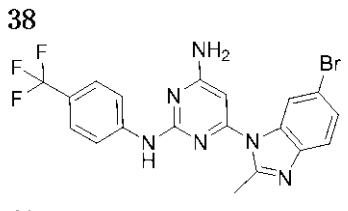
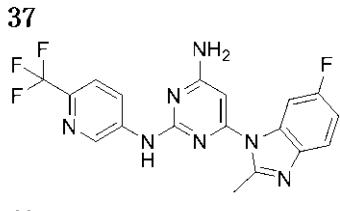
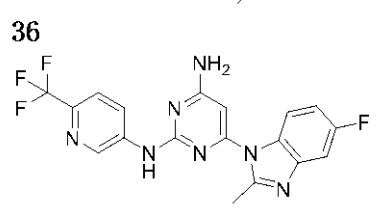
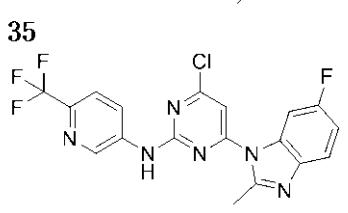
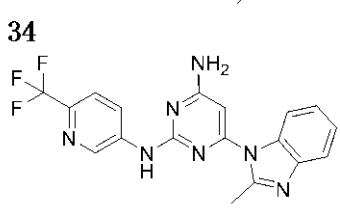
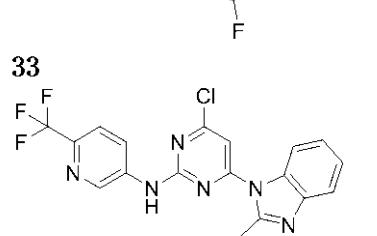
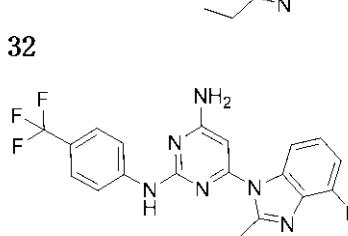
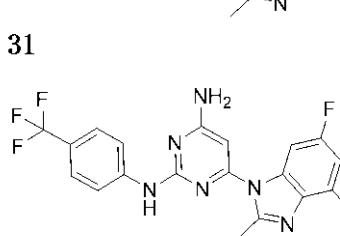
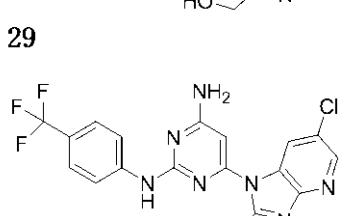
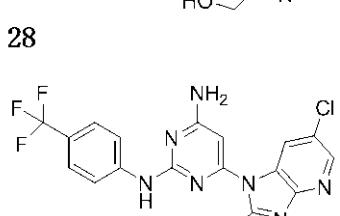
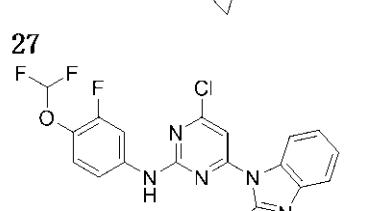
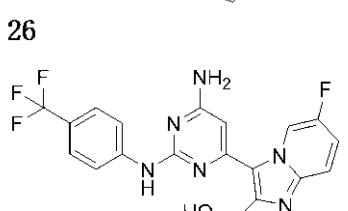
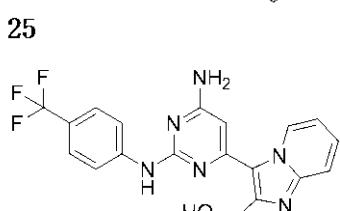
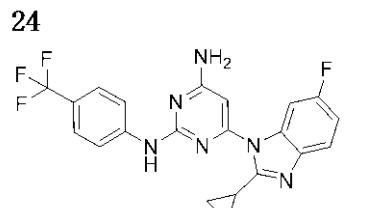
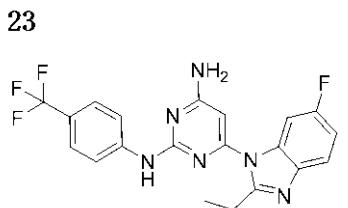
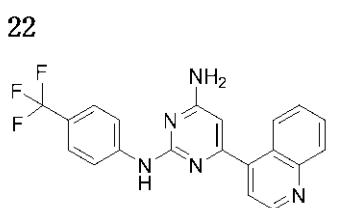
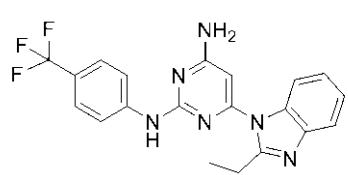
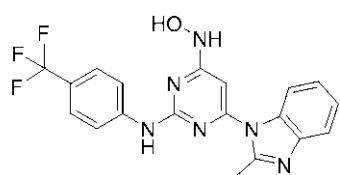
30

【0050】

以下のものからなる群から選択される式(I)の化合物又はその形態

【化 5】



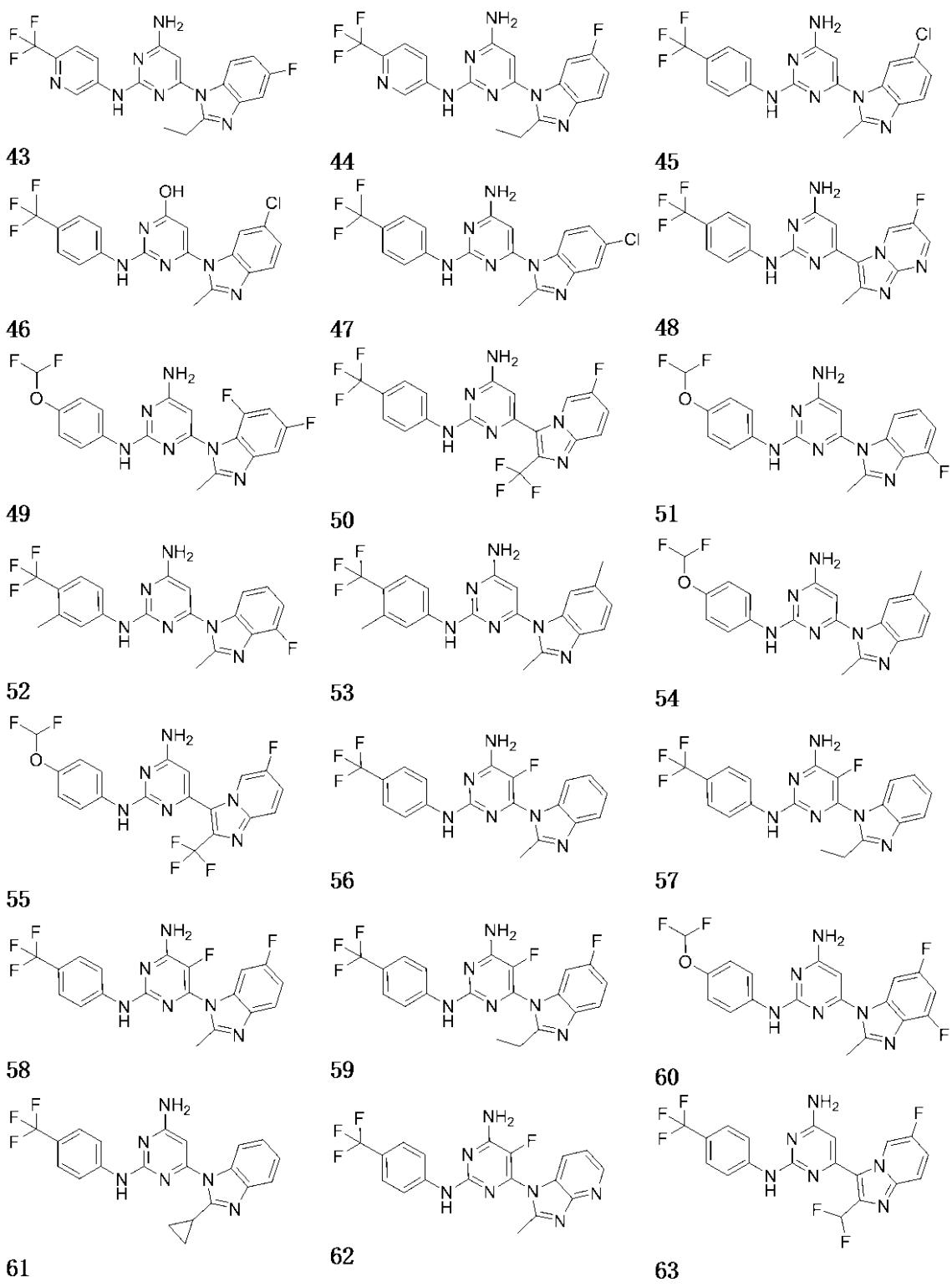


10

20

30

40

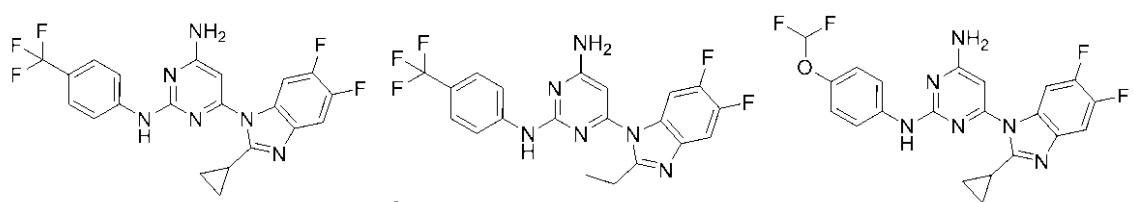
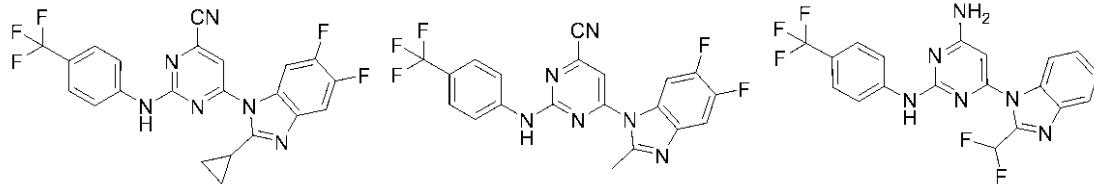


10

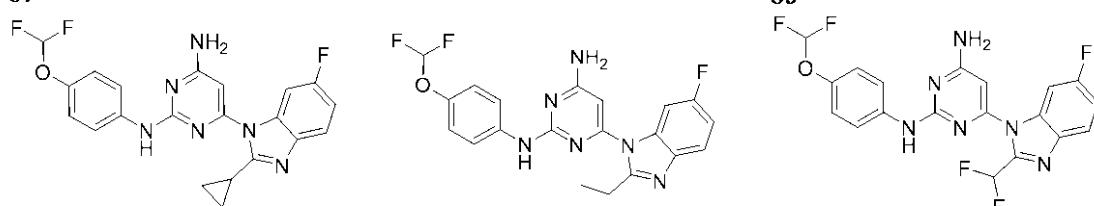
20

30

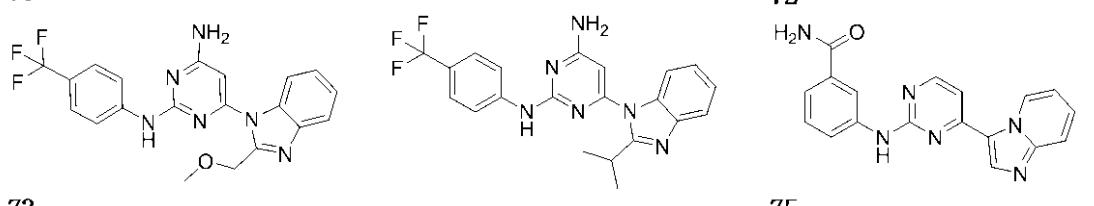
40

**64****65****66****67****68****69**

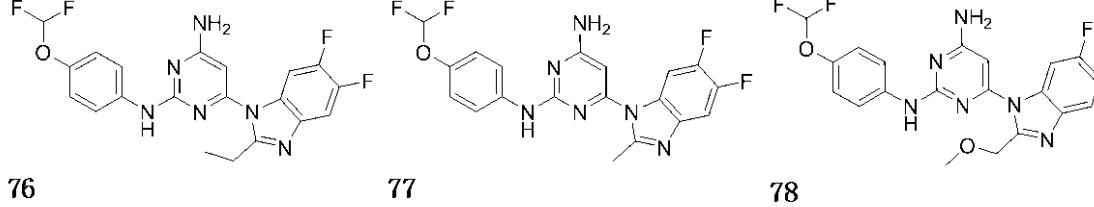
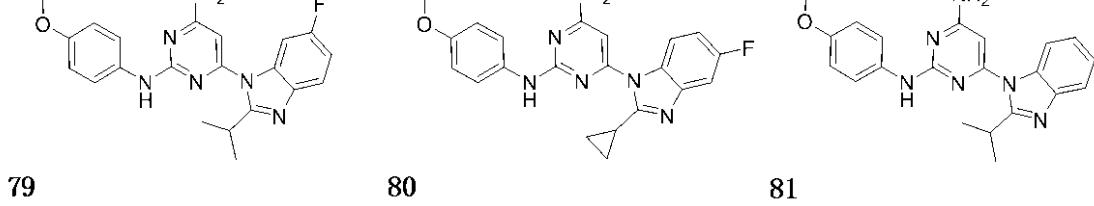
10

**70****71****72**

20

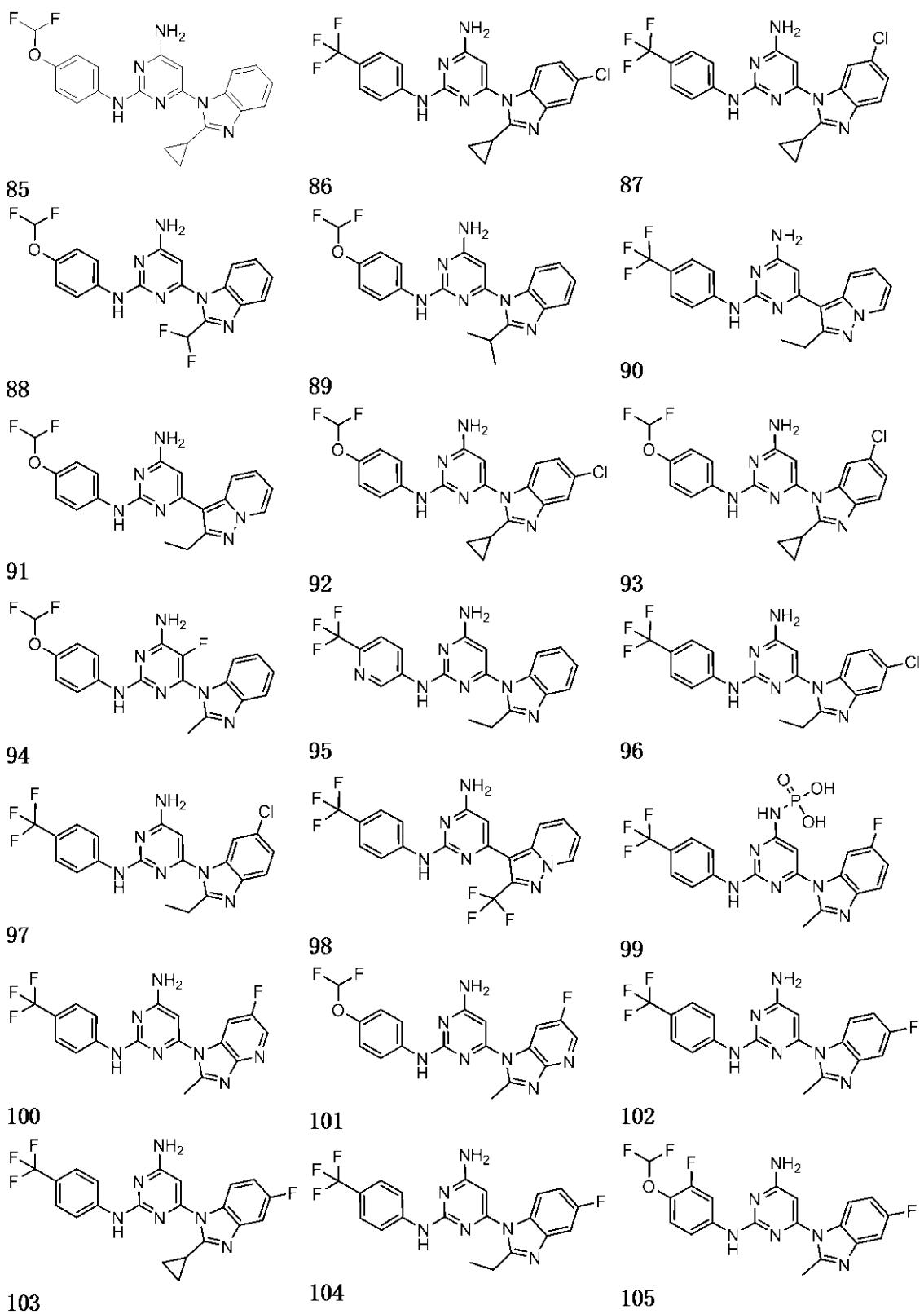
**73****74****75**

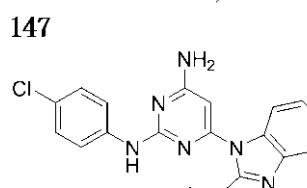
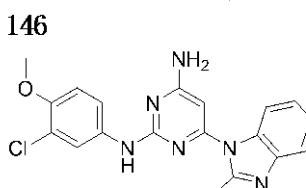
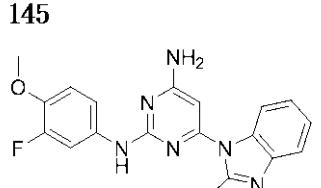
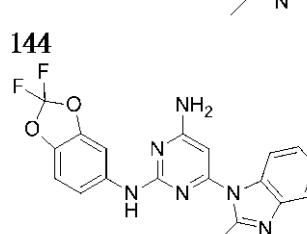
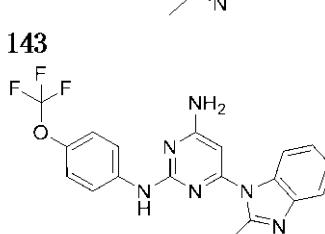
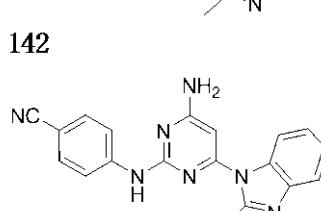
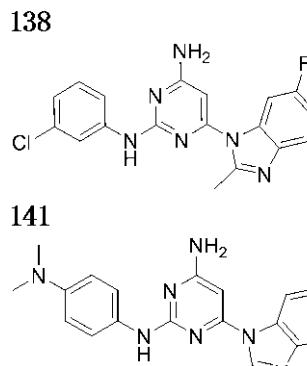
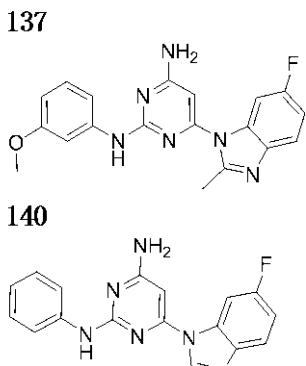
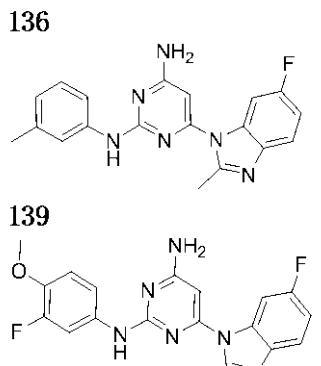
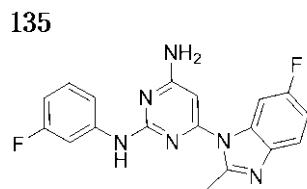
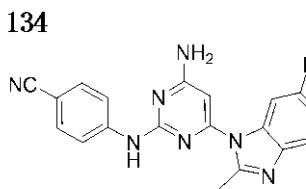
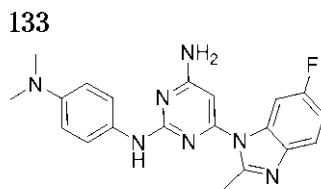
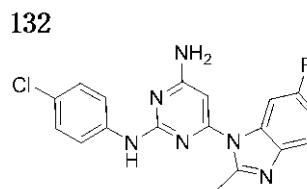
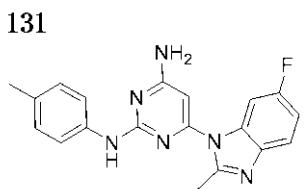
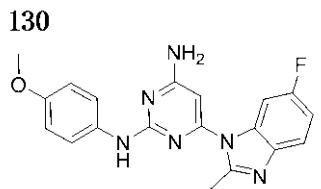
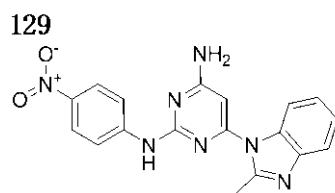
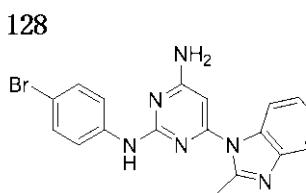
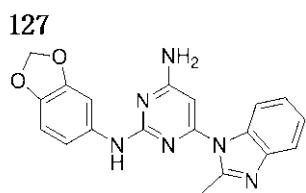
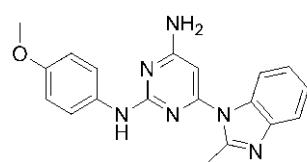
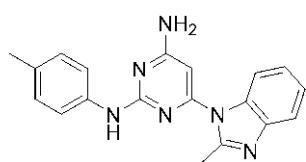
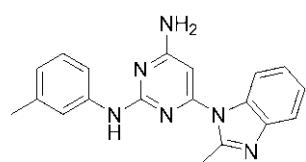
30

**76****77****78****79****80****81**

40

**82****83****84**



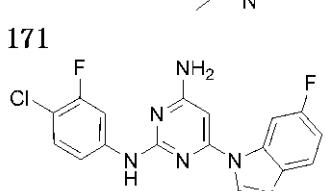
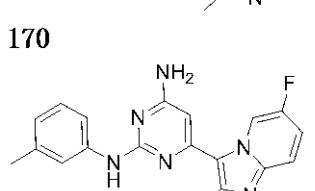
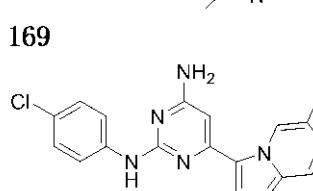
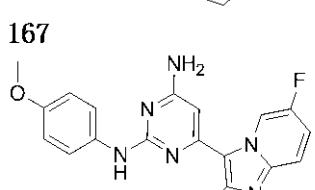
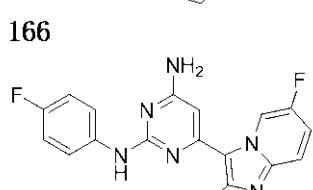
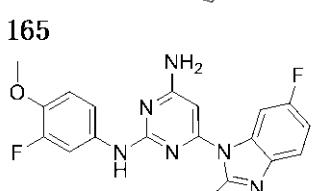
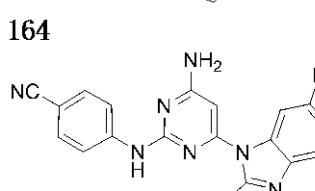
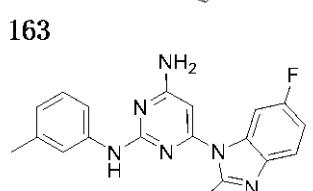
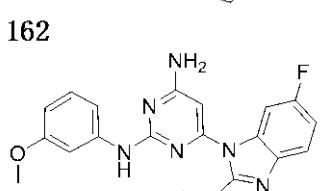
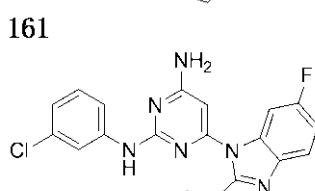
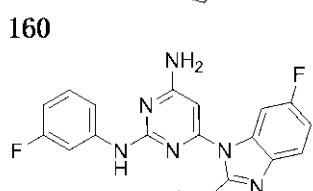
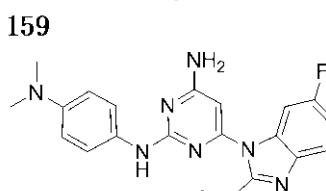
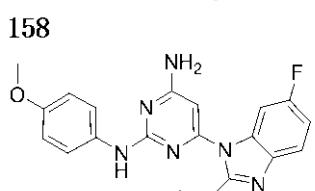
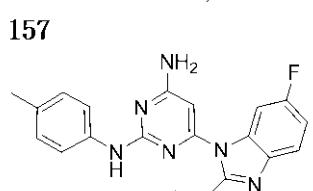
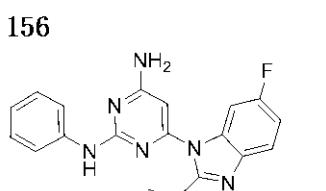
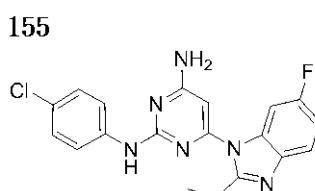
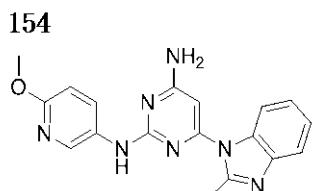
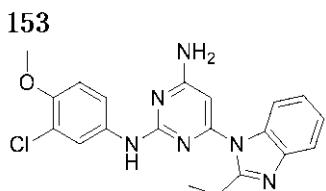
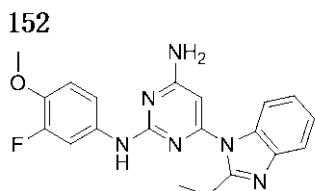
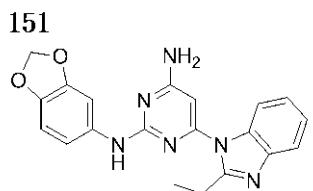
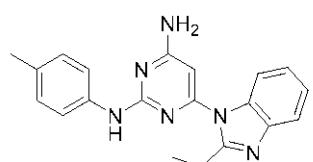
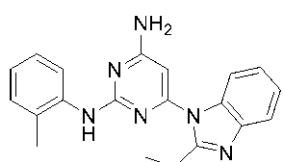


10

20

30

40

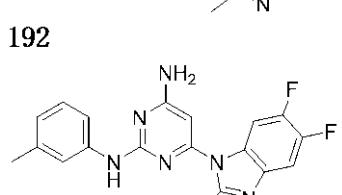
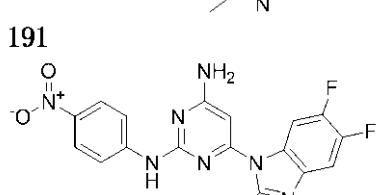
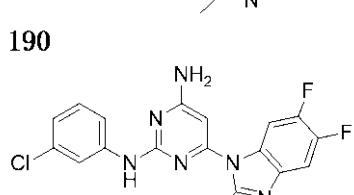
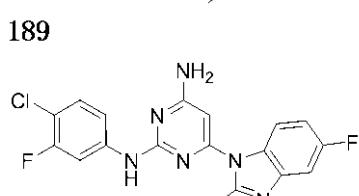
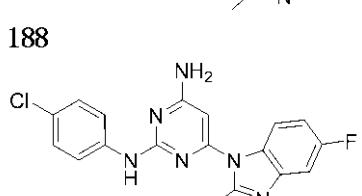
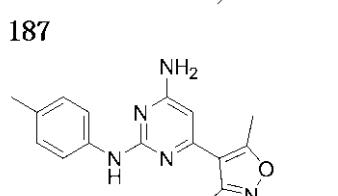
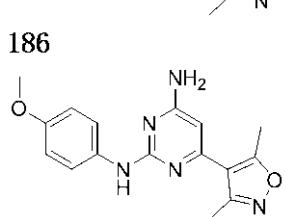
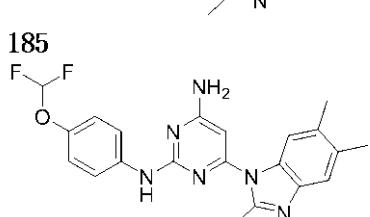
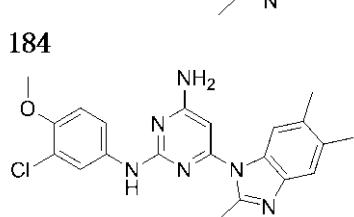
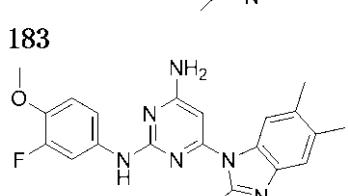
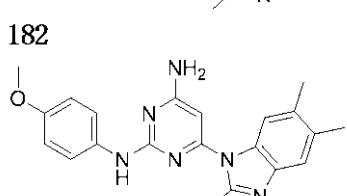
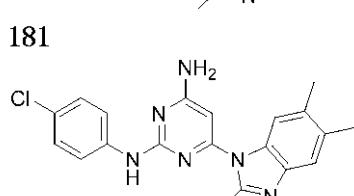
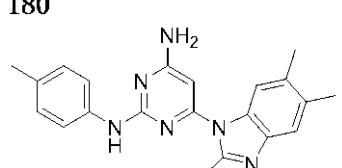
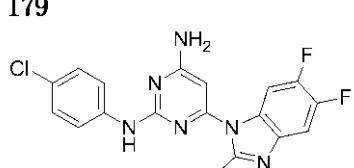
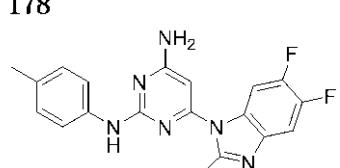
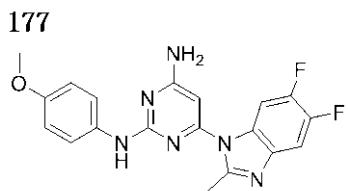
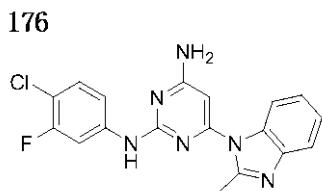
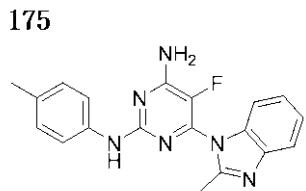
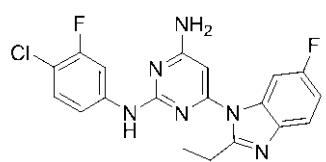


10

20

30

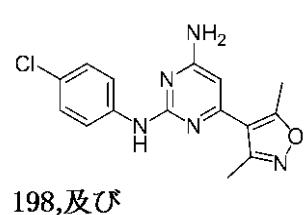
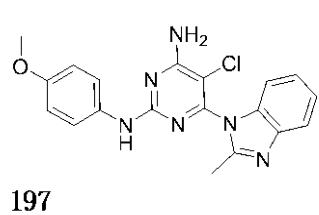
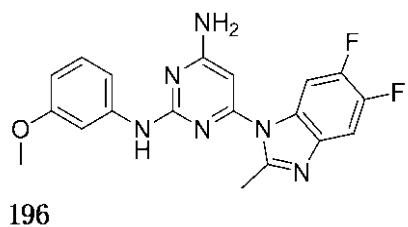
40



10

20

30



10

式(Ⅰ)の化合物の形態は、その塩、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。

【0051】

以下のものからなる群から選択される式(Ⅰ)の化合物又はその形態

20

【表1】

化合物 名称

1	6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
2	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
3	N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	10
4	6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
5	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
6	4-クロロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン	
7	6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
8	4-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン	
9	6-(2-シクロプロピル-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	20
10	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
11	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
12	6-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
13	N ² -[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
14	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	30
15	2-[6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール	
16	2-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール	
17	2-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]アミノ]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール	
18	4-クロロ-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン	
19	4-クロロ-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン	40
20	6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	

21 2-[6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-[4-(トリフル
 オロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール
 22 N⁴-ヒドロキシ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロ
 メチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 23 6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニ
 ル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 24 6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[3-フルオロ-4-(
 トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 25 6-(キノリン-4-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミ
 10 ン
 26 6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
 チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 27 6-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフ
 ルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 28 [3-(6-アミノ-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メタノール
 29 [3-(6-アミノ-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-6-
 フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メタノール
 30 4-クロロ-N-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-メチル-1H-ベン
 ゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン
 20 6-(6-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロ
 メチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 32 6-(6-クロロ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロ
 メチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 33 6-[2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N²-[4-(ト
 トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 34 6-(4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオ
 ロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 35 6-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
 チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 36 4-クロロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[6-(トリフルオロメチ
 ル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン
 37 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[6-(トリフルオロメチル)ピリジ
 30 ン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 38 4-クロロ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[6-(トリフ
 ルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン
 39 6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[6-(トリフルオロメ
 チル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 40 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[6-(トリフルオロメ
 チル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
 40

- 41 6-(6-ブロモ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
42 6-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
43 6-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
44 6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
45 6-(6-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
46 6-(6-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ピリミジン-4-オール
47 6-(5-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
48 6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
49 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
50 6-[6-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
51 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
52 6-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
53 6-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
54 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
55 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[6-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
56 5-フルオロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
57 6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
58 5-フルオロ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
59 6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
60 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
61 6-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン

10

20

30

40

62	5-フルオロ-6-(2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
63	6-[2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
64	6-(2-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
65	6-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
66	6-(2-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	10
67	6-(2-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-カルボニトリル	
68	6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-カルボニトリル	
69	6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
70	6-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
71	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	20
72	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
73	6-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
74	6-[2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
75	3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)ベンズアミド	
76	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
77	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	30
78	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[6-フルオロ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
79	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[6-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
80	6-(2-シクロプロピル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
81	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[5-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
82	6-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	40

- 83 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
84 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
85 6-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
86 6-(5-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
87 6-(6-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
88 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
89 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
90 6-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
91 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
92 6-(5-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
93 6-(6-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
94 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
95 6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
96 6-(5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
97 6-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
98 N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン
99 [6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ]ピリミジン-4-イル]ホスホルアミド酸
100 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
101 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
102 6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
103 6-(2-シクロプロピル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン

10

20

30

40

- 104 6-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 105 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベ
ンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
- 106 6-(2-シクロプロピル-5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 107 6-(2-シクロプロピル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 108 6-(6-フルオロ-2-メチル-4-オキシド-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N²-[4-(
トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 10
- 109 6-(5-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 110 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニ
ル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
- 111 6-(2-エチル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 112 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
- 113 4-クロロ-6-(5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン 20
- 114 6-(5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 115 N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイ
ミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
- 116 6-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル
)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
- 117 3-(6-アミノ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-2,5,6
-トリメチルピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-7(6H)-オン
- 118 6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニ
ル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
- 119 6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメ
チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド
- 120 6-(5-アミノ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチ
ル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 121 6-(5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキ
シ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 122 6-(5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチ
ル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 123 6-[2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N²-[4-(トリフルオロメ
チル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
- 124 6-(5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチ
ル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 40

- 125 6-(5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
126 6-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
127 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
128 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
129 N²-(4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
130 N²-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
131 N²-(4-プロモフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
132 6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
133 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
134 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
135 N²-(4-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
136 N²-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
137 4-[4-アミノ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノベンゾニトリル
138 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
139 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
140 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
141 N²-(3-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
142 N²-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
143 6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-フェニルピリミジン-2,4-ジアミン
144 N²-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
145 4-[4-アミノ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノベンゾニトリル
10
20
30
40

146	6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
147	N ² -(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
148	N ² -(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
149	N ² -(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
150	N ² -(4-クロロフェニル)-6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	10
151	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
152	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(2-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
153	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
154	N ² -(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
155	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	20
156	N ² -(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
157	N ² -(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
158	N ² -(4-クロロフェニル)-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
159	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -フェニルピリミジン-2,4-ジアミン	
160	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	30
161	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
162	N ² -(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
163	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
164	N ² -(3-クロロフェニル)-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
165	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
166	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	40

- 167 4-[4-アミノ-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノベンゾニトリル
168 6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
169 6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N²(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
170 6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N²(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
171 6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N²(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
172 N²(4-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
173 6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N²(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
174 N²(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
175 N²(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
176 5-フルオロ-N²(4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
177 N²(4-クロロフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
178 5-フルオロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
179 N²(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
180 6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
181 6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
182 N²(4-クロロフェニル)-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
183 N²(4-メチルフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
184 N²(4-クロロフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
185 N²(4-メトキシフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
186 N²(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
187 N²(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
10
20
30
40

188	$N^2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
189	$6-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N^2-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
190	$6-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N^2-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
191	$N^2-(4-クロロフェニル)-6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	10
192	$N^2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
193	$N^2-(3-クロロフェニル)-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
194	$6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
195	$6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
196	$6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	
197	$5-クロロ-N^2-(4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$	20
198	$N^2-(4-クロロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン;及び、$	
199	$6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド;$	

式(I)の化合物の形態は、その塩、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。

【0052】

式(I)の化合物又はその形態は以下のものからなる群から選択され、

30

【表2】

化合物	名称	
4a	$6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミンメタンスルホン酸塩$	
7a	$6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン塩酸塩$	
7b	$6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミンメタンスルホン酸塩$	
7c	$6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン塩酸塩$	40
7d	$6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン臭化水素酸塩$	
7e	$6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N^2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン硫酸塩(2:1);及び、$	
99a	$[6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル]ホスホルアミド酸二ナトリウム;$	

式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、遊離塩基、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。

50

【0053】

用語

上文及び本明細書における説明を通して用いる化学用語は、別途特に定義しない限り、以下に示す意味を有すると当業者により理解されるものとする。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキル」という用語は、制限なく、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどを含む、直鎖又は分岐鎖構成における1～8個の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味する。いくつかの実施形態において、C₁₋₈アルキルは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルなどを含む。C₁₋₈アルキル基は、利用できる原子価により許容される場合、置換されていてもよい。10

【0054】

本明細書で用いているように、「C₂₋₈アルケニル」という用語は、制限なく、エテニル、アリル、プロペニルなどを含む、直鎖又は分岐鎖構成における2～8個の炭素原子及びその中における1つ又は複数の炭素-炭素二重結合を有する部分的に不飽和の炭化水素基を意味する。いくつかの実施形態において、C₂₋₈アルケニルは、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₄アルケニルなどを含む。C₂₋₈アルケニル基は、利用できる原子価により許容される場合、置換されていてもよい。

本明細書で用いているように、「C₂₋₈アルキニル」という用語は、制限なく、エチニル、プロピニルなどを含む、直鎖又は分岐鎖構成における2～8個の炭素原子及びその中における1つ又は複数の炭素-炭素三重結合を有する部分的に不飽和の炭化水素基を意味する。いくつかの実施形態において、C₂₋₈アルキニルは、C₂₋₆アルキニル、C₂₋₄アルキニルなどを含む。C₂₋₈アルキニル基は、利用できる原子価により許容される場合、置換されていてもよい。20

【0055】

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ」という用語は、制限なく、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシなどを含む、式-O-C₁₋₈アルキルの直鎖又は分岐鎖構成を有する1～8個の炭素原子の飽和炭化水素基を意味する。いくつかの実施形態において、C₁₋₈アルコキシは、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₄アルコキシなどを含む。C₁₋₈アルコキシ基は、利用できる原子価により許容される場合、置換されていてもよい。30

本明細書で用いているように、「C₃₋₁₄シクロアルキル」という用語は、制限なく、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、シクロオクチル、1H-インダニル、インデニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、テトラヒドロナフタレニルなどを含む、飽和单環式、二環式又は多環式炭化水素基を意味する。いくつかの実施形態において、C₃₋₁₄シクロアルキルは、C₃₋₈シクロアルキル、C₅₋₈シクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルなどを含む。C₃₋₁₄シクロアルキル基は、利用できる原子価により許容される場合、置換されていてもよい。

【0056】

本明細書で用いているように、「アリール」という用語は、制限なく、フェニル、ナフチル（ナフタレニルとも呼ばれる）、アントラセニル、フルオレニル、アズレニル、フェナントレニルなどを含む、单環式、二環式又は多環式芳香族炭素原子環構造基を意味する。アリール基は、利用できる原子価により許容される場合、置換されていてもよい。40

本明細書で用いているように、「ヘテロアリール」という用語は、制限なく、フラニル、チエニル（チオフェニルとも呼ばれる）、ピロリル、ピラゾリル（1H-ピラゾリルとも呼ばれる）、イミダゾリル（1H-イミダゾリルとも呼ばれる）、イソオキサゾリル（1,2-オキサゾリルとも呼ばれる）、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジニル（ピリジルとも呼ばれる）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、50

トリアジニル、インドリル(1H-インドリルとも呼ばれる)、アザインドリル、インダゾリル(2H-インダゾリルとも呼ばれる)、アザインダゾリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル(1H-ベンゾイミダゾリルとも呼ばれる)、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、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、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、7H-ブリニル、9H-ブリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、アクリジニルなど並びにそれらの関連同族体及び位置異性体を含む、1つ又は複数の環員炭素原子が構造安定性により許容される場合、O、S又はN原子などの1つ又は複数のヘテロ原子により置き換えられた単環式、二環式又は多環式芳香族炭素原子環構造基を意味する。ヘテロアリール基は、利用できる原子価により許容される場合、環員炭素又は窒素原子上で置換されていてもよい。

【0057】

本明細書で用いているように、「ヘテロシクリル」という用語は、制限なく、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ピロリニル、ピロリジニル、ジヒドロピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジヒドロイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、テトラゾリニル、テトラゾリジニル、1,3-ジオキソラニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、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、テトラヒドロ-ピリミジニル、ジヒドロ-ピラジニル、テトラヒドロ-ピラジニル、ジヒドロ-ピリダジニル、テトラヒドロ-ピリダジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロ-トリアジニル、テトラヒドロ-トリアジニル、ヘキサヒドロ-トリアジニル、1,4-ジアゼパニル、ジヒドロ-インドリル、インドリニル、テトラヒドロ-インドリル、ジヒドロ-インダゾリル、テトラヒドロ-インダゾリル、ジヒドロ-イソインドリル、ジヒドロ-ベンゾフラニル、テトラヒドロ-ベンゾフラニル、ジヒドロ-ベンゾチエニル、テトラヒドロ-ベンゾチエニル、ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロ-ベンゾイミダゾリル、ジヒドロ-ベンゾオキサゾリル、テトラヒドロ-ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル(1,3-ベンゾジオキソリルとも呼ぶ)、ベンゾ[1,4]ジオキサンル(1,4-ベンゾジオキサンル又は2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニルとも呼ぶ)、ベンゾ[1,4]ジオキシニル(1,4-ベンゾジオキシニルとも呼ぶ)、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、ジヒドロ-ブリニル、テトラヒドロ-ブリニル、ジヒドロ-キノリニル、テトラヒドロ-キノリニル、ジヒドロ-イソキノリニル、テトラヒドロ-イソキノリニル、ジヒドロ-キナゾリニル、テトラヒドロ-キナゾリニル、ジヒドロ-キノキサリニル、テトラヒドロ-キノキサリニルなど及びそれらの同族体を含む、1つ又は複数の環員炭素原子が構造安定性により許容される場合、O、S又はN原子などの1つ又は複数のヘテロ原子により置き換えられた飽和又は部分的不飽和单環式、二環式又は多環式炭素原子環構造基を意味する。ヘテロシクリル基は、利用できる原子価により許容される場合、環員炭素又は窒素原子上で置換されていてもよい。

【0058】

本明細書で用いているように、「B(O R₈)₂」という用語は、R₈が水素である場合に式-B[-OH)(-OH)]、又はR₈が独立に水素若しくはC₁₋₈アルキルである場合に式-B[-O-O-C₁₋₈アルキル)]、又はR₈がC₁₋₈アルキルである

10

20

30

40

50

場合に式 - B [(-O-C₁₋₈アルキル) (-O-C₁₋₈アルキル)] の基を、或いは C₁₋₈アルキルが酸素原子の結合によりヘテロシクリル環を形成していてもよい場合にヘテロシクリル環系を意味する。

【0059】

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式-NH-C₁₋₈アルキル-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルケニル」という用語は、式-C₂₋₈アルケニル-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。 10

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルキニル」という用語は、式-C₂₋₈アルキニル-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-カルボニル」という用語は、式-C(O)-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-C(O)-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

【0060】

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-カルボニルアミノ」という用語は、式-NH-C(O)-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-カルボニルアミノ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-NH-C(O)-O-C₁₋₈アルキルの基を意味する。 20

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルコキシ-イミノ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル(=N-O-C₁₋₈アルキル)の基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式-NH-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ」という用語は、式-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルアミノ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-NH-C₁₋₈アルキルの基を意味する。 30

【0061】

本明細書で用いているように、「(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルアミノ-C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式-NH-C₁₋₈アルキル-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式-NH-C₁₋₈アルキル-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルアミノカルボニル」という用語は、式-C(O)-NH-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「(C₁₋₈アルキル)₂-アミノカルボニル」という用語は、式-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、式-NH-C(O)-NH-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

【0062】

本明細書で用いているように、「(C₁₋₈アルキル)₂-アミノカルボニルアミノ」という用語は、式-NH-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルアミノスルホニル」という用語は、式-SO₂-NH-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「(C₁₋₈アルキル)₂-アミノスルホニル」という用語は、式-SO₂-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。 50

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NH-SO₂-NH-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

【0063】

本明細書で用いているように、「(C₁₋₈アルキル)₂-アミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NH-SO₂-N(C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルカルボニル」という用語は、式-C(O)-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式-NH-C(O)-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-C(O)-NH-C₁₋₈アルキルの基を意味する。 10

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルカルボニルオキシ」という用語は、式-O-C(O)-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-O-C(O)-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

