

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-540013

(P2009-540013A)

(43) 公表日 平成21年11月19日(2009.11.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/48 (2006.01)	C O 7 D 239/48 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 4
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	4 C O 8 4
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	4 C O 8 6
C O 7 D 451/04 (2006.01)	C O 7 D 451/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 91 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-515622 (P2009-515622)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成19年6月13日 (2007.6.13)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月16日 (2009.2.16)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/071077		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02007/146981		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成19年12月21日 (2007.12.21)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	60/813, 956	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成18年6月15日 (2006.6.15)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 2-アニリノ-4- (複素環) アミノ-ピリミジン

(57) 【要約】

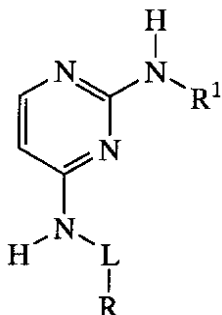
本発明は、インヒビターであり、従ってプロテインキナーゼC- (PKC-) を阻害する、2-アリアルアミノ-4- (複素環) アミノピリミジンインヒビターに関する。本発明のPKC-インヒビターは、心筋の細胞内カルシウムサイクルを改善し、心筋の収縮及び弛緩性能を改善し、それにより心不全の進行を遅延するために重要である。さらに、本発明は、前記2-アリアルアミノ-4- (複素環) アミノ-ピリミジンを含む組成物、及び心不全の進行を制御、寛解又は遅延する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式で表される化合物：

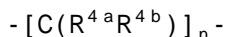
【化 1】



10

(式中、Rは、原子数3～7の置換又は非置換の複素環単位であり；

Lは、以下の一般式で表される結合基であり：



各R^{4a}及びR^{4b}は、以下のものから独立して選ばれ：

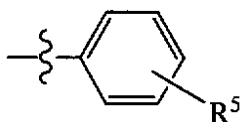
i) 水素；又は

ii) C₁-C₄の線状、分岐又は環状アルキル；

指数nは0～4であり；また

R¹は、以下の一般式で表されるフェニルであり：

【化 2】

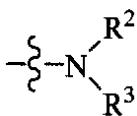


R⁵は、水素又は1以上の独立して選ばれる水素に関する置換基である)。

【請求項 2】

Rが以下の一般式により表される単位である、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3】



30

(式中、R²及びR³は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3～7の環を形成する)。

【請求項 3】

Rが、ピロリジン-1-イル、ピロリン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル及び4-メタン-スルホニル-ピペラジン-1-イルから選ばれる、請求項 2 に記載の化合物。

40

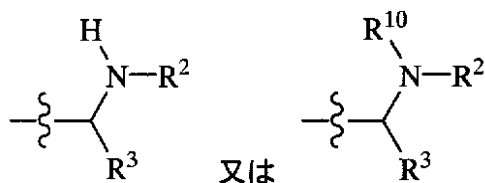
【請求項 4】

Rが、ピロリジン-1-イル及びモルホリン-4-イルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Rが、以下の一般式で表される単位である、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】



(式中、 R^2 及び R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3~7の環を一緒に形成し； R^{10} はメチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル又はフェニルである。)

10

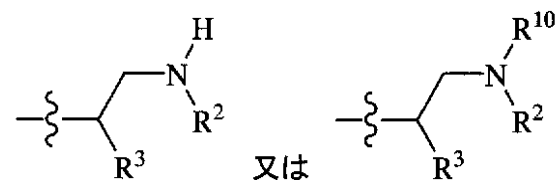
【請求項 6】

Rが、ピロリジン-2-イル、N-メチル-ピロリジン-2-イル、N-メチル-ピロリジン-2-オン-5-イル、ピロリン-2-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリン-2-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリン-2-イル、ピペリジン-2-イル、N-メチルピペリジン-2-イル、ピペラジン-2-イル、1-メチルピペラジン-2-イル、4-メチルピペラジン-2-イル、1,4-ジメチルピペラジン-2-イル、モルホリン-3-イル及びN-メチルモルホリン-3-イルから選ばれる、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

Rが以下の一般式で表される単位である、請求項 1 に記載の化合物：

【化 5】



20

(式中、 R^2 と R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3~7の複素環を形成する； R^{10} は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル又はフェニルである)。

【請求項 8】

30

Rが、ピペリジン-3-イル、ピロリジン-3-イル及びモルホリン-2-イルから選ばれる、請求項 7 に記載の化合物。

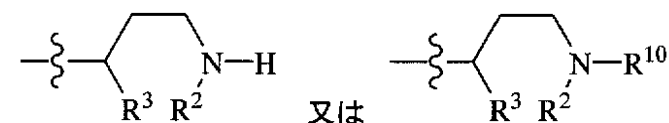
【請求項 9】

Rが、N-メチル-ピロリジン-3-イル、N-メチルピペリジン-3-イル、N-(2-プロピル)-ピペリジン-3-イル及びN-メチルモルホリン-2-イルから選ばれる、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

Rが、以下の一般式で表される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 6】



40

(式中、 R^2 と R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3~7の複素環を形成する； R^{10} は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル又はフェニルである)。

【請求項 11】

Rが、ピペリジン-4-イル、N-メチルピペリジン-4-イル、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル、N-メチル-2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル又はN-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルから選ばれる、請

50

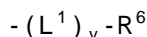
求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

L が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ から選ばれる単位である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^5 が、1 以上の独立して選択される水素の置換基であり、 R^5 は以下の一般式で表され：



R^6 が、以下のものから選ばれる単位であり：

- i) 水素；
- ii) ハロゲン；
- iii) ニトロ；
- iv) ヒドロキシ；
- v) アミノ、一置換又は二置換の (C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル) アミノ；
- vi) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；
- vii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ；
- viii) 置換又は非置換のフェニル；
- ix) 置換又は非置換の C_2 - C_5 複素環；
- x) 置換又は非置換の C_3 - C_9 ヘテロアリール；
- xi) シアノ；又は

xii) $\text{CH}_m\text{X}_{3-m}$ (式中、X はハロゲンであり、m は 0 ~ 2 である)；

L^1 が、以下のものから選ばれる結合単位であり：

- i) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]_j-$ ；
- ii) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]_j\text{O[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]_k-$ ；
- iii) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]_j\text{NR}^9\text{SO}_2\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]_k-$ ；
- iv) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]_j\text{SO}_2\text{NR}^9\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]_k-$ ；
- v) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]_j\text{NR}^9\text{C(O)[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]_k-$ ；
- vi) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]_j\text{C(O)NR}^9\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]_k-$ ；又は
- vii) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]_j\text{SO}_2\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]_k-$ ；

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、メチル又はエチルを表し；指数 j 及び k は、それぞれ独立して 0 ~ 3 であり、指数 y は 0 又は 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 が、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-クロロ-フェニル、3-メトキシフェニル、3-メチルフェニル、3-エチルフェニル及び 3-イソプロピルフェニルから選ばれる、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 が、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2,3,5-トリクロロフェニル、2,3,6-トリクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル及び 2,4,6-トリクロロフェニルから選ばれる、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 が、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチル-フェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチル-フェニル、2,3,4-トリメチルフェニル、2,3,5-トリメチル-フェニル、2,3,6-トリメチルフェニル、2,4,

5-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2,3-ジエチルフェニル、2,4-ジエチルフェニル、2,5-ジエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、3,4-ジエチルフェニル、2,3,4-トリエチルフェニル、2,3,5-トリエチルフェニル、2,3,6-トリエチルフェニル、2,4,5-トリエチルフェニル又は2,4,6-トリエチルフェニルから選ばれる、請求項 13 に記載の化合物。

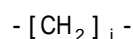
【請求項 17】

R¹が、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,3,4-トリメトキシフェニル、2,3,5-トリメトキシフェニル、2,3,6-トリメトキシフェニル、2,4,5-トリメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2,5-ジヒドロキシフェニル、2,6-ジヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2,3,4-トリヒドロキシフェニル、2,3,5-トリヒドロキシフェニル、2,3,6-トリヒドロキシフェニル、2,4,5-トリヒドロキシフェニル又は2,4,6-トリヒドロキシフェニルから選ばれる、請求項 13 に記載の化合物。

10

【請求項 18】

L¹が以下の一般式で表される、請求項 13 に記載の化合物：



(式中、指数jは、1又は2であり、R⁶は、フェニル、ピペリジン-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はピリジン-4-イルから選ばれる)。

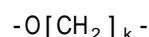
20

【請求項 19】

R¹が、3-(ピリジン-2-イル)フェニル、3-(ピリジン-3-イル)フェニル、3-(ピリジン-4-イル)フェニル、3-(ピリジン-2-イル)フェニル、ピフェニル-3-イル又は3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニルから選ばれる、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

L¹が以下の一般式で表される、請求項 13 に記載の化合物：

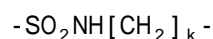


(式中、指数kは1又は2であり、R⁶は、フェニル、ピペリジン-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はピリジン-4-イルから選ばれる)。

30

【請求項 21】

L¹が以下の一般式で表される、請求項 13 に記載の化合物：



(式中、指数kは、0、1又は2であり、R⁶は、以下のものから選ばれる：

- i) 水素；
- ii) 置換又は非置換のC₁-C₄の線状又は分岐のアルキル；
- iii) 置換又は非置換のフェニル；及び
- iv) 置換又は非置換のC₃-C₉のヘテロアリール。

【請求項 22】

R¹が、ベンゼン-スルホンアミド、N-メチル-ベンゼンスルホンアミド、N-エチル-ベンゼンスルホンアミド、N-(n-プロピル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(イソ-プロピル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(n-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(sec-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(イソ-ブチル)-ベンゼン-スルホンアミド及びN-(tert-ブチル)-ベンゼンスルホンアミドから選ばれる、請求項 21 に記載の化合物。

40

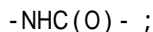
【請求項 23】

R¹が、N-フェニル-ベンゼン-スルホンアミド、N-(ピリミジン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリミジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリミジン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリジン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリジン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド及びN-(ピリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミドから選ばれる、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 24】

50

L^1 が、以下の一般式で表され：



R^5 が、以下のものから選ばれる、請求項 1 3 に記載の化合物：

- i) 水素；
- ii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；
- iii) 置換又は非置換のフェニル；
- iv) 置換又は非置換の C_3 - C_9 のヘテロアリール。

【請求項 2 5】

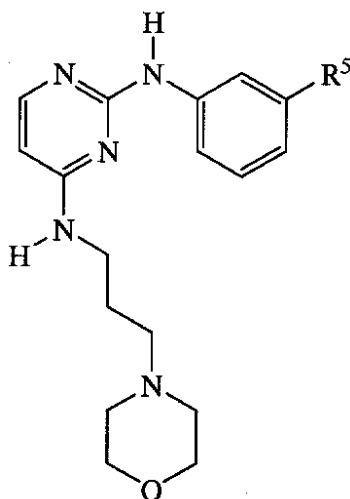
R^5 が、フェニル、ピペリジン-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル及びピリジン-4-イルから選ばれる、請求項 2 4 に記載の化合物。

10

【請求項 2 6】

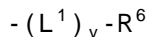
以下の一般式で表される化合物：

【化 7】



20

(式中、 R^5 は、以下の一般式で表され：



R^6 は、以下のものから選ばれる単位であり：

30

- i) 水素；
- ii) ハロゲン；
- iii) ニトロ；
- iv) ヒドロキシ；
- v) アミノ又は一置換又は二置換の(C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル)アミノ；
- vi) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；
- vii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ；
- viii) 置換又は非置換のフェニル；
- ix) 置換又は非置換の C_2 - C_5 複素環；
- x) 置換又は非置換の C_3 - C_9 ヘテロアリール；
- xi) シアノ；又は
- xii) $\text{CH}_m\text{X}_{3-m}$ (式中、Xはハロゲンであり、mは0~2である)；

40

L^1 が、以下のものから選ばれる結合単位であり：

- i) $-\text{[CH}_2\text{]}_j-$ ；
- ii) $-\text{O[CH}_2\text{]}_k-$ ；
- iii) $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ；
- iv) $-\text{NH(CO)}-$ ；又は
- v) $-\text{C(O)NH}-$ ；

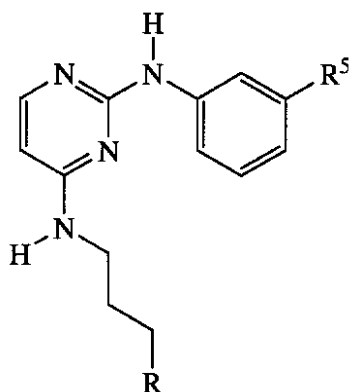
指数jは、0、1又は2であり、指数kは0又は1である)。

【請求項 2 7】

50

以下の一般式で表される化合物：

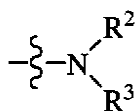
【化 8】



10

(式中、Rは以下の一般式で表される単位であり：

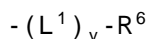
【化 9】



R^2 と R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3～7の環を形成し；

20

R^5 は以下の一般式で表され：



R^6 は、以下のものから選ばれる単位であり：

- i) 水素；
- ii) ハロゲン；
- iii) ニトロ；
- iv) ヒドロキシ；
- v) アミノ又は一置換又は二置換の(C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル)アミノ；
- vi) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；
- vii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ；
- viii) 置換又は非置換のフェニル；
- ix) 置換又は非置換の C_2 - C_5 複素環；
- x) 置換又は非置換の C_3 - C_9 ヘテロアリール；
- xi) シアノ；又は
- xii) CH_mX_{3-m} (式中、Xはハロゲンであり、mは0～2である)；

30

L^1 が、以下のものから選ばれる結合単位であり：

- i) $-[CH_2]_j-$ ；
- ii) $-O[CH_2]_k-$ ；
- iii) $-SO_2NH-$ ；
- iv) $-NH(CO)-$ ；又は
- v) $-C(O)NH-$ ；