【0064】

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルスルホニル」という用語は、式-SO₂-C₁₋₈アルキルの基を意味する。

本明細書で用いているように、「C₁₋₈アルキルチオ」という用語は、式-S-C₁₋₈アルキルの基を意味する。 20

本明細書で用いているように、「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「アミノ-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキル-NH₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「アミノ-C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式-NH-C₁₋₈アルキル-NH₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「アミノカルボニル」という用語は、式-C(O)-NH₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「アミノカルボニルアミノ」という用語は、式-NH-C(O)-NH₂の基を意味する。

【0065】

本明細書で用いているように、「アミノスルホニル」という用語は、式-SO₂-NH₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式-NH-SO₂-NH₂の基を意味する。

本明細書で用いているように、「アリール-C₁₋₈アルキル」という用語は、式-C₁₋₈アルキルアリールの基を意味する。

本明細書で用いているように、「アリール-C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式-NH-C₁₋₈アルキルアリールの基を意味する。

本明細書で用いているように、「アリールアミノ」という用語は、式-NH-アリールの基を意味する。 40

本明細書で用いているように、「カルボキシリ」という用語は、式-COOH、-C(O)OH又は-CO₂Hの基を意味する。

【0066】

本明細書で用いているように、「ホルミル」という用語は、式-C(O)-Hの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ホルミルオキシ」という用語は、式-O-C(O)-Hの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む、ハロゲン原子基を意味する。

【0067】

本明細書で用いているように、「ハロ - C₁₋₈アルコキシ」という用語は、式 - O - C₁₋₈アルキルハロの基を意味し、C₁₋₈アルキルは、利用できる原子価により許容される場合には1つ又は複数のハロゲン原子により部分的又は完全に置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、ハロ - C₁₋₈アルコキシは、ハロ - C₁₋₆アルコキシ、ハロ - C₁₋₄アルコキシなどを含む。

本明細書で用いているように、「ハロ - C₁₋₈アルコキカルボニル」という用語は、式 - C(O) - O - C₁₋₈アルキルハロの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ハロ - C₁₋₈アルキル」という用語は、式 - C₁₋₈アルキルハロの基を意味し、C₁₋₈アルキルは、利用できる原子価により許容される場合には1つ又は複数のハロゲン原子により部分的又は完全に置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、ハロ - C₁₋₈アルキルは、ハロ - C₁₋₆アルキル、ハロ - C₁₋₄アルキルなどを含む。
10

【0068】

本明細書で用いているように、「ハロ - C₁₋₈アルキルカルボニル」という用語は、式 - C(O) - C₁₋₈アルキルハロの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ハロ - C₁₋₈アルキルスルホニル」という用語は、式 - SO₂ - C₁₋₈アルキルハロの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ハロ - C₁₋₈アルキルチオ」という用語は、式 - S - C₁₋₈アルキルハロの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ヘテロアリール - C₁₋₈アルキル」という用語は、式 - C₁₋₈アルキルヘテロアリールの基を意味する。
20

本明細書で用いているように、「ヒドロキシリル - C₁₋₈アルコキシ」という用語は、式 - O - C₁₋₈アルキル - OHの基を意味し、C₁₋₈アルキルは、利用できる原子価により許容される場合には1つ又は複数のヒドロキシリル基により部分的又は完全に置換されていてもよい。

本明細書で用いているように、「ヒドロキシリル - C₁₋₈アルキル」という用語は、式 - C₁₋₈アルキル - OHの基を意味し、C₁₋₈アルキルは、利用できる原子価により許容される場合には1つ又は複数のヒドロキシリル基により部分的又は完全に置換されていてもよい。
。

【0069】

本明細書で用いているように、「ヒドロキシリルアミノ」という用語は、式 - NH - OHの基を意味する。
30

本明細書で用いているように、「ヒドロキシリル - C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式 - NH - C₁₋₈アルキル - OHの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ヒドロキシリル - C₁₋₈アルキルアミノ - C₁₋₈アルキル」という用語は、式 - C₁₋₈アルキル - NH - C₁₋₈アルキル - OHの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ヒドロキシリル - C₁₋₈アルキルアミノ - C₁₋₈アルキルアミノ」という用語は、式 - NH - C₁₋₈アルキル - NH - C₁₋₈アルキル - OHの基を意味する。

本明細書で用いているように、「ヒドロキシリルイミノ - C₁₋₈アルキル」という用語は、式 - C₁₋₈アルキル(=N - OH)の基を意味する。
40

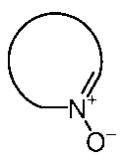
本明細書で用いているように、「イミノ」という用語は、式 = NHの基を意味する。

本明細書で用いているように、「イミノ - C₁₋₈アルキル」という用語は、式 - C₁₋₈アルキル(=NH)の基を意味する。

【0070】

本明細書で用いているように、「N - オキシド」という用語は、式

【化6】

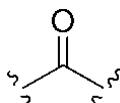


の部分を意味する。

【0071】

本明細書で用いているように、「オキソ」という用語は、式

【化7】



の部分を意味する。

本明細書で用いているように、「P(O)(R₇)₂-アミノ」という用語は、R₇が独立にヒドロキシル及び(C₁₋₈アルコキシ)_nであり、nが1である場合には式-NH-P(O)(-O-C₁₋₈アルキル)(OH)の、又はR₇がヒドロキシルである場合には式-NH-P(O)(OH)₂の、又はR₇が(C₁₋₈アルコキシ)_nであり、nが1である場合には式-NH-P(O)(-O-C₁₋₈アルキル)₂の基を意味する。

【0072】

本明細書で用いているように、「置換基」という用語は、指定された原子上の1つ又は複数の水素原子を置換する、指定された原子位置において結合しているコア分子の原子上の位置可変基を意味し、ただし、置換が安定化合物をもたらすように、結合原子は、利用できる原子価又は共有原子価を超えない。したがって、そのような組合せが安定化合物をもたらす場合にのみ置換基及び/又は可変基の組合せが許容される。本明細書で述べた又は示したように満たされないと思われる原子価レベルを有する炭素原子並びにヘテロ原子は、述べた又は示した原子価を満たすのに十分な数の水素原子(单数又は複数)を有すると推測される。

本明細書に記載する化学用語の定義に関連する「など」という用語は、制限なく、異性体(鎖、分枝又は位置構造異性体を含む)、環系の水和(单環、二環又は多環構造の飽和又は部分的不飽和を含む)及び安定化合物をもたらす利用できる原子価により許容される場合のすべての他の変形形態を含む、当業者により予想され得る化学構造の変形形態を意味する。

【0073】

この説明の目的のために、式(I)の化合物の1つ又は複数の可変置換基(substituent variables)が式(I)の化合物に組み込まれた官能基を含む場合、開示した化合物内の任意の位置に出現する各官能基は、独立に選択することができ、また適宜、独立に且つ/又は任意選択的に置換され得る。

本明細書で用いているように、「独立に選択される」又は「それぞれ選択される」という用語は、コア分子の構造に複数回結合し得る置換基一覧における官能性可変基に適用され、毎回の出現時の置換のパターンは、他の出現時と無関係である。さらに、本明細書で述べた化合物のコア構造上の属(generic)の可変置換基の使用は、特定の属内に含まれる種の置換基による属置換基の置き換えを含むと理解される。例えば、得られる化合物が本明細書で述べた化合物の範囲内に含まれるように、アリールは、フェニル又はナフタレンなどにより置き換えることができる。

【0074】

本明細書で用いているように、「置換されていてもよい」という用語は、指定の可変置換基、基、遊離基又は部分が属の範囲を表し、コア分子の指定の結合原子上の1つ又は複数の水素原子を置き換えるために必要に応じて独立に選択することができることを意味する。

本明細書で用いているように、「安定化合物」又は「安定構造」という用語は、反応混

10

20

30

40

50

合物及びその製剤から有効な治療剤に有効な純度まで単離されるのに十分に頑健である化合物を意味する。

本明細書で用いた化合物名は、A C D L a b s により提供された A C D L a b s I n d e x N a m e ソフトウェア及び/又はC a m b r i d g e S o f t により提供された C h e m D r a w U l t r a ソフトウェアを用いて得られた。本明細書で開示した化合物名が表現された構造と矛盾する場合、意図した化合物を定義するのに、示した構造が当該名称の使用に優先する。

【 0 0 7 5 】

化合物形態

本明細書で用いているように、「式(I a)の化合物」、「式(I I)の化合物」、「式(I I a)の化合物」、「式(I I I)の化合物」、「式(I I I a)の化合物」、「式(I V)の化合物」又は「式(I V a)の化合物」という用語は、本明細書で定義した、式(I)の化合物又はその形態の亜属を意味する。式(I)の化合物の種々の亜属を反復するよりもむしろ、特定の実施形態において、「式(I)の化合物(単数又は複数)又はその形態」という用語を包括的に用いて、式(I a)の化合物(単数又は複数)又はその形態、式(I I)の化合物(単数又は複数)又はその形態、式(I I a)の化合物(単数又は複数)又はその形態、式(I I I)の化合物(単数又は複数)又はその形態、式(I V)の化合物(単数又は複数)又はその形態或いは式(I V a)の化合物又はその形態を別個に又は一緒に指す。したがって、「式(I)の化合物」の実施形態及びそれへの言及は、式(I a)の複数の化合物、式(I I)の複数の化合物、式(I I a)の複数の化合物、式(I I I)の複数の化合物、式(I I I a)の複数の化合物、式(I V)の複数の化合物及び式(I V a)の複数の化合物を含むものとする。

【 0 0 7 6 】

本明細書で用いているように、「形態」という用語は、その遊離酸、遊離塩基、塩、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される式(I)の化合物を意味する。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、その塩、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、その遊離塩基、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される。

【 0 0 7 7 】

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、その遊離酸、遊離塩基又は塩である。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、その同位体置換体である。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、その立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、その互変異性体である。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物の形態は、薬学的に許容される形態である。

本明細書で述べた特定の実施形態において、式(I)の化合物又はその形態は、使用のために単離する。

10

20

30

40

50

【0078】

本明細書で用いているように、「単離された」という用語は、本明細書で述べる又は当業者に周知の標準分析技術により特徴づけることができるので十分な純度で本明細書で述べる又は当業者に周知の単離、分離又は精製方法（単数又は複数）（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）により合成工程（例えば、反応混合物から）又は天然源又はそれらの組合せから単離及び／又は分離及び／又は精製された後の式（I）の化合物又はその形態の物理的状態を意味する。

本明細書で用いているように、「保護された」という用語は、式（I）の化合物又はその形態上の官能基が、化合物を反応に供する場合に官能基の望ましくない副反応を排除するため修飾された形態にあることを意味する。適切な保護基は、当業者により、並びに例えば、T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis (2007), Wiley, New Yorkなどの標準的教科書を参照することにより認識される。10

本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態のプロドラッグ及び溶媒和物も予期される。

【0079】

本明細書で用いているように、「プロドラッグ」という用語は、式（I）の化合物上の官能基が、*in vivo*で転換されて、活性又はより活性な式（I）の化合物又はその形態を生じさせる形態にある（例えば、活性又は不活性薬物前駆体として作用する）ことを意味する。転換は、例えば、血液、肝臓及び／又は他の臓器並びに組織中の加水分解及び／又は代謝によるなどの様々な機序により（例えば、代謝及び／又は非代謝的化学過程により）起こり得る。プロドラッグの使用に関する議論は、V. J. Stella, et al., "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards," American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007に記載されている。20

1例において、式（I）の化合物又はその形態がカルボン酸官能基を含んでいる場合、プロドラッグは、アルキルなどの官能基による酸基の水素原子の置き換えにより形成するエステルを含み得る。他の例において、式（I）の化合物又はその形態がアルコール官能基を含んでいる場合、プロドラッグは、アルキル又はカルボニルオキシなどの官能基によるアルコール基の水素原子の置き換えにより形成させることができる。他の例において、式（I）の化合物又はその形態がアミン官能基を含んでいる場合、プロドラッグは、アルキル又は置換カルボニルなどの官能基による1つ又は複数のアミン水素原子の置き換えにより形成させることができる。30

【0080】

式（I）の化合物又はその形態の薬学的に許容されるプロドラッグは、1つ又は複数の以下の基により置換された化合物を含む：カルボン酸エステル（例えば、アルキルによりさらに置換されたカルボン酸エステルを得るために用いたカルボン酸により）、スルホン酸エステル、アミノ酸エステル又はホスホン酸エステル（例えば、アルキルによりさらに置換されたホスホルアミド酸一、二又は三リン酸エステルを得るために用いたホスホルアミド酸により）。本明細書で述べたように、式（I）の化合物又はその形態をプロドラッグとして提供するために1つ又は複数のそのような置換基を用いることは、当業者により理解される。40

式（I）の化合物又はその形態は、この説明の範囲内に含まれるように意図される、塩を形成し得る。本明細書における式（I）の化合物又はその形態への言及は、特に示さない限り、その塩への言及を含むと理解される。「塩（単数又は複数）」という用語は、本明細書で用いているように、有機及び／無機酸により形成される酸塩並びに有機及び／無機塩基により形成される塩基塩を意味する。さらに、式（I）の化合物又はその形態が、例えば、ピリジン又はイミダゾールなどであるが、これらに限定されない塩基部分及び例えば、カルボン酸などであるが、これに限定されない酸部分の両方を含む場合、両性イオン（「分子内塩」）が形成される可能性があり、本明細書で用いる「塩（単数又は複数）」という用語に含まれる。50

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で用いているように、他の塩も有用であるが、哺乳動物用に安全且つ有効であり（すなわち、非毒性、生理学的に許容される）、生物活性を有する本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態の塩を意味する。式（I）の化合物又はその形態の塩は、例えば、式（I）の化合物又はその形態を塩が沈殿する媒体などの媒体中で又は水性媒体中で当量などの量の酸又は塩基と反応させた後、凍結乾燥することにより形成させることができる。

【0081】

薬学的に許容される塩は、本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態に存在する酸性又は塩基性基の1つ又は複数の塩を含む。酸付加塩の実施形態は、酢酸塩、酸性リン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酸性酒石酸塩、酪酸塩、塩化物、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩（glucaronate）、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サッカリん酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トルエンスルホン酸塩（トリフルオロ酢酸塩としても公知）、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩などを含み、これらに限定されない。酸付加塩の1つ又は複数の実施形態は、塩化物、二塩酸塩、三塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、二酢酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩などを含む。より特別な実施形態は、塩化物、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩などを含む。

10

20

【0082】

本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態の特定の実施形態において、化合物は、塩の形で単離され、非限定的例において、化合物が「化合物：塩（A : B）」として表される比で塩に抱合されており、「A」及び「B」は、化合物と単離された形の塩との当量を表す。

さらに、塩基性医薬品から薬学的に有用な塩の形成に適すると考えられる酸は、例えば、P. Stahl et al, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH, S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19、P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217、Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1966), Academic Press, New York及びThe Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)により述べられている。これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0083】

適切な塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛及びジエタノールアミン塩を含むが、これらに限定されない。本明細書で述べた式（I）の特定の化合物又はその形態は、例えば、ジシクロヘキシリルアミン、tert-ブチルアミンなどであるが、これらに限定されない有機塩基（例えば、有機アミン）との、及びアルギニン、リシンなどであるが、これらに限定されない種々のアミノ酸との薬学的に許容される塩も形成し得る。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物（例えば、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル及びブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル及びジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル及びステアリル）、アラルキルハロゲン化物（例えば、臭化ベンジル及びフェネチル）並びにその他などの薬剤により四級化することができる。

40

【0084】

すべてのそのような酸塩及び塩基塩は、本明細書で述べた薬学的に許容される塩の範囲内に含まれるものとする。さらに、すべてのそのような酸及び塩基塩は、この説明の目的

50

のために対応する式(Ⅰ)の化合物又はその形態の遊離形と同等であると考えられる。

式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、互変異性体としてさらに存在し得る。すべてのそのような互変異性体は、予期され、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態の範囲内に含まれるものとする。

式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、不斉又はキラル中心を含む可能性があり、したがって、異なる立体異性体で存在する可能性がある。本説明は、式(Ⅰ)の化合物のすべての立体異性体並びにラセミ混合物を含む、それらの混合物を含むものとする。

【0085】

本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、1つ又は複数のキラル中心を含む可能性があり、したがって、ラセミ混合物(R/S)として又は実質的に純粋な鏡像異性体及びジアステレオマーとして存在する可能性がある。式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、実質的に純粋な(R)又は(S)鏡像異性体としても存在する(1つのキラル中心が存在する場合)可能性がある。1つの実施形態において、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、(S)異性体であり、(S)異性体のみを実質的に含む鏡像異性的に純粋な組成物として存在する可能性がある。他の実施形態において、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、(R)異性体であり、(R)異性体のみを実質的に含む鏡像異性的に純粋な組成物として存在する可能性がある。当業者が認識するように、複数のキラル中心が存在する場合、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、IUPAC命名法勧告により定義されているように、(R,R)、(R,S)、(S,R)又は(S,S)異性体としても存在する可能性がある。

10

【0086】

本明細書で用いているように、「実質的に純粋」という用語は、90%より多い若しくは等しい量の、92%より多い若しくは等しい量の、95%より多い若しくは等しい量の、98%より多い若しくは等しい量の、99%より多い若しくは等しい量の、又は100%に等しい量の单一異性体から実質的になる式(Ⅰ)の化合物又はその形態を意味する。

本説明の1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、90%より多い若しくは等しい量で、92%より多い若しくは等しい量で、95%より多い若しくは等しい量で、98%より多い若しくは等しい量で、99%より多い若しくは等しい量で、又は100%に等しい量で存在する実質的に純粋な(S)鏡像異性体である。

本説明の1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、90%より多い若しくは等しい量で、92%より多い若しくは等しい量で、95%より多い若しくは等しい量で、98%より多い若しくは等しい量で、99%より多い若しくは等しい量で、又は100%に等しい量で存在する実質的に純粋な(R)鏡像異性体である。

30

【0087】

本明細書で用いているように、「ラセミ体」という用語は、制限なく、例えば、約50/50、約60/40、約70/30、約80/20、約85/15又は約90/10などの比率の混合物を含む、「鏡像異性的に純粋」でない任意の異性体の混合物を意味する。

さらに、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態は、すべての幾何及び位置異性体を含む。式(Ⅰ)の化合物又はその形態が二重結合又は縮合環を組み込んでいる場合、シス及びトランス形の両方並びにそれらの混合物が本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態の範囲内に含まれる。

40

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法により、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶などにより、それらの物理化学的差異に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、キラルHPLCカラム又は当業者に公知の他のクロマトグラフ法を用いていることにより分離することができる。

【0088】

鏡像異性体も、適切な光学的活性な化合物(例えば、キラルアルコール又はモッシャーの酸塩化物などのキラル補助)との反応により鏡像異性体をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純鏡像異性体に変

50

換する（例えば、加水分解する）ことにより分離することができる。

鏡像異性体（例えば、不斉炭素の非存在下でさえも存在し得る）、回転異性体、アトロプ異性体、ジアステレオマー及び位置異性体を含む、種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得る、式（I）の本化合物又はその形態（塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグ並びにそれらの転換されたプロドラッグ）のすべての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）は、本明細書における説明の範囲内で予期される。本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態の個々の立体異性体は、上文で述べたように、例えば、他の異性体を実質的に含まない可能性がある、又はラセミ混合物で存在する可能性がある。

「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体、同位体置換体又はプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグに同等に適用されるものとする。10

【0089】

「同位体置換体」という用語は、1つ又は複数の原子が、天然に見いだされる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられているという事実を別にすれば、本明細書で列挙したものと同一である、同位体濃縮された式（I）の化合物又はその形態を意味する。本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態に組み込むことができる同位体の例としては、この説明の範囲内にもある、それぞれH²、H³、C¹³、C¹⁴、N¹⁵、O¹⁸、O¹⁷、P³¹、P³²、S³⁵、F¹⁸、Cl³⁵及びCl³⁶などの水素、20炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素などがある。

本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態の特定の同位体濃縮形（例えば、H³及びC¹⁴で標識したもの）は、化合物及び/又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化（すなわち、H³）及び炭素-14（すなわち、C¹⁴）同位体は、それらの調製の容易さ及び検出可能性のため特に好ましい。さらに、重水素などの同位体による置換（すなわち、「重水素濃縮」）は、より大きい代謝安定性（例えば、in vivo半減期の延長）、溶解度の増大、必要用量の低下（例えば、生物学的利用能の増大）又は毒性の低下（例えば、代謝酵素の阻害の低減）に起因する特定の治療上の利点をもたらす可能性があり、したがって、いくつかの状況において好ましい可能性がある。

【0090】

本明細書で述べた1つ又は複数の式（I）の化合物又はその形態は、溶媒和されていない形並びに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒により溶媒和された形で存在する可能性があり、本明細書における説明は、溶媒和されていない形と溶媒和された形の両方を含むものとする。

本明細書で用いているように、「溶媒和物」という用語は、本明細書で述べた1つ又は複数の式（I）の化合物又はその形態と1つ又は複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む、様々な程度のイオン及び共有結合を伴う。特定の例において、溶媒和物は、例えば、1つ又は複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合、単離することができる。本明細書で用いているように、「溶媒和物」は、溶液相及び単離できる溶媒和物の両方を含む。適切な溶媒和物の非限定的な例は、エタノレート、メタノレートなどを含む。40

【0091】

本明細書で述べた1つ又は複数の式（I）の化合物又はその形態は、溶媒和物に変換されてもよい。溶媒和物の調製は公知である。一般的な非限定な方法は、式（I）の化合物又はその形態を所望の量の所望の溶媒（有機物又は水又はそれらの混合物）に周囲温度より高い温度で溶解するステップと、結晶を形成するのに十分な速度で溶媒を冷却し、次いでこれを標準的方法により単離するステップとを含む。例えば、赤外分光法、示差走査熱量測定法、熱重量分析法、カールフィッシュ法及び同類のものなどの分析技術は、溶媒和物（又は水和物）としての結晶における溶媒（又は水）の存在を示し得る。

本明細書で用いているように、「水和物」という用語は、溶媒分子が水である溶媒和物50

を意味する。

式(Ⅰ)の化合物又はその形態の、並びに式(Ⅰ)の化合物又はその形態の塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグの多形性結晶質及び非晶質形は、本明細書で述べた1つ又は複数の式(Ⅰ)の化合物又はその形態の範囲にさらに含まれるものとする。

【0092】

化合物の用途

Bmi-1癌遺伝子は、1990年代初期にモロニー白血病ウイルスの重要な挿入／活性化領域の一部として最初に同定された(1-6)。Bmi-1は、転写レプレッサーのポリコーム群(PcG)のメンバーであり、造血幹細胞(HSC)自己再生の必要な調節因子として同定された(76, 77)。Parkは、Bmi-1が精製マウス及びヒトHSCsにおいて高度に発現し、Bmi-1の非存在が、Bmi-1ノックアウトマウスにより示されたように、すべての造血系の漸進的な喪失をもたらすを見いだした(76)。さらに、Bmi-1^{-/-}14.5日目胎児肝臓細胞の致死的照射正常マウスへの移植で、Bmi-1^{-/-}HSCsが再生不能であったため、細胞が骨髄細胞、B細胞及びT細胞を再構成することができなかったことが示された(76)。

10

【0093】

HSC自己再生におけるBmi-1の役割に加えて、Bmi-1導入遺伝子発現がマウスにおけるリンパ腫を誘発したことが見いだされた(2)。Bmi-1はまた、急性骨髓性白血病、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、大腸直腸癌、肺癌及び前立腺癌を含む多くの腫瘍型において過剰発現することが見いだされ、悪性度とともに増加することが見いだされた(34, 78, 61, 79, 80, 65, 43)。Bmi-1特異的RNA干渉(RNAi)による種々のヒト癌細胞系におけるBmi-1の喪失は、急性細胞死及び増殖阻害をもたらすことが示されたのに対して、種々の正常細胞系におけるBmi-1の喪失は、中等度の増殖阻害のみをもたらし、有意な細胞死をもたらないことが示された(69)。したがって、Bmi-1は、癌細胞の生存に必要であるが、正常細胞の生存に対して軽微な影響を有する。

20

【0094】

Bmi-1は、その後、癌遺伝子として作用することが実験的に示され、c-mycとともにマウスにおけるリンパ腫を発生させるのに特に強力であることが証明された(7, 8)。リンパ腫形成におけるBmi-1の役割は、癌及び腫瘍細胞の増殖の維持並びに分化の妨げをもたらすINK4a遺伝子座(p16^{INK4A}及びp14^{ARF}遺伝子の両方を含む)の転写抑制に部分的に起因すると考えられた(7, 9)。プロモーターのサイレンシングに起因するINK4a遺伝子座の発現の喪失は、広範に研究され、多種類の血液癌の進行及び予後の両方に重要である(10, 11)。INK4a遺伝子座は、白血病及びリンパ腫の削除により喪失することもある(12, 13)。

30

【0095】

しかし、Bmi-1は、INK4a遺伝子座を欠くモデルにおける腫瘍形成に一定の役割を果たすことが示され、癌において重要な他の遺伝子座がこのタンパク質により調節されることがわかる(14)。実験結果により、Bmi-1の喪失が、INK4aを欠くことが公知である線維肉腫細胞の増殖停止及び老化を誘導することがさらに示された(15)。Bmi-1が乳癌におけるヘッジホッギ(Hh)経路に重要であるという証拠も存在する。Hhシグナル伝達の活性化は、Bmi-1の発現を増大させるが、Bmi-1の下方調節(siRNAによる)は、in vitroでの腫瘍様塊の形成に対するHhシグナル伝達の効果を無効にし、マウスにおける管／肺胞の発生を阻害する(16)。最近の研究で、Hox遺伝子発現の調節におけるBmi-1の役割が示された。Bmi-1のノックダウンは、H2Aユビキチン化の全体的及び遺伝子座特異的喪失、HoxC5遺伝子の上方調節及びHela細胞の増殖の阻害をもたらした(17)。他の研究で、E2F6とBmi-1がHox遺伝子発現(特にHox C10及びB9)の調節において協力し、その結果として、軸骨格の発達に影響を及ぼすが、Ink4a-Arf遺伝子座の抑制に影響を及ぼさないことが示された。これらの初見は、E2F6-Bmi-1相互作用の重要性を強調するものであり、Hox及びInk4a-Arf遺伝子座が多少異なるBmi-1依

40

50

存性機序により調節されることを示唆している(18)。最新の研究で、Bmi-1が細胞型及び/又は発達段階に依存する異なる役割を有することが示唆されている。Bmi-1により調節される他の遺伝子は、今後同定されなければならない。

【0096】

Bmi-1は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、B細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性骨髓性白血病、大腸直腸癌腫、肝臓癌腫、非小細胞肺癌、乳癌腫及び髄芽細胞腫などの悪性腫瘍において高度に発現することが見いだされている。Bmi-1ノックアウトマウスの研究で、白血病及び正常造血幹細胞の自己再生にBmi-1が必要であることが明らかにされた。

【0097】

さらに、Bmi-1レベルを血液腫瘍型、特に、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫(21-23)、非ホジキンリンパ腫、いくつかのT細胞リンパ腫(2, 24-31)、急性骨髓性白血病及びT-ALL(32-35)と関連づける証拠が存在する。Raaphorst et alは、ホジキンリンパ腫において、リード-ステルンベルグ細胞(HRS)がBmi-1、EZH2及びMi b-1/Ki-67を共発現することを認めた。HRS細胞は、Bmi-1を発現する胚中心リンパ球から生じると考えられるので、そのようなリンパ球は、それらが分化するとき、Bmi-1を発現する能力を失う(且つEZH2を発現する能力を得る)。これらの所見から、ホジキンリンパ腫がこれらの細胞におけるBmi-1及びEZH2の異常な共発現を随伴することが示唆される(22)。Gosliga et al(36)による急性骨髓性白血病幹細胞集団の評価により、少なくとも2ラウンドの拡大により骨髓基質上に白血病性敷石状コロニーを形成することができるCD34+/CD38-細胞が極度の少数の細胞集団を示したことが示された。さらなる解析により、この細胞集団は、高レベルのBmi-1 mRNAを発現し、マウスにおける侵攻性白血病を定着させることができるが、低レベルのBmi-1 mRNAを有する細胞は、できないことが示された(36)。そのような研究は、Bmi-1を腫瘍の成長及び細胞の生存に関係しているとみなし、腫瘍の発生及び腫瘍幹細胞の維持における中心となる機能を示唆している。

【0098】

Bmi-1のレベルは、多くの腫瘍型における予後関連性を有することが示された。この例は、64例の患者における高いBmi-1レベルの予後値を評価する試験の結果に基づいて急性骨髓性白血病に見いだされる(32)。Bmi-1の中央値(54.58%)に基づいて、患者を2群に分け、生存についてモニターした。より低いBmi-1正値性を有する患者(<55%、n=33)は、年齢群に無関係(32)に、より高いレベルのBmi-1を有する患者(それぞれ>55%、n=31)と比較したとき有意に長い全生存期間(P=0.0001)、無再発生存期間(P=0.0072)及び寛解期間(P=0.0065)を有していた。同様に、Van Galen et al(37)は、Bmi-1レベルがびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)における予後を高度に示すものであることを示した(37)。DLBCL症例における腫瘍細胞は、胚中心B(GCB)細胞又はそれらの子孫細胞に由来する(38)。最近のマイクロアレイ解析で、一部のDLBCLが非腫瘍性GCB細胞と表現型の面が類似しているが、一部は、活性化B細胞(ABC)と類似の発現プロファイルを示すことが示された(39)。

【0099】

さらに、GCB様表現型を有する患者は、ABC様表現型を有する患者よりかなり良好な予後を有する(40)。Bmi-1は、ABC様DLBCLを識別する遺伝子の1つとして同定された(39)(41)。他の群は、マントル細胞リンパ腫(MCL)、非ホジキンリンパ腫及び他の白血病(22, 26, 27, 29, 42-44)並びに神経芽細胞腫、神経膠芽細胞腫、肝細胞癌腫並びに乳、結腸直腸、前立腺、肺、胃及び唾液腺癌(45-57)を含む多くの他の腫瘍型における不良な予後を有するBmi-1レベルの関連上昇を有する。INK4a遺伝子座からの発現の喪失も予後値を有することが示された(12, 13)。総合すれば、これらのデータは、Bmi-1を癌に関係していると強くみなすものであり、Bmi-1

10

20

30

40

50

機能を阻害することにより制御されていない細胞増殖を阻害し、癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞におけるB m i - 1のレベルを低下させることが、多発性癌型を有する患者、特に血液癌に罹患している患者における有益な治療効果を有することを示唆するものである。

【0100】

例えば、M C Lは、不応性（すなわち、従来の療法に抵抗性）であり、不良な予後を伴うまれな、侵攻性且つ不治のB細胞非ホジキンリンパ腫である。M C Lは、造血幹細胞の自己再生のために通常機能するが、過剰発現した場合には腫瘍を誘導する能力を有する、ポリコーム群遺伝子B m i - 1の増幅及び過剰発現をもたらす、t (11 ; 14) (q 1 3 ; q 3 2) 転位により特徴づけられる。

10

【0101】

多発性骨髄腫は、骨髄における異常な形質細胞の蓄積により特徴づけられる他の致命的B細胞悪性腫瘍である。多発性骨髄腫の標準療法は、M C Lに対するクールと同様であり、60～70%の奏功率をしばしばもたらす併用化学療法から通常なる。しかし、ほとんどの患者は最終的に再発し、限られた治療選択肢が患者に残される。多発性骨髄腫細胞の最近の遺伝子発現プロファイリングにより、イムノプロッティングにより確認されたように、正常形質細胞におけるものと比較してB m i - 1の発現の上昇が明らかにされた。

【0102】

B m i - 1は、S A L L 4、F o x M 1、c - M y c、E 2 F - 1及びM e l 1 8を含む多くの因子によって転写段階で調節されることが示された。B m i - 1及びS A L L 4は、幹細胞多能性を調節し、白血病誘発（leukemogenesis）（leukemogenesisとも呼ぶ）に役割を果たす推定発癌遺伝子である。マウスS A L L 4もE S（胚幹）細胞の特性を維持し、原始内部細胞塊の運命を支配するのに本質的な役割を果たすことが示された。Yang et alは、B m i - 1プロモーターからの転写がS A L L 4によって用量依存的に著しく活性化されることを示した（35）。フォークヘッドボックス転写因子F o x M 1は、増殖性細胞において発現し、c - M y cの活性化により、酸化ストレスに反応して形質転換N I H 3 T 3細胞におけるB m i - 1のレベルを上方調節することが示された（58）。B m i - 1の同族体であるM e l 1 8は、B m i - 1の発現に対する強力な抑制因子として作用する。B m i - 1プロモーター領域は、c - M y c及びM e l 1 8がそれを介してB m i - 1の発現を調節することができる機能性Eボックスを含む。M e l 1 8がc - M y cの発現を下方調節し、B m i - 1がc - M y cの標的であるので、これらのデータから、M e l 1 8は、細胞老化時にc - M y cの抑制を介してB m i - 1の発現を調節し、ひいてはc - M y cとポリコーム機能とを関連づけることが示唆される（59）。同様に、最近の報告で、E 2 F - 1も神経芽細胞腫におけるB m i - 1のレベルを調節する可能性があることが示唆されている（60）。B m i - 1プロモーターは、E 2 F - 1によるB m i - 1プロモーター依存性リポーター構築物の活性化に必要な推定E 2 F結合部位を含む。B m i - 1産物の転写後制御も翻訳後制御も報告されていない。

20

【0103】

理論により制限されることなく、本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態は、アネキシンVの発現により判断されるようにアポトーシス経路を、さらにポリ（A D P - リボース）ポリメラーゼ（P A R P）並びにカスパーゼ9及びカスパーゼ7の開裂を活性化する役割を果たし得る。式（I）のこれらの化合物又はそれらの形態により処理した細胞の細胞周期解析で、G 2 / M期におけるブロックとそれに続く倍数性の発生がさらに示された。これらの所見から、B m i - 1がD N A修復及び/又は有糸分裂の調節にも一定の役割を果たしている可能性がある。本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態は、B m i - 1機能の有用な阻害剤であり、B m i - 1タンパク質のレベルの低下をもたらし、したがって、あらゆるB m i - 1を過剰発現する癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞に対する可能な療法である。さらに、本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態は、癌幹細胞及び腫瘍幹細胞環境におけるB m i - 1の機能を阻害し、B m i - 1レベルを低下させ、したがって、現行の療法（例えば、小及び大分子化学療法剤を用いる

30

40

50

療法並びに／又は放射線療法、並びに有糸分裂細胞に無差別に損傷を与えることにより主として機能する標的療法など)に抵抗性であることが示された癌細胞集団を標的とするのに有用である。

【0104】

本明細書で用いているように、イタリック体の「Bmi - 1」は、特に示さない又は本明細書の文脈から明らかでない限り、Bmi - 1遺伝子を意味する。非イタリック体の「Bmi - 1」、大文字体の「BMI - 1」又は「Bmi - 1タンパク質」という用語は、特に示さない又は本明細書の文脈から明らかでない限り、ひとまとめにしてBmi - 1タンパク質を意味する。

本明細書で用いているように、「Bmi - 1阻害剤」という用語又は「Bmi - 1機能を阻害し、Bmi - 1のレベルを低下させる」という語句(又はその変形体)は、癌幹細胞若しくは腫瘍幹細胞又は癌幹細胞及び腫瘍幹細胞を含むin vitro及びin vivo環境を含むが、これらに限定されない腫瘍環境に存在するBmi - 1タンパク質のレベルの低下をもたらす、Bmi - 1タンパク質の機能の翻訳後阻害及びその後の分解を意味する。
10

【0105】

本説明によれば、Bmi - 1機能を阻害し、Bmi - 1のレベルを低下させる式(I)の化合物又はその形態はまた、in vitro及びin vivoでの腫瘍細胞の増殖を阻害し、化学療法に対して本質的に抵抗性の集団(例えば、「癌幹細胞」、「腫瘍幹細胞」又は両方)の感受性を増大させる。ヒトBmi - 1の発現の上昇は、多数の癌試料及び癌細胞系で報告された(2, 42, 51, 56, 61-68)。出願者は、in vitro及びin vivoでのBmi - 1機能を阻害し、Bmi - 1のレベルを低下させ、in vivoでの腫瘍細胞の増殖及び異種移植片の増殖の同時の阻害をもたらす式(I)の化合物又はその形態を特定した。
20

本明細書で述べる1つの実施形態は、癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞から選択される、対象からの高いBmi - 1レベルを有する細胞をある量の式(I)の化合物又はその形態と接触させるステップと、細胞におけるBmi - 1機能を阻害する式(I)の化合物又はその形態の有効量を決定するステップと、その後、有効量の式(I)の化合物又はその形態を対象に投与するステップとを含む、それを必要とする対象におけるBmi - 1により媒介される癌を治療するためのBmi - 1機能を阻害し、Bmi - 1のレベルを低下させる方法を対象とする。
30

【0106】

本明細書で述べる他の実施形態は、有効量の式(I)の化合物又はその形態を対象に投与するステップを含む、それを必要とする対象におけるBmi - 1により媒介される癌を治療するためのBmi - 1機能を阻害し、Bmi - 1のレベルを低下させる方法を対象とする。

本明細書で述べる他の実施形態は、癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞から選択される、対象からの高いBmi - 1レベルを有する細胞をある量の式(I)の化合物又はその形態と接触させるステップを含む、それを必要とする対象におけるBmi - 1により媒介される癌を治療する方法を対象とする。
40

本明細書で述べる他の実施形態は、癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞から選択される、対象からの高いBmi - 1レベルを有する細胞をある量の式(I)の化合物又はその形態と接触させるステップと、細胞におけるBmi - 1機能を阻害する式(I)の化合物又はその形態の有効量を決定するステップと、その後、有効量の式(I)の化合物又はその形態を対象に投与するステップとをさらに含む方法を対象とする。

【0107】

本明細書で述べる他の実施形態は、接触した細胞におけるBmi - 1機能を阻害するよう決定した有効量の式(I)の化合物又はその形態が接触した細胞中のBmi - 1レベルを低下させる、方法を対象とする。

【0108】

50

20

30

40

50

本明細書で述べる方法の実施形態は、*in vivo*若しくは*in vitro*で癌細胞における、*in vivo*若しくは*in vitro*で腫瘍細胞における、*in vivo*若しくは*in vitro*で癌幹細胞集団における、又は*in vivo*若しくは*in vitro*で腫瘍幹細胞集団におけるBmi-1の機能を阻害するために有効量の式(I)の化合物又はその形態を投与するステップを含む。

本明細書で述べる方法の実施形態は、*in vivo*若しくは*in vitro*で癌細胞における、*in vivo*若しくは*in vitro*で腫瘍細胞における、*in vivo*若しくは*in vitro*で癌幹細胞集団における、又は*in vivo*若しくは*in vitro*で腫瘍幹細胞集団におけるBmi-1のレベルを低下させるために有効量の式(I)の化合物又はその形態を投与するステップを含む。 10

【0109】

本明細書で述べる方法の実施形態は、癌細胞の増殖、腫瘍細胞の増殖、癌幹細胞の増殖又は腫瘍幹細胞の増殖を阻害するために有効量の式(I)の化合物又はその形態を投与するステップを含む。

本明細書で述べる実施形態は、有効量の薬剤を対象に投与するステップを含むそれを必要とする対象におけるBmi-1により媒介される癌を治療するためにBmi-1の機能を阻害し、Bmi-1のレベルを低下させるための薬剤の製造における式(I)の化合物又はその形態の使用を含む。

理論により制限されることなく、過剰発現Bmi-1により媒介される又はその存在に依存するあらゆる種類の癌を本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態の意図した使用により治療することができる。 20

本明細書で用いているように、「癌」という用語は、Bmi-1が異常に発現又は過剰発現している細胞を意味し、該細胞は、生存又は増殖についてBmi-1に依存している。理論により制限されることなく、細胞は、幹細胞様であるか、又はより分化したものであってもよいが、細胞は、制御されていない細胞分裂を可能にし、細胞障害性化学療法剤に対する抵抗性を発現するためにBmi-1に依拠している。

【0110】

他の実施形態において、「Bmi-1により媒介される癌」という用語は、癌のない患者（すなわち、MRI、CATスキャン等などの通常の技術により判定したとき検出できる癌を有さない患者）からの細胞と比較してBmi-1を過剰発現する癌患者からの細胞又は細胞の断片により特徴づけられる癌を意味する。或いは、該用語は、周囲正常組織からの癌患者の細胞と比べて、当技術分野で常用される又は本明細書で述べる任意の方法により、例えば、ELISAで検出される、少なくとも2%、4%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%又は95%以上異なるレベルのBmi-1を発現する癌患者からの細胞又は細胞の断片を意味する。 30

【0111】

本明細書で述べた意図した使用により治療することができるBmi-1により媒介される癌の非限定的な例は、急性白血病、急性リンパ球性白血病、骨髓芽球性、前骨髓球性、骨髓单球性、单球性及び赤白血病などの急性骨髓性白血病並びに骨髓異形成性症候群などであるが、これらに限定されない白血病；慢性骨髓性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病などであるが、これらに限定されない慢性白血病；真性赤血球增加症；ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫などであるが、これらに限定されないリンパ腫；くすぶり型多発性骨髓腫、非分泌型骨髓腫、骨硬化性骨髓腫、プラカンサー細胞(placancer cell)白血病、孤立性プラカンサー細胞腫(placancercytoma)及び髄外プラカンサー細胞腫などであるが、これらに限定されない多発性骨髓腫；ワルデンシュターレム型マクログロブリン血症；意義不明の単クローン性グロブリン血症；良性単クローン性グロブリン血症；重鎖病；骨肉腫(bone sarcoma)、骨肉腫(osteosarcoma)、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜性肉腫、軟組織肉腫、血管肉腫(angiosarcoma)(血管肉腫(hemangiosarcoma))、線維肉腫、カポシ肉腫、平 40

滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、神経鞘腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫などであるが、これらに限定されない骨及び結合組織肉腫；星細胞腫、上衣細胞腫、乏突起神経膠腫、脳幹神経膠腫、視神経膠腫、びまん性内在性橋神経膠腫、混合型神経膠腫（すなわち、乏突起星細胞腫）、膠芽細胞腫、多形膠芽細胞腫、非神経膠腫瘍、聽神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髓芽細胞腫、髓膜腫、松果体細胞腫、松果体芽腫、原発性脳リンパ腫などであるが、

【0112】

これらに限定されない神経膠脳腫瘍（すなわち、神経膠腫）；腺管癌腫、腺癌腫、小葉（癌細胞）癌腫、管内癌腫、髄様乳癌、乳腺粘液乳癌、管状乳癌、乳頭状乳癌、パジェット病及び炎症性乳癌などであるが、これらに限定されない乳癌；褐色細胞腫及び副腎皮質癌などであるが、これらに限定されない副腎癌；甲状腺乳頭又は濾胞癌、甲状腺髓様癌及び甲状腺未分化癌などであるが、これらに限定されない甲状腺癌；膵島細胞腺腫、ガストリン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、VIP産生腫瘍、ソマトスタチン分泌腫瘍及び類癌腫又は島細胞腫瘍などであるが、これらに限定されない膵臓癌；クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、先端巨大症及び尿崩症などであるが、これらに限定されない下垂体癌；虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫及び毛様体黒色腫などの眼黒色腫並びに網膜芽腫などであるが、これらに限定されない眼の癌；扁平上皮癌腫、腺癌腫及び黒色腫などの腔癌；扁平上皮癌腫、黒色腫、腺癌腫、基底細胞癌腫、肉腫及びパジェット病などの外陰部癌；扁平上皮癌腫及び腺癌腫などであるが、これらに限定されない子宮頸部癌；子宮内膜癌腫及び子宮肉腫などであるが、これらに限定されない子宮癌；卵巣上皮癌腫、境界腫瘍、胚細胞腫瘍及び間質腫瘍などであるが、これらに限定されない卵巣癌；扁平上皮癌、腺癌腫、腺様囊胞癌腫、粘膜表皮癌腫、腺扁平上皮癌腫、肉腫、黒色腫、プラカンサー細胞腫、いぼ状癌腫及びえんばく細胞（癌細胞）癌腫などであるが、これらに限定されない食道癌；腺癌腫、菌状（ポリープ状）、潰瘍性、表在性拡大型、広汎拡大型悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫及び癌肉腫などであるが、これらに限定されない胃癌；結腸癌；直腸癌；肝細胞癌腫及び肝芽細胞腫などであるが、これらに限定されない肝臓癌；腺癌腫などの胆嚢癌；乳頭状、結節性及びびまん性などであるが、これらに限定されない胆管癌腫；非小細胞肺癌、扁平上皮癌腫（類表皮癌腫）、腺癌腫、大細胞癌腫及び小細胞肺癌などの肺癌；胚腫瘍、精上皮腫、未分化、古典的（典型的）、精母細胞、非セミノーマ、胎生期癌腫、奇形腫癌腫、絨毛癌腫（卵黄囊腫瘍）などであるが、これらに限定されない精巣癌；前立腺上皮内腫瘍、腺癌腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫などであるが、これらに限定されない前立腺癌；陰茎癌；扁平上皮癌腫などであるが、これに限定されない口腔癌；腺癌腫、粘膜表皮癌腫及び腺様囊胞癌腫などであるが、これらに限定されない唾液腺癌；扁平上皮癌及びいぼ状などであるが、これらに限定されない咽頭癌；基底細胞癌腫、扁平上皮癌及び黒色腫腫、表在性拡大型黒色腫、結節性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、肢端黒子型黒色腫などであるが、これらに限定されない皮膚癌；腎細胞癌腫、腺癌腫、副腎腫、線維肉腫、移行上皮癌（腎盤及び／又は尿管（uterer））などであるが、これらに限定されない腎臓癌；ウィルムス腫瘍；移行上皮癌腫、扁平上皮癌、腺癌腫、癌肉腫などであるが、これらに限定されない膀胱癌である。さらに、癌は、粘液肉腫、骨原肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽腫、上皮癌腫、囊胞腺癌腫、気管支原性癌腫、汗腺癌腫、皮脂腺癌腫、乳頭状癌腫及び乳頭状腺癌腫を含む（そのような障害のレビューについては、Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of Americaを参照のこと）。 40