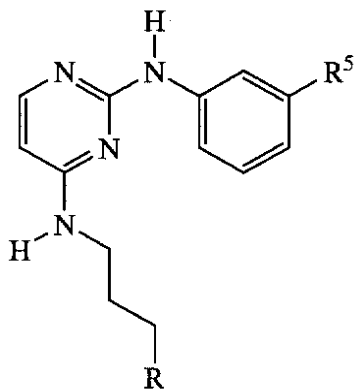
40

指数jは、0、1又は2であり、指数kは0又は1である)。

【請求項 28】

以下の一般式で表される化合物：

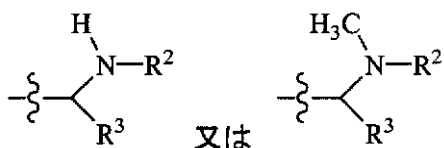
【化 1 0】



10

(式中、Rは以下の一般式で表される単位であり：

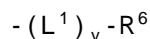
【化 1 1】



R^2 と R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3～7の環を形成し；

20

R^5 は、以下の一般式で表され：



R^6 は、以下のものから選ばれる単位であり：

- i) 水素；
- ii) ハロゲン；
- iii) ニトロ；
- iv) ヒドロキシ；
- v) アミノ又は一置換又は二置換の(C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル)アミノ；
- vi) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；
- vii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ；
- viii) 置換又は非置換のフェニル；
- ix) 置換又は非置換の C_2 - C_5 複素環；
- x) 置換又は非置換の C_3 - C_9 ヘテロアリール；
- xi) シアノ；又は
- xii) CH_mX_{3-m} (式中、Xはハロゲンであり、mは0～2である)；

30

L^1 が、以下のものから選ばれる結合単位であり：

- i) $-[CH_2]_j-$ ；
- ii) $-O[CH_2]_k-$ ；
- iii) $-SO_2NH-$ ；
- iv) $-NH(CO)-$ ；又は
- v) $-C(O)NH-$ ；

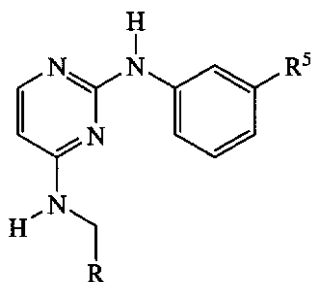
40

指数jは、0、1又は2であり、指数kは0又は1である)。

【請求項 2 9】

以下の一般式で表される化合物：

【化 1 2】

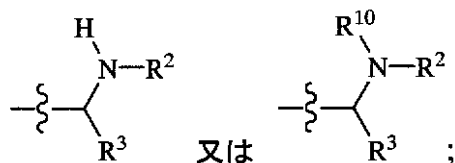


(式中、Rは以下のものから選ばれる複素環単位であり；

10

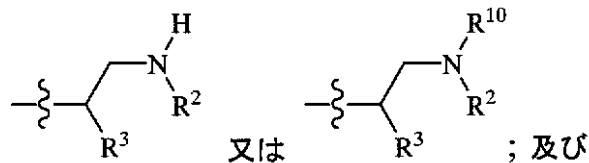
【化 1 3】

i)

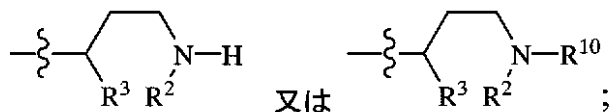


20

ii)



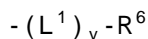
iii)



30

R^2 と R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3~7の環を形成し；

R^5 は、以下の一般式で表され；



R^6 は、以下のものから選ばれる単位であり；

- i) 水素；
- ii) ハロゲン；
- iii) ニトロ；
- iv) ヒドロキシ；
- v) アミノ又は一置換又は二置換の(C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル)アミノ；
- vi) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；
- vii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ；
- viii) 置換又は非置換のフェニル；
- ix) 置換又は非置換の C_2 - C_5 複素環；
- x) 置換又は非置換の C_3 - C_9 ヘテロアリール；
- xi) シアノ；又は
- xii) CH_mX_{3-m} (式中、Xはハロゲンであり、mは0~2である)；

40

50

L¹が、以下のものから選ばれる結合単位であり：

- i) $-\text{[CH}_2\text{]}_j-$ ；
- ii) $-\text{O[CH}_2\text{]}_k-$ ；
- iii) $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ；
- iv) $-\text{NH(CO)}-$ ；又は
- v) $-\text{C(O)NH}-$ ；

指数jは、0、1又は2であり、指数kは0又は1であり、R¹⁰はメチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル又はフェニルである）。

【請求項30】

以下のものから選ばれる化合物：

10

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；
N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-(3-ニトロフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；
N²-(3-プロモフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；
N²-(3-アミノフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；
{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノール；

N²-(3-フェノキシフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

20

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-(4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-(3-ニトロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；
N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；
N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；
N²-[3-メトキシフェニル]-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-[3-トリフルオロメチル-フェニル]-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

30

N²-(3-イソプロピルフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-[3-(ピリジン-3-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

40

N²-[3-(1H-インドール-4-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-ビフェニル-3-イル-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N²-(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ベンゼン-スルホンアミド；

N²-[3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

50

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド;

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド;

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ベンズアミド;

N-イソプロピル-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;

N²-[3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ニコチンアミド;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-ピペリジン-2-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-2-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-ピペリジン-3-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-モルホリン-2-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン;及び

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N-ベンジル-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド;

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド;

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-ピペリジン-4-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-N²-(3-ピリジン-4-イル-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-イソプロピル-ピペリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-イソニコチンアミド;

N²-[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

1-(4-{3-[2-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン;

N²-[3-(1H-インドール-6-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

10

20

30

40

50

N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-N²-(3-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;
 N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-N²-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 4-ジメチルアミノ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ベンズアミド;又は
 N-(3-クロロフェニル)-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド。

【請求項 3 1】

以下のものから選ばれる化合物：

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メトキシフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メトキシフェニル)-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メトキシフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メトキシフェニル)-N⁴-(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N²-(3-メトキシフェニル)-N⁴-(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3-メトキシフェニル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-メトキシフェニル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン; 又は
 N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。

10

【請求項 3 2】

以下のものから選ばれる化合物：

20

N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

30

40

50

N²-[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

50

N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-
 ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピ
 リミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピ
 リミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピ
 ル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピ
 ル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;又は
 N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-
 プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン。

10

【請求項 33】

以下のものから選ばれる化合物：

N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2
 ,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4
 -ジアミン;
 N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジ
 ン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン
 -2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン
 -2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2
 ,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2
 ,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン
 -2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2
 ,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4
 -ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジ
 ン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン
 -2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン
 -2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2
 ,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2
 ,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン
 -2,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2
 ,4-ジアミン;
 N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン
 -2,4-ジアミン;

20

30

40

50

50

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -[(-3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン];

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;又は

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。

10

20

【請求項 3 4】

以下のものを含む組成物:

A) 請求項 1 に記載の化合物;及び

B) 残部のキャリアー及び賦形剤。

【請求項 3 5】

請求項 1 に記載の化合物を含む組成物を急性心不全を患うヒトに投与することを含む、心不全患者における心筋の収縮/弛緩パラメータの改善方法。

【請求項 3 6】

請求項 1 に記載の化合物の治療量を、それらを必要とする患者に投与する工程を含む、以下のものから選ばれる疾患又は病状を治療又は予防する方法;糖尿病、多くの型の癌、ミクロアルブミン尿症、内皮機能障害、脳血管疾患、卒中、冠動脈性心疾患、循環器病及び後遺症(例えば、不整脈、突然死、梗塞サイズの増大、鬱血性心不全、アンギナ)、心筋の虚血状態、高血圧、脂質疾患、虚血性再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈/脈管疾患、糖尿病の微小血管合併症(神経障害、腎障害、網膜症)、再狭窄、腎臓病、血液凝固疾患、炎症性疾患、心肥大、拡張型心筋症、虚血性傷害及び最適以下のマイトジェン刺激。