【0113】

式（I）の化合物又はその形態はまた、以下のものを含む（ただし、それらに限定されない）、Bmi-1により媒介される様々な癌又は他の異常な増殖性疾患（そのような疾患は過剰発現Bmi-1又は高レベルのBmi-1により媒介される）の治療、防止及び／又は管理に有用である：膀胱、乳腺、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺及び皮膚の癌を含む癌腫；扁平上皮癌腫を含む；白血病、急性リンパ球性白血 50

病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫を含むリンパ系の造血器腫瘍；急性及び慢性骨髓性白血病並びに前骨髓球性白血病を含む骨髓系の造血器腫瘍；線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫瘍；黑色腫、精上皮腫、奇形癌腫、神経芽細胞腫を含む他の腫瘍；星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む中枢及び末梢神経系の腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫及び骨肉腫を含む間葉起源の腫瘍；並びに黑色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞癌及び奇形癌腫を含む他の腫瘍。いくつかの実施形態において、アポトーシスの異常に関連する癌を本明細書で述べた方法により治療する。そのような癌は、濾胞性リンパ腫、p53変異を伴う癌腫、乳腺、前立腺及び卵巣のホルモン依存性腫瘍、並びに家族性腺腫様ポリープなどの前癌病変、並びに骨髓異形成症候群を含み得るが、これらに限定されない。特定の実施形態において、皮膚、肺、肝臓、骨、脳、胃、結腸、乳腺、前立腺、膀胱、腎臓、脾臓、卵巣及び／又は子宮の悪性腫瘍若しくは異常増殖性変化（化生及び形成異常など）又は過剰増殖性障害を本明細書で述べた方法により治療する。他の実施形態において、肉腫又は黑色腫を本明細書で述べたように治療する。

10

【0114】

特定の実施形態において、本明細書で述べたように治療されるBmi-1により媒介される癌は、白血病、リンパ腫又は骨髓腫（例えば、多発性骨髓腫）である。本明細書で述べた方法により治療することができるBmi-1により媒介される白血病及び他の血液・骨癌の非限定的な例としては、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、急性骨髓芽球性白血病（AML）、急性前骨髓球性白血病（APL）、急性単芽球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髓単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髓球性白血病、慢性骨髓球性白血病（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）及び有毛細胞白血病などがある。

20

本明細書で述べた方法により治療することができるBmi-1により媒介されるリンパ腫の非限定的な例としては、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、ワルデンシュトレーク型マクログロブリン血症、重鎖病及び真性赤血球增加症などがある。

【0115】

他の実施形態において、本明細書で述べたように治療されるBmi-1により媒介される癌は、充実性腫瘍である。本明細書で述べた方法により治療することができる充実性腫瘍の例は、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーディング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、大腸直腸癌、腎臓癌、脾臓癌、骨癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻腔癌、咽頭癌、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、汗腺癌腫、皮脂腺癌腫、乳頭状癌腫、乳頭状腺癌腫、囊胞腺癌腫、髄様癌腫、気管支原性癌腫、腎細胞癌腫、肝腫、胆管癌腫、絨毛癌腫、精上皮腫、胎生期癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、小細胞肺癌腫、膀胱癌腫、肺癌、上皮癌腫、神経膠腫、多形膠芽腫、星細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、皮膚癌、黒色腫、神経芽腫及び網膜芽腫を含むが、これらに限定されない。

30

【0116】

特定の実施形態において、Bmi-1により媒介される癌は、脳癌、胃癌、血液癌、肺癌、非小細胞肺癌、脾臓癌、前立腺癌、唾液腺癌、大腸直腸癌腫、肝細胞癌腫、肝臓癌腫、乳癌腫又は乳腺肉腫、食道癌腫又は肉腫、胃癌腫又は肉腫、線維肉腫、神経膠芽細胞腫、びまん性内在性橋神経膠腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、B細胞非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫又は慢性若しくは急性骨髓性白血病を含むが、これらに限定されない。

40

【0117】

特定の実施形態において、Bmi-1により媒介される癌は、改善された外科及び照射技術にもかかわらず治療後に再発する腫瘍を含むが、これらに限定されない。腫瘍の再発

50

は、多くの原因で起こり得る。1つのもっともらしい説明は、癌幹細胞（CSC）又は腫瘍集団における腫瘍幹細胞（腫瘍始原細胞）の存在である。CSCsは、あらゆる種類の血液癌、充実性腫瘍癌又は転移性癌に対する幹細胞の集団と定義される。腫瘍幹細胞は、腫瘍内に特に見いだされるものである。両方が正常幹細胞と類似した特性を有する。正常幹細胞と同様に、CSCs及び腫瘍幹細胞は、自己再生する能力を有する。正常幹細胞と異なり、高レベルのBmi-1の持続的な存在に起因するが、CSCs及び腫瘍幹細胞は、最終的に分化せず、無制限に増殖する。それらの高いDNA修復能力もそれらが癌細胞及び腫瘍細胞を殺滅するように設計された細胞障害性化学療法薬に対して抵抗性になることを可能にする。したがって、Bmi-1を過剰発現するCSCs及び腫瘍幹細胞を標的とすることは、有効な癌治療のためのアプローチであると思われる。1つのさらなるアプローチは、CSCs及び腫瘍幹細胞の自己再生能力の維持に関与する種々の転写因子を標的とすることである。

【0118】

本明細書で用いているように、「治療する」、「治療」又は「治療すること」という用語は、(i)疾患、障害及び/又は状態に罹患しやすい可能性があるが、前記疾患、障害及び/又は状態を有するとまだ診断されていない対象において疾患、障害及び/又は状態が起こることを防止すること、(ii)疾患、障害及び/又は状態を阻害すること、すなわち、その発現を阻むこと、並びに/或いは(iii)疾患、障害及び/又は状態を軽減すること、すなわち、疾患、障害及び/又は状態の退行をもたらすことを意味する。

本明細書で用いているように、「対象」という用語は、ヒト、ウマ、ブタ、ウシ、マウス、ラット、イヌ及びネコ動物種のメンバーを意味する。いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物又は温血脊椎動物である。他の実施形態において、対象は、ヒトである。本明細書で用いているように、「患者」という用語は、「対象」及び「ヒト」と同義で用いることができる。

【0119】

特定の実施形態において、対象は、0~6カ月齢、6~12カ月齢、6~18カ月齢、18~36カ月齢、1~5歳、5~10歳、10~15歳、15~20歳、20~25歳、25~30歳、30~35歳、35~40歳、40~45歳、45~50歳、50~55歳、55~60歳、60~65歳、65~70歳、70~75歳、75~80歳、80~85歳、85~90歳、90~95歳又は95~100歳であるヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト乳児である。他の実施形態において、対象は、ヒト幼児である。他の実施形態において、対象は、ヒト小児である。他の実施形態において、対象は、ヒト成人である。他の実施形態において、対象は、高齢ヒトである。

本明細書で用いているように、「高齢ヒト」という用語は、65歳以上のヒトを意味し、「ヒト成人」という用語は、18歳以上であるヒトを意味し、「ヒト小児」という用語は、1歳から18歳までのヒトを意味し、「ヒト乳児」という用語は、新生児から1歳までのヒトを意味し、「ヒト幼児」という用語は、1歳から3歳までのヒトを意味する。

【0120】

特定の実施形態において、対象は、免疫不全状態にある又は免疫抑制状態にある又は免疫不全若しくは免疫抑制状態になる危険性がある。特定の実施形態において、対象は、免疫抑制療法を受けていた又は免疫抑制療法から回復しつつある。特定の実施形態において、対象は、癌、AIDS若しくは細菌感染症になった又はなる危険性がある。特定の実施形態において、対象は、手術、化学療法及び/又は放射線療法を受けていた、受ける予定又は受けた。特定の実施形態において、対象は、囊胞性線維症、肺線維症又は肺を侵す他の状態を有する。特定の実施形態において、対象は、組織移植を受けていた、受ける予定又は受けた。

【0121】

いくつかの実施形態において、対象の癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞におけるBmi-1の過剰発現に起因する、対象の癌は、患者が従来の療法を中止したように、従来の「標準治療」療法（式（I）の化合物又はその形態による治療を除く）に対して

10

20

30

40

50

不応性であることが立証された。1つの実施形態において、理論により制限されることなく、「不応性」という用語は、治療にもかかわらず、癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞の少なくとも一部の(some)かなりの割合のものがBm i - 1の過剰発現によって増殖し続けることを意味する。癌が特定の療法に対して不応性であるかどうかの判断は、そのような状況における「不応性」の当技術分野で受け入れられている意味を用いて、癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞に対する療法の効果をアッセイするための当技術分野で公知の任意の方法によりin vivo又はin vitroにおいてくださすことができる。特定の実施形態において、Bm i - 1の過剰発現に起因する不応性癌を有する患者は、癌が従来の又は「標準治療」療法に対して非反応性又は抵抗性である患者である。特定の実施形態において、不応性癌を有する患者は、進行するBm i - 1により媒介される癌を有する。療法に対する臨床反応の欠如としての疾患の進行は、腫瘍若しくは新生物が有意に根絶されなかった且つ/又は症状が有意に軽減されなかった場合に示される。患者がBm i - 1により媒介される癌を有するかどうかの判断は、そのような状況における「不応性」の当技術分野で受け入れられている意味を用いて、癌の治療のための療法の有効性をアッセイするための当技術分野で公知の任意の方法によりin vivo又はin vitroにおいてくださすことができる。
10

【0122】

特定の実施形態において、本明細書で述べた方法により治療すべき患者は、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤又は他の生物学的療法、免疫療法又は抗癌療法による治療を既に受けている患者である。これらの患者にはBm i - 1により媒介される不応性癌を有する患者又は従来の療法を受けるには若すぎる患者が含まれる。いくつかの実施形態において、治療を受ける患者は、治療未経験であり、事前の療法を受けていない。前述の実施形態のいずれかにおいて、治療すべき患者は、小分子療法を受けることができる。
20

【0123】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物又はその形態は、癌を発現する危険性のある患者におけるBm i - 1により媒介される癌の発症を防止するために患者に予防的に投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物又はその形態は、従来の療法に対する有害反応を受けやすい患者に治療的に投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の1つ又は複数の化合物又はその形態を投与する対象は、事前の療法を受けなかった。他の実施形態において、式(I)の1つ又は複数の化合物又はその形態は、事前の療法を受けた対象に投与する。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物又はその形態を投与した対象は、療法による恩恵の欠如、療法による副作用又は許容できないレベルの毒性によって事前の療法を中止した。
30

【0124】

いくつかの実施形態において、式(I)の1つ又は複数の化合物又はその形態の投与を受ける対象は、手術、化学療法、抗体療法、ホルモン療法及び/又は放射線療法を受ける予定である又は受けた。特定の実施形態において、患者は、腫瘍又は新生物を除去するために手術を受けた。特定の実施形態において、対象は、組織又は臓器移植を受ける予定である、又は受けた、又は受けている。
40

【0125】

本明細書で用いているように、「有効量」、「予防上有効量」又は「治療上有効量」という用語は、本明細書で述べたように、Bm i - 1タンパク質の機能を阻害し、Bm i - 1タンパク質のレベルを低下させ、ひいてはそれを必要とする患者におけるBm i - 1により媒介される癌の所望の予防、治療、改善、阻害又は防止効果をもたらすのに有効である式(I)の化合物又はその形態の量を意味する。

本明細書で用いているように、患者に式(I)の化合物又はその形態を投与するという状況における「有効量」という用語は、患者又は患者細胞(単数又は複数)における場合に応じて、少なくとも1つ又は複数の以下の効果を達成するのに十分である式(I)の化合物又はその形態の量を意味する：(i) Bm i - 1タンパク質の機能の阻害、(ii) Bm i - 1タンパク質のレベル若しくは量の低下、(iii) Bm i - 1により媒介され
50

る癌若しくはそれに関連する症状の重症度の低減若しくは改善、(i v) B m i - 1により媒介される癌若しくはそれに関連する症状の進行の防止、(v) B m i - 1により媒介される癌若しくはそれに関連する症状の退行、(v i) B m i - 1により媒介される癌若しくはそれに関連する症状の発現若しくは発症の防止、(v i i) B m i - 1により媒介される癌若しくはB m i - 1により媒介される癌に関連する症状の再発の防止、(v i i i) B m i - 1により媒介される癌若しくは肿瘤幹細胞の減少若しくは除去、(x) B m i - 1を過剰発現する肿瘤若しくは新生物の成長の低下若しくは停止、(x i) 癌細胞若しくは肿瘤細胞の増殖の低下若しくは停止、(x i i) B m i - 1を過剰発現する肿瘤若しくは新生物の形成の低下若しくは停止、(x i i i) B m i - 1により媒介される原発性、局所及び/若しくは転移性癌の根絶若しくは制御、(x i v) 患者死亡率の低下、(x v) 寛解状態にある患者数の増加、(x v i) 患者における寛解の期間の延長、(x v i i) M R I、X線及びC A Tスキャンなどの当業者に利用可能な通常の方法により測定するとき、サイズが増加しないか、若しくは標準療法の適用の後のサイズに満たない増加を示すように、B m i - 1を過剰発現する肿瘤若しくは新生物のサイズが維持若しくは制御されている、(x v i i i) 疾患の進行の遅延の増大、(x i x) 患者生存期間の延長、(x x) 患者入院の発生率の低下、(x x i) 患者入院期間の短縮、(x x i i)、他の療法の予防若しくは治療効果の増大若しくは改善、(x x i i i) B m i - 1により媒介される癌に関連する症状の数の減少、(x x i v) 患者の無癌生存期間の延長、並びに/又は(x x v) 癌患者の無症状生存期間の延長。10

【0126】

一般的に、「有効量」という用語は、約40～約200kgの範囲の体重を有する患者又は対象（この範囲を上回る又は下回る患者又は対象、特に40kg未満の小児についてはその用量を調節することができる）に対する単回、分割又は持続投与での約0.001mg/kg/日～約500mg/kg/日、又は約0.01mg/kg/日～約500mg/kg/日、又は約1.0mg/kg/日～約500mg/kg/日の範囲にある患者に投与される式（I）の化合物又はその形態の量も含む。一般的な成人対象は、約60～約100kgの範囲の体重中央値を有すると予想される。対象に対する有効量は、対象の体重、体格及び健康を含む様々な因子にも依存する。所定の患者に対する有効量は、臨床医の技能及び判断により決定することができる。20

【0127】

他の実施形態において、1日投与量を対象又は患者の体重に基づいて調節する場合、本明細書で述べた式（I）の化合物又はその形態は、約0.02、0.025、0.03、0.05、0.06、0.075、0.08、0.09、0.10、0.20、0.25、0.30、0.50、0.60、0.75、0.80、0.90、1.0、1.10、1.20、1.25、1.50、1.75、2.0、5.0、10、20又は50mg/kg/日での送達用に製剤化することができる。対象又は患者の体重に基づいて調節した1日投与量は、単回、分割又は持続投与として投与することができる。式（I）の化合物又はその形態の用量を1日当たり複数回投与する実施形態において、該用量は、1日当たり1回、2回、3回又はそれ以上投与することができる。他の実施形態において、対象に1回又は複数回の有効量の式（I）の化合物又はその形態を投与し、有効量は、毎回の投与で同じでなくてもよい。30

【0128】

本明細書で述べる他の実施形態は、約0.001mg/kg/日～約500mg/kg/日の範囲の有効量の式（I）の化合物又はその形態を含む。

本明細書で述べる範囲内で、それを必要とする対象におけるB m i - 1により媒介される癌を治療するための薬剤の製造に又はそれを治療する方法に用いる式（I）の化合物又はその形態の「有効量」は、毎日投与する約0.1ng～約3500mg、毎日投与する約0.1μg～約3500mg、毎日投与する約0.1mg～約3500mg、毎日投与4050

する約 1 mg ~ 約 3 5 0 0 mg、毎日投与する約 1 mg ~ 約 3 0 0 0 mg、毎日投与する約 0 . 0 5 mg ~ 約 1 5 0 0 mg、毎日投与する約 0 . 5 mg ~ 約 1 5 0 0 mg、毎日投与する約 1 mg ~ 約 1 5 0 0 mg、毎日投与する約 5 mg ~ 約 1 5 0 0 mg、毎日投与する約 1 0 mg ~ 約 6 0 0 mg、毎日投与する約 0 . 5 mg ~ 約 2 0 0 0 mg の範囲の量、又は毎日投与する約 5 . 0 mg ~ 約 1 5 0 0 mg の範囲の量を含むものとする。

【0129】

本明細書で述べる他の実施形態は、約 0 . 1 ng ~ 約 3 5 0 0 mg の範囲の有効量の式(I)の化合物又はその形態を含む。

式(I)のいずれかの化合物又はその形態について、有効量は、細胞培養アッセイ又はマウス、チンパンジー、マーモセット若しくはタマリン動物モデルなどの適切な動物モデルからの結果により最初に推定することができる。適切な動物モデルは、適切な濃度範囲及び投与経路を決定するためにも用いることができる。そのような情報は、次にヒトにおける有用な用量及び投与経路を決定するためにも用いることができる。例えば、ED₅₀(集団の 50 %における治療上有効な用量)及びLD₅₀(集団の 50 %に対して致命的な用量)などの、治療有効性及び毒性は、細胞培養又は実験動物において標準的な薬学的方法により決定することができる。毒性と治療効果の間の用量の比は、治療指數と呼ばれ、LD₅₀ / ED₅₀ 比として表すことができる。いくつかの実施形態において、有効量は、大きな治療指數が達成されるようなものである。さらなる実施形態において、用量は、毒性をほとんど又は全く伴わないED₅₀を含む血漿濃度の範囲内にある。用量は、用いる剤形、患者の感受性及び投与経路によってこの範囲内で変化し得る。

【0130】

より詳細には、式(I)の化合物又はその形態に関して観測された濃度 - 生物学的効果(薬力学的)関係は、約 0 . 0 0 1 μg / mL ~ 約 5 0 μg / mL、約 0 . 0 1 μg / mL ~ 約 2 0 μg / mL、約 0 . 0 5 μg / mL ~ 約 1 0 μg / mL 又は約 0 . 1 μg / mL ~ 約 5 μg / mL の範囲の標的血漿濃度を示唆している。そのような血漿濃度を達成するために、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態は、約 4 0 ~ 約 1 0 0 kg の体重を有する患者(この体重範囲を上回る又は下回る患者、特に 4 0 kg 未満の小児についてはその用量を調節することができる)に対して単回、分割又は持続投与で投与経路に依存して約 0 . 0 0 1 μg から 1 0 0 0 0 0 mg まで変化する用量で投与することができる。

【0131】

正確な用量は、対象に関連する因子に照らして開業医により決定される。用量及び投与は、活性剤(单数又は複数)の十分なレベルを得る又は所望の効果を維持するように調節することができる。考慮に入れることができる投与因子は、疾患状態の重症度、対象の一般健康状態、対象の民族性、年齢、体重及び性、食事、投与の時間及び頻度、薬物の組合せ(单数又は複数)、反応感度、薬物代謝物に関連する毒性に対する耐性、他の癌療法及びレジメンの経験並びにそのような療法及びレジメンに対する耐性/反応を含む。長時間作用性医薬組成物は、個々の製剤の半減期及びクリアランス率に応じて 2、3 若しくは 4 日ごとに、週 1 回又は 2 週間に 1 回投与することができる。

本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態は、当技術分野で公知の薬物送達経路を経て対象に投与することができる。非限定的な例としては、経口、眼、直腸、口腔、局所、鼻腔、点眼、皮下、筋肉内、静脈内(ボーラス及び注入)、脳内、経皮及び肺投与経路などがある。

【0132】

化合物代謝物

式(I)の化合物又はその形態の in vivo 代謝産物も本明細書で述べた範囲内に入る。そのような産物は、投与された式(I)の化合物又はその形態の主として酵素過程による例えば、酸化、還元、加水分解、アミド化、グルクロン酸抱合、エステル化などにより生じ得る。したがって、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態は、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態をその代謝産物を生成するのに十分な時間にわ

10

20

30

40

50

たり哺乳動物組織又は哺乳動物と接触させることを含む方法により生成するものを含む。

そのような産物は、本明細書で述べた式(Ⅰ)の放射性標識(例えば、C¹⁴又はH³)化合物又はその形態を調製し、それを検出可能な用量(例えば、約0.5mg/kgより大きい)でマウス、モルモット、サル又はヒトなどの哺乳動物に投与し、代謝が起るのに十分な時間(通常約30秒~30時間)を取り、尿、血液又は他の生体試料からその変換産物を単離することによって一般的に同定される。これらの産物は、標識されているため容易に単離される(他のものは、代謝物に存続しているエピトープに結合することができる抗体を用いることにより単離される)。代謝物の構造は、通常の方法、例えば、MS又はNMR分析により決定される。一般的に、代謝物の分析は、当業者に周知の通常の薬物代謝試験と同じ方法で行うことができる。変換産物は、それらがin vivoで他の状態で見いだされない限り、たとえそれらがそれら自体の生物活性を有さないとしても、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態の治療のための投与に関する診断アッセイに有用である。10

【0133】

併用療法

それを必要とする対象におけるBm i - 1により媒介される癌を治療する方法は、本明細書で前述したステップに加えて、有効量の式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はそれらの形態を単独で或いは抗癌剤、抗増殖剤、化学療法剤、免疫調節剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、アルキル化剤、ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤、鎮痛剤、ロイコトリエン拮抗剤、2-作動剤、抗コリン剤、ホルモン剤、生物学的薬剤、チューブリン結合剤20、グルココルチコイド、コルチコステロイド剤、抗菌剤、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤、抗ウイルス剤、抗生物質などから選択される1つ又は複数の追加の薬剤と併用してそれを必要とする対象に投与するステップをさらに含み、また放射線療法と併用してもよい。

他の実施形態において、単独での或いは1つ若しくは複数の追加の薬剤と併用した式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はそれらの形態を、支持療法、鎮痛療法又はBm i - 1により媒介される癌に影響を及ぼさない他の療法と併用して対象に投与することができる。

【0134】

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はそれらの形態及び本明細書で述べた1つ若しくは複数の追加の薬剤を同じ医薬組成物として投与する。特定の実施形態において、本明細書で述べた式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はそれらの形態及び本明細書で述べた1つ若しくは複数の追加の薬剤を異なる医薬組成物で投与する。特定の実施形態において、本明細書で述べた式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はそれらの形態及び本明細書で述べた1つ若しくは複数の追加の薬剤を同じ投与経路により投与する。特定の実施形態において、本明細書で述べた式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はそれらの形態及び本明細書で述べた1つ若しくは複数の追加の薬剤を異なる投与経路により投与する。30

他の実施形態において、式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はそれらの形態を1つ若しくは複数の追加の薬剤との配合剤で投与する医薬組成物は、Bm i - 1により媒介される癌の治療に有用である。当業者は、様々な有効成分を本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はそれらの形態と併用して投与することができ、それにより、該製品が追加の薬剤(単数又は複数)及び本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はそれらの形態のいずれか又は両方の抗癌活性を増大又は相乗的に増大させるように作用し得ると認識するだろう。40

【0135】

本明細書で用いているように、「相乗的」という用語は、2つ以上の単剤の相加効果より有効である本明細書で述べたような配合剤の投与の効果を意味する。特定の実施形態において、配合剤の相乗効果は、1つ若しくは複数の薬剤のより低い用量の使用及び/又はBm i - 1により媒介される癌を有する対象への前記薬剤のより低い頻度の投与を可能にするものである。特定の実施形態において、薬剤のより低い用量を用いることができること及び/又は前記薬剤をより低頻度で投与することができることは、Bm i - 1により媒50

介される癌の防止又は治療における前記薬剤の有効性を低下させることなく、対象への前記薬剤の投与に伴う毒性を低減させるものである。いくつかの実施形態において、相乗効果は、B m i - 1 により媒介される癌の治療における薬剤のそれぞれの有効性の改善をもたらす。いくつかの実施形態において、薬剤の配合の相乗効果は、いずれかの単剤の使用に伴う有害又は望ましくない副作用を回避又は低減させる。そのような製品の形での薬剤の配合は、同じ医薬組成物で対象に投与することができる。或いは、薬剤は、別個の医薬組成物で対象に同時に投与することができる。薬剤はまた、同じ又は異なる投与経路により対象に投与することができる。特定の実施形態において、薬剤の少なくとも1つは、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態である。

【0136】

10

本明細書で述べた式(Ⅰ)のいずれかの化合物又はその形態を、治療を必要とする患者への同時又は連続投与を目的とした単一剤形で又は別個の剤形で本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態を含む、B m i - 1 により媒介される癌の治療に有用なそのような追加の薬剤と併用することも可能である。連続的に投与する場合、併用剤は、2回以上の投与で投与することができる。代替実施形態において、本明細書で述べた1つ又は複数の化合物又はその形態及び本明細書で述べた1つ又は複数の追加の薬剤を異なる経路で投与することが可能である。

【0137】

本明細書で述べた方法によれば、配合剤は、(1)共製剤化し、配合製剤で同時に投与又は送達することができる、(2)別個の製剤として連続的又は並行して送達することができる、或いは(3)当技術分野で公知の他の併用計画による、有効成分の併用を含み得る。代替療法において別個の製剤として送達する場合、本明細書で述べた方法は、例えば、制限なく、別個の水剤、乳剤、懸濁剤、錠剤、丸剤若しくはカプセル剤での、又は別個の注射器での異なる注射による投与又は送達を含み得る。一般的に、交互に投与する場合、各有効成分の有効量を、1つの量を他の量の後に連続して投与する。対照的に、並行又は同時投与では、2つ以上の有効成分の有効量を一緒に投与する。間欠的逐次又は並行併用投与などの様々な代替的併用も用いることができる。

20

【0138】

そのような薬剤の特定の例は、免疫調節剤(例えば、インターフェロン、ペニシラミンなど)、抗血管新生剤、抗炎症剤(例えば、アドレノコルチコイド、コルチコステロイド(例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、フルチカソン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン)、グルココルチコイド、ステロイド及び非ステロイド抗炎症薬(例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク及びCOX-2阻害剤)、鎮痛剤、ロイコトリエン拮抗剤(例えば、モンテルカスト、メチルキサンチン、ザフィルルカスト及びジロイトン)、2-作動剤(例えば、アルブテロール、ビテロール、フェノテロール、イソエタリエ、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルブタモール、テルブタリン、ホルモテロール、サルメテロール及びサルブタモールテルブタリン)、抗コリン剤(例えば、イプラトロピウムプロミド及びオキシトロピウムプロミド)、抗菌剤(例えば、スルファサラジン、ダブソンなど)、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤(例えば、ヒドロキシクロロキン)、抗ウイルス剤(例えば、ヌクレオシド類似体(例えば、ジドブシン、アシクロビル、ガングシクロビル、ビダラビン、イドクスリジン、トリフルリジン、リバビリン、ホスカルネット、アマンタジン、リマンタジン、サキナビル、インジナビル、リトナビル及びAZT)並びに抗生物質(例えば、ダクチノマイシン(以前はアクチノマイシン)、ブレオマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、ミトラマイシン及びアントラマイシン(AMC))を含むが、これらに限定されない。

30

【0139】

40

本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態と併用することができる追加の薬剤の特定の例は、アシビシン、アクラルビシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アドゼレン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、アメタントロン酢酸塩、ア

50

ミノグルテチミド、アンサクリン、アナストロゾール、アントラサイクリン、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマstattt、ベンゾデパ、ビカルタミド、ビサントレン酢酸塩、ビスナフィドメシル酸塩、ビスホスホネート(例えば、パミドロネート(Aredrixa(登録商標))、クロドロン酸ナトリウム(Bonefos(登録商標))、ゾレドロン酸(Zometa(登録商標))、アレンドロネート(Fosamax(登録商標))、エチドロネート、イバンドルネート、シマドロネート、リセドロメート及びチルドロメート)、ビゼレシン、

【0140】

ブレオマイシン硫酸塩、ブレキナールナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、カルビシン塩酸塩、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシリ、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリビン、クリスナトールメシル酸塩、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、デシタビン、脱メチル化剤、デキソルマプラチン、デザグアニン、デザグアニンメシル酸塩、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、ドロロキシフェン、ドロロキシフェンクエン酸塩、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、デュアゾマイシン、エダトレキセート、エフロルニチン塩酸塩、EphA2阻害剤、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロメート、エピプロピジン、エピルビシン塩酸塩、エルプロゾール、エソルビシン塩酸塩、エストラムシチン、エストラムシチンリン酸ナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、エトポシドリン酸塩、エトプリン、ファドゾール塩酸塩、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスリジン、フルダラビンリン酸塩、5-フルオロウラシル、フルオロシタビン、ホスキドン、ホストリエシンナトリウム、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ヒドロキシ尿素、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、イルモフォシン、イマチニブメシル酸塩、インターロイキンII(組換えインターロイキンII又はrII2を含む)、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンベータ-Ia、インターフェロンガンマ-Ib、イプロプラチン、イリノテカン塩酸塩、ランレオチド酢酸塩、レナリドミド、レトロゾール、ロイプロリド酢酸塩、リアロゾール塩酸塩、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、ロソキサントロン塩酸塩、マソプロコール、メイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、抗CD2抗体、メgestroール酢酸塩、メランゲストロール酢酸塩、メルファラン、メノガリル、メルカプトブリン、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、マイタルシン、マイクロミン、マイジリン、マイマルシン、マイトイシン、

【0141】

マイオスペル、マイタン、マイキサントロン塩酸塩、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペグアスパラガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、ペプロマイシン硫酸塩、ペルホスファミド、ビポブロマン、ピポスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、ブリカマイシン、プロメスタン、ポルフィメルナトリウム、ポルフィロマイシン、ブレドニムスチン、プロカルバジン塩酸塩、プロマイシン、プロマイシン塩酸塩、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、サフィンゴール塩酸塩、セムスチン、シムトラゼン、スバルホセートナトリウム、スバルソマイシン、スピロゲルマニウム塩酸塩、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、テロキサントロン塩酸塩、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、トレミフェンクエン酸塩、トレストロン酢酸塩、トリシリビンリン酸塩、トリメトレキセート、トリメトレキセートグルクロン酸塩、トリプトレリン、ツブロゾール塩酸塩、ウラシルマスターD、ウレデパ、バプレオチド、ベルテポルフィン、ビンプラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、ビンデシン、ビンデシン硫酸塩、ビネピジン硫酸

10

20

30

40

50

塩、ビングリシネット硫酸塩、ビンロイロシン硫酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、ビンロシジン硫酸塩、ビンゾリジン硫酸塩、ボリチニブ、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾルビシン塩酸塩などを含むが、これらに限定されない。

【0142】

B m i - 1 により媒介される癌を治療する他の例は、抗癌又は抗増殖剤による治療を含み、抗癌又は抗増殖剤は、20 - エピ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミンD3 (MC1288、MC1301、KH1060) 、5 - エチニルウラシル、アビラテロン、アクラルビシン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、A L L - T K 拮抗剤、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドックス、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラホリド、抗血管新生剤、アンタゴニストD、アンタゴニストG、アンタレリックス、抗背側化形態形成タンパク質1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1) 、抗アンドロゲン物質、抗エストロゲン物質、アンチネオプラスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフィジコリングリシン酸塩、アボトーシス遺伝子調節因子、アボトーシス制御因子、アプリン酸、a r a - C D P - D L - P T B A (0 - パルミトイール - 1 - チオグリセロール) 、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンI I I 誘導体、バラノール、バチマstatt、B C R / A B L 拮抗剤、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスボリン、ベータラクタム誘導体、ベータ - アレチン、ベタクラマイシンB、ベツリン酸、b F G F 阻害剤、ビカルタミド、ビサントレン、ビサジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ビストラテンA、ビゼレシン、ブレフレート、プロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシミン、カルシポトリオール、カルホスチンC、カンプトテシン誘導体、カナリイポックスI L - 2 、カペシタビン、カルボキサミドアミノトリアゾール (C a R e s t M 3) 、C A R N 7 0 0 、軟骨由来抑制因子、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤 (I C O S) 、カスタノスペルミン、セクロピンB、セトロレリクス、クロリン、クロロキノキサリンスルホニアミド、シカプロスト、シス - ポルフィリン、クラドリビン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コンブレタスタンA 4 、コンブレタスタン類似体、コナゲニン、クラムベシジン8 1 6 、クリスナトール、クリプトフィシン8 、クリプトフィシンA誘導体、クラシンA、シクロペニタントラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクホスフェート (Y N K 0 1 又はS t a r a s i d (登録商標)) 、細胞溶解因子、シトスタン、ダクリキシマブ、デシタビン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デキシホスホスファミド、デクスラゾキサン、デクスベラパミル、ジアジクオン、ジデムニンB、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ - 5 - アザシチジン、ジヒドロタキオール、ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドセタキセル、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマイシンS A 、エブセレン、エコムスチン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフル、エピルビシン、エプリステリド、エストラムスチン類似体、エストロゲン作動剤、エストロゲン拮抗剤、エタニダゾール、エトポシドリン酸塩、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、

【0143】

フレゼラスチン、フルアステロン、フルダラビン、フルオロダウノルニシン塩酸塩、ホルフェニメックス、ホルメスタン、ホストリエシン、ホテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、ガリウム硝酸塩、ガロシタビン、ガニレリックス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、グルタチオン阻害剤、H M G C o A レダクターぜ阻害剤 (例えば、アトルバクタチン、セリバスタン、フルバスタン、レスコール、ルピトール、ロバスタン、ロスバスタン及びシンバスタン) 、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビサセタミド、ヒペリシン、イバンドロン酸、イダルビシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマstatt、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫刺激ペプチ

ド、インスリン様増殖因子1受容体阻害剤、インターフェロン作動剤、インターフェロン、インターロイキン、イオベングアン、ヨードドキソルビシン、イポメアノール、4-イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリンB、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラリドF、ラメラリン-N三酢酸塩、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、レンチナン硫酸塩、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病抑制因子、白血球アルファインターフェロン、ロイプロリド/エストロゲン/プロゲステロン配合剤、ロイプロレリン、レバミソール、LFA-3TIP(国際公開第93/0686号及び米国特許第6,162,432号参照)、リアロゾール、線状ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチド、親油性白金化合物、リソクリナミド7、ロバプラチン、ロムブリシン、ロメトレキソール、ロニダミン、ロソキサントロン、ロバスタチン、ロキソリビン、ルルトテカン、ルテチウムテキサフィリン、リソフィリン、細胞溶解性ペプチド。

【0144】

マイタンシン、マンノスタチンA、マリマstattt、マソプロコール、マスピn、マトリリシン阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メノガリル、メルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、MIFタウトメラーゼ阻害剤、ミフェブリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミスマッチニ本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトイシン類似体、ミトナフィド、ミトキシン線維芽細胞増殖因子-サポリン、ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、モノクローナル抗体、ヒト絨毛膜ゴナドトロphin、モノホスホリルリピドA/マイコバクテリウム(myobacterium)細胞壁骨格(CWS/MPL)、モピダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤、マルチブル腫瘍サプレッサー1ベースの療法、マスター抗癌剤、ミカペルオキシドB、マイコバクテリウム細胞壁抽出物、ミリアポロン、N-アセチルジナリン、N-置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスチップ、ナロキソン/ペントゾシン配合剤、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルビシン、ネリドロン酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、酸化窒素調節剤、窒素酸化物抗酸化剤、ニトルリン、O6-ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナブリストン、オラシン、経口サイトカイン誘導剤、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタキセル、パクリタキセル類似体、パクリタキセル誘導体、パラウアミン、パルミトイールリゾキシン、パルミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリブチン、ペガスバルガーゼ。

【0145】

ペルデシン(BCX-34)、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルホスファミド、ペリルアルコールデヒドロゲナーゼ、フェナジノマイシン、フェニル酢酸、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニル、ピロカルピン塩酸塩、ピラルビシン、ピリトレキシム、プラセチンA、プラセチンB、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金-トリアミン錯体、ポルフィミーナトリウム、ポルフィロマイシン、ブレドニゾン、プロピルビス-アクリドン、プロスタグラジンJ2、プロテアソーム阻害剤、プロテインAベース免疫調節剤、プロテインキナーゼC阻害剤、ミクロアルガール、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリーゼ阻害剤、フルプリンス、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート、raf拮抗剤、ラルチトレキセド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ras阻害剤、ras-GAP阻害剤、脱メチル化レティリブチン、レニウムRe186エチドロネート、リゾキシン、リボザイム、RIDIレチナミド、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメックス、ルビギノンB1、ルボキシル、サフィンゴール、サントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、Sdi1模倣物、セムスチン、老化由来阻害因子1、センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シグナル伝達調節剤、単鎖抗原結合タンパク質、シゾフィラン、ソブゾキサン、ナトリウムボロカブテート、フェニル酢酸ナトリウム、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スバルホシ

10

20

30

40

50

ン酸、スピカマイシンD、スピロムスチン、スプレノペンチン、スponジスタチn 1、スクアラミン、幹細胞阻害剤、幹細胞分裂阻害剤、スチピアミド、ストロメリシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管作動性腸管ペプチド拮抗剤、スラジスタ、スラミン、スワインソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テルラピリリウム、テロメラーゼ阻害剤、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリプラスチン、チオコラリン、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣物、サイマルファシン、サイモポエチン受容体作動剤、サイモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、スズエチルエチオブルブリン、チラバザミン、チタノセンニ塩化物、トプセンチン、トレミフェン、全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシリビン、トリメトレキセート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルホスチン、U B C 阻害剤、ウベニメックス、泌尿生殖洞由来増殖抑制因子、ウロキナーゼ受容体拮抗剤、バブレオチド、バリオリンB、ベクター系、赤血球遺伝子療法、タリドミド、ベラレソール、ベラミン、ベルジンス、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビンキサルチン、ボリチニブ、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルブ、ジノスタチンスチマラメルなどから選択されるが、これらに限定されない。
10

【0146】

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた式(I)の化合物又はそれらの形態と併用することができる追加の薬剤は、1つ又は複数の免疫調節剤である。免疫調節剤の非限定的な例は、サイトカイン、ペプチド模倣物及び抗体(例えば、ヒト、ヒト化、キメラ、モノクローナル、ポリクローナル、F vs、S c F vs、F ab若しくはF(ab)₂断片又はエピトープ結合断片)などのタンパク質性薬剤、核酸分子(例えば、アンチセンス核酸分子及び三重らせん)、癌分子、有機化合物並びに無機化合物を含む。
20

特に、本明細書で述べた式(I)の化合物又はそれらの形態と併用することができる1つ又は複数の免疫調節剤は、メトレキセート、レフルノミド、シクロホスファミド、シトキサン、シクロスボリンA、ミノサイクリン、アザチオプリン(Imuran(登録商標))、抗生物質(例えば、FK506(タクロリムス))、メチルプレドニゾロン(MP)、コルチコステロイド、ステロイド、ミコフェノレートモフェチル、ラパマイシン(シロリムス)、ミゾリビン、デオキシスペルグアリン、ブレキナル、マロノニトリロアミド(例えば、レフルンアミド)、T細胞受容体調節剤、サイトカイン受容体調節剤及びマスト細胞調節剤を含むが、これらに限定されない。
30

【0147】

1つの実施形態において、免疫調節剤は、化学療法剤である。代替実施形態において、免疫調節剤は、化学療法剤以外の免疫調節剤である。いくつかの実施形態において、本明細書で述べた用いる追加の薬剤は、免疫調節剤でない。

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた式(I)の化合物又はそれらの形態と併用することができる追加の薬剤は、1つ又は複数の抗血管新生剤である。抗血管新生剤の非限定的な例は、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、融合タンパク質、TNF-に免疫特異的に結合する抗体などの抗体(例えば、ヒト、ヒト化、キメラ、モノクローナル、ポリクローナル、F vs、S c F vs、F ab断片、F(ab)₂断片及びその抗原結合断片)、核酸分子(例えば、アンチセンス核酸分子及び三重らせん)、有機分子、無機分子及び血管新生を減少させる又は阻害する癌分子を含む。他の実施形態において、本明細書で述べた追加の薬剤は、抗血管新生剤でない。
40

【0148】

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態と併用することができる追加の薬剤は、1つ又は複数の抗炎症剤である。抗炎症剤の非限定的な例は、炎症性障害を治療するのに有用な抗炎症剤を含む。抗炎症剤の非限定的な例は、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、ステロイド抗炎症薬、抗コリン剤(例えば、アトロピン硫酸塩、アトロピンメチル硝酸塩及びイプラトロピウム臭化物(ATROVENT)
50

登録商標)) 、 2 - 作動剤 (例えば、アルブテロール (VENTOLIN (登録商標) 及び PROVENTIL (登録商標)) 、ビトルテロール (TORNALATE (登録商標)) 、レバルブテロール (XOPONEX (登録商標)) 、メタプロテレノール (ALUPENT (登録商標)) 、ピルブテロール (MAXAIR (登録商標)) 、テルブトライン (BRETHAIRE (登録商標) 及び BRETHINE (登録商標)) 、アルブテロール (PROVENTIL (登録商標) 、REPETABS (登録商標) 及び VOLM AX (登録商標)) 、ホルモテロール (FORADIL AEROLIZER (登録商標)) 、サルメテロール (SEREVENT (登録商標) 及び SEREVENT DISK US (登録商標)) 、メチルキサンチン (例えば、テオフィリン (UNIPHYL (登録商標)) 、THEO-DUR (登録商標) 、SLO-BID (登録商標) 及び TEHO-42 (登録商標)) などを含む。NSAIDの例は、アスピリン、イブプロフェン、セレコキシブ (CELEBREX (登録商標)) 、ジクロフェナク (VOLTAREN (登録商標)) 、エトドラク (LODINE (登録商標)) 、フェノプロフェン (NALFON (登録商標)) 、インドメタシン (INDOCIN (登録商標)) 、ケトララック (TORADOL (登録商標)) 、オキサプロジン (DAYPRO (登録商標)) 、ナブメントン (RELAFEN (登録商標)) 、スリンダック (CLINORIL (登録商標)) 、トルメンチン (TOLECTIN (登録商標)) 、ロフェコキシブ (VIOXX (登録商標)) 、ナブロキセン (ALEVE (登録商標) 、NAPROSYN (登録商標)) 、ケトプロフェン (ACTRON (登録商標)) 、ナブメトン (RELAFEN (登録商標)) などを含むが、これらに限定されない。そのようなNSAIDは、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase) 酵素 (例えば、COX-1及び/又はCOX-2) を阻害することにより機能する。ステロイド抗炎症薬の例は、グルココルチコイド、デキサメタゾン (DECADRON (登録商標)) 、コルチコステロイド (例えば、メチルプレドニゾロン (MEDROL (登録商標)) 、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン (PREDNISONE (登録商標) 及び DELTASONE (登録商標)) 、プレドニゾロン (PRELONE (登録商標) 及び PEDIAPRED (登録商標)) 、トリアムシノロン、アズルフィジン、エイコサノイド (例えば、プロスタグランジン、トロンボキサン又はロイコトリエン) の阻害剤などを含むが、これらに限定されない。
10
20
20

【 0149 】

特定の実施形態において、本明細書で述べた式 (I) の化合物又はその形態と併用することができる追加の薬剤は、アルキル化剤、ニトロソ尿素、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、細胞分裂阻害剤などである。アルキル化剤は、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、コロルムブシリ、シクロホスファミド、イホスファミド、デカルバジン、メクロルエタミン、メファレン、テモゾロミドなどを含むが、これらに限定されない。ニトロソ尿素は、カルムスチン (BICNU (登録商標)) 、ロムスチン (CeeNU (登録商標)) などを含むが、これらに限定されない。代謝拮抗剤は、5 - フルオロウラシル、カペシタビン、メトレキセート、ゲムシタビン、シタラビン、フルダラビンなどを含むが、これらに限定されない。アントラサイクリンは、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロンなどを含むが、これらに限定されない。トポイソメラーゼⅡ阻害剤は、トポテカン、イリノテカイン、エトピシド (VP-16) 、テニポシドなどを含むが、これらに限定されない。細胞分裂阻害剤は、タキサン (パクリタキセル、ドセタキセル) 、ビンカアルカロイド (ビンプラスチン、ビンクリスチン及びビノレルビン) などを含むが、これらに限定されない。
30
40
40

【 0150 】

より具体的な実施形態において、本明細書で述べた式 (I) の化合物又はその形態と併用することができる追加の抗癌剤、抗増殖剤又は化学療法剤は、アフリベルセプト、アムサクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシリ、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、デカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン (IV 及びリポソーム) 、ドセタキセル、ドキソルビシン (IV 及びリポソーム) 、エ
50

ンザスタウリン、エピルビシン、エトポシド、フルダラбин、5 - フルオロウラシル (5 - F U) 、ゲムシタビン、グリアデルインプラント、ヒドロキシカルバミド、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、イリノテカン、ランレオチド、レナリドミド、ロイコボリン、ロムスチン、メルファラン、メルカブトプリン、メスナ、メトレキセート、マイトイシン、ミトキサントロン、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、サトラプラチン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、テガフル - ウラシル、テモゾロミド、テニポシド、タリドミド、チオテバ、チオグアニン、トポテカン、トレオスルファン、バタラニブ、ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルビン、ボリチニブ、Z D 6 4 7 4 、モノクローナル抗体 (ベバシズマブ、セツキシマブ、 I M C - A 1 2 、 I M C - 1 1 2 1 B 、 m e d i - 5 2 2 、リツキシマブなど) 、ホルモン剤 (アナストロゾール、ビカルタミド、ブセレリン、シプロテロン、ジエチルスチルベストロール、エクゼメスタン、フルタミド、ゴセレリン (乳腺及び前立腺) 、レトロゾール、ロイプロレリン、メドロキシプロゲステロン、メgestrol 酢酸塩、タモキシフェン、トレミフェン、トリプトレリンなど) 、生物学的薬剤 (インターフェロン、インターロイキン - 1 2 など) 、血管新生受容体型チロシンキナーゼ (R T K) 阻害剤 (A E - 9 4 1 、アンジオスタチン、カルボキシアミドトリアゾール、シレンジチド、エンドスタチン、ハロフギノン臭化水素酸塩、2 - メトキシエストラジオール、スクアラミン乳酸塩、 S U 6 6 6 8 など) 、チューブリン結合剤 (コンプレタスタチン A 4 リン酸塩など) 、マトリックスマタロプロティナーゼ阻害剤 (B M S - 2 7 5 2 9 1 など) 並びに / 或いはセリン / トレオニン / チロシンキナーゼ阻害剤及び任意選択非ステロイド又は C O X - 2 抗炎症剤 (セレコキシブなど) 又はコルチコステロイド剤 (プレドニゾンなど) を含むが、これらに限定されない。 10