30

【請求項 3 7】

請求項 1 に記載の1以上のPKC- インヒビターを含む、有効量の組成物をヒトに投与することを含む急性心不全の治療方法。

【請求項 3 8】

請求項 1 に記載の1以上のPKC- インヒビターを含む、有効量の組成物をヒトに投与することを含む慢性心不全に関する方法。

40

【請求項 3 9】

医薬的に許容され得る量の、請求項 1 に記載の化合物又は治療上許容され得るそれらの塩を、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系に作用する選択される薬剤、利尿剤、ジゴキシン又は - アドレナリン系レセプターブロッカー、ナトリウム排泄増加ペプチド及び筋収縮剤とのコンビネーションにおいて、それらを必要とする患者に投与する工程を含む、急性又は慢性心不全の治療又は予防方法。

【請求項 4 0】

請求項 1 に記載の化合物とのコンビネーションにおいて使用される薬剤が、ACEI、ARB

50

又はアルドステロンインヒビターから選ばれる、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系である、請求項37に記載の方法。

【請求項41】

医薬の製造における、請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

本願は、2006年6月15日に申請した米国仮出願第60,813,956号の特権を請求する。

【0002】

10

(発明の技術分野)

本発明は、プロテインキナーゼC- (PKC-) のインヒビターである2-アリールアミノ-4-(複素環)アミノピリミジンに関する。本発明のPKC- インヒビターは、心筋の細胞内カルシウムサイクルを改善し、心筋の収縮及び弛緩性能を改善し、それにより心不全の進行を遅延するために重要である。さらに、本発明は、前記2-アリールアミノ-4-(複素環)アミノ-ピリミジンを含む組成物、及び心不全の進行を制御、寛解又は遅延する方法に関する。

【0003】

(発明の背景)

多くの生物学的活性物質、例えば、ホルモン、神経伝達物質及びペプチドは、細胞内メ
ディエーター、例えば環状アデノシン-リン酸(cAMP)、環状グアノシン-リン酸(cGMP)、
ジアシルグリセロール(DAG)及びカルシウムを介して機能を発揮することが知られている
。多くの場合、これらのメディエーターは、タンパクリン酸化/脱リン酸化に重要な細胞
内キナーゼ又はホスファターゼを活性化又は不活性化し、従って細胞プロセス(processes)
)及び機能の調整に重要な役割を担っている。カルシウムのプロテインキナーゼC(PKC)フ
ァミリー及び/又は脂質活性セリン-トレオニンキナーゼは、ほとんど全ての膜関連シグナ
ル伝達経路¹のダウンストリームに作用する。約12の異なるアイソザイムは、PKCファミ
リーを含み、それらの活性の特徴により広く分類される。従来のPKCアイソザイム(PKC
、
I、
II及び)は、カルシウム-及び脂質-活性であり、一方、新規アイソザイム(、
、
及び)及び非典型的アイソザイム(、
、
及び μ)は、カルシウム非依存性で
あるが、全く異なる脂質²(distinct lipids)により活性化される。例えば、G_q-結合G-
タンパク結合レセプター(GPCR)の刺激は、ホスホリパーゼC(PLC)の活性化を可能にし、そ
れは、またイノシトールリン脂質の加水分解を媒介し、その結果として、イノシトール1,
4,5-トリホスフェート(IP₃)及びDAGを産生する。IP₃及びDAGは、それぞれカルシウム(カ
ルシウム感受性酵素)を動員することにより又はPKCを直接活性化することにより、異なる
イソ型のPKCを活性化することが可能である。一度活性化されると、PKCイソ酵素は、RACK
s(活性化Cキナーゼ用レセプター; Receptor for Activated C Kinases)(特定の基質認識
及びその後のシグナル伝達³が可能になる)と呼ばれるドッキングプロテインとの直接的な
相互作用により分離した細胞下位に転座する。

20

30

【0004】

40

PKC活性における変化は、ヒトの疾患、特に、糖尿病、多くの型の癌、ミクロアルブミ
ン尿症、内皮機能障害、脳血管疾患、卒中、冠動脈性心疾患、循環器病及び後遺症(例え
ば、不整脈、突然死、梗塞サイズの増大、鬱血性心不全、アングナ)、心筋の虚血状態、
高血圧、脂質疾患、虚血性再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈/脈管疾患、
糖尿病の微小血管合併症(神経障害、腎障害、網膜症)、再狭窄、腎臓病、血液凝固疾患、
炎症性疾患及び心不全の一因となることが指摘されており、また、これらのセッティング
(settings)におけるPKCの阻害は、ヒトの疾患を治療又は予防するために使用可能である
。心疾患においてPKCの調節をサポートした場合、PKC活性は、心肥大、拡張型心筋症、虚
血性傷害及びマイトジェン刺激に関連していた。

【0005】

50

心疾患は、先進工業国における主な死因である。歴史的に心不全(HF)は、高血圧、冠動脈性心疾患、遺伝性疾患、弁の奇形、糖尿病又は心筋症による産物であった。心不全の根本原因は多面的であるが、弛緩及び/又は収縮機能の障害により一様に特徴付けられ、また、心室(chamber)拡大を伴い、それは最終的に症候性心不全(疲労、肺水腫、循環のうっ滞(circulatory congestion)等)を表す。

心不全による死亡の危険性は、心不全の緩和な症候を有する患者において年5~10%であり、進行性の心不全の患者では年30~40%に増加し、5年での全死亡率は50%である。最近主流の心不全治療は、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(ACEI、ARB、アルドステロンインヒビター)、利尿剤、ジゴキシン及び β -アドレナリン系レセプターブロッカーで作用する薬剤である。多くの薬剤クラスが心不全患者の治療に使用されるという事実にもかかわらず、心不全の新規ケースは、年当たり10%を超えて伸びている。

【0006】

非代償性心疾患(ADHF)の患者は、その治療が医師にとって難題であり、心拍出量の容量過負荷及び/又は減少を伴って存在し得る。ADHF患者の初期治療としては、静脈内利尿剤(intravenous diuretics)、血管拡張剤、ナトリウム排泄増加ペプチド及び筋収縮剤(inotropic agent)が挙げられる。これらの薬剤は広範囲に使用されているにもかかわらず、これらの薬剤の長期間安全性及び利点が問題であった。筋収縮の場合において、心筋酸素消費又は心拍数を増加することなしに、心拍出量及び心収縮性を増加する薬剤が望まれている。ADHF患者の可能な治療にもかかわらず、病院の再入院率は、6ヶ月以内に約50%であり、1年での死亡率は約20~40%である。

【0007】

心臓の主な機能は、器官に適切な灌流を提供するのに必要な動脈圧を発生し、維持することである。従って、それは、心不全単独の症候の治療方法に頼るよりも、心不全の進行を惹起しその一因となる機構を解読するための深刻な調査領域となっている。心筋細胞(心臓収縮細胞)レベルにおいて、カルシウムサイクルの障害は、心不全の特徴であり、収縮異常がベースとなっている。カルシウムは、再構築プロセスに影響すると信じられているキナーゼ、ホスファターゼ及び転写因子の調節に重要な役割を担い、そのプロセスは細胞内カルシウムレベルにおける急性及び持続性の変化の両方が心機能及び再構築(即ち、壁の厚さ又は心室の容量の変化)に大きく影響するかも知れないことが指摘されている。この理論は、疾患の進行の遅延及び予防に取り組む新規療法の開発が、おそらく、心不全の緩和よりも心不全に対してより効果的であろうという説を支持すると考えられる。

【0008】

従って、心不全の様々な形態及び段階の患者を治療するための方法は限られており、心不全の症候、心不全の急性増悪及び慢性心不全及び他の心血管疾患を有する患者を予防又は治療するための新規で、安全かつ有効な治療方法を開発しようとするものである。心不全の急性増悪の治療並びに慢性心不全の治療に有益な薬剤が望まれている。

1. モルケンチン(Molkentin)ら、(2001年) Annu. Rev. Physiol. 63:391~426頁。

2. デンプセイ(Dempsey)ら、(2000年) Am. J. Physiol. Lung Mol. Physiol. 279:247~251頁。

3. モチリー-ロゼン(Mochly-Rosen), D. (1995年) Science 268:247~251頁。

【0009】

(発明の概要)

本発明は、一定の2-アリールアミノ-4-(複素環)アミノピリミジンがプロテインキナーゼC-(PKC-)の阻害に有効であり、それにより心筋収縮及び弛緩性能を改善し、心不全の進行を遅延することを見い出すことにより、前記必要性を解決する。

本発明は、四つの主要な態様を包含し、そのそれぞれが、それらの独自の別々のカテゴリー、態様、反復(iteration)及び具体的な反復(iterative)例を有する。本発明の主な態様としては以下のものが挙げられる：

i) PKC- の阻害に有効な物質である新規組成物；

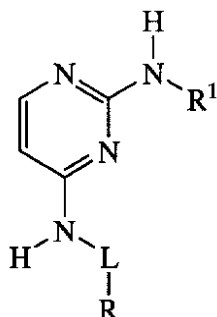
ii) 物質の前記組成物を含む組成物又は医薬組成物(マトリックス)；

- iii) 単独で又は組成物中又は医薬組成物(マトリックス)において投与するか否かにかかわらず、PKC- アンタゴニストの投与により影響される心不全の進行の1以上の原因を治療、予防、制御、寛解又は緩和する方法；及び
 (iv) 本発明のPKC- インヒビターの製造方法。

【0010】

本発明の第一の態様は、全体として、以下の一般式で表される化合物(全てのエナンチオマー及びジアステレオマーの形態を含む)及び医薬的に許容され得るそれらの塩に関する：

【化1】



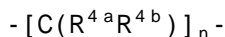
10

【0011】

{式中、Rは、原子数3~7の置換又は非置換の複素環単位であり；

20

Lは、以下の一般式で表される結合基であり；



各 R^{4a} 及び R^{4b} は、以下のものから独立して選ばれる；

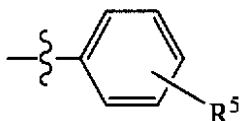
i) 水素；又は

ii) C_1 - C_4 の線状、分岐又は環状アルキル；

指数nは0~4であり；また

R^1 は、以下の一般式で表される置換又は非置換フェニルであり；

【化2】



30

(R^5 は、水素又は1以上の独立して選ばれる水素の置換基である) }。

【0012】

本発明の第二の主な態様は、以下のものを含む組成物に関する：

- a) 有効量の本発明による1以上の化合物；及び
 b) 1以上の許容され得る賦形剤。

本発明の第三の主な態様は、使用方法に関する。下記のように、本発明のPKC- インヒビターは、心筋収縮及び弛緩性能の改善に重要であり、それにより心不全の進行を遅延し、従って、ヒトへのそれらの投与は、急性心不全を患うヒトの有効な治療である。

40

本発明の第四の主な態様は、本発明のPKC- のインヒビターの製造方法に関する。

これら及び他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び添付の特許請求の範囲を読むことにより、当業者に明らかになると考えられる。本明細書中の全ての百分率、割合及び比率は、特に規定しない限り、質量による。全ての温度は、特に規定しない限り摂氏()で表す。記載の全ての文献は、関連性のある部分において、本明細書に含まれるものとし；いずれかの文献の記載は、本発明の先行技術であるとの承認事項と解釈されるべきではない。

【0013】

(発明の詳細な説明)

本発明は、特に、幾つかの未検討の医薬の必要性を取り扱う；

50

- 1) 心不全の患者において心筋の収縮/弛緩パラメータを改善し、症候の低減を導く；また
- 2) 心不全患者において逆の心筋の再構築を減弱化し、最終的に患者の生命を延長する。

これら及び他の未検討の医薬の必要性は、本発明のPKC- γ インヒビターにより解決され、それらは、筋小胞体Ca²⁺取り込みを損なうことからプロテインキナーゼC- γ を遮断することができる。心不全患者にPKC- γ インヒビターを提供することにより、患者は、心臓機能の改善を生じ、従って、心筋収縮及び弛緩の性能を改善し、心不全の進行の遅延を生じ得ると信じられる。

【0014】

以下の化学体系は、本発明の範囲を記載し、可能にするため、また本発明の化合物を含む単位を特に指摘し、明確に請求するために、本明細書全体に使用される。用語「ヒドロカルビル」は、いずれかの炭素原子ベースの単位(有機分子)を表し、前記単位は、1以上の有機官能基を所望により含み、例えば無機原子は、塩、特にカルボン酸塩、四級アンモニウム塩を含む。広い意味において用語「ヒドロカルビル」は、「非環式ヒドロカルビル」及び「環状ヒドロカルビル」のクラスであり、それらの用語は、環式及び非環式クラスにヒドロカルビル単位を分けるために使用される。

以下の定義に関する場合、「環式ヒドロカルビル」単位は、環(ヒドロカルビル及びアリール環)中に炭素原子のみを含んでいてもよい又は環(複素環及びヘテロアリール)において1以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。「ヒドロカルビル」環に関して、環中の最も少ない炭素原子数は3；シクロプロピルである。「アリール」環に関して、環中の最も少ない炭素数は6；フェニルである。「複素環」に関して、環中の最も少ない炭素数は1；ジアジリニル、エポキシである。「ヘテロアリール」環に関して、環中の最も少ない炭素数は1；1,2,3,4-テトラゾリルである。

【0015】

A. 置換及び非置換のC₁-C₂₀ 非環式ヒドロカルビル：

本発明の目的に関して、用語「置換及び非置換C₁-C₂₀非環式ヒドロカルビル」は3つのカテゴリーの単位を包含する：

- 1) C₁-C₂₀の線状又は分岐のアルキルとしては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)等；置換されているC₁-C₂₀の線状又は分岐のアルキルとしては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；ヒドロキシメチル(C₁)、クロロメチル(C₁)、トリフルオロメチル(C₁)、アミノメチル(C₁)、1-クロロエチル(C₂)、2-ヒドロキシエチル(C₂)、1,2-ジフルオロエチル(C₂)、3-カルボキシプロピル(C₃)等。

【0016】

- 2) C₂-C₂₀の線状又は分岐のアルケニルとしては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；エテニル(C₂)、3-プロペニル(C₃)、1-プロペニル(また2-メチルエテニル)(C₃)、イソプロペニル(また2-メチルエテン-2-イル)(C₃)、ブテン-4-イル(C₄)等；置換されているC₂-C₂₀の線状又は分岐のアルケニルとしては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；2-クロロエテニル(また2-クロロビニル)(C₂)、4-ヒドロキシブテン-1-イル(C₄)、7-ヒドロキシ-7-メチル-オクト-4-エン-2-イル(C₉)、7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-3,5-ジエン-2-イル(C₉)等。