【 0 1 5 1 】

より特別な実施形態において、本明細書で述べた式 (I) の化合物又はその形態と併用することができる 1 つ又は複数の追加の抗癌、抗増殖又は化学療法剤は、ベバシズマブ、カルボプラチニン、シスプラチニン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エクゼメスタン、ゲムシタビン、5 - フルオロウラシル、イマチニブ、イリノテカン、ソラフェニブ、スニチニブ、テモゾロミド、ボリチニブ又はそれらの組合せから選択される。 20

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた式 (I) の化合物又はその形態及び 1 つ又は複数の追加の抗癌、抗増殖又は化学療法剤は、癌細胞又は腫瘍細胞を破壊するための X 線、ガンマ線及び他の放射線源の使用を含む放射線療法と併用することができる。特定の実施形態において、放射線療法は、放射線が遠隔源から導かれる、体外照射又は遠隔療法として適用する。他の実施形態において、放射線療法は、放射線源が癌細胞、腫瘍細胞及び / 腫瘍に近接して配置されている、体内療法又は近接照射療法として適用する。 30

現在利用できる抗癌、抗増殖又は化学療法剤、それらの投与計画、投与経路及び単独又は併用での推奨される用法は、当技術分野で公知であり、 Physician's Desk Reference などの文献に記載されている。

【 0 1 5 3 】

B m i - 1 により媒介される癌の治療に、有用であることが公知である、又は用いられた若しくは現在用いられているあらゆる抗癌、抗増殖若しくは化学療法剤又は抗癌療法は、本明細書で述べた式 (I) の化合物又はその形態と併用することができる。 B m i - 1 により媒介される癌を防止、治療及び / 又は管理するために用いられた若しくは現在用いられている癌療法 (例えは、予防又は治療剤を用いた) に関する情報については、例えは、 Gilman et al. , Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics , 10th ed. , McGraw-Hill , New York , 2001 ; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy , Berkow , M.D. et al. (eds.) , 17th Ed. , Merck Sharp & Dohme Research Laboratories , Rahway , NJ , 1999 ; Cecil Textbook of Medicine , 20th Ed. , Bennett and Plum (eds.) , W.B. Saunders , Philadelphia , 1996 及び Physician's Desk Reference を参照のこと。 40

50

20

30

40

50

と。

【0154】

医薬組成物

本説明は、薬学的に許容される賦形剤と混合された有効量の式(Ⅰ)の化合物又はその形態を含む、Bm i - 1により媒介される癌を治療するのに用いる医薬組成物も対象とする。

本明細書で述べる一実施形態は、式(Ⅰ)の化合物又はその形態を薬学的に許容される賦形剤と混合する方法により作製される医薬組成物を含む。該医薬組成物は、約pH7、約pH3～約pH11の範囲の生理的に適合性のあるpHを達成するように製剤化することもできる。10

他の実施形態は、薬学的に許容される賦形剤と混合された有効量の式(Ⅰ)の化合物又はその形態を含むBm i - 1により媒介される癌を治療するのに用いる医薬組成物における式(Ⅰ)の化合物又はその形態の使用を含む。

本明細書で用いているように、「組成物」という用語は、指定の量の指定の成分を含む製品、並びに指定の量の指定の成分の配合から直接的又は間接的に得られるあらゆる製品を意味する。

【0155】

他の実施形態において、Bm i - 1により媒介される癌を治療するのに用いる医薬組成物は、本明細書で述べた式(Ⅰ)の1つ若しくは複数の化合物又はその形態及び抗癌、抗増殖、化学療法又は生物化学療法剤などのBm i - 1により媒介される癌の治療に有用な1つ若しくは複数の追加の薬剤の配合製品を含み得る。20

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、本明細書で述べた式(Ⅰ)の化合物又はその形態などの活性な医薬品とともに投与するために処方された薬理学的に不活性な物質を意味する。該用語は、過度の毒性を伴わずに投与することができる任意の医薬品添加物であり得る。薬学的に許容される賦形剤は、投与する個々の組成物、並びに個々の投与方式及び／又は剤形によって一部決定することができる。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例は、担体、溶媒、安定化剤、アジュバント、希釈剤等を含む。したがって、本明細書で述べる医薬組成物の多種多様な適切な製剤が存在する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences参照）。

【0156】

適切な賦形剤は、タンパク質、多糖、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、重合アミノ酸、アミノ酸コポリマー及び不活性ウイルス粒子などの大きく、徐々に代謝される巨大分子を含む担体分子であり得る。他の具体例としての賦形剤は、アスコルビン酸などの抗酸化剤、EDTAなどのキレート化剤、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などの炭水化物、油、水、生理食塩水、グリセロール及びエタノールなどの液体、湿潤又は乳化剤、pH緩衝物質などを含む。リボソームも薬学的に許容される賦形剤の定義の範囲内に含まれる。

【0157】

本明細書で述べる医薬組成物は、意図する投与方法に適するあらゆる形に製剤化することができる。経口投与用の適切な製剤は、固体、液体の溶液、乳濁液及び懸濁液を含むが、肺投与用の適切な吸入可能な製剤は、液体及び粉末を含む。代替製剤は、シロップ剤、クリーム剤、軟膏剤、錠剤及び投与前に生理的に適合性のある溶媒を用いて再構成することができる凍結乾燥固体を含む。40

例えば、経口での使用を目的とする場合、錠剤、トローチ剤、菱形トローチ剤、水性又は油懸濁剤、非水性液剤、分散性散剤又は顆粒剤（微細化粒子又はナノ粒子）、乳剤、硬又は軟カプセル剤、シロップ剤又はエリキシル剤を調製することができる。経口での使用を目的とする組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法により調製することができ、そのような組成物は、味のよい調製物を提供するために、甘味剤、着色剤、着香剤及び保存剤を含む1つ又は複数の物質を含み得る。

【0158】

10

20

30

40

50

錠剤に関連して用いるのに適する薬学的に許容される賦形剤は、例えば、セルロース、炭酸カルシウム又はナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はナトリウムなどの不活性充填剤、クロスカルメロースナトリウム、架橋ポビドン、トウモロコシデンプン又はアルギン酸などの崩壊剤、ポビドン、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴムなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの滑沢剤を含む。錠剤は、被覆されていなくてもよく、又は消化管における崩壊及び吸収を遅らせ、それによってより長期間持続作用を提供するためのマイクロカプセル化を含む公知の技術により被覆してもよい。

【0159】

経口用製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば、セルロース、ラクトース、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、又は有効成分がグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油などの非水性若しくは油媒体と混合されている軟ゼラチンカプセル剤としても存在することができる。10

他の実施形態において、本明細書で述べるBm i - 1により媒介される癌を治療するのに用いる医薬組成物は、懸濁剤の製造に適する少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と混合された本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態を含む懸濁剤として製剤化することができる。他の実施形態において、本明細書で述べる医薬組成物は、1つ又は複数の賦形剤の添加により懸濁剤の調製に適する分散性散剤及び顆粒剤として製剤化することができる。20

【0160】

懸濁剤に関連して使用するのに適する賦形剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントゴム、アラビアゴムなどの懸濁化剤、天然に存在するホスファチド(例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物(例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン)、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールとの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)などの分散又は湿潤剤、並びにカルボマー、ミツロウ、硬質パラフィン又はセチルアルコールなどの粘稠化剤を含む。懸濁剤は、酢酸、メチル及び/又はn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸エステルなどの1つ又は複数の保存剤、1つ又は複数の着色剤、1つ又は複数の着香剤並びにショ糖又はサッカリンなどの1つ又は複数の甘味剤も含み得る。30

【0161】

本明細書で述べる医薬組成物は、水中油型乳剤の形でもあり得る。油相は、オリーブ油若しくはラッカセイ油などの植物油、流動パラフィンなどの鉱油又はこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、アラビアゴム及びトラガントゴムなどの天然ゴム、ダイズレシチンなどの天然に存在するホスファチド、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸と無水ヘキシトールに由来するエステル又は部分エステル、並びにポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物を含む。乳剤は、甘味剤及び着香剤も含み得る。シロップ剤及びエリキシル剤は、グリセロール、ソルビトール又はショ糖などの甘味剤を用いて製剤化することができる。そのような製剤は、粘滑剤、保存剤、着香剤又は着色剤も含み得る。40

さらに、本明細書で述べる医薬組成物は、滅菌注射用水性乳剤又は油性懸濁剤などの滅菌注射用調製剤の形であり得る。そのような乳剤又は懸濁剤は、上で述べた適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知の技術により製剤化することができる。滅菌注射用調製剤は、1, 2-プロパンジオール中溶液などの、非経口で許容される非毒性希釈剤又は溶媒中滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。滅菌注射用調製剤はまた、凍結乾燥粉末としても調製することができる。用いることができる許容されるビヒクル又は溶媒のうちの主なものは、水、リングル液、等張性塩化ナトリウム溶液などである。さらに、滅菌50

固定油を溶媒又は懸濁化媒体として用いることができる。この目的のために合成モノ又はジグリセリドを含むあらゆるブランドの固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に同様に用いることができる。

【0162】

本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態は、例えば、エステル化、グリコシル化、PEG化などにより、それらを送達により適するものにする(例えば、溶解度、生物学的利用能、嗜好性を増大させ、有害反応を減少させる等)化学的又は生化学的部分の置換又は付加により実質的に修飾することができる。

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態は、式(I)のそのような化合物又はその形態の経口生物学的利用能を増大させる製剤での経口投与のために製剤化する。したがって、本明細書で述べる医薬組成物は、有効量の式(I)の化合物又はその形態を、中鎖脂肪酸又はそのプロピレングリコールエステル(例えば、カプリル及びカプリン脂肪酸などの食用脂肪酸のプロピレングリコールエステル)から選択される少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤及びポリオキシ40水素化ヒマシ油などの薬学的に許容される界面活性剤と一緒に含み得る。10

【0163】

他の実施形態において、式(I)の化合物又はその形態の生物学的利用能は、当業者に公知の技術を用いたナノ粒子又はナノ懸濁液の調製を含むが、これらに限定されない粒径最適化技術を用いることによって増大させることができる。そのような調製物に存在する化合物の形態は、非晶質、部分的に非晶質、部分的に結晶質又は結晶質の形態を含む。20

代替実施形態において、医薬組成物は、シクロデキストリンなどの1つ又は複数の水性溶解度向上剤をさらに含み得る。シクロデキストリンの非限定的な例は、-、-及び-シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシル及びマルトリオシル誘導体、並びにヒドロキシプロピル-シクロデキストリン(HPBC)を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約0.1%~約20%、約1%~約15%又は約2.5%~約10%の範囲のHPBCをさらに含む。用いる溶解度向上剤の量は、組成物中の医薬品有効成分の量に依存し得る。

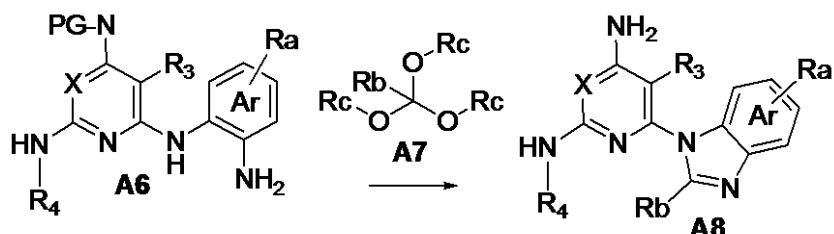
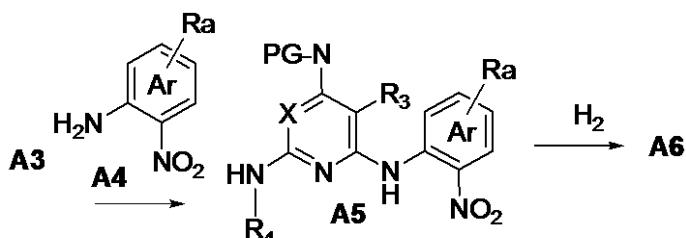
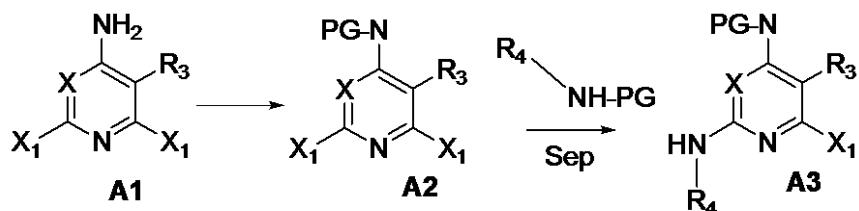
【0164】

一般的合成例

本明細書で開示したように、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態を調製する方法は、一般的に標準的な周知の方法を用いる。出発物質の多くは、市販されているか、又は当業者に公知の技術を用いて続く特定の合成例で調製することができる。化学的に実現可能であり、一般的スキーム及び当業者の知識の範囲内に含まれると考えられる場合、置換基を修飾するための機能的転換も行うことができる。式(I)の化合物又はその形態は、以下のスキームで述べるように調製することができる。30

スキームA ベンゾイミダゾール-アミノ置換ピリミジン化合物

【化8】



【0165】

化合物A2は、アミン置換ピリミジン化合物A1（式中、X₁は、プロモ、クロロ又はヨードから選択されるハロゲン原子を表す）を溶媒（ジクロロメタン及び同類のものなど）中で触媒（4-ジメチルアミノピリジン及び同類のものなど）の存在下で保護基（式中、PGは、ジ-tert-ブチルジカーボネート及び同類のものなどの保護基を表す）と適切な温度で反応させることにより調製する。

化合物A2を溶媒（THF、DMF及び同類のものなど）中で強塩基（KOtBu、NaOtBu、NaO^tAm、NaH、NaHMDS及び同類のものなど）の存在下で様々な置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルアミン若しくはアミド（式中、PGは、アミン上の存在していてもよい一置換保護基を表す）とカップリングさせた後、当業者に公知の技術を用いて脱保護して、化合物A3を得る。

【0166】

或いは、化合物A3は、ホスフィノ配位子：パラジウム源の混合物（パラジウム源は、Pd₂(dbba)₃、PdCl₂（アリル）、PdCl₂（ACN）、[Pd(OAc)₂]₃などから選択され、ホスフィノ配位子は、PCy₃、Q-Phos、XPhosなどから選択される；或いは、パラジウム：配位子錯体をPd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄などから選択することができる）を用いたパラジウム触媒クロスカップリング反応により化合物A2を様々な置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルアミン（保護基が存在しない）と反応させることにより調製することができる。各異性体は、当業者に公知の分離技術を用いて混合物から単離し、その後、当業者に公知の技術を用いて脱保護することもできる。

どちらの経路を用いても、中間生成物は、位置異性体の混合物として得られ、「Sep」という用語は、当業者に公知の分離技術を用いて混合物から持ち越すべき所望の化合物A3異性体を単離することを意味する。

【0167】

10

20

30

40

50

化合物 A 5 は、ホスフィノ配位子：パラジウム源の混合物（パラジウム源は、 Pd_2 (d_{ba})₃、 $PdCl_2$ (アリル)、 $PdCl_2$ (ACN)、 $[Pd(OAc)_2]_3$ などから選択され、ホスフィノ配位子は、 PCy_3 、 $Q-Phos$ 、 $XPhos$ などから選択される；或いは、パラジウム：配位子錯体を $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ などから選択することができる）を用いたパラジウム触媒クロスカップリング反応による化合物 A 3 とニトロ置換アリール又はヘテロアリールアミン化合物 A 4（式中、Ar は、芳香又はヘテロ芳香環を表し、Ra は、1つ、2つ又は3つの任意選択 R₅置換基を表す）とのクロスカップリングにより調製する。

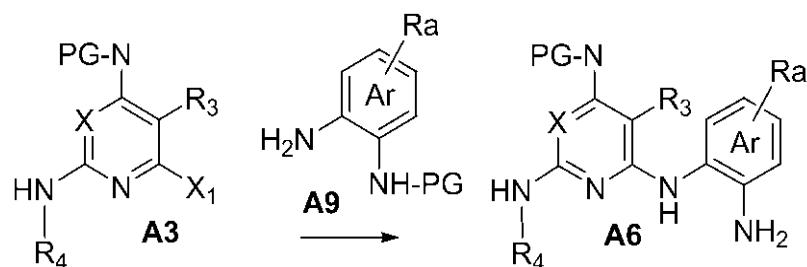
【0168】

化合物 A 6 は、触媒（ニッケル、炭素上白金、炭素上パラジウム及び同類のものなど）の存在下、水素化試薬（水素ガス及び同類のものなど）の存在下で化合物 A 5 を反応させることにより調製する。 10

化合物 A 8 は、酸（HOAc 又は同等のもの）の存在下又は高温での化合物 A 6 とオルトエステル化合物 A 7（式中、R_b は、追加の任意選択 R₅置換基を表し、R_c は、C₁₋₃アルキルを表す）との縮合と続く当業者に公知の技術を用いた脱保護により調製する。

化合物 A 8 は、任意選択 R₅置換基の付加を得るための様々な反応物を用いて化合物 A 6 を環化することによっても調製することができる。例えば、反応物は、追加の任意選択 R₅置換基がさらに置換することができるチオカルボニルである、TCDI であり得る。 20

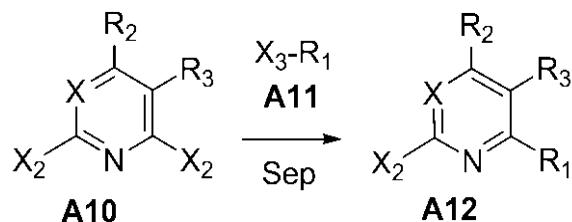
【化9】



或いは、ホスフィノ配位子：パラジウム源の混合物（パラジウム源は、 Pd_2 (d_{ba})₃、 $PdCl_2$ (アリル)、 $PdCl_2$ (ACN)、 $[Pd(OAc)_2]_3$ などから選択され、ホスフィノ配位子は、 PCy_3 、 $Q-Phos$ 、 $XPhos$ などから選択される；或いは、パラジウム：配位子錯体を $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ などから選択することができる）を用いたパラジウム触媒クロスカップリング反応により化合物 A 3 を置換ジアミン化合物 A 9（式中、Ar は、芳香又はヘテロ芳香環を表し、Ra は、1つ、2つ又は3つの任意選択 R₅置換基を表し、PG は、任意選択保護基を表す）と反応させた後、当業者に公知の技術を用いて脱保護して、化合物 A 6 を得る。 30

【0169】

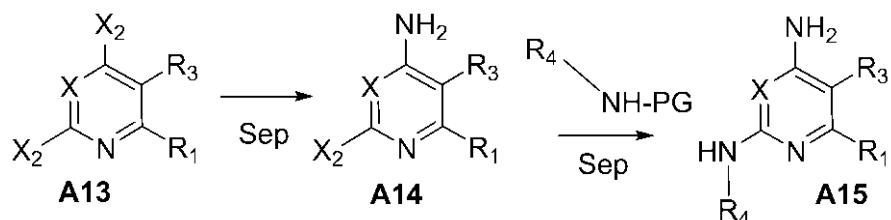
【化10】



化合物 A 12 は、化合物 A 10（式中、X₂ は、プロモ、クロロ又はヨードから選択されるハロゲン原子を表す）を化合物 A 11（式中、R₁ は、置換ヘテロ芳香族若しくはヘテロ環式単環又は二環系であり、X₃ は、R₁ の窒素原子に結合した反応性水素原子を表す）と反応させることにより調製する。 40

【0170】

【化11】



化合物 A 13 を溶媒との混合物中で水性アンモニア源と反応させることにより化合物 A 14 を調製し（溶媒は、CH₃CN、DMSO、それらの混合物及び同類のものから選択される）、次いで、溶媒（THF、DMF、NMP 及び同類のものなど）の存在下で溶媒中強塩基（KOtBu、NaOtBu、NaOtAm、NaH、NaHMDS 及び同類のものなど）の存在下で化合物 A 14 を様々な置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシリルアミン（式中、PGは、アミン上の存在していてもよい一置換保護基を表す）とカップリングさせた後、当業者に公知の技術を用いて脱保護して、化合物 A 15 を得る。
10

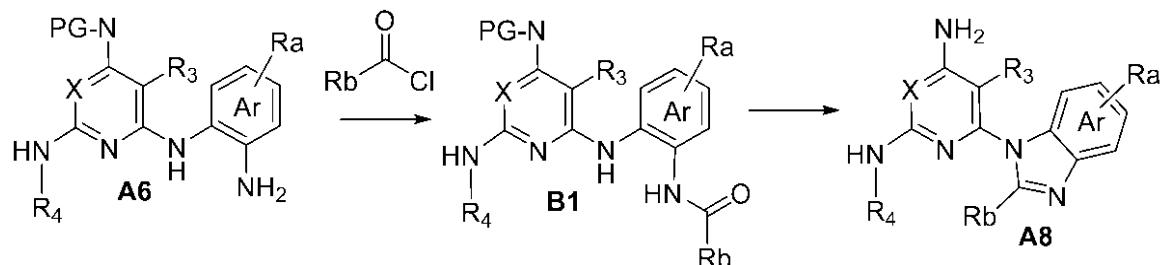
【0171】

述べた反応の中間生成物は、位置異性体の混合物として得られ、「Sep」という用語は、当業者に公知の分離技術を用いて混合物から持ち越すべき所望の異性体を単離することを意味する。

【0172】

スキームB アミノ置換ピリミジン化合物
20

【化12】



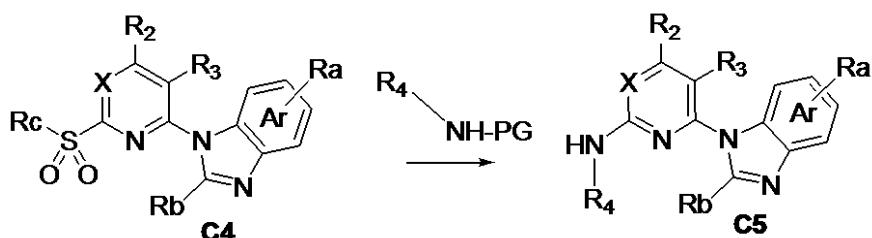
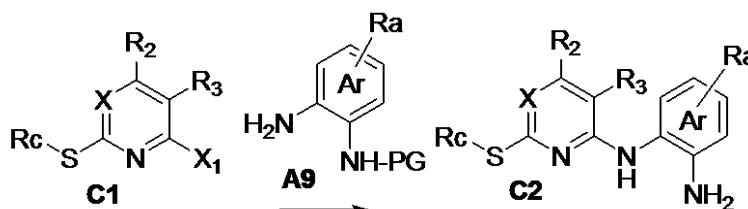
化合物 B 1 は、有機溶媒（アセトニトリル及び同類のものなど）中で還流させながら化合物 A 6 を置換塩化アシル（式中、Rbは、任意選択R₆置換基を表す）とカップリングさせることにより調製する。
30

【0173】

化合物 A 8 は、有機溶媒（DMA 及び同類のものなど）中で B 1 を反応させることにより調製する。反応は、高温で行わせることができる。

スキームC ベンゾイミダゾール-アミノ置換ピリミジン化合物

【化13】



化合物C2は、溶媒(DMF及び同類のものなど)中で塩基(NaH、K₂CO₃及び同類のものなど)の存在下で置換ピリミジン化合物C1(式中、X₁は、プロモ、クロロ又はヨードから選択されるハロゲン原子を表し、Rcは、C₁₋₃アルキルを表す)を置換1,2-ジアミノベンゼン化合物A9(式中、Arは、芳香又はヘテロ芳香環を表し、Raは、1つ、2つ又は3つの任意選択R₅置換基を表し、PGは、任意選択保護基を表す)と適切な温度で反応させた後、当業者に公知の技術を用いて脱保護することにより調製する。

【0174】

化合物C2を酸(HOAc又は同等のもの)の存在下又は高温でオルトエステル化合物A7(式中、Rb及びRcは、上で定義した通りである)と反応させて、置換ベンゾイミダゾール化合物C3を得る。

【0175】

化合物C4は、化合物C3を溶媒(CH₂Cl₂及び同類のものなど)中で酸化剤(mCPBA、MPS、KMnO₄及び同類のものなど)と適切な温度で反応させることにより調製する。

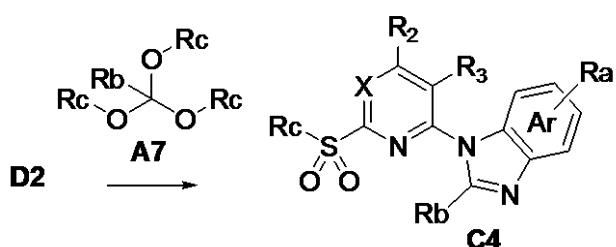
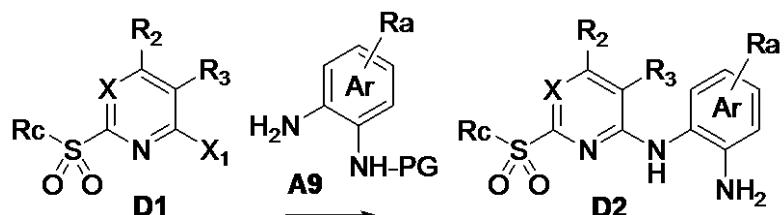
【0176】

化合物C5は、溶媒(THF、DMF、ジオキサン及び同類のものなど又はそれらの混合物)中で強塩基(KOtBu、NaOtBu、NaO^tAm、NaH、NaHMDS及び同類のものなど)の存在下で化合物C4を置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシリルアミン(式中、PGは、アミン上の存在していてもよい一置換保護基を表す)と適切な温度で反応させた後、当業者に公知の技術を用いて脱保護することにより調製する。

【0177】

スキームD ベンゾイミダゾール-アミノ置換ピリミジン中間体

【化14】

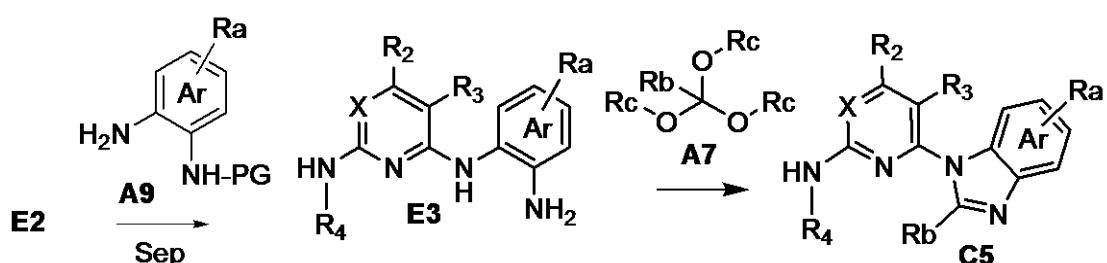
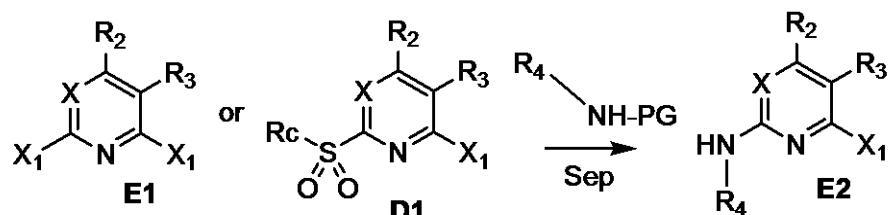


置換ピリミジン化合物 D 1 (式中、 X_1 は、プロモ、クロロ又はヨードから選択されるハロゲン原子を表し、 Rc は、 C_{1-3} アルキルを表す)を溶媒 (DMSO 及び同類のものなど) 中で置換 1, 2 - ダミノベンゼン化合物 A 9 (式中、 Ar は、芳香又はヘテロ芳香環を表し、 Ra は、1つ、2つ又は3つの任意選択 R_5 置換基を表し、 P_G は、任意選択保護基を表す) と適切な温度で反応させて、化合物 D 2 を得た後、当業者に公知の技術を用いて脱保護し、酸 (H_2OAc 又は同等のもの) の存在下又は高温でオルトエステル化合物 A 7 と縮合させて、化合物 C 4 を得る。

【0178】

スキーム E ベンゾイミダゾール - アミノ置換ピリミジン化合物

【化15】



【0179】

化合物 E 2 は、溶媒 (THF、DMF 及び同類のものなど) 中で塩基 ($KOtBu$ 、 $NaOtBu$ 、 $NaOtAm$ 、 NaH 、 $NaHMDS$ 及び同類のものなど) の存在下で置換ピリミジン化合物 E 1 (式中、 X_1 は、プロモ、クロロ又はヨードから選択されるハロゲン原子を表す) 又は化合物 D 1 (式中、 Rc は、 C_{1-3} アルキルを表す) を置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルアミン (式中、 P_G は、アミン上の存在していてもよい一置換保護基を表す) と適切な温度で反応させた後、当業者に公知の技術を用いて脱保護することにより調製する。

【0180】

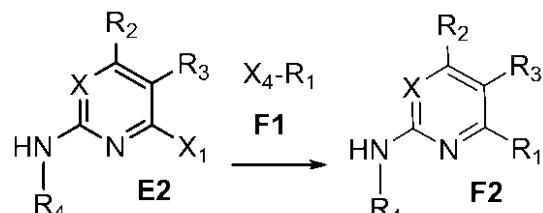
化合物E3は、化合物E2を溶媒(H O A c、 E t O H 及び同類のものなど)中で置換ジアミノベンゼン化合物A9と適切な温度で反応させた後、当業者に公知の技術を用いて脱保護することにより調製する。

【0181】

化合物C5は、化合物E3を酸(H O A c 又は同等のもの)の存在下又は高温でオルトエステル化合物A7と反応させることにより調製する。

スキームF 置換ピリミジン化合物

【化16】

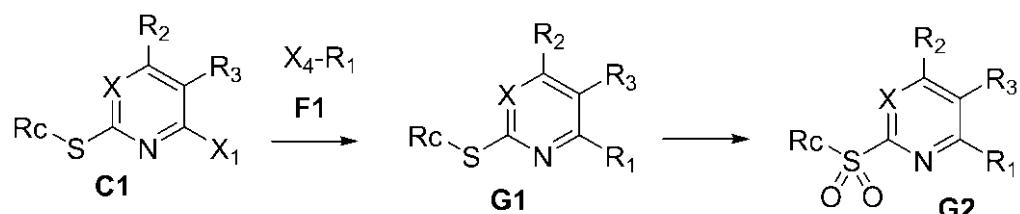


化合物F2は、ホスフィノ配位子：パラジウム源の混合物(パラジウム源は、Pd₂(d b a)₃、PdCl₂(アリル)、PdCl₂(ACN)、[Pd(OAc)₂]₃などから選択され、ホスフィノ配位子は、PCy₃、Q-Phos、XPhosなどから選択される；或いは、パラジウム：配位子錯体をPd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄などから選択することができる)の存在下で化合物E2を化合物F1(式中、R₁は、置換ヘテロ芳香族若しくはヘテロ環式单環又は二環系であり、X₄は、R₁の炭素原子に結合したボロン酸、ボロン酸エステル、トリアルキルスズ、塩化亜鉛及び同類のものなどの脱離基を表す)と反応させることにより調製する。

【0182】

スキームG ベンゾイミダゾール-アミノ置換ピリミジン中間体

【化17】



化合物G1は、ホスフィノ配位子：パラジウム源の混合物(パラジウム源は、Pd₂(d b a)₃、PdCl₂(アリル)、PdCl₂(ACN)、[Pd(OAc)₂]₃などから選択され、ホスフィノ配位子は、PCy₃、Q-Phos、XPhosなどから選択される；或いは、パラジウム：配位子錯体をPd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄などから選択することができる)の存在下で化合物C1(式中、X₁は、プロモ、クロロ又はヨードから選択されるハロゲン原子を表し、Rcは、C₁₋₃アルキルを表す)を化合物F1(式中、R₁は、置換ヘテロ芳香族若しくはヘテロ環式单環又は二環系であり、X₄は、R₁の炭素原子に結合したボロン酸、ボロン酸エステル、トリアルキルスズ、塩化亜鉛及び同類のものなどの反応性基を表す)と反応させることにより調製する。

【0183】

R₂及びR₃の1つ又は両方がハロゲンであってもよい場合、中間生成物は、位置異性体の混合物として得られ、「S e p」という用語は、当業者に公知の分離技術を用いて混合物から持ち越すべき所望の化合物G1異性体を単離することを意味する。

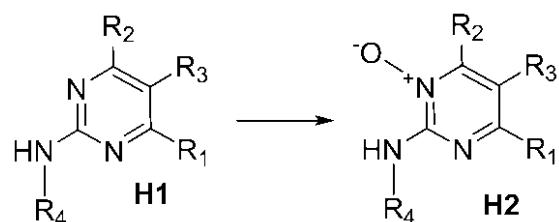
化合物G2は、化合物G1を溶媒(C₂H₅Cl₂及び同類のものなど)中で酸化剤(mCPBA、MPS、KMnO₄及び同類のものなど)と反応させることにより調製する。化合物G2をスキームEの手順を用いて持ち越して、式(I)の化合物を代表する化合物を得ることができる。

【0184】

50

スキーム H 酸化物置換ピリミジン化合物

【化 18】



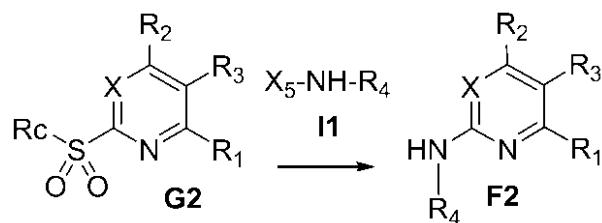
化合物 H 1 を酸化剤 (m C P B A、 M P S 及び同類のものなど) と反応させることにより、式 (I V) の化合物を代表する、化合物 H 2 を調製する。

10

【0185】

スキーム I 置換ピリミジン化合物及び中間体

【化 19】

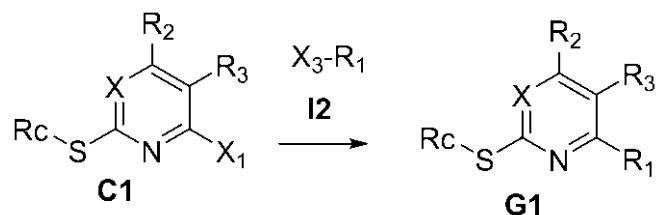


化合物 F 2 は、溶媒 (T H F、 D M F 及び同類のものなど) 中で強塩基 (K O t B u、 N a O t B u、 N a O t A m、 N a H、 N a H M D S 及び同類のものなど) の存在下で置換化合物 G 2 を化合物 I 1 (式中、 R 4 は、様々な置換アリール、 ヘテロアリール又はヘテロシクリル環系を表し、 X 5 は、置換カルボニル脱離基を表し、 カルボニルは、 水素又は C 1~3 アルキル置換基により置換されている) と反応させることにより調製する。

20

【0186】

【化 20】

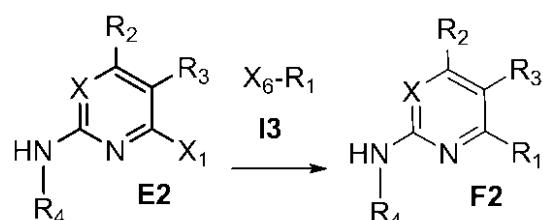


30

化合物 C 1 を強塩基 (K O t B u、 N a O t B u、 N a O t A m、 N a H、 N a H M D S 及び同類のものなど) の存在下で化合物 I 2 (酸性プロトン基を有する R 1 置換基など、 式中、 X 3 は、 R 1 の窒素原子に結合した反応性水素原子を表す) と反応させて、 化合物 G 1 を得る。

【0187】

【化 21】



40

化合物 F 2 は、代替方法として、有機溶媒中 (D M A 及び同類のものなど) でホスフィノ配位子 : パラジウム源の混合物 (パラジウム源は、 P d 2 (d b a) 3、 P d C l 2 (アリル)、 P d C l 2 (A C N)、 [P d (O A c) 2] 3 などから選択され、 ホスフィノ配位子は、 P C y 3、 Q - P h o s、 X P h o s などから選択される ; 或いは、 パラジウム : 配位子錯体を P d (d p p f) C l 2、 P d (P P h 3) 4 などから選択することができる) 及び塩基 (酢酸セシウム及び同類のものなど) を用いてパラジウム触媒クロスカップ

50

リング反応により化合物 E 2 (式中、 X_1 は、プロモ、クロロ又はヨードから選択されるハロゲン原子を表す)を化合物 I 3 (式中、 R_1 は、置換ヘテロ芳香族若しくはヘテロ環式単環又は二環系であり、 X_6 は、 R_1 の炭素原子に結合した反応性水素原子を表す)と反応させることにより調製する。反応は、高温で行わせる。

【0188】

特定の合成例

本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態の範囲を理解する助けとするために、以下の特定の例を含める。本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態に関する実験は、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態の範囲を明確に制限するとは当然解釈すべきではなく、当業者の理解の範囲内にあると思われる、現在公知である又は後に発生する、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態のそのような変形形態は、本明細書で述べた又は本明細書で後に請求する範囲内に入ると考えられる。10

実施例における以外は、それに反すると示されない限り、明細書及び特許請求の範囲で用いられている成分の量、反応条件、実験データなどを表すすべての数は、「約」という用語により修飾されていると理解すべきである。したがって、すべてのそのような数は、反応によって得ようとする所望の特性によって又は変わりやすい実験条件の結果として変化し得る近似値である。したがって、実験の再現性の予想される範囲内で、得られるデータに関連する「約」という用語は、平均値からの標準偏差により変化し得る得られるデータの範囲を意味する。その上、得られる実験結果については、得られるデータは、有効数字を失うことなく、データを一貫して示すために切り上げ又は切り捨てすることができる。最低限でも、また特許請求の範囲との同等性の原則の適用を制限する試みとしてではなく、各数値パラメーターは、有効数字の数及び通常の丸めの手法に照らして解釈すべきである。20

本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態の特徴づけを示す数値範囲及びパラメーターは、近似値であるが、実施例で示す数値は、できる限り正確に報告する。しかし、あらゆる数値は、それらのそれぞれの試験測定で見いだされる標準偏差に必然的に起因する特定の誤差を本質的に含む。

【0189】

本明細書に記載した式(I)の化合物又はその形態は、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態の範囲をより十分に例示するために提示する以下の非限定的な実施例に関連してより詳細に述べるが、その範囲を限定するものと解釈すべきではない。実施例は、本明細書で述べた式(I)の化合物又はその形態の調製並びに in vitro 及び / 又は in vivo での式(I)のこれらの化合物又はそれらの形態の試験を例示する。当業者は、これらの実施例で述べる合成技術が化学技術分野における通常の技術を有する者の実務の範囲内にあり、したがって、その実務の好ましい態様を構成する技術であることを理解する。しかし、当技術分野における技術を有する者は、本開示に照らして、本明細書で述べる精神及び範囲から逸脱せずに同様又は類似の結果を得ながら本明細書で開示する特定の方法について多くの変更を行うことができることを十分に理解すべきであることは、十分に理解すべきである。30

【0190】

試薬及び溶媒は、言及した場合を除いて、(様々な供給業者から) 購入したままのものを用いた。該当する場合、「セライト」という用語は、以下の実施例で示すように、商品名 C E L I T E (登録商標) (珪藻土の商標) を示すために用いる。該当する場合、クロマトグラフ分離は、例えば、ISCO CombiFlash (登録商標) Rf システムを用いることによるなどの一般的に利用できる技術及び装置を用いて実施した。該当する場合、NMRスペクトルは、例えば、標準としての DMSO - d₆ 又は残留溶媒などの重水素化溶媒を用いた例えば、Bruker Avance III⁵⁰⁰ 分光計を用いることによるなどの一般的に利用できる技術及び装置を用いて得た。該当する場合、融点は、例えば、SRS OptiMelt (登録商標) MPA100 を用いることによるなどの一般的に利用できる技術及び装置を用いて測定した(補正 / 校正なしに得られる値)。該4050

当する場合、TLC分析は、例えば、UV及びI₂染色を用いて視覚化した、Aldrich
254 nmガラス裏打ちプレート(60、250 μm)を用いることによるなどの一般的に利用できる技術及び装置を用いて実施した。該当する場合、ESI質量スペクトルは、例えば、特に示さない限り、[M + H]⁺又は[M - H]⁻として示した値で、ACQUITY UPLC(登録商標)システムを用いることによるなどの一般的に利用できる技術及び装置を用いて得た。該当する場合、生成物の構造は、2D NOESY(Nuclear Overhauser Spectroscopy)実験によって得た。

【0191】

以下の略語は、本明細書で用いた用語が当業者に明白であることを保証するために示す。

10

【表3】

略語	意味
AcOH又はHOAc	酢酸
ACN又はMeCN	アセトニトリル
AlMe ₃	トリメチルアルミニウム
APC	塩化アリルパラジウム(II)二量体
Boc	tert-ブトキシカルボニル
CsOAc	酢酸セシウム
DCM又はCH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
DME	ジメチルエーテル
DMF	ジメチルホルムアミド
DMA	ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
h, hr, min, s	時間(h又はhr)、分(min)、秒(s)
iPrMgCl*LiCl	イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体
iPrOAc	酢酸イソプロピル
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム
KOtBu又はt-BuOK	カリウムtert-ブトキシド
LC/MS, LCMS又はLC-M	液体クロマトグラフ質量分析
S	
MeOH	メタノール
MeNH ₂ x HCl	メタンアミン塩酸塩
MS	質量分析
m.p.	融点(セ氏度で示す)
MPS	ペルオキシー硫酸カリウム又はオキソン(OXONE(登録商標))
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム

20

30

40

NaHMDS	ヘキサメチルジシラザンナトリウム	
NaIO ₄	過ヨウ素酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaOtAm	ナトリウムtert-ペントキシド	
NaOMe	ナトリウムメトキシド	
NaOEt	ナトリウムエトキシド	
NaOtBu	ナトリウムtert-ブトキシド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	10
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
NMP	N-メチルピロリドン	
NMR	核磁気共鳴	
PCl ₅	過塩化リン又は五塩化リン	
PCy ₃	トリシクロヘキシルホスフィン	
[Pd]	パラジウム	
Pd/C°	炭素上パラジウム	
Pd ₂ (dba) ₃ 又はPd ₂ dba ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	20
PdCl ₂ (ACN)	ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)	
PdCl ₂ (アリル)	クロロアリルパラジウム(II)ダイマー	
[Pd(OAc) ₂] ₃	酢酸パラジウム(II)	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム	
POCl ₃	オキシ塩化リン	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
psi	1平方インチ当たりのポンド圧力	
Pt/C	炭素上白金	
PTSA	p-トルエンスルホン酸	
Q-Phos又はQPhos	1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン	30
RT	室温	
TBSO又はOTBS	tert-ブチルジメチルシリルオキシ	
TCDI	1,1'-チオカルボニルジイミダゾール	
t-Bu	tert-ブチル	
TEA, NEt ₃ , Et ₃ N	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TsOH X H ₂ O	p-トルエンスルホン酸一水和物	40
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
Xphos又はXPhos	2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トライソプロピルビフェニル	

【 0 1 9 2 】

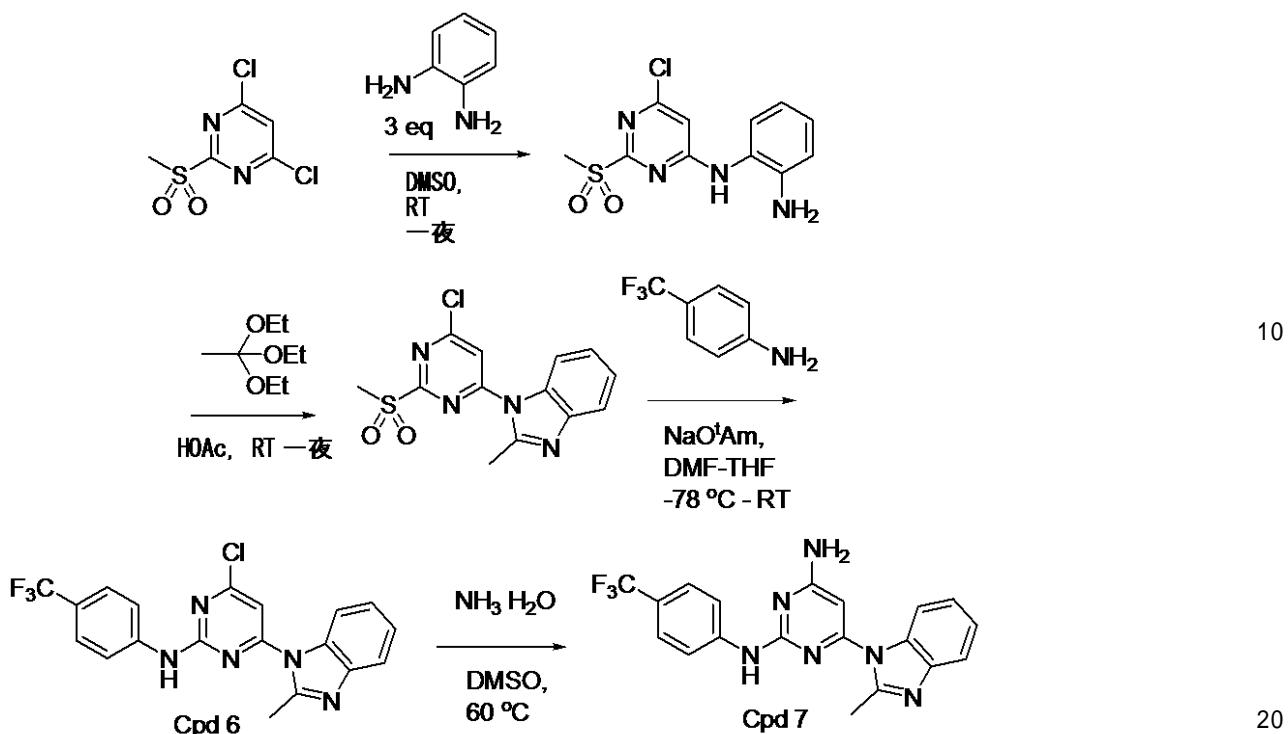
(例 1)

4 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 - アミン (C p d 6)

6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 7)

50

【化22】



【0193】

ステップ1 DMSO (200 mL) に溶解した 2 - メチルスルホニル - 4 , 6 - ジクロロピリミジン (18 g、75 mmol) の混合物に 1 , 2 - ジアミノベンゼン (24.75 g、225 mmol、3当量) を加えた。LC - MS で出発物質の消費が示されるまで、反応物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を氷水に注加し、EtOAc で抽出した。エステル層を水で複数回、次いでブラインで洗浄し、残留物を乾燥して、残存量の 1 , 2 - ジアミノベンゼン出発物質 (23.1 g) を含む褐色粉末を得た。

【0194】

ステップ2 褐色粉末 (11.5 g、37.5 mmol) を HOAc (50 mL) に溶解し、次いでオルト酢酸トリエチル (8 mL、50 mmol) をゆっくりと加えた。LC - MS により示されたように、反応が完了するまで混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をろ過し、固体を 50% EtOAc / ヘキサンで、次いで 100% ヘキサンで洗浄して、純生成物を灰色がかった白色粉末 (11.23 g、ステップ2について 93%) として得た。

【0195】

ステップ3 DMF (30 mL) 中灰色がかった白色粉末 (6.44 g、20 mmol) の溶液を -78° に冷却し、4 - トリフルオロメチルアニリン (2.5 mL、20 mmol) を、続いて NaOtAm 溶液 (THF 中 1.4 N、30 mL) を加えた。反応混合物を室温まで徐々に加温し、次いで水によりクエンチし、EtOAc で抽出した。エステル層を水で 3 回、次いでブラインで洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。生成物を少量の EtOAc で洗浄して、化合物 6 を灰色がかった白色結晶 (6.68 g、83%) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (3H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (3H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 - 7.29 (2H, m), 7.00 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS m/z 404.3 [M+H]⁺.

【0196】

ステップ4 圧力管中で、化合物 6 (3 g、7.4 mmol) を DMSO (30 mL) に溶解し、NH₃ · H₂O (10 mL) をゆっくりと加えた。管に蓋を取り付け、LC - MS により反応の完結が示されるまで、50° に 1 日間加熱した。反応混合物を氷 / 水に注加し、次いで、EtOAc で抽出した。エステル層を水で、次いでブラインで洗浄し、濃縮して、化合物 7 (2.85 g、100%) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz,

10

20

30

40

50

アセトン-d₆) 8.90 (1H, br s), 8.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, m), 6.67 (2H, br s), 6.35 (1H, s), 2.70 (3H, s) ; MS m/z 386.3 [M+H]⁺.

【0197】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例1の手順に従って調製することができる。

【表4】

化合物	名称及びデータ
8	4-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 – 7.75 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.36 – 7.31 (3H, m), 7.06 (1H, s), 2.79 (3H, s); MS m/z 422.3 [M+H] ⁺
13	N ² -[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.16 (1H, br s), 8.27 (1H, dd, J = 14.4, 1.2 Hz), 7.65 – 7.61 (3H, m), 7.56 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.26 – 7.23 (2H, m), 6.83 (2H, br s), 6.40 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS m/z 403.3 [M+H] ⁺
14	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.76 (1H, br s), 8.15 (1H, dd, J = 13.9, 2.4 Hz), 7.63 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.26 – 7.21 (4H, m), 6.68 (2H, br s), 6.90 (1H, t, J = 74 Hz), 6.33 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS m/z 401.3 [M+H] ⁺
15	2-[[6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ]ピリミジン-4-イル]アミノエタノール ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.93 (1H, br s), 8.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (4H, m), 7.22 (2H, m), 6.38 (1H, s), 3.82 (2H, m), 3.69 (2H, br), 2.70 (3H, s); MS m/z 429.4 [M+H] ⁺
16	2-[[2-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.16 (1H, br), 8.18 (1H, br), 7.69 – 7.57 (4H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (1H, br), 6.42 (1H, s), 3.83 (2H, m), 3.69 (2H, br), 2.70 (3H, s); MS m/z 447.4 [M+H] ⁺
17	2-[[2-[[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]アミノ]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.83 (1H, br), 8.08 (1H, br d, J = 12.9 Hz), 7.61 (2H, m), 7.55 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.23 (3H, m), 6.90 (1H, t, J = 74 Hz), 6.35 (1H, s), 3.82 (2H, m), 3.67 (2H, br), 2.69 (3H, s); MS m/z 445.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

18	4-クロロ-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.73 (1H, br s), 8.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.5, 5.7 Hz), 7.34 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS m/z 440.3 [M+H] ⁺	
19	4-クロロ-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.92 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J = 14 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.71 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.39 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS m/z 458.3 [M+H] ⁺	10
20	6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 421.0 [M+H] ⁺	
21	2-[6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル]アミノエタノール ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.98 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.8, 7.5 Hz), 3.82 (2H, m), 3.69 (2H, br m), 2.70 (3H, s); MS m/z 465.4 [M+H] ⁺	
22	N ⁴ -ヒドロキシ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8.48 (1H, br.s.) 8.22 (1H, s) 7.93 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.64 – 7.73 (2H, m) 7.60 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.26 – 7.34 (2H, m) 6.56 (1H, s) 2.74 (3H, s); MS m/z 401.1 [M+H] ⁺	20
23	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (1H, s) 8.01 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.63 – 7.70 (1H, m) 7.53 – 7.60 (3H, m) 7.22 – 7.30 (2H, m) 7.17 (2H, br.s.) 6.19 (1H, s) 3.07 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.32 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 399.2 [M+H] ⁺	
24	6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.14 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 7.63 – 7.56 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 6.82 (2H, br s), 6.39 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS m/z 438.4 [M+H] ⁺	30
28	[3-(6-アミノ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メタノール ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.95 (s, 2H) 5.89 (s, 1H) 6.96 (td, J=6.90, 0.90 Hz, 1H) 7.40 – 7.47 (m, 1H) 7.55 – 7.66 (m, 6H) 10.06 (d, J=6.94 Hz, 1H); MS m/z 401.1 [M+H] ⁺	

10

20

30

40

29	[3-(6-アミノ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]メタノール ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.14 (s, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 7.52 – 7.60 (m, 2 H) 7.61 – 7.68 (m, 3 H) 7.74 (br.s., 1 H) 7.77 – 7.85 (m, 1 H) 10.34 (d, J=2.8 Hz, 1 H); MS m/z 419.1 [M+H] ⁺	
30	4-クロロ-N-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.57 (1H, br s), 7.96 (1H, dd, J = 13.1, 2.6 Hz), 7.78 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.30 (2H, m), 7.28 (1H, s), 6.96 (1H, t, J = 73.6 Hz), 2.77 (3H, s); MS m/z 420.3 [M+H] ⁺	10
31	6-(6-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.75 (s, 3 H) 6.17 – 6.27 (m, 1 H) 7.10 – 7.28 (m, 2 H) 7.53 – 7.63 (m, 2 H) 7.94 – 8.04 (m, 2 H) 8.16 – 8.24 (m, 1 H) 8.38 – 8.50 (m, 1 H) 9.75 (br.s, 1 H); MS m/z 420.1 [M+H] ⁺	
32	6-(6-クロロ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.28 – 1.38 (m, 3 H) 3.06 – 3.15 (m, 2 H) 6.18 – 6.23 (m, 1 H) 7.13 – 7.29 (m, 2 H) 7.52 – 7.62 (m, 2 H) 7.94 – 8.02 (m, 2 H) 8.11 – 8.18 (m, 1 H) 8.41 – 8.48 (m, 1 H) 9.72 – 9.78 (m, 1 H); MS m/z 434.1 [M+H] ⁺	20
36	4-クロロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.89 (1H, br s), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, dd, d J = 8.7, 2.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.30 (2H, m), 2.78 (3H, s); MS m/z 405.3 [M+H] ⁺	
37	6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 – 7.24 (3H, m), 6.16 (1H, s), 5.13 (2H, br s), 2.75 (3H, s); MS m/z 386.3 [M+H] ⁺	30
38	4-クロロ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.92 (1H, br s), 9.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.11 (1H, m), 2.79 (3H, s); MS m/z 423.3 [M+H] ⁺	

39	6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.10 (1H, br s), 8.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.04 (1H, td, J = 9.4, 2.5 Hz), 6.79 (2H, br s), 6.39 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS m/z 404.3 [M+H] ⁺	
40	6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.14 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.05 (1H, ddd, J = 9.7, 8.8, 2.5 Hz), 2.69 (3H, s); MS m/z 404.3 [M+H] ⁺	10
43	6-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.08 (1H, br s), 8.59 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.05 (1H, td, J = 9.3, 2.5 Hz), 6.80 (1H, br s), 6.38 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz); MS m/z 418.4 [M+H] ⁺	
44	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.09 (1h, br, s), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 5, Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.05 (1H, m), 6.80 (2H, br s), 6.38 (1H, s), 3.09 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 418.4 [M+H] ⁺	20
61	6-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.96 (1H, br s), 8.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, m), 7.57-7.55 (3H, m), 7.20 (2H, m), 6.72 (2H, br), 6.45 (1H, s), 2.50 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.07 (2H, m); MS m/z 411.4 [M+H] ⁺	30
64	6-(2-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.95 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.9, 7.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 6.71 (2h, br), 6.47 (1h, s), 2.46 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.12 (2H, m); MS m/z 447.4 [M+H] ⁺	

65	6-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.90 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.8, 7.5 Hz), 6.70 (2H, br), 6.33 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 435.4 [M+H] ⁺
66	6-(2-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.61 (1H, br s), 7.91 (2H, d, J = 9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9 Hz), 6.88 (1H, t, J = 75.2 Hz), 6.58 (2H, br), 6.39 (1H, s), 2.46 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.12 (2H, m); MS m/z 445.4 [M+H] ⁺
76	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.59 (1H, br s), 7.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.59 (2H, br), 6.26 (1H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 433.4 [M+H] ⁺
77	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.59 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.56 (2H, br), 6.27 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS m/z 419.3 [M+H] ⁺
83	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.64 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.62 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.9 Hz), 6.61 (2H, br), 6.28 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 383.3 [M+H] ⁺
84	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.53 (1H, br s), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.55 (2H, br), 6.26 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 397.4 [M+H] ⁺

10

20

30

85	6-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.58 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 9 Hz), 7.63 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 9 Hz), 6.89 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.57 (2H, br), 6.36 (1H, s), 2.49 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m); MS m/z 409.3 [M+H] ⁺	
95	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.06 (1H, br s), 8.61 (8.7, 2.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.24 (2H, m), 6.77 (2H, br), 6.38 (1H, s), 2.81 (3H, s); MS m/z 400.4 [M+H] ⁺	10
100	6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.94 (1H, br s), 8.35 (1H, dd, J = 2.7, 1.7 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (2H, br), 6.39 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS m/z 404.3 [M+H] ⁺	
101	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.64 (1H, br s), 8.34 (1H, dd, J = 2.7, 1.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.62 (2H, br), 6.32 (1H, s), 2.76 (3H, s); MS m/z 402.3 [M+H] ⁺	20
102	6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.88 (1H, br s), 8.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.05 (1H, m), 6.66 (2H, br), 6.34 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS m/z 403.3 [M+H] ⁺	
108	6-(6-フルオロ-2-メチル-4-オキシド-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 10.13 (1H, br s), 8.36 (1H, dd, J = 2.7, 1.8 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, br), 6.83 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS m/z 420.3 [M+H] ⁺	30
123	6-[2-(メチルスルフアニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 2.73 (s, 3 H) 6.41 (s, 1 H) 6.66 (br.s., 2 H) 7.16 – 7.29 (m, 2 H) 7.55 – 7.63 (m, 3 H) 7.66 – 7.72 (m, 1 H) 8.15 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.85 (s, 1 H); MS m/z 417.3 [M+H] ⁺	

127	N^2 -(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 331 [M+H] ⁺	
129	N^2 -(4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.66-7.59 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.97 (2H, br), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.10 (1H, s), 3.74 (3H, s), 2.69 (3H, s); m.p.149-150° C; MS m/z 347.1 [M+H] ⁺	
130	N^2 -(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (1H, s), 7.67-7.56 (3H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.03 (2H, br), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.11 (1H, s), 5.98 (2H, s), 2.69 (3H, s); m.p.118-119° C; MS m/z 361.1 [M+H] ⁺	10
131	N^2 -(4-プロモフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.66 (1H, br s), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz), 7.62 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, m), 6.61 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 397.2 [M+H] ⁺	
132	6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(4-ニトロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.20 (1H, br s), 8.17 (4H, m), 7.63 (2H, m), 7.25 (2H, m), 6.74 (2H, br), 6.41 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS m/z 362.3 [M+H] ⁺	20
144	N^2 -[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.12 (1H, br s), 7.62 -7.58 (4H, m), 7.23 - 7.19 (2H, m), 6.71 (2H, br d, J = 8.4 Hz), 6.31 (2H, br), 6.17 (1H, s), 2.91 (6H, s), 2.68 (3H, s); MS m/z 360.4 [M+H] ⁺	
145	4-[4-アミノ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノベンゾニトリル ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.04 (1H, br s), 8.11 (2H, d, J = 8.9 hz), 7.65 - 7.61 (4H, m), 7.24 (2H, m), 6.74 (2H, br), 6.37 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 342.3 [M+H] ⁺	30
146	6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.71 (1H, br s), 7.97 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (2H, m), 7.25-7.21 (4H, m), 6.61 (2H, br), 6.30 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 401.3 [M+H] ⁺	

147	N^2 -(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.74 (1H, br s), 8.19 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9, 2.3 Hz), 7.23 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.67 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS m/z 397.3 [M+H] ⁺	
148	N^2 -(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.30 (1H, s), 7.87 (1H, br d, J = 14.2 Hz), 7.67-7.60 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 8.9, 2.5, 1.2 Hz), 7.31-7.25 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 18.8 Hz), 7.08 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.70 (3H, s); m.p.186-187° C; MS m/z 365.2 [M+H] ⁺	10
149	N^2 -(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66-7.61 (3H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (2H, br), 6.15 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.70 (3H, s); m.p.113-114° C; MS m/z 379.2 [M+H] ⁺	
150	N^2 -(4-クロロフェニル)-6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.12 (2H, br s), 6.16 (1H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p.172-173° C; MS m/z 365.2 [M+H] ⁺	20
151	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1H, s), 7.70-7.66 (3H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.99 (2H, br s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.09 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p.144-145° C; MS m/z 361.2 [M+H] ⁺	
152	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(2-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (1H, s), 7.67-7.63 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.06 (1H, td, J = 7.5, 1.0 Hz), 6.92 (2H, br s), 6.07 (1H, s), 3.00 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p.119-120° C; MS m/z 344.9 [M+H] ⁺	30
153	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (1H, s), 7.71-7.67 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, br s), 6.11 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p.159-160° C; MS m/z 345.2 [M+H] ⁺	40

154	$N^2-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イル})-6-(2\text{-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル})$ ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (1H, s), 7.70–7.67 (1H, m), 7.60–7.56 (2H, m), 7.30–7.26 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.05 (2H, br s), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.10 (1H, s), 5.98 (2H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p.119–121° C; MS m/z 375.2 [M+H] ⁺	
155	$6-(2\text{-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル})-N^2-(3\text{-フルオロ-4-メトキシフェニル})$ ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.30 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 14.0 Hz), 7.71–7.67 (1H, m), 7.60–7.56 (1H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.0, 2.5, 1.5 Hz), 7.31–7.27 (2H, m), 7.09 (2H, br s), 7.08 (1H, t, J = 9.5 Hz), 6.12 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p.104–106° C; MS m/z 379.2 [M+H] ⁺	10
156	$N^2-(3\text{-クロロ-4-メトキシフェニル})-6-(2\text{-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル})$ ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.72–7.68 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.61–7.57 (1H, m), 7.32–7.27 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, br s), 6.13 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p.100–103° C; MS m/z 395.2 [M+H] ⁺	
157	$N^2-(6\text{-メトキシピリジン-3-イル})-6-(2\text{-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル})$ ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (1H, s), 8.60 (1H, br s), 8.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.68–7.61 (2H, m), 7.32–7.28 (2H, m), 7.07 (2H, br s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.13 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.68 (3H, s); m.p.104–106° C; MS m/z 348.2 [M+H] ⁺	20
177	$N^2-(4\text{-クロロフェニル})-6-(2\text{-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル})$ ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.67 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9 Hz), 7.62 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, m), 6.62 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 351.3 [M+H] ⁺	
179	$N^2-(4\text{-クロロ-3-フルオロフェニル})-6-(2\text{-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル})$ ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.85 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 12.7, 2.5 Hz), 7.64 –7.60 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.23 (2H, m), 6.72 (2H, br), 6.33 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 369.3 [M+H] ⁺	30
180	$6-(5,6\text{-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル})-N^2-(4\text{-メトキシフェニル})$ ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 2.67 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.45 (br.s., 2 H) 6.82 – 6.89 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=10.72, 7.57 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J= 11.03, 7.25 Hz, 1 H) 7.67 – 7.73 (m, 2 H) 8.29 (br.s., 1 H); MS m/z 383.3 [M+H] ⁺	40

181	<p>6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 2.27 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 6.49 (br.s., 2 H) 7.08 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=10.72, 7.57 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=11.03, 7.25 Hz, 1 H) 7.68 – 7.73 (m, 2 H) 8.38 (br.s., 1 H); MS m/z 366.9 [M+H]⁺</p>
182	<p>N²-(4-クロロフェニル)-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 2.68 (s, 3 H) 6.28 (s, 1 H) 6.60 (br.s., 2 H) 7.25 – 7.30 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=10.88, 7.41 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=10.72, 7.25 Hz, 1 H) 7.86 – 7.93 (m, 2 H) 8.65 (br.s., 1 H); MS m/z 387.2 [M+H]⁺</p>
183	<p>N²-(4-メチルフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (1H, br s), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, br s), 6.09 (1H, s), 3.37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p.111–112° C; MS m/z 359.1 [M+H]⁺</p>
184	<p>N²-(4-クロロフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p.111–112° C; MS m/z 379.1 [M+H]⁺</p>
185	<p>N²-(4-メトキシフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.40 (2H, s), 6.94 (2H, br s), 6.86 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.07 (1H, s), 3.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.33 (3H, s); m.p.113–114° C; MS m/z 375.4 [M+H]⁺</p>
186	<p>N²-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.4, 1.3 Hz), 7.41 (2H, s), 7.08 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.04 (2H, br s), 6.11 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s); m.p.120–121° C; MS m/z 393.4 [M+H]⁺</p>
187	<p>N²-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p.129–131° C; MS m/z 409.3 [M+H]⁺</p>

10

20

30

40

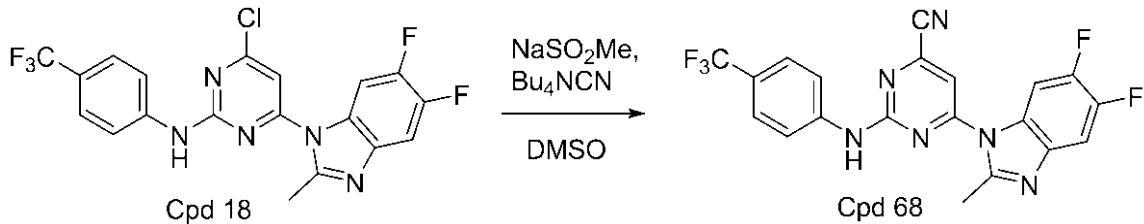
188	N^2 -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2,5,6-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.413 (1H, s), 7.412 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 74.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (2H, br s), 6.13 (1H, s), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p.89–91° C; MS m/z 411.1 [M+H] ⁺
191	N^2 -(4-クロロフェニル)-6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.63 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.63 (8.9, 4.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.26 (2H, 9 Hz), 7.03 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.60 (2H, br), 6.28 (1H, s), 5.61 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 369.3 [M+H] ⁺
192	N^2 -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.81 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 12.7, 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.8, 4.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.38 – 7.31 (2H, m), 7.04 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.71 (2H, br), 6.32 (1H, s), 5.62 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 387.3 [M+H] ⁺
193	N^2 -(3-クロロフェニル)-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 387.1 [M+H] ⁺
194	6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(4-ニトロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 398.2 [M+H] ⁺
195	6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 367.3 [M+H] ⁺
196	6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)- N^2 -(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 383.3 [M+H] ⁺

(0 1 9 8)

(例2)

6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - カルボニトリル (Cpd 68)

【化 2 3】



DMSO (2 mL) 中化合物 18 (44 mg、0.1 mmol)、NaSO₂Me (10 mg、0.1 mmol) 及び Bu₄N CN (30 mg、0.11 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。水系後処理に続くフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物を 84 % の収率で白色固体 (36 mg) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 9.89 (1H, br s), 8.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 10.6, 7.5 Hz), 2.84 (3H, s); MS m/z 431.4 [M+H]⁺.

【0199】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例2の手順に従って調製することができる。

【表5】

化合物	名称及びデータ
67	6-(2-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-カルボニトリル ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.92 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 10.7, 7.5 Hz), 7.90 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 10.6, 7.5 Hz), 2.54 (1H, m), 1.32 (2H, m), 1.22 (2H, m); MS m/z 457.4 [M + H] ⁺

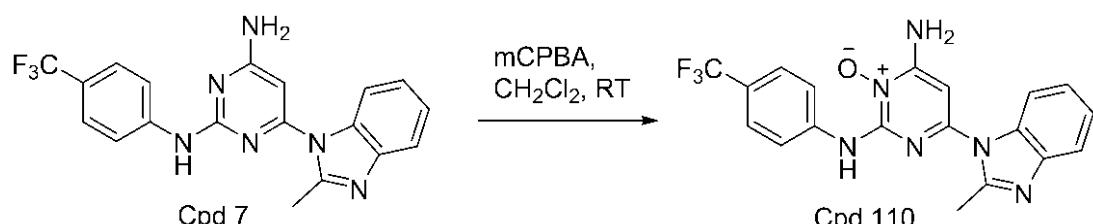
10

【0200】

(例3)

6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド (Cpd 110)

【化24】



20

化合物7 (153 mg, 0.4 mmol) 及びmCPBA (70%純粋、123 mg, 0.5 mmol) の混合物をCH₂Cl₂ (3 mL) に懸濁し、室温で1日間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1N NaOH、次いで水及びブラインで順次洗浄した。エステル層を真空中で濃縮し、EtOAcで、次いで0~10% MeOH/EtOAcで溶出した短いシリカゲルカラムを用いて残留物を精製して、表題化合物を薄黄色粉末 (127 mg、収率79%) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 10.21 (1H, br s), 8.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (3H, m), 7.24 (2H, m), 6.77 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS m/z 401.3 [M+H]⁺.

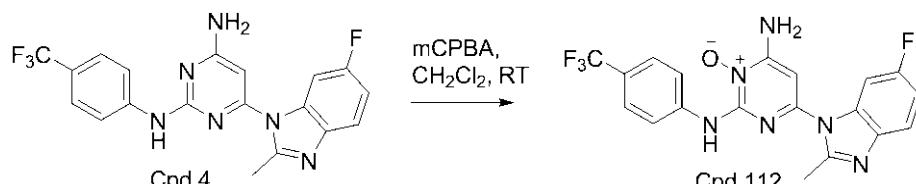
30

【0201】

(例4)

6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド (Cpd 112)

【化25】



40

化合物4 (168 mg, 0.4 mmol) 及びmCPBA (123 mg, 70%純粋、0.5 mmol) の混合物をCH₂Cl₂ (3 mL) 中で室温で一夜攪拌し、次いでmCPBA (60 mg) を加え、混合物を1日間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1N NaOHで、次いで水及びブラインで洗浄した。エステル層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を薄黄色粉末 (126 mg、収率75%) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 10.22 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (2H, br), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, m), 6.77 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS m/z 419.4 [M+H]⁺

50

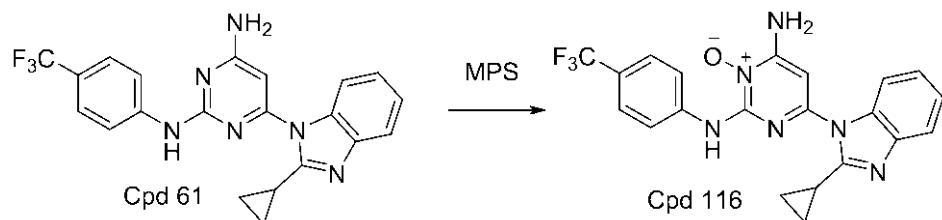
$\text{H}]^+$.

【0202】

(例5)

6 - (2 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 3 - オキシド (Cpd 116)

【化26】



M e O H (2 mL) 中化合物 61 (41 mg、0.1 mmol) の溶液に水 (1 mL) 中 M P S (123 mg、0.2 mmol) の溶液を加えた。白色沈殿が瞬時に生じた。L C - M S により反応の完結が示されるまで、懸濁液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釀し、次いで N a H C O₃ 及びブラインで洗浄した。エステル層を乾燥して、表題化合物を灰色がかかった白色固体 (42 mg、収率 98 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 10.18 (1H, br s), 8.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 - 7.63 (4H, m), 7.56 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.85 (1H, s), 2.46 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.07 (2H, m); MS m/z 427.4 [M+H]⁺

【0203】

本明細書で述べたさらなる化合物は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例5の手順に従って調製することができる。

【表6】

化合物	名称及びデータ
115	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.93 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.60 (2H, br), 7.51 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 74.4 Hz), 6.71 (1H, s), 2.67 (3H, s); MS m/z 435.3 [M+H] ⁺
118	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 10.04 (1H, br s) 7.99 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.45 - 7.60 (6H, m) 7.11 - 7.18 (2H, m) 6.64 (1H, s) 2.98 (2H, q, J=7.46 Hz) 1.24 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 415.3 [M+H] ⁺
119	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 10.3 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (2H, br), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.05 (2H, m), 6.78 (1H, s), 3.06 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 433.4 [M+H] ⁺
199	6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 10.13 (1H, br s), 8.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 7.59 (2H, br), 7.35 (1H, dd, J = 9.4, 7.5 Hz), 7.07 (1H, td, J = 9.3, 7.5 Hz), 6.78 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS m/z 419.3 [M+H] ⁺

10

30

40

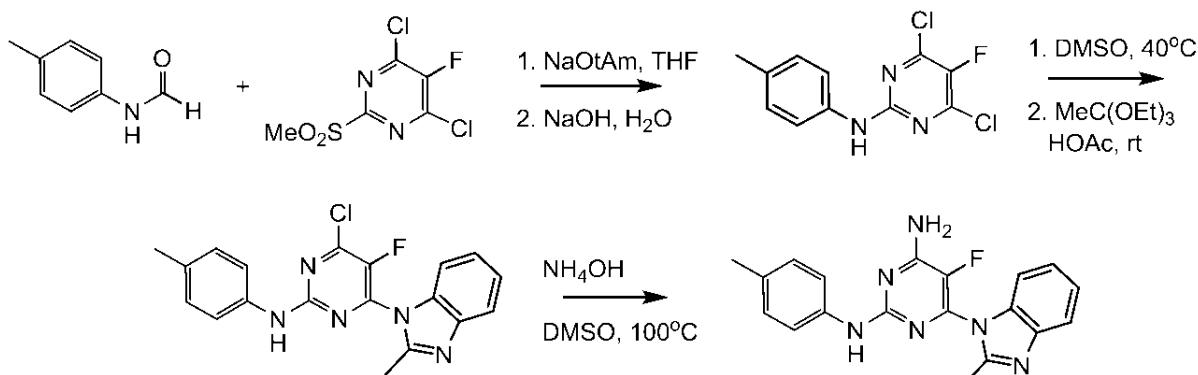
50

【0204】

(例6)

5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (Cpd 178)

【化27】



10

ステップ1 0 の THF (6 mL) 中 N - p - トリルホルムアミド (270 mg, 2 . 0 mmol) 及び 4 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (490 mg, 2 . 0 mmol) の混合物に NaOtAm (2 . 5 M THF 溶液、 0 . 88 mL) をゆっくりと加えた。30分後に、水性 2 M NaOH 溶液 (1 mL) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc (80 mL) で希釈し、水で洗浄し、有機層を単離し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - N - p - トリルピリミジン - 2 - アミンを灰色がかった白色固体 (204 mg, 38 %) として得た。

20

【0205】

ステップ2 DMSO (1 mL) 中 4 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - N - p - トリルピリミジン - 2 - アミン (60 mg, 0 . 2 mmol) 及びフェニレンジアミン (86 mg, 0 . 8 mmol) の混合物を 40 に 20 時間加熱した。水 (10 mL) を混合物に加えた。得られた沈殿物をろ別し、さらに精製せずに次のステップに用いた。酢酸 (0 . 5 mL) 中粗物質にオルト酢酸トリエチル (0 . 5 mL) を加えた。混合物を 40 に 24 時間加熱した。水 (10 mL) を混合物に加えて、粗 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - p - トリルピリミジン - 2 - アミンを得た。粗生成物をろ別し、さらに精製せずに次のステップに用いた。

30

【0206】

ステップ3 DMSO (1 mL) 中粗物質の混合物に、NH₄OH 溶液 (0 . 3 mL) を加えた。混合物を 100 で 24 時間加熱し、次いで水 (10 mL) を混合物に加えた。得られた沈殿物をろ別し、窒素中で乾燥して、表題化合物を灰色がかった白色固体 (55 mg, 79 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 8.33 (1H, s) 7.62 - 7.70 (3H, m) 7.39 - 7.45 (1H, m) 7.23 - 7.30 (2H, m) 7.08 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.83 (2H, br. s.) 2.63 (3H, s) 2.27 (3H, s); MS m/z 349.2 [M+H]⁺.

【0207】

40

本明細書で述べた式 (I) のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例 6 の手順に従って調製することができる。

【表7】

化合物	名称及びデータ
56	5-フルオロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.88 (1H, s) 8.03 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.60 – 7.67 (1H, m) 7.57 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.38 – 7.45 (1H, m) 7.22 – 7.29 (2H, m) 7.02 (2H, br.s) 2.62 (3H, s); MS m/z 403.1 [M+H] ⁺
57	6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.75 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.51 – 7.57 (1H, m) 7.44 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.24 – 7.30 (1H, m) 7.09 – 7.17 (2H, m) 6.90 (2H, br.s.) 2.86 (2H, q, J=7.46 Hz) 1.23 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 417.2 [M+H] ⁺
58	5-フルオロ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.77 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.45 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.30 – 7.35 (1H, m) 7.24 (1H, dd, J=9.46, 2.21 Hz) 6.88 – 6.98 (3H, m) 2.50 (3H, d, J=1.26 Hz); MS m/z 421.2 [M+H] ⁺
59	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.76 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.45 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.23 – 7.33 (2H, m) 6.88 – 6.98 (3H, m) 2.86 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.23 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 434.2 [M+H] ⁺
62	5-フルオロ-6-(2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.59 (1H, dd, J=4.73, 1.58 Hz) 8.19 (1H, s) 7.99 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.90 – 7.94 (1H, m) 7.71 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.39 (1H, d, J=7.88, 4.73 Hz) 6.29 (2H, br.s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 404.2 [M+H] ⁺
94	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.59 (1H, s) 7.83 – 7.87 (2H, m) 7.62 – 7.68 (1H, m) 7.41 – 7.46 (1H, m) 7.24 – 7.31 (2H, m) 7.08 – 7.13 (2H, m) 6.73 – 7.05 (3H, m) 2.63 (3H, s); MS m/z 401.2 [M+H] ⁺
176	5-フルオロ-N ² -(4-メトキシフェニル)-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.13 (1H, s) 7.46 – 7.55 (3H, m) 7.27 (1H, dt, J=6.86, 2.40 Hz) 7.08 – 7.14 (2H, m) 6.62 – 6.72 (4H, m) 3.61 (3H, s) 2.48 (3H, s); MS m/z 366.2 [M+H] ⁺

【0208】

(例7)

6-(キノリン-4-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン (Cpd 25)

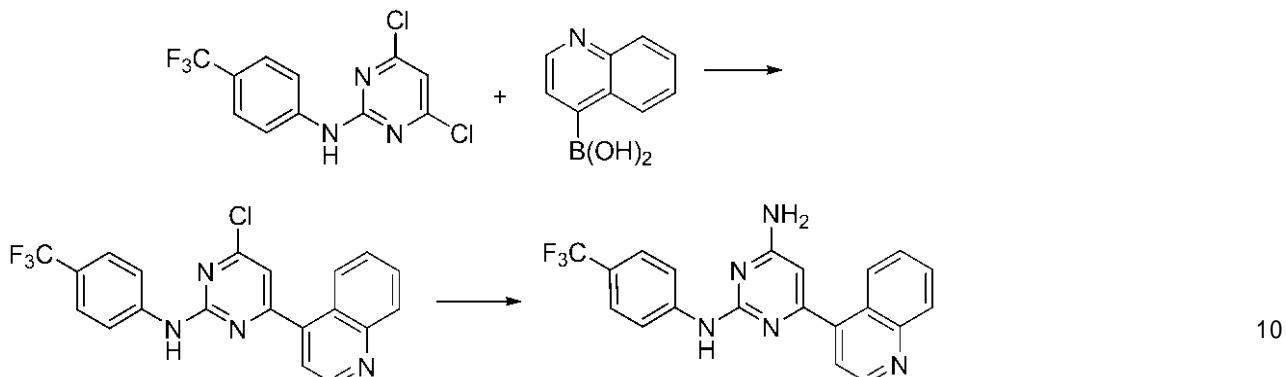
40

10

20

30

【化28】



ステップ1 ジオキサン(1 mL)及び水(0.2 mL)中4,6-ジクロロ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン(60 mg、0.2 mmol)、キノリン-4-イルボロン酸(52 mg、0.3 mmol)、Pd(PPh₃)₄及びK₂CO₃の混合物を100℃に30分間加熱した。得られた粗混合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-6-(キノリン-4-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン(34 mg、42%)を得た。

【0209】

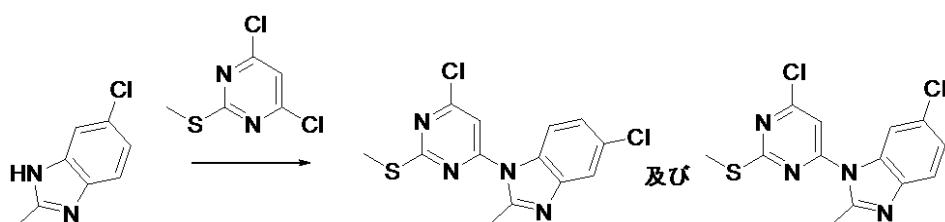
ステップ2 CH₃CN(0.5 mL)中4-クロロ-6-(キノリン-4-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン(34 mg、0.08 mmol)の混合物にNH₄OH溶液(0.5 mL)を加えた。混合物を100℃で20時間攪拌し、次いで水(5 mL)を混合物に加えた。得られた沈殿物をろ別し、次いで水で洗浄し、窒素中で乾燥して、表題化合物を灰色がかった白色固体(22 mg、73%)として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 9.66 (1H, s) 9.01 (1H, d, J=4.10 Hz) 8.28 (1H, dd, J=8.51, 0.95 Hz) 8.12 (1H, d, J=7.57 Hz) 8.04 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.83 (1H, ddd, J=8.43, 6.86, 1.42 Hz) 7.60 - 7.68 (2H, m) 7.53 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.01 (2H, br. s.) 6.29 (1H, s); MS m/z 382.2 [M+H]⁺.

【0210】

(例8)

6-(6-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン(Cpd 45) 30

【化29】



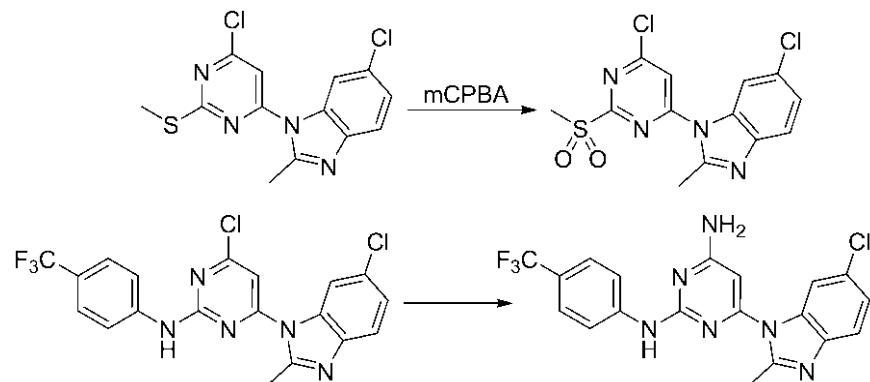
ステップ1 乾燥DMF(4 mL)中6-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(612 mg、3.67 mmol)の溶液にCs₂CO₃(2.4 g、7.35 mmol)を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.43 g、7.35 mmol)を一度に加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、LC-MSで出発物質の消費が示されるまで14時間攪拌した。反応を水によりクエンチし、得られた沈殿物をろ過し、シリカゲル上クロマトグラフィーにより精製して、NOESY分析により立証された位置化学を有する以下の2つの異性体を得た。

5-クロロ-1-(6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(312 mg、26%)¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS m/z 325.1, 327.1 [M+H].

【0211】

6 - クロロ - 1 - (6 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (388 mg、 32%) 両方が淡黄色固体として ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.59 - 2.62 (m, 3H); MS m/z 325.1, 327.1 [M+H].

【化30】



ステップ2 CH₂C₁₂ (3 mL) 中 6 - クロロ - 1 - (4 , 6 - ディクロロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (130 mg、 0 . 4 mmol) の混合物を 0 °C に冷却し、 mCPBA (230 mg、 0 . 8 mmol、 純度 70%) を加えた。反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、次いで周囲温度に加温し、さらに 30 分間攪拌した。反応を水性 NaHCO₃ 溶液によりクエンチし、有機部分を分離し、次いで乾燥し、濃縮して、粗 6 - クロロ - 1 - (6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (61 mg、 43%) を黄色固体として得た。

【0212】

ステップ3 乾燥 THF (2 mL) 中 6 - クロロ - 1 - (6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (61 mg、 0 . 17 mmol) 及び 4 - トリフルオロメトキシアニリン (33 mg、 0 . 2 mmol) の混合物を -78 °C に冷却し、次いで THF 中 NaOtAm (2 . 5 M) (0 . 15 mL、 0 . 37 mmol) を加えた。反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで水によりクエンチし、CH₂C₁₂ で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブライント洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、次いで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - 6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン (4.6 mg、 7.7%) を黄色がかった固体として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 9.97 (br. s., 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H); MS m/z 439.1 [M+H].

【0213】

ステップ4 ジオキサン (2 mL) 中 4 - クロロ - 6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン (4.6 mg、 0 . 11 mmol) の混合物に飽和 NH₄OH の水溶液 (2 mL) を加えた。UPLC により出発物質の完全な消費が示されるまで反応混合物を封管中で 100 °C で 16 時間加熱した。水 (反応混合物の体積の 5 倍) の添加により粗生成物を沈殿させ、次いでろ過し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を灰色がかった白色固体 (1.5 mg、 3.4%) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 8.77 (br. s., 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (br. s., 2H), 6.22 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H]⁺.

【0214】

10

20

30

40

50

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例8の手順に従って調製することができる。

【表8】

化合物	名称及びデータ
46	6-(6-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-オール ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.58 (br.s., 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.81 (br.s., 1H), 2.59 (s, 3H); MS m/z 420 [M+H] ⁺
47	6-(5-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (br.s., 2H), 6.21 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H] ⁺
86	6-(5-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.93 (br.s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.72 (br.s., 2H), 6.46 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.23 – 1.33 (m, 2H), 1.11 – 1.17 (m, 2H); MS m/z 445 [M+H] ⁺
87	6-(6-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.58 (br.s., 2H), 6.33 (s, 1H), 2.22 – 2.44 (m, 1H), 1.07 – 1.17 (m, 2H), 0.92 – 1.03 (m, 2H); MS m/z 445 [M+H] ⁺
92	6-(5-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.59 (br.s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.61 (br.s., 2H), 6.38 (s, 1H), 2.49 (ddq, J = 8.2, 4.7, 3.4 Hz, 1H), 1.26 (ddt, J = 4.7, 3.4, 3.2 Hz, 2H), 1.13 (ddt, J = 8.2, 3.4, 3.2 Hz, 2H); MS m/z 443 [M+H] ⁺

10

20

30

93	6-(6-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.49 (br.s, 1H), 7.77 – 7.85 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.46 (br.s., 2H), 6.27 (s, 1H), 2.29 – 2.40 (m, 1H), 1.10 – 1.15 (m, 2H), 1.00 (ddt, J = 8.2, 3.4, 3.3 Hz, 2H); MS m/z 443 [M+H] ⁺
96	6-(5-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.90 (br.s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.65 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (br.s., 2H), 6.35 (s, 1H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 433 [M+H] ⁺
97	6-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (br.s., 2H), 6.36 (s, 1H), 3.12 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 433 [M+H] ⁺

10

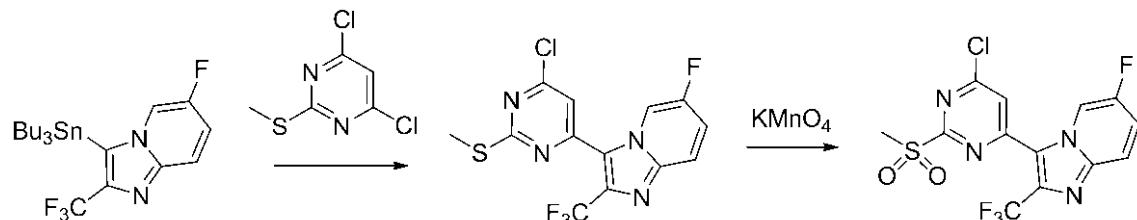
20

【0215】

(例9)

6 - [6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 5 0)

【化31】



30

ステップ1 ジオキサン (2 mL) 中 6 - フルオロ - 3 - (トリブチルスタンニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (322 mg, 0 . 65 mmol) 、 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (253 mg, 1 . 3 mmol) 、 1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタフェニル - 1 ' - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン (43 mg, 0 . 06 mmol) 及びビス (アセトニトリル) ジクロロパラジウム (I I) (22 mg, 0 . 06 mmol) の混合物を 3 サイクルの N₂ パージ (真空を用いて N₂ を除去した) により脱气した。次いで混合物を 100 °C に 30 分間加熱した。溶液を冷却し、セライトによりろ過し、次いで EtOAc (3 × 5 mL) で洗浄し、濃縮した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - (6 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (137 mg, 収率 58 %) を黄色がかった固体として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 9.29 (ddd, J = 5.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 10.1, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 10.0, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); MS m/z 363.1 [M+H].

40

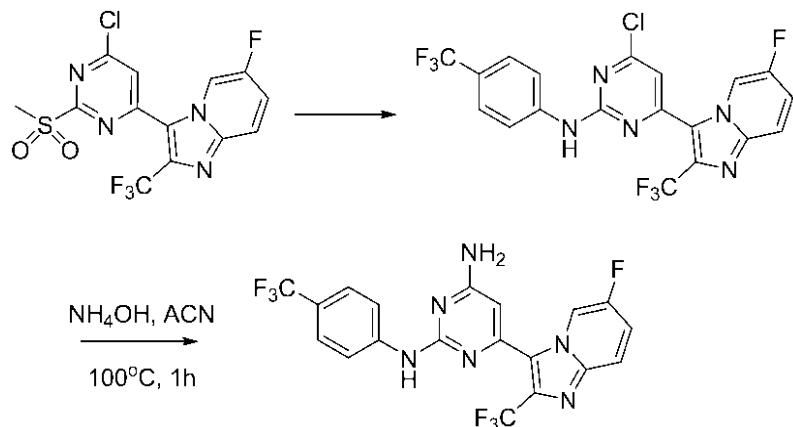
【0216】

ステップ2 ACN (10 mL) 中 3 - (6 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (137 mg, 0 . 377 mmol) の溶液に KMnO₄ (89 mg, 0 . 566 m

50

m o l) 及び 4 N H₂S O₄ (1 m L , 2 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で 10 分間攪拌し、次いで飽和水性 NaHSO₃ 溶液によりクエンチし、K O A c で約 pH 7 に中和し、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機部分を Na₂S O₄ 上で乾燥し、次いで濃縮して、3 - (6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (121 m g , 82 %) を褐色固体として得た。

【化 3 2】



【0 2 1 7】

ステップ 3 乾燥 T H F (2 m L) 中 3 - (6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (61 m g , 0 . 154 m m o l) 及び 4 - トリフルオロメトキシアニリン (30 m g , 0 . 185 m m o l) の混合物を 0 °C に冷却し、次いで T H F 中 Na t O A m (2 . 5 M) (0 . 14 m L , 0 . 34 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで水によりクエンチし、C H₂C l₂ で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂S O₄ 上で乾燥し、次いで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン (41 m g , 56 %) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 9.76 (br. s. , 1H) , 9.41 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H) , 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H) , 7.91 (ddd, J = 10.1, 5.0, 0.8 Hz, 1H) , 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H) , 7.69 (ddd, J = 10.0, 7.8, 2.5 Hz, 1H) , 7.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H) ; MS m/z 476.2 [M+H].