- 3) C₂-C₂₀の線状又は分岐のアルキニルとしては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；エチニル(C₂)、2-プロピニル(またプロパルギル)(C₃)、1-プロピニル(C₃)及び2-メチル-4-ヘキシ-1-イル(C₇)；置換されているC₂-C₂₀の線状又は分岐のアルキニルとしては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；5-ヒドロキシ-5-メチル-3-ヘキシニル(5-hydroxy-5-methylhex-3-ynyl)(C₇)、6-ヒドロキシ-6-メチル-3-ヘプチ-2-イル(6-hydroxy-6-methylhept-3-yn-2-yl)(C₈)、5-ヒドロキシ-5-エチル-3-ヘプチニル(C₉)等。

【0017】

B. 置換及び非置換のC₁-C₂₀の環状ヒドロカルビル：

本発明の目的に関して、用語「置換及び非置換の C_1 - C_{20} の環状ヒドロカルビル」は、5つのカテゴリー単位を包含する：

1) 用語「炭素環式」は、「炭素原子3~20を含む環を包含し、前記環を含む原子は、炭素原子に限定され、さらに各環は、1以上の水素原子を置換できる1以上の成分で独立して置換され得る」と本明細書に定義される。以下のものは、「置換及び非置換の C_3 - C_{20} の炭素環」の非限定的な例であり、以下のカテゴリー単位を包含する：

i) 単一の置換又は非置換の炭化水素環を有する炭素環としては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；シクロプロピル(C_3)、2-メチル-シクロプロピル(C_3)、シクロプロペニル(C_3)、シクロブチル(C_4)、2,3-ジヒドロキシシクロブチル(C_4)、シクロブテニル(C_4)、シクロペンチル(C_5)、シクロペンテニル(C_5)、シクロペンタジエニル(C_5)、シクロヘキシル(C_6)、シクロヘキセニル(C_6)、シクロヘプチル(C_7)、シクロオクタニル(C_8)、デカリニル(C_{10})、2,5-ジメチルシクロペンチル(C_5)、3,5-ジクロロシクロヘキシル(C_6)、4-ヒドロキシシクロヘキシル(C_6)及び3,3,5-トリメチルシクロ-1-ヘキシル(C_6)。

10

【0018】

ii) 2以上の置換又は非置換の縮合炭化水素環を有する炭素環としては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；オクタヒドロペンタレニル(C_8)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C_9)、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-3H-インデン-4-イル(C_9)、デカヒドロアズレニル(C_{10})；ビシクロ[6.2.0]デカニル(C_{10})、デカヒドロナフタレニル(C_{10})及びドデカヒドロ-1H-フルオレニル(C_{13})。

iii) 置換又は非置換の二環炭化水素環である炭素環としては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；ビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、1,3-ジメチル[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル及びビシクロ[3.3.3]ウンデカニル。

20

【0019】

2) 用語「アリール」は、少なくとも1のフェニル又はナフチル環を含む単位であり、フェニル又はナフチル環と縮合しているヘテロアリール又は複素環はなく、さらに、各環は、1以上の水素原子で置き換えることができる1以上の成分で独立して置換され得る」と本明細書において定義される。

以下のものは、「置換及び非置換の C_6 - C_{14} のアリール環」の例であるが、それらに限定されず、以下のカテゴリー単位を包含する：

30

i) C_6 又は C_{10} の置換又は非置換のアリール環；置換又は非置換のいずれであってもよいフェニル及びナフチル環としては、以下のものが挙げられるが、それらに限定されない；フェニル(C_6)、ナフチレン-1-イル(C_{10})、ナフチレン-2-イル(C_{10})、4-フルオロフェニル(C_6)、2-ヒドロキシフェニル(C_6)、3-メチルフェニル(C_6)、2-アミノ-4-フルオロフェニル(C_6)、2-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル(C_6)、2-シアノフェニル(C_6)、2,6-ジ-tert-ブチルフェニル(C_6)、3-メトキシフェニル(C_6)、8-ヒドロキシナフチレン-2-イル(C_{10})、4,5-ジメトキシナフチレン-1-イル(C_{10})、及び6-シアノ-ナフチレン-1-イル(C_{10})。

ii) 1又は2の飽和環と縮合した C_6 又は C_{10} のアリール環としては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない、ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエニル(C_8)及びインダニル(C_9)。

40

【0020】

3) 用語「複素環の」及び/又は「複素環」は、少なくとも1の環中の少なくとも1の原子が、窒素(N)、酸素(O)又は硫黄(S)又はN、O及びSの混合物から選ばれるヘテロ原子であり、さらに、ヘテロ原子を含む環が芳香族環ではない、原子数3~20の1以上の C_1 - C_{20} 環を含む単位」と、本明細書において定義される。以下のものは、「置換及び非置換の C_1 - C_{20} の複素環」の例であるが、それらに限定されず、以下のカテゴリーの単位を包含する：

i) 1以上のヘテロ原子を含む単環を有する複素環単位の例としては以下のものが挙げられるがそれらに限定されない、ジアジリニル(C_4)、アジリジニル(C_2)、ウラゾリル(C_2)、アゼチジニル(C_3)、ピラゾリジニル(C_3)、イミダゾリジニル(C_3)、オキサゾリジニル(C_3)、イソキサゾリニル(C_3)、イソキサゾリル(C_3)、チアゾリジニル(C_3)、イソチアゾリル(C

50

3)、イソチアゾリニル(C₃)、オキサチアゾリジノイル(C₃)、オキサゾリジノイル(C₃)、ヒダントイニル(C₃)、テトラヒドロフラニル(C₄)、ピロリジニル(C₄)、1-メチルピロリジニル(C₄)、モルホリニル(C₄)、4-メチルモルホリニル(C₄)、ピペラジニル(C₄)、1-メチルピペラジニル(C₄)、1-アセチルピペラジニル(C₄)、1-メタンスルホニル-ピペラジニル(C₄)、ピペリジニル(C₅)、1-メチルピペリジニル(C₅)、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジニル(C₅)、ジヒドロピラニル(C₅)、テトラヒドロピラニル(C₅)、ピペリジン-2-オニル(バレロラクタム)(C₅)、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-アゼピニル(C₆)、2,3-ジヒドロ-1H-インドール(C₈)及び1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン(C₉)。

【0021】

ii) 2以上の環を有し、そのうちの1つが複素環である複素環単位としては、以下のものが挙げられるが、それらに限定されない；ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル(C₇)、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル(C₇)、8-アザビシクロ[3.2.1]-オクチル(C₇)、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インドリル(C₈)、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル(C₉)及びデカヒドロ-1H-シクロオクタ[b]ピロリル(C₁₀)。