【0 2 1 8】

ステップ 4 A C N (2 m L) 中 4 - クロロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - アミン (41 m g , 0 . 09 m m o l) の混合物に水性飽和 NH₄O H 溶液 (2 m L) を加えた。U P L C により出発物質の完全な消費が示されるまで反応混合物を封管中で 100 °C で 5 時間加熱した。水 (反応混合物の体積の 5 倍) の添加により得られた粗生成物を沈殿させ、次いでろ過し、乾燥して、表題化合物を白色固体 (20 m g , 51 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 9.30 (ddd, J = 5.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H) , 8.92 (br. s, 1H) , 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H) , 7.82 (ddd, J = 10.1, 5.4, 0.9 Hz, 1H) , 7.48 - 7.63 (m, 3H) , 6.68 (br. s., 2H) , 6.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H) ; MS m/z 457 [M+H]⁺

【0 2 1 9】

本明細書で述べた式 (I) のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例 9 の手順に従って調製することができる。

10

20

30

40

【表9】

化合物	名称及びデータ
48	6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 404.3 [M+H] ⁺
55	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[6-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.15 (ddd, J = 5.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (br.s, 1H), 7.70 – 7.82 (m, 2H), 7.66 (ddd, J = 10.0, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 10.0, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.94 – 7.02 (m, 2H), 6.75 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.43 (br.s., 2H), 6.30 (s, 1H); MS m/z 455 [M+H] ⁺

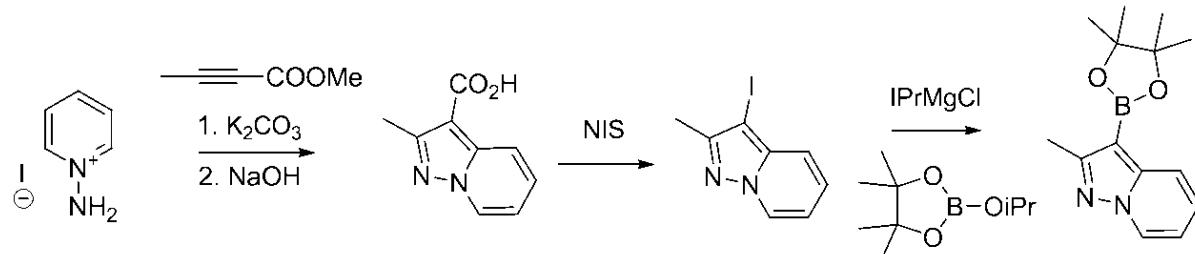
10

【0220】

(例10)

6 - (2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (Cpd 82)

【化33】



20

ステップ1 DMF (50 mL) 中ヨウ化1-アミノピリジニウム (9.59 g、43.2 mmol) 及びエチルブタ-2-イノエート (5.2 mL、51.83 mmol) の混合物を0℃に冷却し、次いでK₂CO₃ (11.94 g、86.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温に加温し、UPLCにより出発物質の完全な変換が示されるまで3日間攪拌した。反応混合物を水とEtOAcとに分配した。有機部分を濃縮し、次いでMeOH (50 mL) 及びNaOH (6 mL、H₂O中50%) を加え、反応混合物を70℃で1時間加熱した。MeOHを蒸発し、残りの混合物を1N HClで約pH 4に酸性化した。得られた2-メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸をフィルター上に単離し、真空中で乾燥した。

30

【0221】

ステップ2 ステップ1からの固体をMeOH (50 mL) 及びCHCl₃ (100 mL) に溶解し、次いでN-ヨードスクシンイミド (7.3 g、32.4 mmol) を一度に加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した。MeOHを蒸発し、残留物をNaHC₃O₃の水溶液で3回洗浄した。有機部分をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-ヨード-2-メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (4.2 g、3ステップにわたり38%) を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 8.51 (dt, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (t d, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); MS m/z 298.1 [M+H].

40

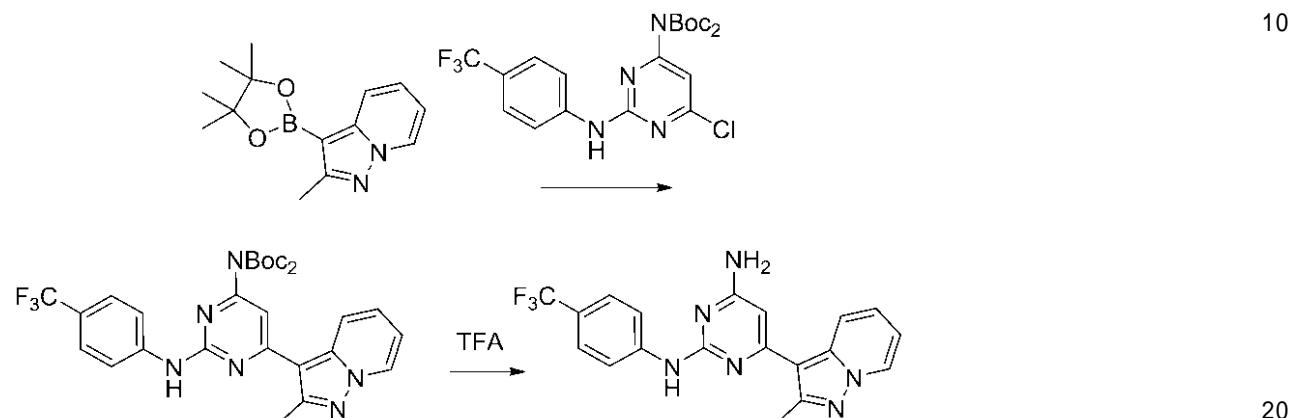
【0222】

ステップ3 THF (5 mL) 中3-ヨード-2-メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (780 mg、3.02 mmol) にイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (THF中1.3 M、3.5 mL、4.5 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で20分間攪拌し、次いで2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.68 g、9.07 mmol) を一度に加えた。

50

UPLCにより出発物質の完全な消費が示されるまで混合物を0で20分間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチルと水とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(587mg、75%)を透明固体として得た。¹H NMR(500MHz, アセトン-d₆) 8.52(dt, J=6.9, 1.1Hz, 1H), 7.85(dt, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 7.28(ddd, J=8.8, 6.8, 1.1Hz, 1H), 6.88(td, J=6.9, 1.4Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 1.37(s, 12H); MS m/z 259.1 [M+H].

【化34】



ステップ4 ジオキサン(2.5mL)及び水(0.05mL)中2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(32mg、0.124mmol)、ジ-tert-ブチル2-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルイミノジカーボネート(90mg、0.186mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(11mg、0.012mmol)、トリシクロヘキシルホスфин(9mg、0.031mmol)、三塩基性リン酸カリウム(537.0mg、0.248mmol)の混合物をアルゴンでバージすることにより脱気した。混合物を85に2時間加熱し、次いで冷却し、セライトプラグによりろ過した。ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル3,3-ジメチルブタノイル(2-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)カルバメート(49mg、68%)を透明油として得た。該中間体をジクロロメタン(1mL)に溶解し、0でTFA(0.1mL)により処理した。得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌し、溶媒を蒸発した。残留物質を酢酸エチルと飽和NaHCO₃とに分配した。有機層を蒸発し、次いでNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を灰色がかかった白色固体(12mg、31%)として得た。¹H NMR(500MHz, アセトン-d₆) 8.62(br. s., 1H), 8.47(dt, J=6.9, 1.1Hz, 1H), 8.36(d, J=8.8Hz, 1H), 8.07(d, J=8.5Hz, 2H), 7.52(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24(ddd, J=9.0, 6.8, 0.9Hz, 1H), 6.87(td, J=6.9, 1.4Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.12(br. s., 2H), 2.60(s, 3H); MS m/z 385 [M+H]⁺

【0223】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例10の手順に従って調製することができる。

【表10】

化合物	名称及びデータ
90	6-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (br.s., 1H), 8.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (br.s., 2H), 6.31 (s, 1H), 3.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 399 [M+H] ⁺
91	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.39 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (br.s., 1H), 7.74 – 7.82 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 9.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 6.93 – 7.00 (m, 2H), 6.78 (td, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.92 (br.s., 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS m/z 397 [M+H] ⁺
98	N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.57 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (br.s, 1H), 8.21 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (br.s., 2H); MS m/z 439 [M+H] ⁺
109	6-(5-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.78 (br.s., 1H), 8.59 (ddd, J = 7.6, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (td, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br.s., 2H), 2.66 (s, 3H); MS m/z 403 [M+H] ⁺
113	4-クロロ-6-(5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.23 (br.s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); MS m/z 434 [M+H] ⁺
114	6-(5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.52 (br.s., 1H), 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.09 (br.s., 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS m/z 415 [M+H] ⁺

10

20

30

40

120	6-(5-アミノ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.30 (br.s., 1H), 8.04 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.85 (br.s., 2H), 5.11 (br.s., 2H), 2.40 (s, 3H); MS m/z 400 [M+H] ⁺
121	6-(5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.54 (ddd, J = 4.7, 2.2, 0.9 Hz, 2H), 8.35 (br.s., 1H), 7.84 – 8.00 (m, 2H), 7.08 – 7.20 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.09 (br.s., 2H), 2.65 (s, 3H); MS m/z 417 [M+H] ⁺
122	6-(5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.72 (br.s, 1H), 8.51 – 8.59 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.20 (br.s., 2H), 2.66 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H] ⁺
124	6-(5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.56 (br.s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.07 (br.s., 2H), 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 433 [M+H] ⁺
125	6-(5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.41 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.19 (br.s., 1H), 7.73 – 7.78 (m, 2H), 6.96 – 7.01 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.96 (br.s., 2H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 431 [M+H] ⁺

10

20

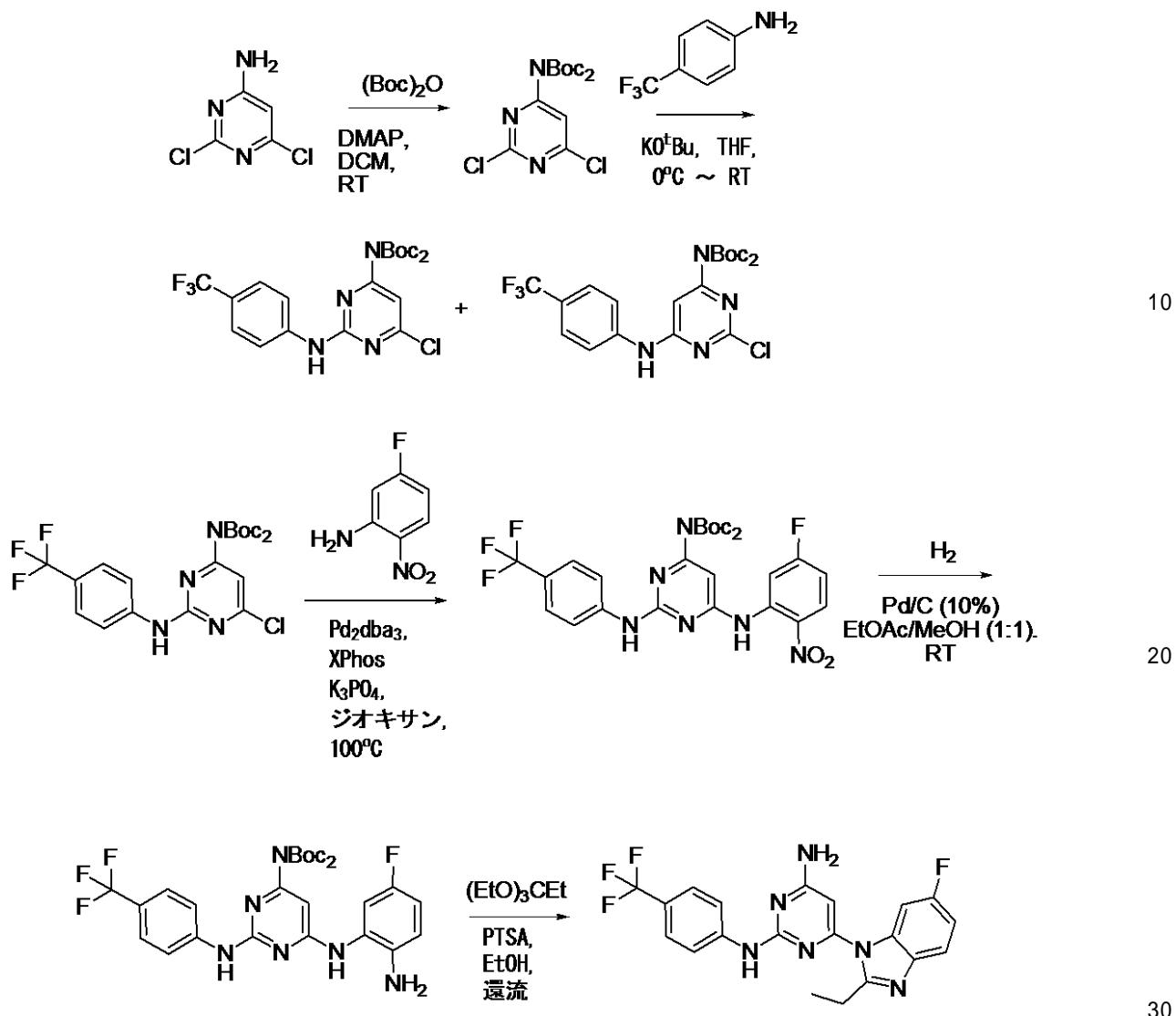
30

【 0 2 2 4 】

(例 1 1)

6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 2 6)

【化35】



ステップ1 ジクロロメタン(20 mL)中2,6-ジクロロピリミジン-4-アミン(3.78 g、23.05 mmol)、DMAP(触媒)の混合物をジ-tert-ブチルジカーボネート(11.05 g、50.71 mmol)で0°で処理した。添加後、混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いで氷水(120 mL)に注加し、ジクロロメタン(150 mL)で抽出した。有機相を分離し、ブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルのパッド(150 g)により分離して、ジ-tert-ブチル(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)イミドジカーボネートを油(7.55 g、収率90%)として得た。

【0225】

ステップ2 THF(10 mL)中ジ-tert-ブチル(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)イミドジカーボネート(1.75 g、4.81 mmol)、4-トリフルオロメチルアニリン(775.0 mg、4.81 mmol)の溶液をカリウムtert-ブトキシド溶液(THF中1M、9.62 mL、9.62 mmol)で-78°で処理した。混合物を攪拌し、20分にわたり0°に加温し、次いで氷水(120 mL)に注加し、ジクロロメタン(150 mL)で抽出した。有機相を分離し、ブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、ヘキサン及び2%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、ジ-tert-ブチル6-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルイミドジカーボネート(750.0 mg、収率32%)を得、次いで4%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、ジ-tert-ブチル2-クロロ

40

50

- 6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルイミドジカーボネート (1 . 0 8 g 、 収率 4 6 %) を得た。

【 0 2 2 6 】

ステップ 3 ジオキサン (2 m L) 中ジ - t e r t - ブチル 2 - クロロ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルイミドジカーボネート (3 9 3 . 0 m g 、 0 . 8 0 m m o l) 、 5 - フルオロ - 2 - ニトロアニリン (1 2 5 . 5 m g 、 0 . 8 0 m m o l) 、 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トライソプロピルビフェニル (X P h o s 、 3 8 . 4 m g 、 0 . 0 8 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3 7 . 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) 及び三塩基性リン酸カリウム (5 1 2 . 0 m g 、 2 . 4 m m o l) の混合物を 3 サイクルの真空引き及び N₂ パージにより脱気し、次いで 1 0 0 °C に 4 時間加熱した。溶液を冷却し、水 (2 0 m L) に注加し、次いでジクロロメタンで抽出した。抽出物を Mg S O₄ 上で乾燥し、残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、1 : 1 ディクロロメタン - ヘキサンで、次いで 1 : 2 酢酸エチル - ディクロロメタンで溶出して、ジ - t e r t - ブチル 6 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニルアミノ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルイミノジカーボネート (7 6 0 . 0 m g 、 収率 8 0 %) を得た。

【 0 2 2 7 】

ステップ 4 ジ - t e r t - ブチル 6 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニルアミノ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルイミノジカーボネート (3 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 9 m m o l) 、 P d / C (1 0 % 、 湿潤、 3 0 . 0 m g) 及び 1 : 1 酢酸エチル - メタノール (5 m L) を入れた圧力反応容器を Parr 振とう機上にのせた。混合物を 3 サイクルの真空引き及び N₂ パージにより脱気した。容器に水素 (4 5 p s i) を満たし、Parr 振とう機上に 2 時間のせた。炭をろ別し、溶媒を蒸発して、ジ - t e r t - ブチル 6 - (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニルアミノ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルイミノジカーボネートを残留物として得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

【 0 2 2 8 】

ステップ 5 ジ - t e r t - ブチル 6 - (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニルアミノ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルイミノジカーボネート (2 8 5 . 0 m g 、 0 . 4 9 m m o l) 、 1 , 1 , 1 - トリエトキシプロパン (1 7 3 . 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l) 、 p - トルエンスルホン酸 (5 . 0 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) 及びエタノール (2 . 0 m L) の混合物を 3 時間加熱還流した。冷却後、混合物をジクロロメタン (2 0 m L) と飽和 Na H C O₃ 溶液 (1 0 m L) とに分配した。有機相をブライン (1 0 m L) で洗浄し、Mg S O₄ 上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留油をエチルエーテルとすり混ぜて、表題化合物 (1 2 8 . 0 m g 、 収率 6 3 %) を得た。m . p . 2 3 6 ~ 2 3 8 °C . ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s , 1H), 8.00 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.63 - 7.71 (m , 1H), 7.58 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.40 (td, J = 1.00, 12.61 Hz, 1H), 7.18 (br. s , 2H), 7.06 - 7.15 (m , 1H), 6.18 (s , 1H), 2.96 - 3.11 (m , 2H), 1.31 (t , J = 7.41 Hz, 3H). MS (ESI+) m/e 417.3 (100)

【 0 2 2 9 】

本明細書で述べた式 (I) のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例 1 1 の手順に従って調製することができる。

【表 1 1】

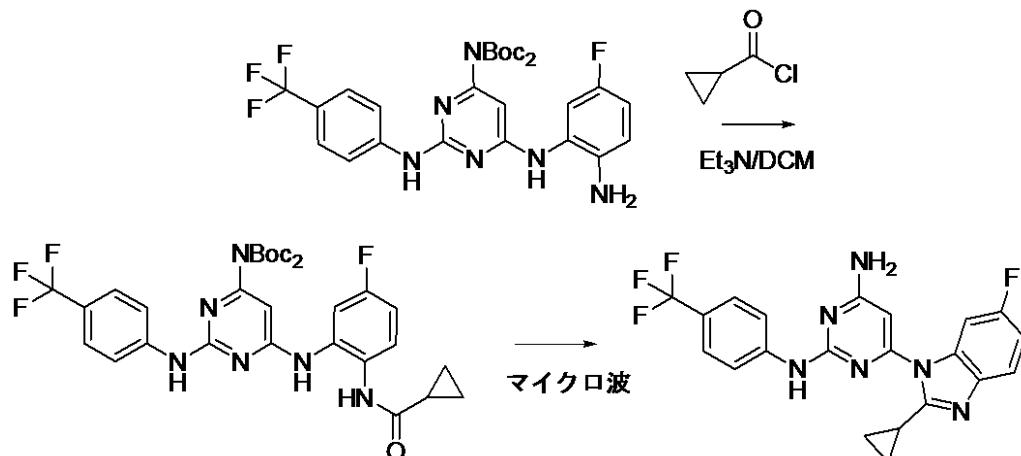
化合物	名称及びデータ
5	N^2 -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1 H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (br.s., 1H), 7.79 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 4.57, 8.35 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 6.88 – 7.31 (m, 6H), 6.95 – 7.25 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H); m.p.: 141–143°C; MS m/z 401.5 [M+H] ⁺
10	N^2 -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1 H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.05 (d, J = 12.61 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.40 – 7.52 (m, 2H), 7.22 – 7.28 (m, 1H), 6.96 – 7.21 (t, J = 62.50 Hz, 1H), 7.08 – 7.20 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS m/z 419.0 [M+H] ⁺
11	N^2 -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1 H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.96 – 8.14 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.42 – 7.47 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.96 – 7.25 (t, J = 72.50 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 13.87 Hz, 1H), 7.16 (br.s., 2H), 7.06 – 7.13 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.98 – 3.07 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 159–161°C; MS m/z 433.0 [M+H] ⁺
71	N^2 -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン 1 H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.58 – 7.70 (m, 1H), 7.32 – 7.41 (m, 1H), 6.95 – 7.25 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.01 – 7.16 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 2.90 – 3.11 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 171–173°C; MS m/z 415.4 [M+H] ⁺ ; MS (ES+) m/e (100), 416.4 (30)

【0230】

(例 12)

6 - (2 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 27)

【化 3 6】



ステップ 1 ジクロロメタン (2 mL) 中 t e r t - プチル 6 - (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニルアミノ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルカルバメート (212 . 0 mg 、 0 . 37 mmol) 、 トリエチルアミン (

10

20

30

40

50

42.0 mg、0.41 mmol) の溶液にシクロプロパンカルボニルクロリド(38.3 mg、0.37 mmol)を0で加えた。添加後、混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いでジクロロメタンと水とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留固体をさらに精製せずに次のステップに直接用いた。

【0231】

ステップ2 tert-ブチル6-(2-シクロプロパンカルボキサミド)-5-フルオロフェニルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルカルバメート(必要量)、4-メチルベンゼンスルホン酸(7.0 mg、0.037 mmol)及びアセトニトリル(3 mL)の混合物をマイクロ波オーブン中で180で30分間加熱した。混合物を酢酸エチルと飽和NaHCO₃とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、1:1ジクロロメタン-ヘキサンで、次いでDCM中1:5 MeOH:EtOAc(50%)で溶出して、表題化合物(35.0 mg、2ステップにおける収率22%)を得た。m.p. 246~248。
¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 9.63~9.83(m, 1H), 7.85~8.12(d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.52~7.62(m, 3H), 7.40~7.50(m, 1H), 7.21(br. s, 2H), 7.02~7.13(m, 1H), 6.27(s, 1H), 2.30~2.46(m, 1H), 1.13~1.18(m, 2H), 1.08~1.12(m, 2H).
MS (ES+) m/e 429.2 (100), 430.2 (20).

【0232】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例12の手順に従って調製することができる。

10

20

【表 1 2】

化合物	名称及びデータ
12	6-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 2.21, 13.87 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.40 – 7.50 (m, 2H), 7.20 – 7.28 (m, 1H), 6.96 – 7.26 (t, J = 72.50 Hz, 1H), 7.18 (br.s., 2H), 7.05 – 7.10 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.31 – 2.44 (m, 1H), 1.13 – 1.20 (m, 2H), 1.11 (m, 2H); m.p.: 185–186° C; MS m/z 445.5 [M+H] ⁺
33	6-[2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.91 (d d, J = 4.89, 8.98 Hz, 1H), 7.54 – 7.75 (t, J = 52.50 Hz, 1H), 7.56 – 7.64 (m, 3H), 7.18 – 7.36 (m, 3H), 6.30 (s, 1H); m.p.: 201–203° C; MS m/z 439.4 [M+H] ⁺
69	6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.72 – 7.93 (t, J = 52.50 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.61 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.61 (m, J = 6.90 Hz, 1H), 7.44 (br.s., 2H), 6.46 (s, 1H); m.p.: 186–189° C; MS m/z 439.4 [M+H] ⁺
70	6-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.54 – 7.60 (m, 1H), 7.39 – 7.47 (m, 1H), 6.98 – 7.27 (t, J = 72.50 Hz, 1H), 7.08 (s, 5H), 6.21 (s, 1H), 2.34 – 2.45 (m, 1H), 1.14 – 1.18 (m, 2H), 1.07 – 1.13 (m, 2H); m.p.: 177–179° C; MS m/z 427.4 [M+H] ⁺
72	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.88 – 7.95 (m, 1H), 7.79 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.55 – 7.76 (t, J = 52.50 Hz, 1H), 7.58 – 7.63 (m, 1H), 7.29 – 7.35 (m, 1H), 6.98 – 7.27 (t, J = 72.50 Hz, 1H), 7.18 (br.s., 2H), 7.09 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H); m.p.: 143–145° C; MS m/z 437.4 [M+H] ⁺
73	6-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.72 – 7.75 (m, 1H), 7.68 – 7.71 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 1.26, 8.04 Hz, 2H), 7.18 (br.s., 2H), 6.27 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.27 (s, 3H); m.p.: 209–211° C; MS m/z 415.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

74	<p>6-[2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.64 – 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.44 – 7.49 (m, 1H), 7.22 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.22 (s, br, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.58 – 3.66 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 168–171° C; MS m/z 413.4 [M+H]⁺</p>
78	<p>N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[6-フルオロ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (br.s., 1H), 7.66 – 8.01 (m, 3H), 7.53 (d, J = 6.31 Hz, 1H), 6.83 – 7.36 (m, 5H), 6.96 – 7.26 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.20 (br.s., 1H), 4.79 (br.s., 2H), 3.27 (s, 3H); m.p.: 120–122° C; MS m/z 431.3 [M+H]⁺</p>
79	<p>N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[6-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.65 (d, d, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 6.95 – 7.25 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.23 – 7.33 (m, 1H), 7.01 – 7.17 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 3.50 – 3.72 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 167–169° C; MS m/z 429.5 [M+H]⁺</p>
80	<p>6-(2-シクロプロピル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.52 – 7.63 (m, 1H), 7.34 – 7.43 (m, 1H), 6.97 – 7.26 (t, J = 72.50 Hz, 1H), 7.03 – 7.16 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 2.36 – 2.45 (m, 1H), 1.15 – 1.21 (m, 2H), 1.09 – 1.14 (m, 2H); m.p.: 136–138° C; MS m/z 427.3 [M+H]⁺</p>
81	<p>N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[5-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.47 (d, d, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 6.95 – 7.25 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.23 – 7.33 (m, 1H), 7.01 – 7.17 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 3.50 – 3.72 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 118–120° C; MS m/z 429.5 [M+H]⁺</p>
88	<p>N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.72 – 7.81 (m, 3H), 7.56 – 7.76 (t, J = 50.00 Hz, 1H), 7.46 – 7.51 (m, 1H), 7.40 – 7.45 (m, 1H), 6.96 – 7.26 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.17 (br.s., 2H), 7.07 (d, J = 8.83 Hz, 3H); m.p.: 114–115° C; MS m/z 419.4 [M+H]⁺</p>

10

20

30

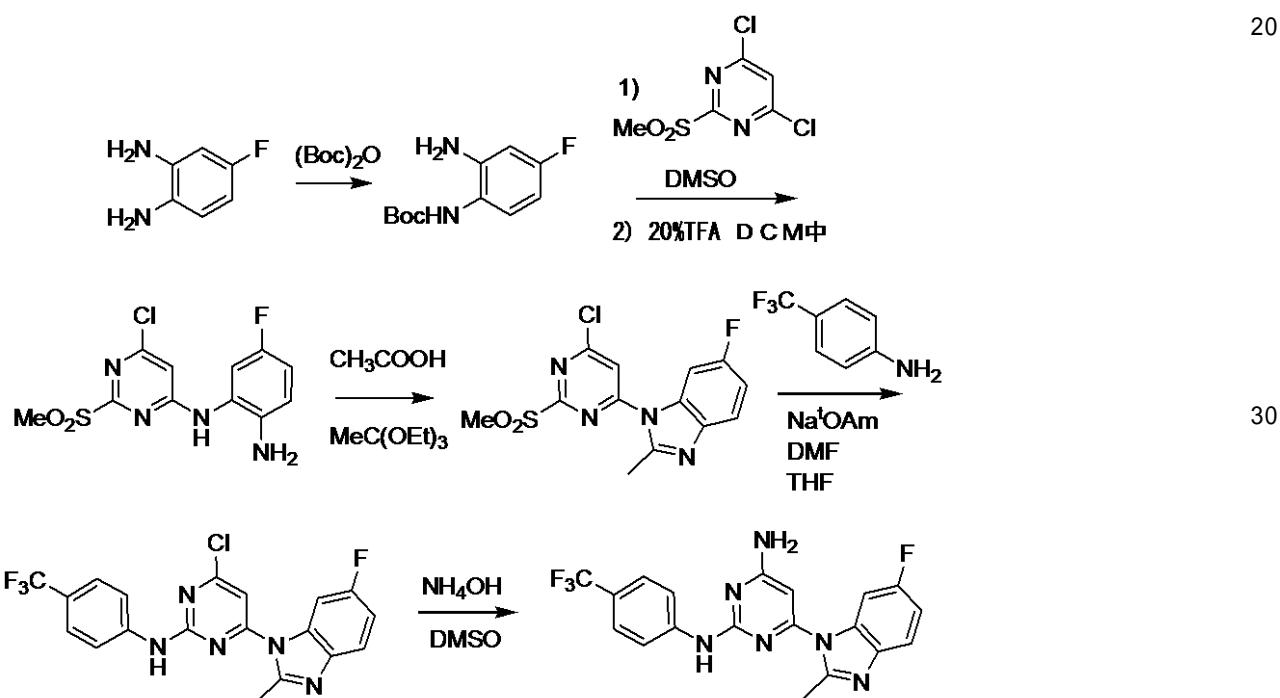
89	N^2 -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.77 Hz, 2H), 7.60 – 7.68 (m, 1H), 7.42 – 7.49 (m, 1H), 7.18 – 7.28 (m, 2H), 6.94 – 7.27 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 3.52 – 3.68 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.62 Hz, 6H); m.p.: 184–187°C; MS m/z 411.4 [M+H] ⁺	
103	6-(2-シクロプロピル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン m.p.: 237–238°C; MS m/z 429.4 [M+H] ⁺	10

【0233】

(例13)

6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン(Cpd4)

【化37】



ステップ1 4-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(13.88 g、110.04 mmol)にジ-tert-ブチルジカーボネート(50 mL)を0で加えた。得られた混合物を周囲温度で5分間攪拌し、次いで氷水(500 mL)で希釈し、1:1酢酸エチル-ヘキサン(500 mL)で抽出した。有機相をブライン(300 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留固体をヘキサンで洗浄して、tert-ブチル(2-アミノ-4-フルオロフェニル)カルバメート(17.0 g、収率69%)を得た。 1H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 7.48 (br. s, 1H), 7.05 – 7.26 (m, 1H), 6.51 – 6.59 (m, 1H), 6.27 – 6.38 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0234】

ステップ2a DMSO(100 mL)中tert-ブチル(2-アミノ-4-フルオロフェニル)カルバメート(17.0 g、74.80 mmol)及び4,6-ジクロロ-

10

20

30

40

50

2-(メチルスルホニル)ピリミジン(22.1g、97.21mmol)の混合物を周囲温度で一夜攪拌した。混合物を冷飽和NaHCO₃溶液(500mL)に注加し、酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機相を水(500mL)及びブライン(300mL)で2回洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥し、シリカゲルのパッド(300mg)によりろ過した。溶媒を蒸発し、残留物をさらに精製せずに次のステップに直接用いた。

【0235】

ステップ2b ジクロロメタン(300mL)中残留物をTFA(100mL)で0で処理した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。混合物をロータバップにより濃縮し、残留物を酢酸エチル(500mL)と飽和NaHCO₃(400mL)とに分配した。有機相を水(300mL)及びブライン(300mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留固体をエチルエーテルで洗浄して、N²-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]-4-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(19.5g、収率81%)を得た。MS (ES+) m/e 317.1 (100), 319.2 (60)

【0236】

ステップ3 酢酸(acidic acid)(50mL)及びアセトニトリル(70mL)中N²-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]-4-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(14.5g、45.89mmol)、1,1,1-トリエトキシエタン(22.1g、138.10mmol)の混合物を周囲温度で一夜攪拌した。混合物を冷飽和NaHCO₃溶液(500mL)にゆっくりと加えて、固体を得、これをろ過により収集した。固体を水(500mL)で、次いでアセトニトリル(300mL)で洗浄した。固体を真空中で乾燥して、1-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]-6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(13.6g、収率87%)を得た。MS (ES+) m/e 341.1 (100), 343.1 (80)

【0237】

ステップ4 1-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]-6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(12.97g、38.06mmol)、4-(トリフルオロメチル)アニリン(6.13g、38.07mmol)及びDMF:THFの1:4溶液(80mL)の懸濁液をナトリウムtert-ペントキシド(THF中2.5M溶液)で-78で処理した。混合物を-78で5分間、次いで-10で15分間攪拌した。混合物を氷水(600mL)に注加して、固体を得た。固体をろ過により収集し、水(300mL)で、次いでアセトニトリル(200mL)及びヘキサン(200mL)で洗浄し、真空中で乾燥して、4-クロロ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン(13.6g、収率85%)を得た。MS (ES+) m/e 422.0 (70), 424.2 (100)

【0238】

ステップ5 4-クロロ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン(10.25g、48.79mmol)及びDMSO(80mL)の混合物を350mL圧力ビンに入れた。混合物を水酸化アンモニウム(28~30%、7mL)で60で5分間処理した。添加後、ビンを密封し、混合物を80で一夜攪拌した。混合物を冷却し、次いで酢酸エチル(500mL)と水(500mL)とに分配した。有機相を水(300mL)で2回、次いでブライン(300mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をアセトニトリルで洗浄し、真空中で乾燥して、表題化合物を白色固体(8.32g、収率85%)として得た。m.p. 234~236。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 8.93 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.97 - 7.09 (m, 1H), 6.69 (br. s., 2H), 6.35 (s, 1H), 2.69 (s, 3H). MS (ES+) m/e 403.3 (100), 404.3 (70).

【0239】

10

20

30

40

50

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例13の手順に従って調製することができる。

【表13】

化合物	名称及びデータ
104	6-(2-エチル-5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.53 – 7.73 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.52, 9.30 Hz, 1H), 6.68 (br.s., 2H), 6.33 (s, 1H), 3.10 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 236–237°C; MS m/z 418.3 [M+H] ⁺
105	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン m.p.: 172–173°C; MS m/z 419.3 [M+H] ⁺

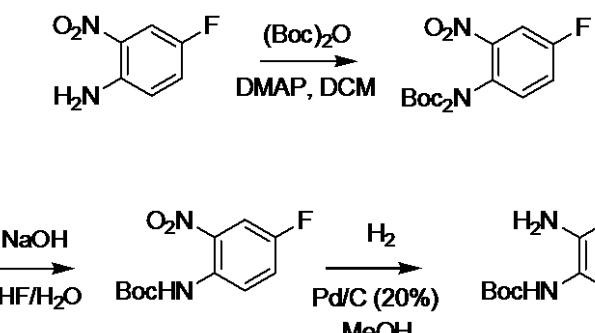
10

【0240】

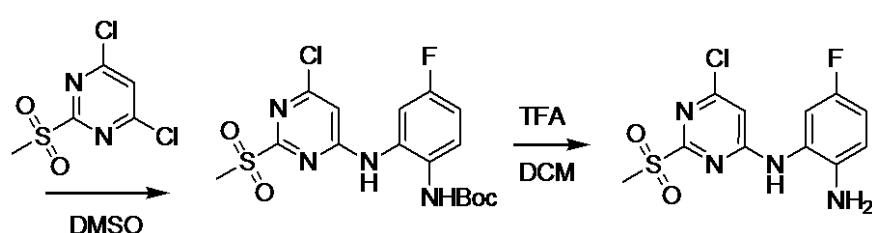
(例14)

6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン (Cpd 133)

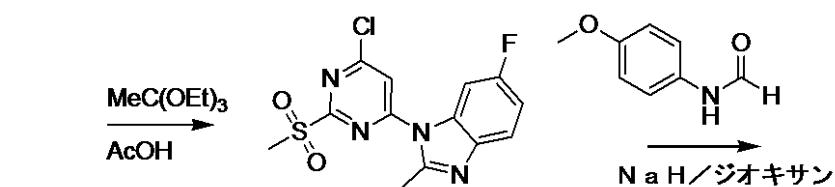
【化38】



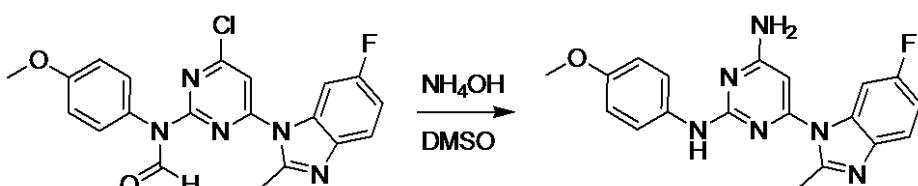
20



30



40



ステップ1 ジクロロメタン(50 mL)中4-フルオロ-2-ニトロアニリン(8 .

50

27 g、51.43 mmol) の溶液を滴下漏斗によりジ-tert-ブチルジカーボネート(24.7 g、113.15 mmol)で処理した。添加後、混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いでジクロロメタンと水とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留固体をヘキサンで洗浄して、ジ-tert-ブチル4-フルオロ-2-ニトロフェニルイミノジカーボネート(15.0 g、収率89%)を得た。

【0241】

ステップ2 ジ-tert-ブチル4-フルオロ-2-ニトロフェニルイミノジカーボネート(15.0 g、42.13 mmol)、NaOH(6.74 g、168.5 mmol)、THF(50 mL)及び水(50 mL)の混合物を70°で一夜攪拌した。THFをロータバップにより蒸発し、残留物質を水(200 mL)で希釈した。固体をろ過により収集し、0.5 N HCl及び水で洗浄し、次いで、乾燥して、tert-ブチル4-フルオロ-2-ニトロフェニルカルバメート(10.43 g、収率95%)を得た。

【0242】

ステップ3 tert-ブチル4-フルオロ-2-ニトロフェニルカルバメート(7.23 g、28.2 mmol)、Pd/C(10%、湿潤、723.0 mg)及びメタノール(30 mL)を入れた圧力反応容器をParr振とう機上にのせた。混合物を3サイクルの真空引き及びN₂ページにより脱気した。容器に水素(45 psi)を満たし、Parr振とう機上に2時間のせた。炭をろ別し、さらに精製せずに次のステップに用いた、残留tert-ブチル2-アミノ-4-フルオロフェニルカルバメートから溶媒を蒸発した。

【0243】

ステップ4 tert-ブチル2-アミノ-4-フルオロフェニルカルバメート(2.70 g、11.95 mmol)、4,6-ジクロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン(2.71 g、11.95 mmol)及びDMSO(15 mmol)の混合物を周囲温度で一夜攪拌した。混合物を酢酸エチルと水とに分配した。有機相を水、次いでブラインで2回洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留tert-ブチル2-(6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)アミノ-4-フルオロフェニルカルバメートを次のステップに直接用いた。

ステップ5 ジクロロメタン(20 mL)中残留tert-ブチル2-(6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-4-フルオロフェニルカルバメートの溶液をTFA(5 mL)により0°で処理した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。混合物をロータバップにより濃縮し、残留物を酢酸エチル(100 mL)と飽和NaHCO₃溶液(100 mL)とに分配した。有機相を水(100 mL)で、その後ブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留固体をエチルエーテルとすり混ぜて、N²-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]-4-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(3.46 g、収率92%)を得た。

【0244】

ステップ6 酢酸(acidic acid)(3 mL)及びアセトニトリル(10 mL)中N²-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]-4-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(1.35 g、5.65 mmol)、1,1,1-トリエトキシエタン(3.62 g、22.59 mmol)の混合物を周囲温度で一夜攪拌した。混合物を冷飽和NaHCO₃溶液(100 mL)にゆっくりと加えて、固体を得、これをろ過により収集し、水(100 mL)で、次いでヘキサン(100 mL)で洗浄した。固体を真空中で乾燥して、1-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル]-6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(1.25 g、収率85%)を得た。

【0245】

ステップ7 ジオキサン(2 mL)を1-[6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリ

ミジン - 4 - イル] - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (120 . 0 mg、0 . 35 mmol)、N - (4 - メトキシフェニル) ホルムアミド (53 . 2 mg、0 . 35 mmol) 及び NaH (8 . 5 mg、0 . 35 mmol) の混合物に 0 °C で加えた。混合物を周囲温度で 90 分間攪拌し、次いで、酢酸エチルと水とに分配した。有機相を水で、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留 N - [4 - クロロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N - (4 - メトキシフェニル) ホルムアミドを精製せずに次のステップに直接用いた。

【 0246 】

ステップ 8 マイクロ波管 (5 mL) に N - [4 - クロロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N - (4 - メトキシフェニル) ホルムアミド、DMSO (3 mL) 及び水酸化アンモニウム (28 ~ 30 %、0 . 3 mL) を入れた。管を密封し、マイクロ波オーブンに入れ、100 °C で 40 分間加熱した。混合物を酢酸エチルと水とに分配し、有機相を水で 2 回、その後ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をジクロロメタン - ヘキサンとすり混ぜて、表題化合物を白色固体 (102 . 7 g、収率 80 %) として得た。m.p. 161 ~ 162 °C。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 8.20 - 8.39 (br, s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.51 Hz, 2 H), 7.57 (dd, J = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8.51 Hz, 2 H), 6.45 (br, s., 2 H), 6.21 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H). MS (ES+) m/e 365.2 (100), 366.2 (20).