10

4) 用語「ヘテロアリール」は、「5～20原子を含む1以上のC₁-C₂₀環を含み、少なくとも1の環中の少なくとも1の原子が窒素(N)、酸素(O)又は硫黄(S)、又はN、O及びSの混合物から選ばれるヘテロ原子であり、ヘテロ原子を含む環のさらに少なくとも1が芳香環である」と本明細書において定義される。以下のものは、「置換及び非置換のC₁-C₂₀複素環」の例であるがそれらに限定されず、以下の単位のカテゴリーを含む：

i) 単環を含むヘテロアリール環としては、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；1,2,3,4-テトラゾリル(C₁)、[1,2,3]トリアゾリル(C₂)、[1,2,4]トリアゾリル(C₂)、トリアジニル(C₃)、チアゾリル(C₃)、1H-イミダゾリル(C₃)、オキサゾリル(C₃)、フラニル(C₄)、チオフエニル(C₄)、ピリミジニル(C₄)、2-フェニルピリミジニル(C₄)、ピリジニル(C₅)、3-メチルピリジニル(C₅)及び4-ジメチルアミノピリジニル(C₅)。

20

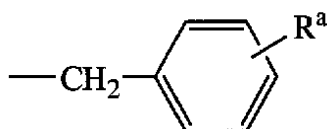
ii) 2以上の縮合環を含み、その一つがヘテロアリール環であるヘテロアリール環としては、以下のものが挙げられるが、それらに限定されない：7H-プリニル(C₅)、9H-プリニル(C₅)、6-アミノ-9H-プリニル(C₅)、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジニル(C₆)、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジニル(C₆)、ピリド[2,3-d]ピリミジニル(C₇)、2-フェニルベンゾ[d]チアゾリル(C₇)、1H-インドリル(C₈)、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-H-インドリル(C₈)、キノキサリニル(C₈-)、5-メチルキノキサリニル(C₈)、キナゾリニル(C₈)、キノリニル(C₉)、8-ヒドロキシ-キノリニル(C₉)及びイソキノリニル(C₉)。

30

【0022】

5) C₁-C₆テザード(tethered)環状ヒドロカルビル単位(C₃-C₁₀炭素環単位、C₆又はC₁₀アリール単位、C₁-C₁₀複素環単位、又はC₁-C₁₀ヘテロアリール単位)であって、C₁-C₆アルキレン単位の方法により、分子の他の成分、単位又はコアに連結されている。テザード環状ヒドロカルビル単位の例としては以下の一般式を含むベンジルC₁-(C₆)が挙げられるがそれらに限定されない：

【化3】



40

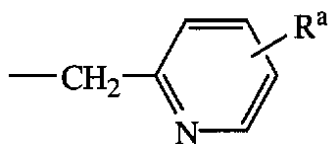
【0023】

(式中、R^aは、所望により1以上の独立して選択された水素の置換基である)。さらなる例としては、他のアリール単位、特に、(2-ヒドロキシフェニル)ヘキシルC₆-(C₆)；ナフタレン-2-イルメチルC₁-(C₁₀)、4-フルオロベンジルC₁-(C₆)、2-(3-ヒドロキシ-フェニル)エチルC₂-(C₆)、並びに、置換及び非置換のC₃-C₁₀アルキレン炭素環単位、例えばシクロプロピルメチルC₁-(C₃)、シクロペンチルエチルC₂-(C₅)、シクロヘキシルメチルC₁-(C₆)が挙げられる。このカテゴリーには、置換及び非置換のC₁-C₁₀アルキレン-ヘテロアリー

50

ル単位、例えば以下の一般式で表される2-ピコリル C_1 -(C_6)単位が含まれる：

【化4】

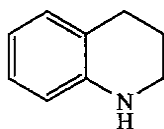


【0024】

(式中、 R^a は前記のものと同じである)。さらに、 C_1 - C_{12} テザード環状ヒドロカルビル単位としては、 C_1 - C_{10} アルキレン複素環単位及びアルキレンヘテロアリール単位が挙げられ、以下のものが挙げられるがそれらに限定されない；アジリジニルメチル C_1 -(C_2)及びオキサゾール-2-イルメチル C_1 -(C_3)。

本発明の目的に関して、縮合環単位、並びにスピロ環、二環等であって、単一のヘテロ原子を含むものは、ヘテロ原子含有環に対応する環ファミリーに属すると考えられる。例えば、以下の一般式で表される1,2,3,4-テトラヒドロキノリンは、本発明の目的に関して、複素環単位と考えられる。

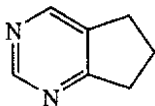
【化5】



【0025】

以下の一般式で表される6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン、本発明の目的に関して、ヘテロアリール単位と考えられる。

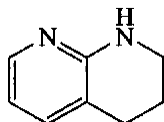
【化6】



【0026】

縮合環単位が飽和及びアリール環の両方においてヘテロ原子を含む場合、アリール環は、環が帰属するカテゴリーのタイプに影響し、それを決定する。例えば、以下の一般式で表される1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジンは、本発明の目的に関して、考えられるヘテロアリール単位である。

【化7】



【0027】

用語「置換」は、本明細書の全体に使用される。用語「置換」は、「以下に定義するように置換基又はいくつかの置換基により置換される1以上の水素原子を有する非環状又は環状のいずれかのヒドロカルビル成分」と本明細書に定義される。その単位は、水素原子を置換する場合、一度にヒドロカルビル成分の1水素原子、2水素原子又は3水素原子を置換することができる。さらに、これらの置換基は、2隣接炭素上の2水素原子を置換し、前記置換基、新規成分又は単位を形成できる。例えば、単一の水素原子置換を要求する置換単位としては、ハロゲン、ヒドロキシル等が挙げられる。2水素原子置換としては、カルボニル、オキシミノ等が挙げられる。隣接炭素原子の2水素原子置換としてはエボキシ等が挙げられる。3水素置換としては、シアノ等が挙げられる。用語「置換」は、本明細書の全体に使用され、ヒドロカルビル成分、特に、芳香環、アルキル鎖が置換により置

10

20

30

40

50

き換えられる1以上の水素原子を有することができることを示すように使用される。成分が「置換」と記載される場合、幾つかの水素原子は置換されていてもよい。例えば、4-ヒドロキシフェニルは「置換芳香族炭素環」であり、(N,N-ジメチル-5-アミノ)オクタニルは「置換C₈アルキル単位」であり、3-グアニジノプロピルは「置換C₃アルキル単位」であり、また2-カルボキシピリジニルは「置換ヘテロアリール単位」である。

【0028】

以下のものは、カテゴリーの非限定例であり、環式又は非環式ヒドロカルビル単位(以下、R⁵単位と記載し、非限定的な例において以下に提供する)の水素原子と好適に置換可能な単位の例であり、R¹²は水素、C₁-C₁₀の線状又は分岐のアルキル、C₂-C₁₀の線状又は分岐のアルケニル、C₂-C₁₀の線状又は分岐のアルキニル、及びC₆又はC₁₀のアリールである。

本発明によるR⁵単位は、R⁵それ自体又は結合単位によりコアフェニル単位に結合しているR⁶単位を含むR⁵のいずれかである以下の置換基を含んでいてもよい：

- i) -NHCOR¹²; 例えば -NHCOC₂H₅、-NHCOC₃H₇、-NHCOC₆H₅;
- ii) -COR¹²; 例えば、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃;
- iii) -CO₂R¹²; 例えば、-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃;
- iv) -OCOR¹²; 例えば、-OCOCH₃、-OCOCH₂CH₃、-OCOCH₂CH₂CH₃;
- v) -C(=NH)NH₂;
- vi) -NHC(=NH)NH₂;
- vii) -N(R¹²)₂; 例えば、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃);
- viii) -NHC₆H₅;
- ix) C₁-C₄の線状、分岐又は環状のアルキル; 例えばメチル、エチル;