【 0247 】

本明細書で述べた式 (I) のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例 14 の手順に従って調製することができる。

【表14】

化合物	名称及びデータ
134	<p>6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 8.35 (br.s., 1 H), 7.70 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.00 – 7.06 (m, 1 H), 6.47 (br.s., 2 H), 6.23 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H); m.p.: 118–120° C; MS m/z 349.2 [M+H]⁺</p>
135	<p>N²-(4-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 8.63 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.30 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 9.62, 2.36 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.30 Hz, 2 H), 7.04 (ddd, J = 9.77, 8.83, 2.52 Hz, 1 H), 6.58 (br.s., 2 H), 6.29 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 149–151° C; MS m/z 369.1 [M+H]⁺</p>
136	<p>N²-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 8.11 (br.s., 1 H), 7.51 – 7.68 (m, 3 H), 7.41 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 6.93 – 7.10 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 8.51 Hz, 2 H), 6.37 (br.s., 2 H), 6.16 (s, 1 H), 2.91 (s, 6 H), 2.67 (s, 3 H); m.p.: 232–235° C; MS m/z 378.2 [M+H]⁺</p>
137	<p>4-[4-アミノ-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノベンゾニトリル</p> <p>¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 8.95 – 9.30 (m, 1 H), 8.09 (dd, J = 8.99, 7.41 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J = 14.50, 8.83 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 4.73 Hz, 1 H), 7.40 – 7.51 (m, 1 H), 6.99 – 7.09 (m, 1 H), 6.71 (br.s, 1 H), 6.47 (br.s, 1 H), 6.37 (d, J = 4.10 Hz, 1 H), 2.83 (s, 3 H); m.p.: 183–185° C; MS m/z 360.2 [M+H]⁺</p>
138	<p>6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> <p>¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 8.72 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 12.61 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.47 – 7.51 (m, 1 H), 7.44 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.24 – 7.30 (m, 1 H), 7.01 – 7.08 (m, 1 H), 6.70 (dd, J = 2.52, 0.63 Hz, 1 H), 6.66 (br.s., 2 H), 6.31 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H); m.p.: 239–241° C; MS m/z 353.1 [M+H]⁺</p>

10

20

30

139	6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.35 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 7.88 Hz, 1 H), 6.99 – 7.08 (m, 1 H), 6.75 – 6.84 (m, 1 H), 6.49 (br.s., 2 H), 6.25 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); m.p.: 156–158° C; MS m/z 349.1 [M+H] ⁺	
140	6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 7.79 (d, J = 7.88 Hz, 1 H), 7.62 (br.s., 1 H), 7.55 (dd, J = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 9.46, 2.21 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 7.57 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 7.57 Hz, 1 H), 6.97 – 7.07 (m, 2 H), 6.41 (br.s., 2 H), 6.22 (s, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H); m.p.: 127–129° C; MS m/z 365.2 [M+H] ⁺ ; MS (ES+) m/e (100), 366.2 (20)	10
141	N ² -(3-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.67 (s, 1 H), 8.13 (t, J = 2.05 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, J = 8.28, 1.97, 0.79 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 8.04 Hz, 1 H), 7.01 – 7.10 (m, 1 H), 6.92 – 7.00 (m, 1 H), 6.63 (br.s., 2 H), 6.31 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H); m.p.: 211–213° C; MS m/z 369.2 [M+H] ⁺	20
142	N ² -(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.43 – 8.57 (s, 1 H), 7.83 – 7.99 (m, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 9.46, 2.21 Hz, 2 H), 6.98 – 7.11 (m, 2 H), 6.58 (br.s., 2 H), 6.26 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 166–167° C; MS m/z 383.2 [M+H] ⁺	
143	6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -フェニルピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.46 (s, 1 H), 7.84 (dd, J = 8.67, 1.10 Hz, 2 H), 7.57 (dd, J = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.51, 7.57 Hz, 2 H), 7.03 (ddd, J = 9.77, 8.83, 2.52 Hz, 1 H), 6.91 – 6.99 (m, 1 H), 6.52 (br.s., 2 H), 6.25 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 158–161° C; MS m/z 335.1 [M+H] ⁺	30
158	N ² -(4-クロロフェニル)-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.61 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 2.21, 9.46 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.04 (ddd, J = 2.68, 8.75, 9.69 Hz, 1 H), 6.52 (br.s., 2 H), 6.20 – 6.25 (s, 1 H), 2.27 (s, 3 H); m.p.: 185–187° C; MS m/z 385.2 [M+H] ⁺	40

159	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -フェニルピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.47 (br.s., 1H), 7.84 (dd, J = 0.95, 8.51 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.22 – 7.29 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 2.52, 8.83, 9.77 Hz, 1H), 6.92 – 6.98 (m, 1H), 6.56 (br.s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.08 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 2.05 (td, J = 2.21, 4.41 Hz, 3H); m.p.: 160–162° C; MS m/z 350.2 [M+H] ⁺	
160	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 6.99 – 7.05 (m, 1H), 6.51 (br.s., 2H), 6.19 – 6.25 (m, 1H), 3.09 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.29 – 1.40 (m, 3H); m.p.: 187–189° C; MS m/z 364.2 [M+H] ⁺	10
161	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.29 (br.s., 1H), 7.71 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.36, 9.30 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 0.95, 2.52 Hz, 1H), 6.82 – 6.93 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 6.47 (br.s., 2H), 6.21 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.09 (q, J = 7.46 Hz, 2H), 1.30 – 1.41 (m, 3H); m.p.: 166–168° C; MS m/z 380.2 [M+H] ⁺	20
162	N ² -[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.12 (br.s., 1H), 7.51 – 7.68 (m, 4H), 7.36 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.94 – 7.09 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.40 (br.s., 1H), 6.15 (s, 1H), 3.07 (q, J = 7.46 Hz, 2H), 2.77 – 2.96 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p.: 230–232° C; MS m/z 392.3 [M+H] ⁺	
163	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.73 (br.s., 1H), 7.98 (d, J = 12.61 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.20 – 7.32 (m, 1H), 6.97 – 7.11 (m, 1H), 6.63 – 6.79 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 3.09 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 1.30 – 1.41 (m, 3H); m.p.: 169–171° C; MS m/z 367.0 [M+H] ⁺	30
164	N ² -(3-クロロフェニル)-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.06 – 8.17 (m, 1H), 7.66 – 7.72 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.36, 9.30 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.04 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 2.52, 8.67, 9.62 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 0.79, 2.05, 7.88 Hz, 1H), 6.68 (br.s., 2H), 6.30 (s, 1H), 3.02 – 3.22 (m, 2H), 1.33 – 1.37 (m, 3H); m.p.: 170–172° C; MS m/z 383.0 [M+H] ⁺	40

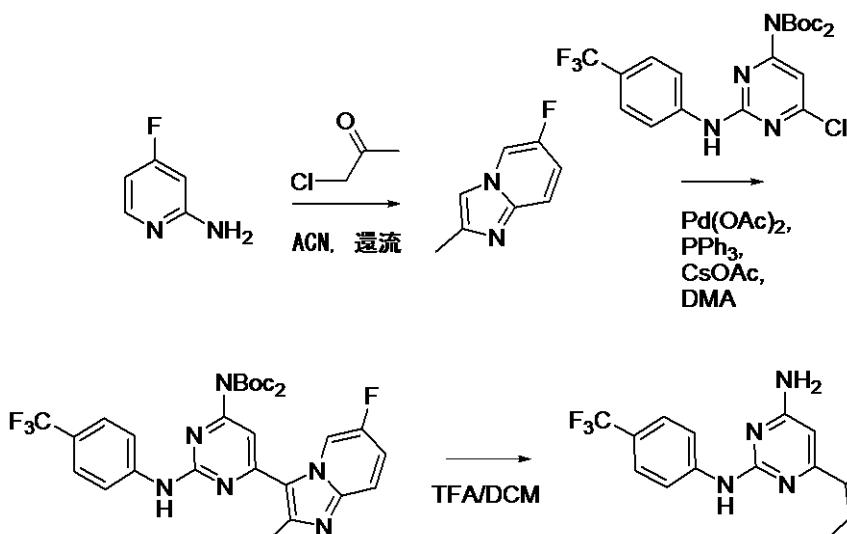
165	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.55 – 7.68 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.30 – 7.35 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 2.52, 8.83, 9.77 Hz, 1H), 6.59 (br.s., 2H), 6.51 – 6.56 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.09 (q, J = 7.36 Hz, 2H), 1.25 – 1.40 (t, J = 7.40 Hz, 3H); m.p.: 133–135° C; MS m/z 379.0 [M+H] ⁺	
166	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 – 7.66 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.00 – 7.09 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 6.54 (br.s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.10 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 149–150° C; MS m/z 363.0 [M+H] ⁺	10
167	4-[4-アミノ-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンゾニトリル ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.01 (br.s., 1H), 8.09 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.53 – 7.76 (m, 3H), 7.30 – 7.44 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.04 Hz, 1H), 6.75 (br.s., 2H), 6.36 (s, 1H), 3.09 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 1.25 – 1.47 (m, 3H); m.p.: 252–255° C; MS m/z 375.2 [M+H] ⁺	20
168	6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.48 (br.s., 1H), 7.86 – 8.00 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 2.05, 10.01 Hz, 2H), 6.95 – 7.11 (m, 2H), 6.60 (br.s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (q, J = 7.46 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 129–131° C; MS m/z 397.0 [M+H] ⁺	
174	N ² -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.57 – 8.73 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.94 – 7.99 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.67 Hz, 1H), 7.47 – 7.53 (m, 1H), 7.18 (br.s., 2H), 6.78 (s, 1H), 3.14 (s, 3H); m.p.: 258–260° C; MS m/z 389.2 [M+H] ⁺	30
175	N ² -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 2.36, 12.77 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 1.22, 8.91 Hz, 1H), 7.33 – 7.42 (m, 2H), 7.05 (ddd, J = 2.52, 8.67, 9.62 Hz, 1H), 6.74 (br.s., 2H), 6.32 (s, 1H), 3.09 (q, J = 7.36 Hz, 2H), 2.06 (td, J = 2.21, 4.41 Hz, 3H); m.p.: 209–211° C; MS m/z 401.2 [M+H] ⁺	40

【 0 2 4 8 】

(例 15)

6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 1)

【化39】



10

【0249】

ステップ1 4 - フルオロピリジン - 2 - アミン (8 . 5 7 g、 7 6 . 4 4 m m o l) 及びクロロアセトン (1 2 . 9 9 g、 7 1 . 6 7 m m o l) をあらかじめ混合し、 2 5 0 mL 丸底フラスコ中で 0 °C で 15 分間攪拌した。得られた混合物をアセトニトリル (8 0 mL) で希釈し、 一夜還流攪拌した。アセトニトリルを蒸発し、 エチルエーテル (2 0 0 mL) を加えて、 沈殿物を得、 これをろ過により収集した。固体をジクロロメタン (3 0 0 mL) と NaHCO₃ (2 5 0 mL) とに分配した。有機層を分離し、 MgSO₄ 上で乾燥し、 次いで、 ろ過し、 残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン) により分離して、 6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (5 . 2 0 g、 収率 4 6 %) をガラス状固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 5.04, 9.77 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.63 Hz, 3H). MS (ES+) m/e 151.0 (100)

20

【0250】

30

ステップ2 6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (4 4 5 . 0 mg、 2 . 9 7 m m o l) 、ジ - t e r t - ブチル (6 - クロロ - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) イミドジカーボネート (1 . 0 g、 5 . 7 8 m m o l) 、酢酸パラジウム (II) (3 3 . 4 mg、 0 . 1 4 9 m m o l) 、トリフェニルホスファン (4 6 . 7 mg、 0 . 1 7 8 m m o l) 、酢酸セシウム (1 . 1 4 g、 5 . 9 4 m m o l) 及び DMA (5 mL) の混合物を 3 サイクルの真空引き及び N₂ パージにより脱気した。混合物を 1 0 0 °C で 1 時間加熱し、 次いで、 冷却し、 水 (5 0 mL) に注加し、 ジクロロメタンで抽出した。抽出物を MgSO₄ 上で乾燥し、 ろ過し、 残留液体を蒸発した。残留物をエチルエーテルとすり混ぜて、 ディテルブチル [6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル] イミドジカーボネート (7 0 6 . 0 mg、 収率 8 3 %) を得た。

40

【0251】

ステップ3 ジクロロメタン (2 mL) 中ジ - t e r t - ブチル [6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル] イミドジカーボネート (1 4 0 mg、 0 . 2 4 m m o l) の溶液を TFA (0 . 4 mL) により 0 °C で処理した。得られた混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発し、 残留物質をエチルエーテルとすり混ぜて、 表題化合物を白色固体 (8 7 . 0 mg、 収率 8 7 %) として得た。m.p. 2 1 6 ~ 2 1 8 °C 。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (dd, J = 2.21, 5.67 Hz, 1H), 9.58 (s

50

, 1H), 8.00 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 5.52, 9.62 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 1H), 6.86 (br. s., 2H), 6.32 (s, 1H), 2.60 (s, 3H). MS (ES+) m/e 403.4 (100), 404.4 (30), 405.5 (10).

【0252】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例15の手順に従って調製することができる。

【表15】

化合物	名称及びデータ
2	N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 9.91 (br.s, 1H), 9.48 - 9.67 (m, 1H), 7.91 - 8.01 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 8.83 Hz, 2H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.77 - 7.06 (t, J = 72.50 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.68 (s, 3H); m.p.: 189-190°C; MS m/z 401.5 [M+H] ⁺
9	6-(2-シクロプロピル-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 - 9.85 (m, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.25 - 8.38 (m, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.16 - 7.44 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.05 (br.s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.43 - 2.57 (m, 1H), 1.25 (m, 4H); m.p.: 189-190°C; MS m/z 445.5 [M+H] ⁺
63	6-[2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.57 - 9.63 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 7.22 - 7.43 (t, J = 52.50 Hz, 1H); m.p.: 242-245°C; MS m/z 439.4 [M+H] ⁺

【0253】

(例16)

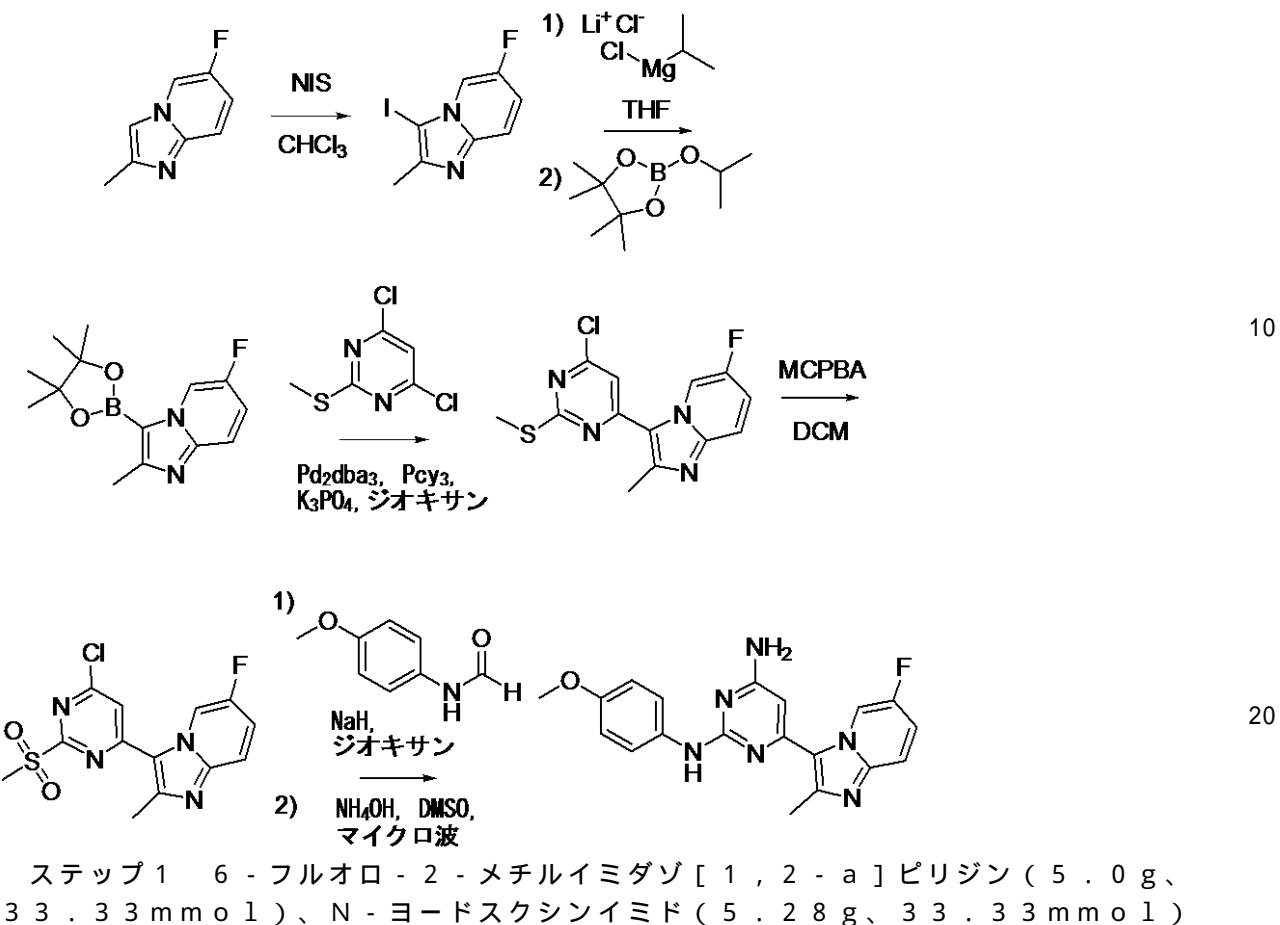
6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N²-
(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン (Cpd 170)

10

20

30

【化40】



ステップ1 6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (5 . 0 g 、 33 . 33 mmol) 、 N - ヨードスクシンイミド (5 . 28 g 、 33 . 33 mmol) 及びクロロホルム (60 mL) の混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (250 mL) と飽和 NaHCO_3 溶液 (150 mL) とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をヘキサンで洗浄して、 6 - フルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (7 . 63 g 、 収率 83 %) を得た。MS (ES+) m/e 277.4 (80) , 278.0 (100)

【0254】

ステップ2 THF (25 mL) 中 6 - フルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (3 . 56 g 、 12 . 90 mmol) の溶液にイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (12 . 0 mL 、 THF 中 1 . 3 M) を -78 度 1 滴ずつ加えた。添加後、混合物を 0 度に加温し、 0 度で 30 分間攪拌した。一度に 2 - イソプロポキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (3 . 12 g 、 16 . 8 mmol) を -78 度加え、次いで、混合物を 0 度で 2 時間攪拌した。

【0255】

ステップ3 窒素中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (5 . 03 g 、 25 . 8 mmol) 、 Pd_2dba_3 (916 . 0 mg 、 0 . 645 mmol) 、トリシクロヘキシリスフィン (361 . 2 mg 、 1 . 3 mmol) 、三塩基性リン酸カリウム (5 . 50 g 、 25 . 80 mmol) 、ジオキサン (25 mL) 及び水 (3 . 0 mL) の混合物を 3 サイクルの真空引き及び N_2 パージにより脱気し、次いで、 80 度に 3 時間加熱した。溶液を冷却し、水 (20 mL) に注加し、次いで、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、 1 : 4 酢酸エチル : ジクロロメタンで溶出して、 3 - (6 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (773 . 0 mg 、 収率 20 %) を得た。

【0256】

ステップ4 DCM(5mL)中3-(6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(515.0mg、1.67mmol)の懸濁液にメタクロロペルオキシ安息香酸(1.24g、7.19mmol)を0で少量ずつ加えた。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いでDCMと飽和NaHCO₃とに分配した。有機相をブライൻで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発して、3-(6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(567.0mg、収率71%)を得た。

【0257】

ステップ5 3-(6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを用いて、例26、ステップ1及び2で述べた手順を用いて表題化合物を調製した。m.p. 197~199。¹H NMR(500MHz, アセトン-d₆) δ 9.74~9.82(m, 1H), 8.20(s, 1H), 7.65(d, J = 8.51Hz, 2H), 7.52(dd, J = 5.36, 9.77Hz, 1H), 7.24~7.31(m, 1H), 6.84~6.89(d, J = 8.51Hz, 2H), 6.34(s, 1H), 6.13(br.s., 2H), 3.77(s, 3H), 2.59(s, 3H). MS (ES+) m/e 365.2 (100).

【0258】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例16の手順に従って調製することができる。

【表16】

20

化合物	名称及びデータ
169	6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N ² -(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR(500MHz, アセトン-d ₆) δ 9.79(dd, J = 2.21, 5.67Hz, 1H), 8.84(s, 1H), 7.76~7.91(m, 2H), 7.55(dd, J = 5.36, 9.77Hz, 1H), 7.26~7.38(m, 1H), 6.96~7.08(m, 2H), 6.46(br.s., 2H), 6.37(s, 1H), 2.61(s, 3H); m.p.: 250~253°C; MS m/z 355.2 [M+H] ⁺
171	6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N ² -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR(500MHz, アセトン-d ₆) δ 9.80(d, J = 3.47Hz, 1H), 8.21~8.46(m, 1H), 7.67(dd, J = 1.00, 8.83Hz, 2H), 7.50~7.58(m, 1H), 7.25~7.33(m, 1H), 7.09(d, J = 8.51Hz, 2H), 6.37(s, 1H), 6.19(br.s., 2H), 2.61(s, 3H), 2.28(s, 3H); m.p.: 217~220°C; MS m/z 350.2 [M+H] ⁺
172	N ² -(4-クロロフェニル)-6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR(500MHz, アセトン-d ₆) δ 9.78(dd, J = 2.21, 5.67Hz, 1H), 8.82(s, 1H), 7.88(d, J = 8.83Hz, 2H), 7.55(dd, J = 5.36, 9.77Hz, 1H), 7.29~7.36(m, 1H), 7.23~7.27(d, J = 8.83Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 6.41(s, 2H), 2.62(s, 3H); m.p.: 243~246°C; MS m/z 371.1 [M+H] ⁺
173	6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N ² -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR(500MHz, アセトン-d ₆) δ 9.83(dd, J = 2.36, 5.83Hz, 1H), 8.58(br.s., 1H), 7.70(s, 1H), 7.52~7.64(m, 2H), 7.28~7.37(m, 1H), 7.14(t, J = 7.72Hz, 1H), 6.76(d, J = 7.57Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 6.37(br.s., 2H), 2.62(s, 3H), 2.29(s, 3H); m.p.: 250~252°C; MS m/z 350.2 [M+H] ⁺

【0259】

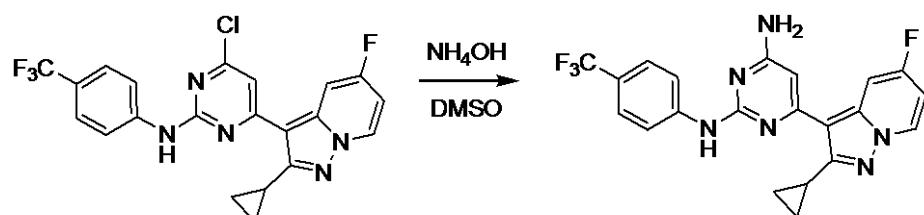
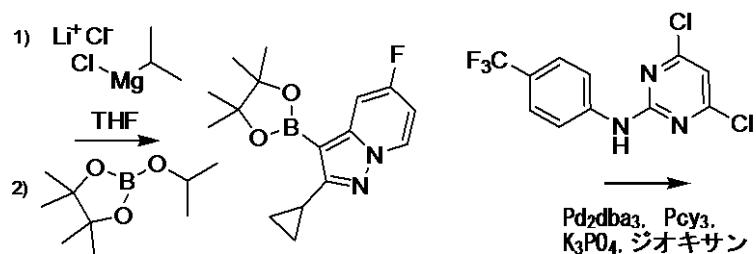
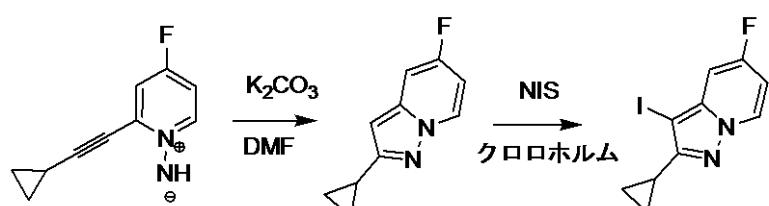
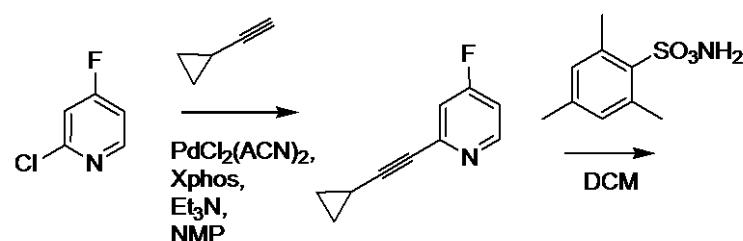
(例17)

6-(2-シクロプロピル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン(Cp)

50

d 1 0 7)

【化41】



ステップ1 NMP (40 mL) 中 2 - クロロ - 4 - フルオロピリジン (7.13 g、54.20 mmol)、エチニルシクロプロパン (10.2 g、81.31 mmol)、ビス (アセトニトリル) ジクロロパラジウム (II) (352.4 mg、1.35 mmol) 及び 2 - ジシクロヘキシリソフィノ - 2' , 4' , 6' - トライソプロピルビフェニル (649.0 mg、1.36 mmol) の混合物を 3 サイクルの真空引き及び N₂ パージにより脱気し、次いで、トリエチルアミン (15.3 mL、107.7 mmol) を加えた。混合物を脱気し、N₂ でバージし、次いで、60 ℃ に一夜加熱した。溶液を冷却し、水に注なし、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をカラムクロマトグラフィーにより分離し、0 : 10 % ジクロロメタン : ヘキサンで溶出して、2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - フルオロピリジンを油 (6.0 g、收率 69%) として得た。

【0260】

ステップ2 ジクロロメタン (3.0 mL) 中 2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - フルオロピリジン (291.0 mg、1.81 mmol) の溶液に 2 - [(アミノオキシ) スルホニル] - 1 , 3 , 5 - トリメチルベンゼン (584.0 mg、2.72 mmol) を 0 ℃ で少しづつ加えた。得られた混合物を周囲温度で 2 日間攪拌した。N₂ 気流を用いて溶媒を除去して、粗混合物を得た。

【0261】

ステップ3 DMF (3 mL) 中粗混合物に K₂CO₃ (500.1 mg、3.62 mmol)

40

50

o 1)を0で加えた。得られた混合物を周囲温度で24時間攪拌し、次いで、酢酸エチルと水とに分配した。有機相を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をカラムクロマトグラフィーにより分離し、0：10%酢酸エチル：ジクロロメタンで溶出して、2-シクロプロピル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンを油(204.1mg、収率64%)として得た。

【0262】

ステップ4 クロロホルム(2mL)中2-シクロプロピル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン(194.0mg、1.10mmol)、N-ヨードスクシンイミド(247.7mg、1.10mmol)の混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水とに分配した。有機相を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、次いでろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、1：1ジクロロメタン：ヘキサンで、次いで1：4酢酸エチル：ジクロロメタン中1%メタノールで溶出して、2-シクロプロピル-5-フルオロ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン(329.0mg、収率98%)を得た。

【0263】

ステップ5 例10、ステップ3で述べた手順、3,2-シクロプロピル-5-フルオロ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジンを用いて、2-シクロプロピル-5-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジンを調製した(95.0mg、収率37%)。

【0264】

ステップ6 例10、ステップ4で述べた手順を用いて、表題化合物を調製した。*m.p.* 130～123。¹H NMR(500MHz, アセトン-d₆) 8.75(s, 1H), 8.45～8.58(m, 1H), 8.04～8.20(m, 3H), 7.57(d, J = 8.51Hz, 2H), 6.85(dt, J = 3.00, 7.33Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.19(br. s., 2H), 2.38～2.46(m, 1H), 1.04～1.11(m, 4H)。

【0265】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例17の手順に従って調製することができる。

10

20

【表17】

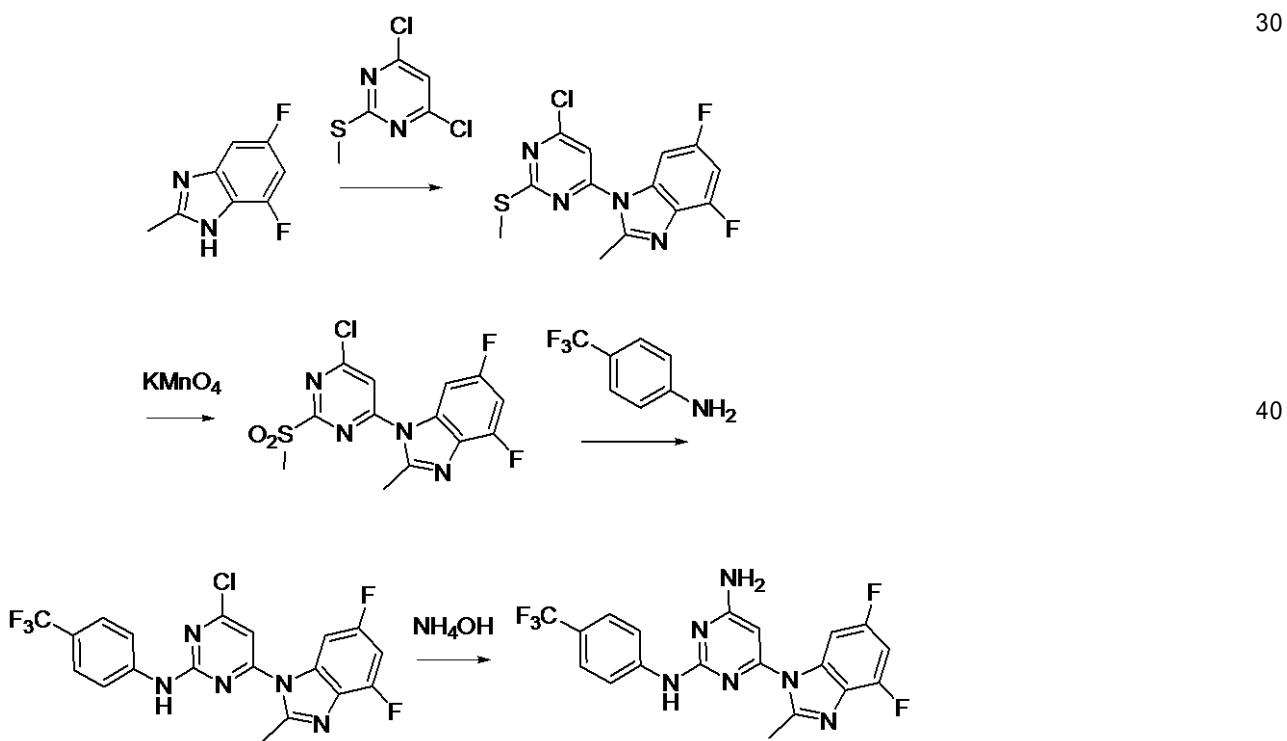
化合物	名称及びデータ
106	6-(2-シクロプロピル-5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.74 (br.s, 1H), 8.31 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.47 – 7.73 (m, 3H), 6.47 – 6.77 (m, 2H), 6.18 (br.s., 2H), 3.79 (s, 3H), 2.34 – 2.47 (m, 1H), 0.96 – 1.18 (m, 4H); m.p.: 172–174° C
111	6-(2-エチル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 – 8.63 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 2.68, 10.25 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.86 (dt, J = 2.84, 7.41 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.18 (br.s., 2H), 3.08 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p.: 153–157° C
117	3-(6-アミノ-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-2,5,6-トリメチルピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-7(6H)-オン m.p.: 270–273° C; MS m/z 430.3 [M+H] ⁺
126	6-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N ² -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン ¹ H NMR (500 MHz, アセトン-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 0.95, 6.94 Hz, 1H), 8.28 – 8.41 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.29 (ddd, J = 1.26, 6.78, 8.99 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 1.26, 6.78 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.15 (br.s., 2H), 2.37 – 2.58 (m, 1H), 1.00 – 1.19 (m, 4H); m.p.: 181–183° C

【0266】

(例18)

6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 3 4)

【化42】



0.0 mg、3.57 mmol) に 4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.4 g、7 mmol)、Cs₂CO₃(1.3 g、4 mmol) 及びアセトニトリル(20 mL)を加えた。混合物を80℃で25分間攪拌し、冷却し、ジクロロメタンで希釈し、次いで、ろ過し、濃縮し、シリカゲル上クロマトグラフィー(1:10~1:2の酢酸エチル:ヘキサンを用いた勾配)により精製して、1-(6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.70 g、60%)を灰色がかった白色固体として得た。

【0267】

ステップ2 1-(6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールにジクロロメタン(10 mL)、アセトニトリル(10 mL)、水(10 mL)及びKMnO₄(0.47 g、3 mmol)を加え、その後、硫酸の水溶液(1 mL、4 N)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、NaHSO₃で脱色し、過剰量のKOAcで中和し、ジクロロメタンで抽出した。生成物を真空中で濃縮して、1-(6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを灰色がかった白色固体(818 mg、107%)として得た。

【0268】

ステップ3 1-(6-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールに4-(トリフルオロメチル)アニリン(640 mg、4 mmol)、DMF(2 mL)及びTHF(6 mL)を加えた。反応混合物を-60℃に冷却し、次いで、THF中KOt-Bu(1 M)の溶液(5 mL、5 mmol)を加えた。-60℃で1時間後、反応をAcOHによりクエンチし、次いで、溶液を水で希釈し、ろ過して、粗4-(クロロ-6-(4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。

【0269】

ステップ4 粗物質を封管中でDMSO(2 mL)、アセトニトリル(10 mL)及びNH₄OH(3 mL)とともに110℃(加熱ブロック温度)で17時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、次いでろ過して、シリカゲル上クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:2から酢酸エチル:メタノール10:1までを用いた勾配)により精製して、4ステップにわたり表題化合物を白色固体(0.59 g、39%)として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.00 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 7.17 (td, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.67 (s, 3H); MS (ESI) M+1=421.

【0270】

本明細書で述べた式(I)のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例18の手順に従って調製することができる。

【表18】

化合物	名称及びデータ
49	$N^2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (d d, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.91 – 7.24 (m, 6H), 6.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H] ⁺
51	$N^2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (d (AB), J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.04 – 7.13 (m, 5H), 7.11 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.67 (s, 3H); MS m/z 401 [M+H] ⁺
52	6-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.89 (br.s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.19 (br.s., 2H), 7.08 (dd, J = 10.7, 8.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS m/z 417 [M+H] ⁺
53	6-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N ² -[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.63 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 7.08 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS m/z 412 [M+H] ⁺
54	$N^2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d , J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.99 – 7.09 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); MS m/z 397 [M+H] ⁺
60	$N^2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(4,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.75 – 7.82 (m, 2H), 7.28 – 7.34 (m, 1H), 7.14 (td, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (br.s., 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.65 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H] ⁺

【0271】

(例19)

6 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 3 5)

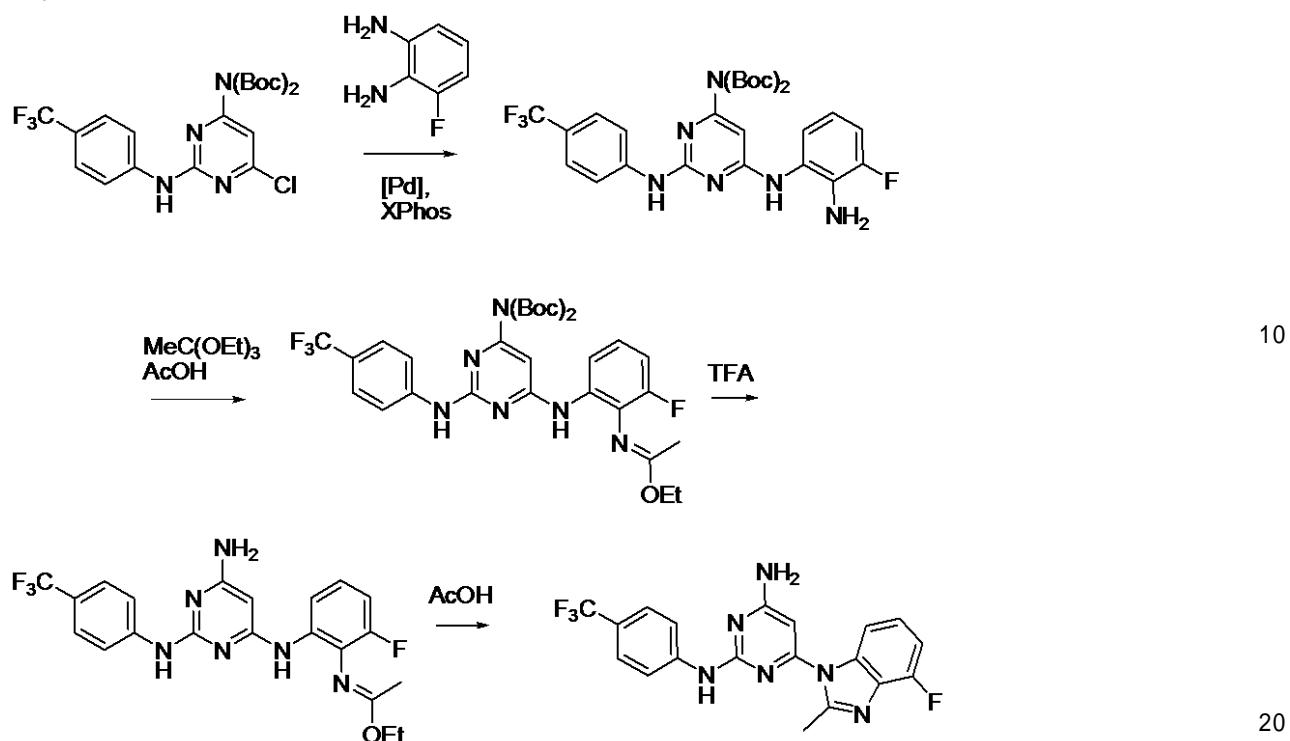
10

20

30

40

【化43】



ステップ1 ジ - t e r t - ブチル (6 - クロロ - 2 - { [4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ リ ミ ジ ヌ - 4 - イ ル) イ ミ ド ジ カ - ボ ネ - ト (1 0 4 m g 、 0 . 2 1 m m o l) に 3 - フ ル オ ロ ベン ゼン - 1 , 2 - ジ ア ミ ノ (5 0 m g 、 0 . 4 m m o l) 、 X P h o s (6 m g 、 6 %) 、 P d 2 d b a 3 (6 m g 、 3 %) 、 K 3 P O 4 (9 0 m g 、 2 当量) 及び D M E (1 m L) を 加 え た 。 混 合 物 を 1 0 0 ° C で 1 時 間 加 热 し 、 冷 却 し 、 次 い で 、 A c O H (1 m L) 及 び オ ルト 酢 酸 ト リエ チ ル (1 m L) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 に 1 4 時 間 維 持 し 、 次 い で 水 と 醋 酸 工 チ ル と に 分 配 し た 。 有 機 層 を 乾 燥 し 、 シ リ カ ゲ ル 上 ク ロ マ ツ グ ラ フ ィ - (1 : 1 0 か ら 1 : 4 ま で の 醋 酸 工 チ ル : ヘ キ サン を 用 い た 勾 配) を 用 い て 精 製 し て 、 ジ - t e r t - ブ チ ル (6 - [(2 - ア ミ ノ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) ア ミ ノ] - 2 - { [4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ リ ミ ジ ヌ - 4 - イ ル) イ ミ ド ジ カ - ボ ネ - ト を 黄 色 の 油 状 物 質 (9 6 m g) と し て 得 た 。

【0272】

ステップ2 ジ - t e r t - ブチル (6 - [(2 - ア ミ ノ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) ア ミ ノ] - 2 - { [4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ リ ミ ジ ヌ - 4 - イ ル) イ ミ ド ジ カ - ボ ネ - ト を T F A (1 m L) に 溶 解 し 、 室 温 に 1 時 間 綴 持 し た 。 反 応 混 合 物 を エ - テ ル に 溶 解 し 、 ヘ キ サン で 沈 殿 さ せ 、 次 い で 、 エ - テ ル で 洗 淨 し て 、 (E) - エ チ ル N - 2 - (6 - (ピ ス (t e r t - ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) - 2 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル ア ミ ノ) ピ リ ミ ジ ヌ - 4 - イ ル ア ミ ノ) - 6 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ア セ トイ ミ デ - ト (モ ノ T F A 塩) を 白 色 固 体 (4 6 m g 、 3 9 %) と し て 得 た 。 ¹H NMR (500 M Hz, DMSO-d₆) 10.01 (br. s ., 1H), 8.98 (br. s ., 1H), 7.82 (d (AB), J = 7.9 H z, 2H), 7.57 (d (AB), J = 8.5 H z, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 5.42 (br. s ., 1H), 4.20 (q, J = 6.9 H z, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 H z, 3H); MS (E S I) M+1=449.

【0273】

ステップ3 (E) - エ チ ル N - 2 - (6 - (ピ 斯 (t e r t - ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) - 2 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル ア ミ ノ) ピ リ ミ ジ ヌ - 4 - イ ル ア ミ ノ) - 6 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ア セ トイ ミ デ - ト (モ ノ T F A 塩) (3 1 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l) に A c O H (1 m L) を 加 え た 。 溶 液 を 1 2 0 ° C (加 热 プ ロ ッ ク 温 度) に 5 分 間 加 热 し 、 水 性 N H 4 O H で 希 釀 し 、 次 い で 、 ろ 過 し 、 水 で 洗 淨 し て 、 表 題 化 合 物 を 灰

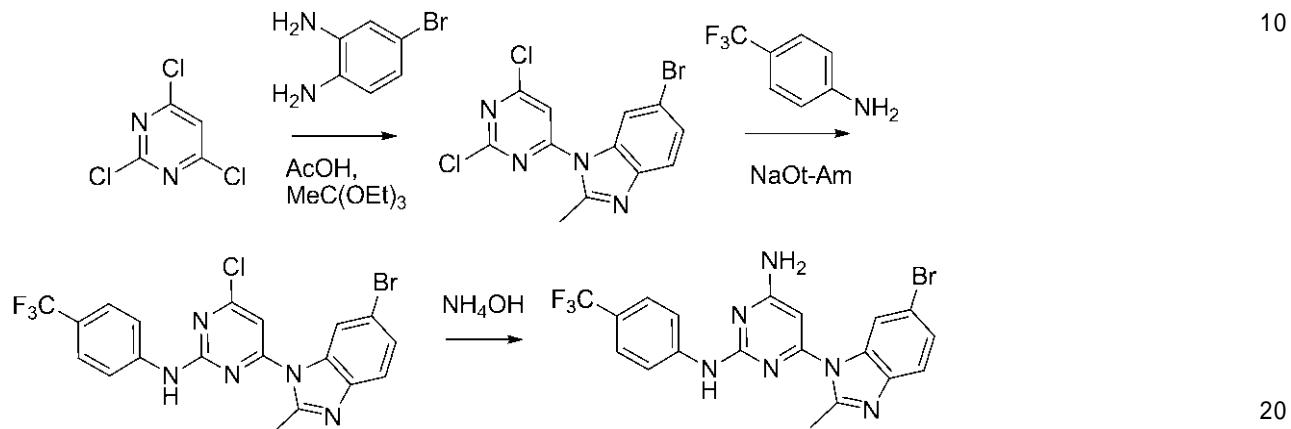
色がかった白色固体(21mg)として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 7.93 - 8.04 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.61 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 7.09 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI) M+1=403.

【0274】

(例20)

6-(6-ブロモ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン(Cpd41)

【化44】



ステップ1 4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン(1.46g、7.8mmol)にDMF(12mL)を加えた。溶液を-60℃に冷却し、次いで、2,4,6-トリクロロピリミジン(1.03mL、9mmol)を加えた後、NaOt-Am(THF中2.5M溶液、6.9mL、2.2当量)を加えた。-60℃で1時間後、AcOHを加え(5mL)、次いでオルト酢酸トリエチル(5mL)を加え、反応混合物を60℃に1時間加熱した。次いで、混合物を水とジクロロメタンとに分配し、有機層をシリカゲル上クロマトグラフィー(1:20:1から1:4:1までの酢酸エチル:ヘキサン:ジクロロメタンを用いた勾配)により精製し、エーテルで洗浄して、6-ブロモ-1-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(TLC及びR P-UPLCの両方により、より極性の高い異性体)を褐色固体(770mg、28%)として得た。構造はNOESY NMR分析により確認した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

【0275】

ステップ2 6-ブロモ-1-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(235mg、0.65mmol)に4-(トリフルオロメチル)アニリン(161mg、1mmol)及びDMF(1mL)を加えた。反応混合物を-60℃に冷却し、NaOt-Amを加えた(THF中2.5M溶液、6mL、2.2当量)。20分後に、反応混合物をAcOHによりクエンチし、水で希釈し、次いで、固体沈殿物をろ過し、シリカゲル上クロマトグラフィー(1:4から1:0までの酢酸エチル:ヘキサンを用いた勾配)により精製した。

より極性の低い異性体をエーテルで洗浄して、4-(6-ブロモ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-6-クロロ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン(52mg)を灰色がかった白色固体物質として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.77 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

【0276】

より極性の高い異性体の構造は、NOESY NMR分析により6-(6-ブロモ-2-

30

40

50

50

-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-2-クロロ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-アミン(160mgの淡黄色固体物質)と立証された。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.72 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

[0 2 7 7]

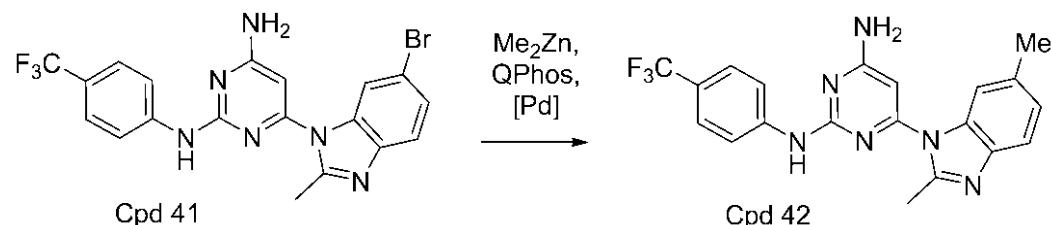
ステップ3 4-(6-ブロモ-2-メチル-1H-ベンゾ[*d*]イミダゾール-1-イル)-6-クロロ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-アミン(50mg、0.1mmol)にDMSO(0.5mL)及びNH₄OH(0.5mL)を加えた。反応混合物を封管中で110(加熱ブロック温度)で21時間加熱し、水で希釈し、次いで、ろ過し、水で、その後ヘキサンで洗浄して、表題化合物(44mg、95%)を灰色がかかった白色固体として得た。MS(ESI) M+1=463

[0 2 7 8]

(例21)

6 - (2 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 -イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (Cpd 42)

【化 4 5】



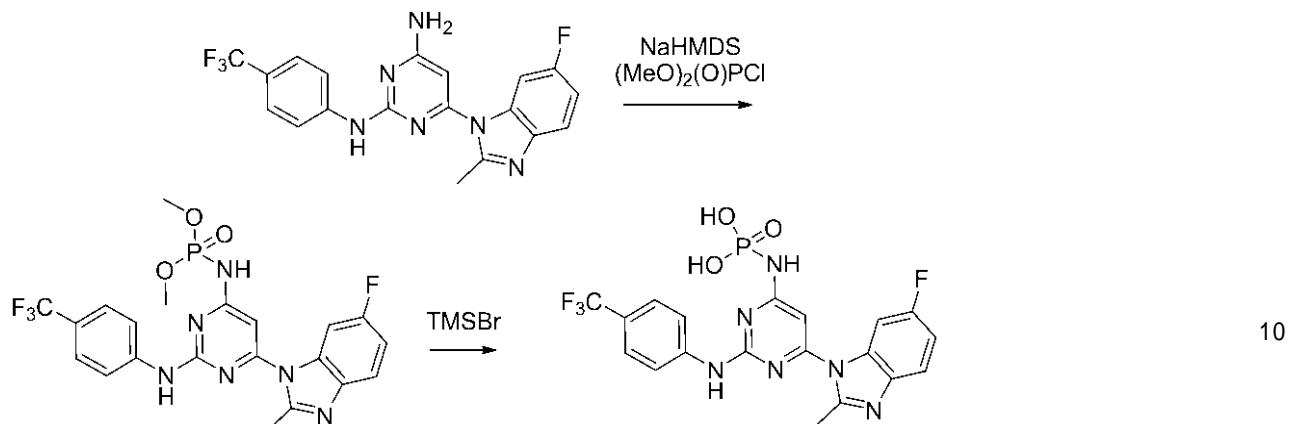
化合物41(40mg、0.09mmol)、QPhos(6mg、0.1当量)、Pd₂dba₃(4mg、0.05当量)、THF(3mL)及びMe₂Zn(ヘプタン中1M溶液、0.5mL、0.5mmol)(ガス発生を伴う)の混合物を室温で1時間、次いで50℃で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、次いで、水(100滴)及びMeOHを加えた。混合物をシリカゲルの短いプラグによりろ過し、次いで、濃縮し、シリカゲル上クロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン1：2からEtOAc：MeOH10：1までを用いた勾配)により精製し、エーテルで洗浄して、表題化合物を灰色固体(18mg、50%)として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.48(br. s, 1H), 7.78(d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.35(d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.26(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 6.91(br. s, 1H), 6.84(d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.95(s, 1H), 2.41(s, 3H), 2.18(s, 3H); MS(ESI) M+1=399.

[0 2 7 9]

(例 22)

[6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル] ホスホルアミド酸 (Cpd 99)

【化46】



ステップ1 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (164 mg, 0 . 41 mmol) に THF (2 mL, - 60 °C に冷却) 、 NaHMDS (THF 中 1 M 溶液、 0 . 9 mL, 0 . 9 mmol) 及びジメチルホスホロクロデート (0 . 065 mL, 0 . 6 mmol) を加えた。反応混合物を 30 分にわたり - 10 °C に加温し、次いで、酢酸によりクエンチし、水と EtOAc とに分配した。有機層をシリカゲル上クロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 1 から EtOAc : MeOH 10 : 1 までを用いた勾配) により精製し、エーテルで洗浄して、ジメチル 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルホスホルアミドを白色固体 (1 . 38 mg, 66 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 9.32 (br. s, 1H), 8.44 (br. d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.8, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

【0280】

ステップ2 ジメチル 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルホスホルアミドをアセトニトリル (3 mL) に懸濁し、 TMSBr を室温で加えた (0 . 36 mL, 2 . 7 mmol) 。室温で 1 時間後、反応混合物を 4 °C で 15 時間放置した。反応混合物を濃縮し、次いで、水 : ヘキサン混合物とともに超音波処理し、ろ過して、表題化合物 (110 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.95 (s, 1H), 9.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.70 (s, 3H); MS (ESI) M+1=483.

【0281】

(例23)

5 - クロロ - N² - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (Cpd 197)

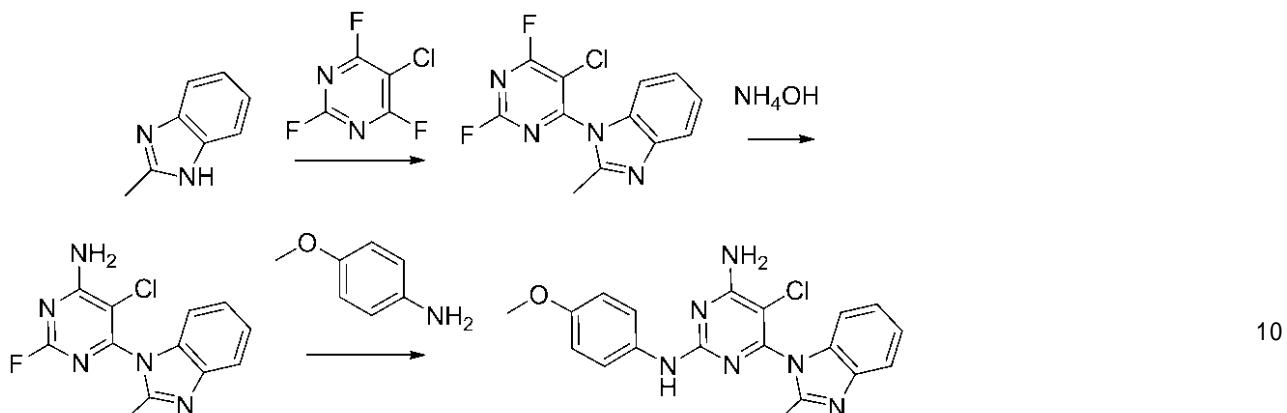
10

20

30

40

【化47】



ステップ1 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (493 mg、3.7 mmol) に K_2CO_3 (515 mg、3.7 mmol) 及び ACN (5 mL) を加えた。混合物を -60 に冷却し、次いで 5 - クロロ - 2 , 4 , 6 - トリフルオロピリミジン (1.2 mL、3 当量) を加え、反応混合物を攪拌しながら 3 時間にわたり 10 に加温した。

【0282】

シリカゲル上クロマトグラフィーによる精製により、主要な幾分不安定でより極性の高い異性体 1 - (5 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールを粗油状物質 (450 mg) として得た。¹H NMR (500 Hz, DMSO-d₆) 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 2.56 (s, 3H) 20

【0283】

より極性の低い画分により、異性体 1 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールを白色固体 (23 mg) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.14 - 8.19 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.36 (見かけの五重線の二重線, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H); ¹³C NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 166.3 (dd, $J = 251.6, 12.7$ Hz), 152.2, 151.4 (t, $J = 21.8$, Hz), 142.2, 132.7, 124.2, 124.0, 119.0, 114.6, 96.8 (t, $J = 32.7$, Hz), 18.3. 30

【0284】

ステップ2 粗 1 - (5 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (450 mg) に ACN (5 mL) を、続いて NH₄OH (1 mL) を加えた。室温で 5 分後に、反応混合物を濃縮し、シリカゲル上クロマトグラフィーにより精製し、エーテルに溶解し、ヘキサンにより沈殿させて、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミンを白色固体 (257 mg) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.72 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 3H), 2.49 (s, 3H); ¹³C NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 164.4 (d, $J = 19.1$ Hz), 159.7 (d, $J = 210.7$ Hz), 152.5 (d, $J = 19.1$ Hz), 150.5, 142.2, 134.0, 122.8, 122.6, 118.7, 111.0, 106.2 (d, $J = 8.2$ Hz), 14.0. 40

【0285】

ステップ3 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (241 mg、0.87 mmol) に 4 - メトキシアニリン (369 mg、3 mmol) 及び NMP (2 mL) を加えた。反応混合物をマイクロ波オーブン中で 160 で 30 分間加熱し、水で希釈し、次いで、得られた沈殿物をシリカゲル上クロマトグラフィーにより精製し、エーテル / EtOAc 混合物で洗浄して、表題化合物を灰色固体 (230 mg、70%) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.29 (s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.4 (br. s, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 6.82 (見かけ d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (br. s., 3H)

(例 24)

N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3, 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ディアミン (Cpd 198)

ステップ1 ジクロロメタン (60 mL) 中4 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン (8.64 g, 4.92 mmol) 及び4 - ディメチルアミノピリジン (636 mg, 5.21 mmol) の溶液を、少量ずつのジ - tert - プチルジカルボネート (23.6 g, 10.8 mmol) により30分にわたり処理した。溶液を周囲温度で12時間攪拌し、ジクロロメタン (150 mL) で希釈し、水 (200 mL) で2回、その後、飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。得られた固体を1:1ペンタン:エーテルとすり混ぜ、ろ過により収集し、真空中で乾燥して、4 - ビス (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジンをワックス上の灰色がかった白色固体 (12.19 g, 32.4 mmol, 66%) として得た；m.p. 90~91；TLC R_F 0.30 (10:90 酢酸エチル - ヘキサン)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.48 (1H, s), 2.49 (3H, s), 1.55 (18H, s). 10

【0286】

ステップ2 ジオキサン (20 mL) 中4 - ビス (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン (1.581 g, 4.21 mmol)、3, 5 - ディメチルイソオキサゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (939 mg, 4.21 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン ジクロロパラジウム (II) - ジクロロメタン錯体 (217 mg, 0.266 mmol) 及び水性炭酸ナトリウム溶液 (4.2 mL, 2.0 N, 8.4 mmol) の混合物を3サイクルの真空引き及びN₂バージにより脱気した。混合物を12時間にわたり加熱還流し、次いで、冷却し、水とジクロロメタン (それぞれ100 mL) とに分配した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。残留物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:90 酢酸エチル : ヘキサン) により分離して、4 - ビス (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 6 - (3, 5 - ディメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジンを灰色がかった白色固体 (920 mg, 2.11 mmol, 50%) として得た；m.p. 88~89；TLC R_F 0.12 (10:90 酢酸エチル : ヘキサン)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.50 (1H, s), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.56 (18H, s). 20

【0287】

ステップ3 ジクロロメタン (50 mL) 中4 - ビス (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 6 - (3, 5 - ディメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (920 mg, 2.11 mmol) の溶液を、少量ずつのm - クロロ過安息香酸 (1.86 g、約70質量 / 質量%、7.54 mmol) により20分にわたり処理した。混合物を周囲温度で12時間攪拌し、ジクロロメタン (150 mL) で希釈し、水性Na₂CO₃溶液 (150 mL, 2 N)、水 (150 mL) 及び飽和ブライン (100 mL) で2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、次いで、ろ過し、残留液体を蒸発した。粗4 - ビス (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 6 - (3, 5 - ディメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジンをさらに精製せずに次のステップに用いた；m.p. 111~113。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.13 (1H, s), 3.28 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.55 (3H, s), 1.59 (18H, s). 40

【0288】

ステップ4 ジオキサン (5 mL) 中4 - ビス (tert - プトキシカルボニル) アミノ - 6 - (3, 5 - ディメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (235 mg, 0.502 mmol) 及びN - (4 - クロロフェニル) ホルムアミド (158 mg, 1.02 mmol) の混合物を水素化ナトリウム (80 mg, 3.33 mmol、鉱油を事前に洗い落とした) で処理した。混合物を周囲温度で12時間攪拌し、メタノール (1 mL) で処理し、次いでさらに1時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) に注加し、酢酸エチル (30 mL) で2回抽出した。抽出物を水及びブライン (そ 50

それぞれ 30 mL) で洗浄し、合わせ、次いで、 Na_2SO_4 上で乾燥し、液体を蒸発した。粗物質にジクロロメタン (10 mL) を加え、混合物をトリフルオロ酢酸 (2 mL) で処理した。混合物を 4 時間攪拌し、液体を蒸発し、飽和水性 NaHCO_3 溶液 (20 mL) を加えた。混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、次いで、残留液体を蒸発した。粗生成物をエーテル中でのすり混ぜにより精製し、ろ過により収集し、真空中で乾燥して、表題化合物を粉末 (42 mg, 0.133 mmol, 26%) として得た; m.p.: 120 ~ 122; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (1H, br s), 7.82 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.02 (2H, br s), 6.15 (1H, s), 2.40 (3H, s), 2.32 (3H, s). MS (ES+) m/e 318.2 (35), 316.2 (100%).

10

【0289】

本明細書で述べた式 (I) のさらなる化合物又はその形態は、適切な出発物質、試薬及び反応条件を置き換えることによって例 24 の手順に従って調製することができる。

【表 19】

化合物	名称及びデータ
3	N^2 -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン MS m/z 363 [M+H] ⁺
189	6-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)- N^2 -(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (1H, v br), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93 (2H, br s), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.09 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.39 (3H, s); m.p.: 89-91°C; MS m/z 312.2 [M+H] ⁺
190	6-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)- N^2 -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (1H, br s), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (2H, br s), 6.09 (1H, s), 2.61 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.27 (3H, s); MS m/z 297.3 [M+H] ⁺

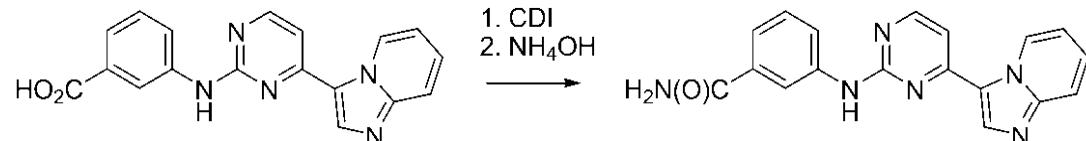
【0290】

30

(例 25)

3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンズアミド (Cpd 75)

【化 48】



3-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸 (40 mg, 0.12 mmol) に ACN (1 mL)、CDI (過剰) 及び DMF (1 mL) を室温で加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌し、60 ℃ に 1 時間 20 分間加熱し、次いで室温に冷却した。水酸化アンモニウム (濃、水性、1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間静置し、次いで、固体物質をろ過により収集し、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を白色固体 (28 mg, 70%) として得た。 ^1H NMR (DMSO-d_6) 10.10 (br. s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 7.90 (br. d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.41 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.36 (br. s, 1H), 7.10 (t, $J=6.6$ Hz, 1H).

40

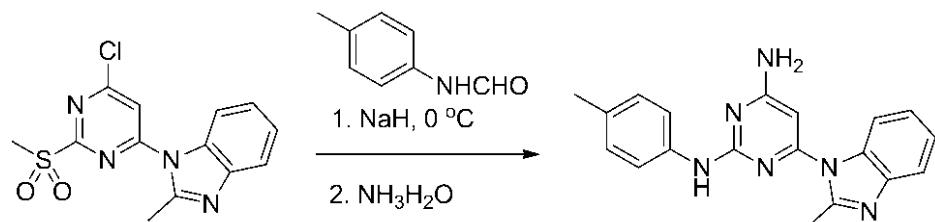
【0291】

(例 26)

50

6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (C p d 1 2 8)

【化 4 9】



ステップ 1 5 mL のジオキサン中 1 - (6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (317 mg, 0.982 mmol) 及び N - p - トリルホルムアミド (146 mg, 1.08 mmol) の混合物を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (鉛油を事前に洗い落とした、 26 mg, 1.08 mmol) で処理した。混合物を周囲温度に加温し、一夜攪拌し、次いで、4倍容積の水に注加した。混合物を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出し、抽出物を飽和ブラインで洗浄し、次いで合わせ、 Na₂SO₄ 上で乾燥した。生成物をろ過し、蒸発して、 N - (4 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - N - p - トリルホルムアミドを得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。MS (ES+): m/e 380(35), 378(100)

【 0 2 9 2 】

ステップ 2 N - (4 - クロロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - N - p - トリルホルムアミドを DMSO (5 mL) に溶解し、厚肉管に入れ、これに水酸化アンモニウム (濃) (1 mL) を加えた。管を密封し、 90 に 48 時間加熱し、次いで、冷却し、内容物を 4 倍容積の水に注加した。得られた沈殿物をろ過により収集し、真空中で乾燥し、少量のジクロロメタンとすり混ぜた。精製生成物をろ過により収集し、真空中で乾燥して、表題化合物を得た (236 mg, 0.714 mmol, 2ステップについて 73%) : m.p. 174 ~ 175 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 9.18 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67-7.61 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (2H, br), 6.13 (1H, s), 2.70 (3H, s), 2.27 (3H, s). MS (ES+): m/e 332.2 (20), 331.2 (100). MS (ES-): m/e 330.1 (20), 329.1 (100).

【 0 2 9 3 】

生物学的例

以下の生物学的例では、 Bmi - 1 機能を阻害し、 Bmi - 1 のレベルを低下させる式 (I) の化合物又はその形態の有用性を実証する。

(例 1)

サンドイッチ E L I S A アッセイ

細胞播種及び化合物処理 (1 日目) :

HT - 1080 細胞を 8000 細胞 / ウエル (50 μL) で 96 ウエル組織培養プレートに播種した。細胞が付着性になった (3 ~ 4 時間) 後、 1 % DMSO (最終 DMSO 濃度は 0.5 % であった) を含む 50 μL の DMEM 中試験化合物の 2 × 希釈保存液を加え、プレートを 5 % CO₂ 中で 37 °C で 40 ~ 48 時間インキュベートした。

【 0 2 9 4 】

E L I S A プレート一次抗体の調製 (2 日目) :

PBS 中 2 μg / mL に希釈した一次抗体 (Millipore, マウス Bmi - 1 に対するマウスモノクローナル、クローン F6、カタログ番号 05 - 637) を Nunclon Maxisorp 96 ウエル E L I S A プレートの各ウエルに加えた (100 μL) 。プレートをプレートシールで覆い、一夜静置した。

【 0 2 9 5 】

細胞溶解物の調製 (3 日目) :

10

20

30

40

50

新たな溶解緩衝液(1×)をアッセイの当日に次の通りに調製した: 1 mM EDTA、150 mM NaCl、0.5% Triton-X100、10 mM NaF、20 mM B-グリセロホスフェート、1 mM DTT(PBS中、pH 7.2~7.4)及びHALTプロテアーゼ阻害剤カクテル(1×)(Pierce #78410)。

溶解緩衝液(1×、40 μL)を各ウエルに加え、プレートをオービタル振とう機で5~10分間振とうして細胞を溶解し、次いで希釈剤(0.5%NP40中PBS中1%BSA)(100 μL)を各ウエルに加えた。

標準曲線を次のBmi-1濃度で作製した: 8000、4000、2000、1000、500、250、125、及び0 pg/mL。標準曲線を作成するために用いたBmi-1組換えタンパク質標準(Novus Biologicals PCGF4 Recombinant Protein(P01)、カタログ番号H00000648-P01)を-80°で保存した。最初の解凍では、組換えタンパク質標準をブロッキング緩衝液(PBS中1%BSA; BSA: Fisher Scientific カタログ番号1600-100)で10 μg/μLに希釈した。アリコートをとり、-80°で再凍結した。アリコートは、4℃に保ち、最初の解凍後に再使用することができるが、1~2週間以内のみである。組換えタンパク質標準は、ウエスタンプロットでおよそ70 Kdaに出現するGST融合タグを含む。

【0296】

ELISAアッセイ(3日目):

調製済みELISAプレートを洗浄緩衝液(PBS中0.05%Tween-20)で3回洗浄した。最終洗浄液をプレートから除去し、プレートをブロッティングして乾燥した。ブロッキング緩衝液(300 μL)(PBS中1%BSA)を各ウエルに加えた。プレートをプレートシールで覆い、室温で1時間インキュベートした。ブロックしたプレートを洗浄緩衝液3回洗浄し、次いで最終洗浄液をプレートから除去し、プレートをブロッティングして乾燥した。あらかじめ調製した試料及び標準を加え(100 μL/ウエル)、プレートをプレートシールで覆い、4℃で一夜インキュベートした。

ELISAアッセイ(4日目):

調製済みELISAプレートをインキュベーションから除去し、室温で30分間静置し、次いで洗浄し、ブロッティングして乾燥した。バックグラウンド対照ウエルについては必要に応じてあることを除いて、ブロッキング緩衝液で1:600に希釈した二次抗体(Cell Signaling ウサギ抗Bmi-1、カタログ番号2830)を各ウエルに加えた(100 μL)。プレートをプレートシールで覆い、室温で1.5時間インキュベートした。

【0297】

前述したようにELISAプレートを洗浄し、ブロッティングして乾燥した。バックグラウンド対照ウエルについては必要に応じてあることを除いて、ブロッキング緩衝液で1:300に希釈した三次抗体(Cell Signaling HRPコンジュゲート抗ウサギIgG(Cell Signaling、カタログ番号7074))を各ウエルに加えた(100 μL)。プレートをプレートシールで覆い、室温で1時間インキュベートした。

プレートを洗浄し、ブロッティングして乾燥し、次いで事前に調製済みTMB基質(TMB基質キット、Pierce カタログ番号34021)(キット試薬を1:1で混合することにより調製)(100 μL)をウエルごとに加えた。プレートを暗所で室温で20~30分間インキュベートし、次いで停止溶液(水中2M硫酸)(50 μL)をウエルごとに加えた。プレートをOD450(実験)及びOD570(参照)で読み取った。

【0298】

表1に示すように、>0.1 μM~3 μMの本明細書で述べた式(I)の試験化合物又はその形態によってもたらされたBmi-1タンパク質のELISA EC₅₀値は、1つ星(*)により示し、>0.01 μM~0.1 μMのEC₅₀値は、2つ星(**)により示し、>0.001 μM~0.01 μMのEC₅₀値は、3つ星(***)により示し、

10

20

30

40

50

0 . 0 0 1 μ M の EC₅₀ 値は、4つ星 (****) により示す。

【表20】

表1

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
1	***	68	*	134	***
2	***	69	**	135	**
3	***	70	**	136	***
4	**	71	**	137	*
5	**	72	**	138	*
6	*	73	*	139	*
7	**	74	*	140	*
8	*	75	*	141	*
9	***	76	**	142	***
10	**	77	**	143	*
11	**	78	**	144	***
12	**	79	**	145	*
13	*	80	**	146	*
14	**	81	*	147	*
15	*	82	**	148	***
16	*	83	**	149	***
17	*	84	**	150	***
18	*	85	**	151	***
19	*	86	*	152	*
20	**	87	**	153	***
21	*	88	***	154	**
22	**	89	**	155	***
23	**	90	**	156	**
24	*	91	**	157	**
25	*	92	**	158	***
26	**	93	**	159	*
27	**	94	**	160	***
28	***	95	**	161	***
29	**	96	*	162	**
30	*	97	**	163	*
31	***	98	**	164	*
32	**	99	**	165	*
33	**	100	***	166	*
34	**	101	***	167	*
35	**	102	**	168	***
36	*	103	**	169	*
37	**	104	**	170	***
38	*	105	**	171	***
39	**	106	*	172	***
40	**	107	*	173	*

41	**	108	*	174	**	
42	**	109	**	175	**	
43	**	110	*	176	**	
44	**	111	**	177	**	
45	**	112	*	178	***	
46	*	113	**	179	**	
47	*	114	**	180	***	
48	**	115	*	181	***	
49	*	116	*	182	**	
50	**	117	*	183	**	10
51	**	118	*	184	*	
52	*	119	*	185	**	
53	**	120	**	186	**	
54	***	121	**	187	**	
55	**	122	**	188	**	
56	*	123	**	189	*	
57	**	124	**	190	*	
58	*	125	**	191	*	
59	*	126	*	192	*	
60	**	127	*	193	*	20
61	**	128	***	194	*	
62	*	129	****	195	*	
63	*	130	***	196	*	
64	**	131	**	197	*	
65	**	132	*	198	*	
66	***	133	***	199	*	
67	*					

【 0 2 9 9 】

30

以下の刊行物は、あたかも個々の刊行物が本明細書に完全に記述されているかのようなものと同じ程度にありとあらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

1.M.J.Alkema, J.Wiegant, A.K.Raap, A.Berns, L.M.van, Hum.Mol.Genet.2, 1597 (1993).

2.Y.Haupt, M.L.Bath, A.W.Harris, J.M.Adams, Oncogene 8, 3161-3164 (1993).

3.J.M.Adams, S.Cory, Cancer Surv.15, 119 (1992).

4.Y.Haupt, G.Barri, J.M.Adams, Mol.Biol.Rep.17, 17 (1992).

5.L.M.van, M.Frasch, E.Wientjens, A.Berns, Nature 353, 353 (1991).

6.L.M.van et al., Cell 65, 737 (1991).

7.J.J.Jacobs et al., Genes Dev.13, 2678 (1999).

40

8.B.Scheijen, J.Jonkers, D.Acton, A.Berns, J.Virol.71, 9 (1997).

9.J.J.Jacobs, K.Kieboom, S.Marino, R.A.DePinho, L.M.van, Nature 397, 164 (1999).

【 0 3 0 0 】

10.P.R.Solomon et al., Indian J.Med.Res.127, 52 (2008).

11.B.Quesnel, C.Preudhomme, P.Fenaux, Leuk.Lymphoma 22, 11 (1996).

12.S.Faderl et al., Cytokines Cell Mol.Ther.5, 159 (1999).

13.S.Faderl et al., Clin.Cancer Res.5, 1855 (1999).

14.S.W.Buggeman et al., Cancer Cell 12, 328 (2007).

15.S.J.Kuerbitz, J.Malandro, N.Compitello, S.B.Baylin, J.R.Graff, Cell Growth Differ.10, 27 (1999).

50

- 16.S.Liu et al., *Cancer Res.* 66, 6063 (2006).
 17.J.Wei, L.Zhai, J.Xu, H.Wang, *J.Biol.Chem.* 281, 22537 (2006).
 18.M.Courel, L.Friesenhahn, J.A.Lees, *Dev.Dyn.* 237, 1232 (2008).
 21.D.F.Dukers et al., *Am.J.Pathol.* 164, 873 (2004).
 22.F.M.Raaphorst et al., *Am.J.Pathol.* 157, 709 (2000).
 23.M.Sanchez-Beato et al., *J.Pathol.* 204, 528 (2004).
 24.S.Bea et al., *Blood* 93, 4365 (1999).
 25.M.S.Lindstrom, U.Klangby, K.G.Wiman, *Oncogene* 20, 2171 (2001).
 26.F.J.van Kemenade et al., *Blood* 97, 3896 (2001).
 27.F.M.Raaphorst, C.J.Meijer, A.P.Otte, *Cancer Res.* 62, 618 (2002). 10
 28.F.M.Raaphorst et al., *Am.J.Pathol.* 164, 533 (2004).
 29.V.Fernandez, E.Hartmann, G.Ott, E.Campo, A.Rosenwald, *J.Clin.Oncol.* 23, 6364 (2005).

【 0 3 0 1 】

30.B.T.Spike, K.F.Macleod, *Cell Cycle* 4, 42 (2005).
 31.A.Dutton et al., *Blood* 109, 2597 (2007).
 32.M.Chowdhury et al., *Leukemia* 21, 1116 (2007).
 33.W.A.Dik et al., *Leukemia* 19, 1948 (2005).
 34.M.Sawa et al., *Int.J.Hematol.* 82, 42-47 (2005).
 35.J.Yang et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 104, 10494 (2007). 20
 36.G.D.van et al., *Exp.Hematol.* 35, 1538 (2007).
 37.J.C.van Galen et al., *J.Clin.Pathol.* 60, 167 (2007).
 38.R.Kuppers, U.Klein, M.L.Hansmann, K.Rajewsky, *N Engl.J.Med.* 341, 1520 (1999).
 39.A.A.Alizadeh et al., *Nature* 403, 503 (2000).

【 0 3 0 2 】

40.C.P.Hans et al., *Blood* 103, 275 (2004).
 41.W.P.de Boer, J.J.Oudejans, C.J.Meijer, J.Lankelma, *Bioinformatics*.19, 2000 (2 003).
 42.S.Bea et al., *Cancer Res.* 61, 2409 (2001).
 43.G.V.Glinsky, O.Berezovska, A.B.Glinskii, *J.Clin.Invest* 115, 1503-1521 (2005). 30
 44.K.Mihara et al., *Rinsho Ketsueki* 48, 659 (2007).
 45.J.B.Arnes, K.Collectt, L.A.Akslen, *Histopathology* 52, 370 (2008).
 46.I.B.Engelsen et al., *Br.J.Cancer* 98, 1662 (2008).
 47.V.Hayry et al., *Acta Neuropathol.* (2008).
 48.V.Hayry et al., *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* (2008).
 49.K.H.Huang, J.H.Liu, X.X.Li, L.B.Song, M.S.Zeng, Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao .27, 973 (2007).

【 0 3 0 3 】

50.E.M.Hurt, B.T.Kawasaki, G.J.Klarmann, S.B.Thomas, W.L.Farrar, *Br.J.Cancer* 98, 756 (2008). 40
 51.J.H.Liu et al., *J.Surg.Oncol.* 97, 267 (2008).
 52.K.Mihara et al., *Blood* 107, 305 (2006).
 53.L.B.Song et al., *Cancer Res.* 66, 6225 (2006).
 54.H.Vekony et al., *J.Clin.Pathol.* 61, 744 (2008).
 55.H.Wang et al., *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 134, 535 (2008).
 56.R.H.Breuer et al., *Neoplasia*.6, 736 (2004).
 57.S.Vonlanthen et al., *Br.J.Cancer* 84, 1372 (2001).
 58.S.K.Li et al., *J.Biol.Chem.* (2008).
 59.W.J.Guo, S.Datta, V.Band, G.P.Dimri, *Mol.Biol.Cell* 18, 536 (2007).
 60.K.Nowak et al., *Nucleic Acids Res.* 34, 1745 (2006). 50

- 61.H.Cui et al., Am.J.Pathol.170, 1370-1378 (2007).
 62.G.P.Dimri et al., Cancer Res.62, 4736 (2002).
 63.M.K.Kang et al., Br.J.Cancer 96, 126 (2007).
 64.J.H.Kim et al., Cancer Lett.203, 217 (2004).
 65.J.H.Kim et al., Breast 13, 383-388 (2004).
 66.H.Koga et al., Oncogene 18, 3799 (1999).
 67.N.Kozakowski, A.Soleiman, J.Pammer, Pathol.Oncol.Res.14, 9 (2008).
 68.F.Zhang, L.Sui, T.Xin, Exp.Oncol.30, 70 (2008).
 69.L.Liu, L.G.Andrews, T.O.Tollefsbol, Oncogene 25, 4370-4375 (2006).
 70
 76.Park et al., 2003, Nature.423:302-305.
 77.Lessard et al., 2003, Nature 423:255-260.
 78.Wiederschain et al., 2007, Mol Cell Biol.27(13):4968-4967.
 79.Reinisch et al., 2006, Histol Histopathol.21:1143-1149.
 80.Breuer et al., 2005, Lung Cancer.48:299-306.

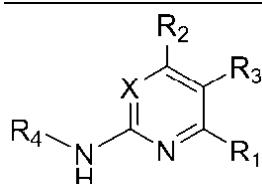
【0304】

本明細書で引用した文書が参照により組み込まれると具体的且つ個別に示されたかどうかを問わず、本明細書で言及したすべての文書は、あたかも個々の参考書が本明細書に完全に記述されているかのようなものと同じ程度にありとあらゆる目的のために参照により本願書に組み込まれる。

【0305】

特定の実施形態を上文で詳細に述べたが、当業者は、その教示から逸脱することなく、該実施形態における多くの修正が可能であることを明確に理解する。すべてのそのような修正は、本明細書で示す特許請求の範囲内に含まれるものとする。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

[1] 式(I)の化合物又はその形態。

(式中、

Xは、Nであるか、又はN-オキシドを形成するように酸素原子置換基により置換されたNであり、

R₁は、環員炭素原子上で1つ、2つ、3つ若しくは4つのR₅置換基により、又は環員窒素原子上でN-オキシドを形成するように酸素原子置換基により置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R₂は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシリル、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、ヒドロキシリル-アミノ、ヒドロキシリル-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-チオ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-アミノ、アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル、アミノ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-アミノ、アミノ-スルホニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル、アミノ-スルホニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル-アミノ又はヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、1つ、2つ、3つ若しくは4つのC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R₃は、水素、シアノ、ハロ、又はC₁₋₈アルキル、アミノ、C₁₋₈アルキルアミノ若しくは(C₁₋₈アルキル)₂-アミノであり、

R₄は、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのR₆置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R₅は、シアノ、ハロ、ヒドロキシリ、ニトロ、オキソ、C₁₋₈アルキル、シアノ-C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシ-C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルキニル、カルボキシリ、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、アミノ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル-アミノ、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ、C₁₋₈アルキル-チオ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-カルボニル-オキシ、C₁₋₈アルキル-カルボニル-カルボニル-オキシ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-スルホニル、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、アリール-C₁₋₈アルキル、アリール-アミノ、アリール-C₁₋₈アルキル-アミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₈アルキル又はヘテロシクリルから独立に選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリル並びにアリール-C₁₋₈アルキル、アリールアミノ、アリール-C₁₋₈アルキルアミノ及びヘテロアリール-C₁₋₈アルキルのアリール及びヘテロアリール部分は、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ、C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルコキシ又はカルボキシリ置換基により置換されていてもよく、

R₆は、シアノ、ハロ、ヒドロキシリ、ニトロ、C₁₋₈アルキル、ハロ-C₁₋₈アルキル、ヒドロキシリ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ-C₁₋₈アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₈アルコキシ-C₂₋₈アルキニル、カルボキシリ、ホルミル、ホルミル-オキシ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、ハロ-C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-チオ、ハロ-C₁₋₈アルキル-チオ、アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ、C₁₋₈アルキル-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-オキシ、C₁₋₈アルキル-カルボニル-オキシ-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、ハロ-C₁₋₈アルコキシ-カルボニル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-カルボニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-カルボニル-アミノ、C₁₋₈アルキル-カルボニル-アミノ-C₁₋₈アルキル、アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、アミノ-C₁₋₈アルキル-アミノ-C₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-カルボニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル、ハロ-C₁₋₈アルキル-スルホニル、アミノ-スルホニル、C₁₋₈アルキル-アミノ-スルホニル、(C₁₋₈アルキル)₂-アミノ-スルホニル、B(C₈OR₈)₂、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され、C₃₋₁₄シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれが1つ、2つ、3つ若しくは4つのハロ又はC₁₋₈アルキル置換基により置換されていてもよく、

R₇は、独立にヒドロキシリ又は(C₁₋₈アルコキシ)_nであって、nは、1から5の整数を表し、

10

20

30

40

50

R₈は、独立に水素又はC₁₋₈アルキルであって、化合物の形態がその塩、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される）

[2] R₁が、1H-ピラゾリル、1H-イミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピリジニル、1H-インドリル、2H-インダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾリル、1H-ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、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、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、7H-ブリニル又はキノリニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリール又はヘテロシクリルである、前記〔1〕に記載の化合物。

[3] R₁が、1H-ピラゾリル、1,2-オキサゾリル、1H-ベンゾイミダゾリル、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、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル又はキノリニルから選択される置換されていてもよいヘテロアリールである、前記〔2〕に記載の化合物。

[4] 6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
4-クロロ-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン
6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
4-クロロ-N-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン
6-(2-シクロプロピル-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン

N²-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
N²-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
6-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン
N²-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
N²-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
2-{[6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-{[4-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール
 2 - { [2 - { [3 - フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ} - 6 -
 (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}
エタノール
 2 - { [2 - { [4 - (ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]アミノ} - 6 -
 (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}
エタノール
 4 - クロロ-6 - (5, 6 - ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-
 イル) - N - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン
 4 - クロロ-6 - (5, 6 - ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-
 イル) - N - [3 - フルオロ-4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-
 アミン
 6 - (5, 6 - ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) - N²
 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 2 - { [6 - (5, 6 - ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)
) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル]ア
 ミノ}エタノール
 N⁴ - ヒドロキシ-6 - (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) - N² - [
 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 6 - (2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) - N² - [4 - (トリフルオ
 ロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 6 - (5, 6 - ジフルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) - N²
 - [3 - フルオロ-4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミ
 ン
 6 - (キノリン-4-イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジ
 ン-2, 4 - ジアミン
 6 - (2-エチル-6 - フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) - N² - [4
 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 6 - (2-シクロプロピル-6 - フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) - N
² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 [3 - (6 - アミノ-2 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジ
 ン-4 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン-2 - イル]メタノール
 [3 - (6 - アミノ-2 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジ
 ン-4 - イル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン-2 - イル]メタノール
 4 - クロロ-N - [4 - (ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル] - 6 - (2-
 メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン
 6 - (6 - クロロ-2 - メチル-1H-イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン-1 - イル) -
 N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 6 - (6 - クロロ-2 - エチル-1H-イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン-1 - イル) -
 N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1 - イル
] - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 6 - (4, 6 - ジフルオロ-2 - メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1 - イル) - N²
 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 6 - (4 - フルオロ-2 - メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1 - イル) - N² - [4
 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン
 4 - クロロ-6 - (2 - メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1 - イル) - N - [6 - (ト
 里フルオロメチル)ピリジン-3 - イル]ピリミジン-2 - アミン
 6 - (2 - メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1 - イル) - N² - [6 - (トリフルオ
 ロメチル)ピリジン-3 - イル]ピリミジン-2, 4 - ジアミン

10

20

30

40

50

4 - クロロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)	
- N - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - アミン	
6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [6	
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [6	
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (6 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 -	
(トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (トリ	10
フルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [6	
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [6	
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 -	
(トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 -	
(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - オール	
6 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 -	
(トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	20
6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) - N ²	
- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (5 , 7 - ジフルオロ - 2 - メチ	
ル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - [6 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3	
- イル] - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミ	
ン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1	
H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [3	30
- メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [3 - メチル	
- 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (2 , 6 - ジメチル - 1 H - ベン	
ゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - [6 - フルオロ - 2 - (トリフル	
オロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミ	
ン	
5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4	40
- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N ² - [4	
- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
5 - フルオロ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル	
) - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 5 - フルオ	
ロ - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチ	
ル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (ト	50
リフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	

5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル)	
- N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	10
6 - (2 - シクロプロピル - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - カルボニトリル	
6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - カルボニトリル	
6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	20
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - [2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - [2 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
3 - { [4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ } ベンズアミド	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (2 - エチル - 5 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	30
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - [6 - フルオロ - 2 - (メトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - [6 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - [5 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	40
6 - (2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - N ² - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン	
6 - (5 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ²	50

- [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ²	
- [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [2 - (ジフルオロメチル) - 1	
H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [2 - (プロパン - 2 - イル) -	
1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (2 - エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3 - イル) - N ² - [4 - (トリフ	
ルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 - エチルピラゾロ[1,5 -	10
a]ピリジン-3 - イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (5 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ²	
- [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ²	
- [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1	
H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [6 - (トリフルオ	
ロメチル)ピリジン-3 - イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 -	20
(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (6 - クロロ - 2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 -	
(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
N ² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル)ピ	
ラゾロ[1,5-a]ピリジン-3 - イル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
[6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [
4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4 - イル]ホスホルアミド	
酸	
6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1 - イル)	
- N ² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	30
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1	
H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1 - イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4	
- (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N	
² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (2 - エチル - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4	
- (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
N ² - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル] - 6 - (5 - フルオロ -	40
2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル)ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 5 - メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3 - イル)	
- N ² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (2 - シクロプロピル - 5 - フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3 - イル)	
- N ² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - オキシド - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジ	
ン - 1 - イル) - N ² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-	
ジアミン	
6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3 - イル) - N ² -	
[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	
6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N ² - [4 - (トリフルオ	50

<u>ロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド</u>	
<u>6-(2-エチル-5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-</u>	
<u>[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-</u>	
<u>- (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド</u>	
<u>4-クロロ-6-(5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-</u>	
<u>[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2-アミン</u>	
<u>6-(5-メトキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-</u>	
<u>[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>N²-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-(5,6-ジフルオロ-2-メチ</u>	10
<u>ル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド</u>	
<u>6-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(ト</u>	
<u>リフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド</u>	
<u>3-(6-アミノ-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン</u>	
<u>-4-イル)-2,5,6-トリメチルピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-7(6H)-</u>	
<u>-オン</u>	
<u>6-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-(トリフルオ</u>	
<u>ロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド</u>	
<u>6-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-</u>	
<u>- (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン3-オキシド</u>	20
<u>6-(5-アミノ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[</u>	
<u>4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[</u>	
<u>4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[</u>	
<u>4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-[2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-N²-[</u>	
<u>4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[</u>	
<u>4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	30
<u>6-(5-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[</u>	
<u>4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N²-[4-</u>	
<u>(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[3-メチルフェニ</u>	
<u>ル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-メチルフェニ</u>	
<u>ル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>N²-[4-メトキシフェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-</u>	40
<u>イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>N²-[1,3-ベンゾジオキソール-5-イル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイ</u>	
<u>ミダゾール-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>N²-[4-ブロモフェニル]-6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イ</u>	
<u>ル)ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-ニトロフェニ</u>	
<u>ル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-</u>	
<u>-メトキシフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	
<u>6-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-N²-[4-</u>	
<u>-メチルフェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン</u>	50

<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>4 - { [4 - アミノ - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} ベンゾニトリル</u>	
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	10
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - クロロフェニル) - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - フェニルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	20
<u>4 - { [4 - アミノ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} ベンゾニトリル</u>	
<u>6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	30
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (2 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	40
<u>6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - フェニルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	50

<u>6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - クロロフェニル) - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	10
<u>6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>4 - { [4 - アミノ - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ } ベンゾニトリル</u>	
<u>6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	20
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (6 - フルオロ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	30
<u>N² - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - エチル - 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>5 - フルオロ - N² - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>5 - フルオロ - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	40
<u>6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - メチルフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	50

<u>N² - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (2 , 5 , 6 - トリメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N² - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	10
<u>6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) - N² - (4 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (3 - クロロフェニル) - 6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	20
<u>6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>6 - (5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - (3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>5 - クロロ - N² - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン</u>	
<u>N² - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン；及び、</u>	
<u>6 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 3 - オキシド</u>	30
<u>からなる群から選択される化合物又はその形態であって、化合物の形態がその遊離酸、遊離塩基、塩、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される、化合物又はその形態。</u>	
<u>[5] 6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンメタンスルホン酸塩</u>	
<u>6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン塩酸塩</u>	
<u>6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンメタンスルホン酸塩</u>	40
<u>6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン塩酸塩</u>	
<u>6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン臭化水素酸塩</u>	
<u>6 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - N² - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン硫酸塩(2 : 1)；及び、</u>	
<u>[6 - (6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル] ホスホルアミド酸二ナトリウム</u>	50

からなる群から選択される化合物であって、化合物の形態がその遊離酸、遊離塩基、エステル、水和物、溶媒和物、キレート、包接化合物、多形体、同位体置換体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー又は互変異性体から選択される、前記〔4〕に記載の化合物。

〔6〕有効量の前記〔1〕に記載の化合物を対象に投与するステップを含む、それを必要とする対象におけるB_{mi}-1により媒介される癌を治療するためのB_{mi}-1機能を阻害し、B_{mi}-1のレベルを低下させる方法。

〔7〕癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞から選択される、対象からの高いB_{mi}-1レベルを有する細胞をある量の化合物と接触させるステップと、細胞におけるB_{mi}-1機能を阻害する化合物の有効量を決定するステップと、その後、有効量の化合物を対象に投与するステップとをさらに含む、前記〔6〕に記載の方法。
10

〔8〕接触させた細胞におけるB_{mi}-1機能を阻害すると決定された化合物の有効量が接触させた細胞におけるB_{mi}-1レベルを低下させる、前記〔7〕に記載の方法。

〔9〕化合物の有効量が約0.001mg/kg/日～約500mg/kg/日の範囲にある、前記〔8〕に記載の方法。

〔10〕化合物又はその形態の有効量が約0.1ng～約3500mgの範囲にある、前記〔8〕に記載の方法。

〔11〕化合物を抗癌剤、抗増殖剤、化学療法剤、免疫調節剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、アルキル化剤、ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤、鎮痛剤、ロイコトリエン拮抗剤、2-作動剤、抗コリン剤、ホルモン剤、生物学的薬剤、チューブリン結合剤、グルココルチコイド、コルチコステロイド剤、抗菌剤、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤、抗ウイルス剤、抗生物質などから選択される1つ又は複数の追加の薬剤と併用して投与するステップを含み、また放射線療法と併用してもよい、前記〔6〕に記載の方法。
20

〔12〕有効量の医薬品を対象に投与するステップを含むそれを必要とする対象におけるB_{mi}-1により媒介される癌を治療するためにB_{mi}-1機能を阻害し、B_{mi}-1のレベルを低下させるための医薬品の製造における前記〔1〕に記載の化合物の使用。

〔13〕有効量の前記〔4〕に記載の化合物を対象に投与するステップを含むそれを必要とする対象におけるB_{mi}-1により媒介される癌を治療するためにB_{mi}-1機能を阻害し、B_{mi}-1のレベルを低下させる方法。

〔14〕癌細胞、腫瘍細胞、癌幹細胞又は腫瘍幹細胞から選択される、対象からの高いB_{mi}-1レベルを有する細胞をある量の化合物と接触させるステップと、細胞におけるB_{mi}-1機能を阻害する化合物の有効量を決定するステップと、その後、有効量の化合物を対象に投与するステップとをさらに含む、前記〔13〕に記載の方法。
30

〔15〕接触させた細胞におけるB_{mi}-1機能を阻害すると決定された化合物の有効量が接触させた細胞におけるB_{mi}-1レベルを低下させる、前記〔14〕に記載の方法。

〔16〕化合物の有効量が約0.001mg/kg/日～約500mg/kg/日の範囲にある、前記〔15〕に記載の方法。

〔17〕化合物の有効量が約0.1ng～約3500mgの範囲にある、前記〔15〕に記載の方法。

〔18〕化合物を抗癌剤、抗増殖剤、化学療法剤、免疫調節剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、アルキル化剤、ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤、鎮痛剤、ロイコトリエン拮抗剤、2-作動剤、抗コリン剤、ホルモン剤、生物学的薬剤、チューブリン結合剤、グルココルチコイド、コルチコステロイド剤、抗菌剤、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤、抗ウイルス剤、抗生物質などから選択される1つ又は複数の追加の薬剤と併用して投与するステップを含み、また放射線療法と併用してもよい、前記〔13〕に記載の方法。
40

〔19〕有効量の医薬品を対象に投与するステップを含むそれを必要とする対象におけるB_{mi}-1により媒介される癌を治療するためにB_{mi}-1機能を阻害し、B_{mi}-1のレベルを低下させるための医薬品の製造における前記〔4〕に記載の化合物の使用。

〔20〕薬学的に許容される賦形剤と混合された有効量の前記〔1〕に記載の化合物を含むB_{mi}-1により媒介される癌を治療するのに用いる医薬組成物。
50

[21] 薬学的に許容される賦形剤と混合された有効量の前記[4]に記載の化合物を含むBm i - 1により媒介される癌を治療するのに用いる医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D	487/04	C 0 7 D	471/04
A 6 1 K	31/506	C 0 7 D	471/04
A 6 1 K	31/675	C 0 7 D	487/04
A 6 1 K	45/00	C 0 7 D	487/04
A 6 1 P	43/00	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	35/00	A 6 1 K	31/675
A 6 1 P	35/02	A 6 1 K	45/00
C 0 7 F	9/6561	A 6 1 P	43/00
		A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	43/00
		A 6 1 P	35/02
		C 0 7 F	9/6561
			Z

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(74)代理人 100193493
弁理士 藤原 健史

(72)発明者 デュ ウー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08512 クランベリー ウォルナット コート 14

(72)発明者 バイアジトフ ラミル
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08816 イースト ブランズウィック ヴィクトリー
プレイス 33

(72)発明者 リー チャン - スン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08502 ベル ミード ケッチャム ロード 118

(72)発明者 ムーン ヨン - チョン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08502 ベル ミード エッジウッド ドライヴ 1
1

(72)発明者 パジェット スティーヴィン ディー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08844 ヒルズバラ カムデン ロード 2

(72)発明者 レン ホンギュ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08810 デイトン ブロッサム サークル 407

(72)発明者 シドレンコ ナディヤ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08540 プリンストン シカモア プレイス 37

(72)発明者 ワイルド リチャード ジェラルド
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08876 サマーヴィル カスケーズ テラス 13

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表2003-523942(JP,A)
特表2004-522777(JP,A)
特表2003-507478(JP,A)

特表2006-502164 (JP, A)
国際公開第2010/144416 (WO, A1)
特表2003-512467 (JP, A)
特表2004-521916 (JP, A)
国際公開第03/011837 (WO, A1)
特表2006-501183 (JP, A)
特表2011-506303 (JP, A)
特表2011-503194 (JP, A)
特表2004-536114 (JP, A)
特表2010-514689 (JP, A)
特表2011-510058 (JP, A)
特表2006-504755 (JP, A)
国際公開第2006/050076 (WO, A1)
特表2011-510028 (JP, A)
国際公開第2012/115478 (WO, A1)
特表2012-533553 (JP, A)
特表2003-528872 (JP, A)
特表平09-509188 (JP, A)
特表2002-530280 (JP, A)
特表2000-513014 (JP, A)
国際公開第2010/002985 (WO, A1)
国際公開第2009/013614 (WO, A1)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004年, 14, 2245-2248
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006年, 16, 5973-5977
Tetrahedron, 2003年, 59, 9001-9011
SYNLETT, 2008年, 19, 3036-3040
J. Med. Chem., 1993年, 36, 2716-2725
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, 21(23), 7210-7215

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)