【0029】

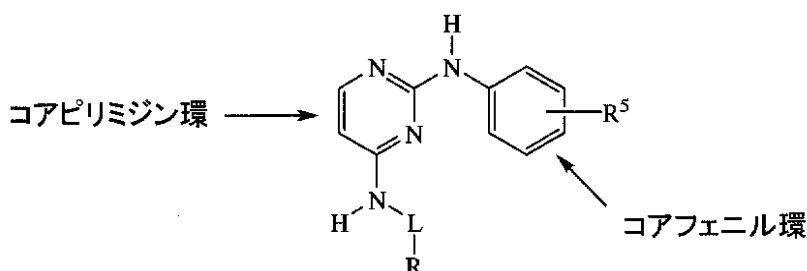
- x) -CON(R¹²)₂; 例えば、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂;
- xi) -CONHNH₂;
- xii) -NHCN;
- xiii) -CN;
- xiv) ハロゲン: -F、-Cl、-Br及び-I;
- xv) -NHN(R¹²)₂; 例えば、-NHNH₂、-NHNHCH₃、-NHN(CH₃)₂;
- xvi) -OR¹²; 例えば、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃;
- xvii) -NO₂;
- xviii) -CH_mX_{3-m}; 式中、Xはハロゲン、mは0~2である; 例えば -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃又は-CBr₃; 及び
- xix) -SO₂N(R¹²)₂; 例えば、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂NHC₆H₅。

本発明の目的に関して、用語「化合物」及び「類似体」は、本明細書に記載の物質の新規組成物と同じものを意味し、全てのエナンチオマー形態、ジアステレオマー形態、塩等を表し、用語「化合物」及び「類似体」は、本明細書全体を通して交換可能に使用される。

【0030】

本発明の化合物は、コアピリミジン環及びコアフェニル環を含む、コア骨格を有する2-アリールアミノ-4-(複素環アルキレン)-アミノピリミジンである：

【化8】



10

20

30

40

50

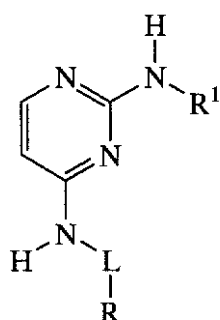
【 0 0 3 1 】

(式中、 R^5 は、1以上(1~5)の所望により存在し、独立して選択される前記のような、また、以下のカテゴリー、態様、反復、例及び表に記載のような水素の置換基を表す)。本発明の目的を特に示すことに関する場合、コアフエニル環を含む単位 R^1 は、明細書及び特許請求の範囲の全体を通して、以下の一般式により十分に同等に示すことができる：

【 0 0 3 2 】

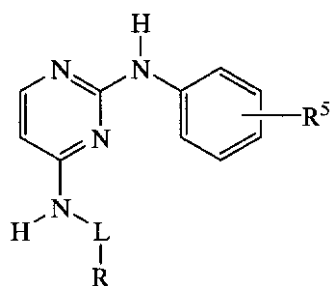
【 化 9 】

i)



10

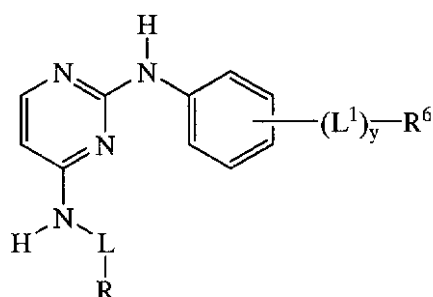
ii)



; 又は

20

iii)



30

40

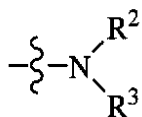
【 0 0 3 3 】

(R 、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 L 、 L^1 及び y は、さらに以下に記載される)。

R 単位は、原子数3~7の置換又は非置換複素環単位である。

R 単位の第一のカテゴリーは、結合基 L が窒素原子に結合している複素環単位に関し、前記単位は以下の一般式により表される：

【 化 1 0 】



50

【 0 0 3 4 】

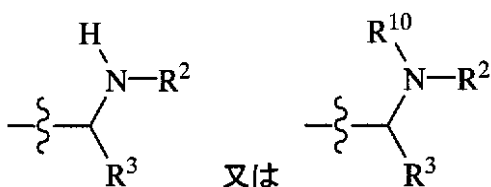
(式中、 R^2 及び R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3~7の複素環を形成する)。

R単位のカテゴリー1の第一の態様は、 C_3 、 C_4 及び C_5 の非置換複素環に関する。この態様の非制限的な例としてはピロリジン-1-イル、ピロリン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル及びモルホリン-4-イルが挙げられる。

R単位のカテゴリー1の第二の態様は、 C_3 、 C_4 及び C_5 置換複素環に関する。この態様の非制限的な例としては、5,5-ジメチル-イミダゾリン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル及び4-メタン-スルホニル-ピペラジン-1-イルから選ばれる単位が挙げられる。

R単位のカテゴリー1の第二の態様は、結合基Lが炭素原子に結合する複素環単位に関し、前記単位の第一の態様は、以下の一般式で表される：

【 化 1 1 】



20

【 0 0 3 5 】

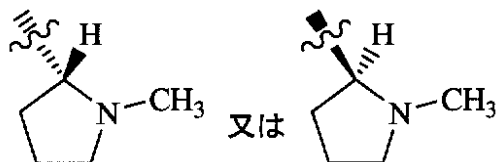
(式中、 R^2 及び R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3~7の複素環を形成し； R^{10} はメチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル又はフェニルである。)

R単位のカテゴリー2の第一の態様の1反復(iteration)は、 C_3 、 C_4 及び C_5 の置換又は非置換複素環に関し、その非制限的な例としては、ピロリジン-2-イル、N-メチル-ピロリジン-2-イル、N-メチル-ピロリジン-2-オン-5-イル、ピロリン-2-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリン-2-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリン-2-イル、ピペリジン-2-イル、N-メチルピペリジン-2-イル、モルホリン-3-イル及びN-メチルモルホリン-3-イルから選ばれる単位が挙げられる。

30

R単位のカテゴリー2の第一の態様のさらなる反復は、R単位にキラル中心を有する C_3 、 C_4 及び C_5 の置換又は非置換複素環に関し、特定のエナンチオマーが選択され、例えば2エナンチオマー-R単位の一つは以下の一般式で表される：

【 化 1 2 】

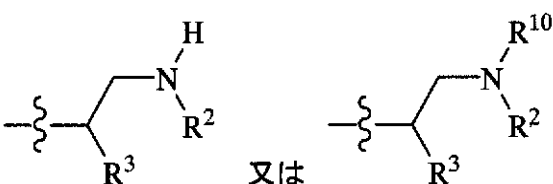


40

【 0 0 3 6 】

R単位のカテゴリー2の第二の態様は、結合基Lが炭素原子と結合する複素環単位に関し、前記単位は、以下の一般式で表される：

【 化 1 3 】



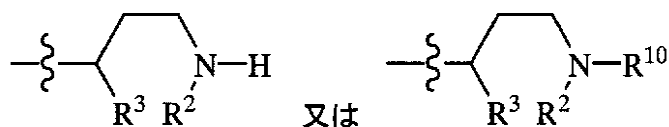
【 0 0 3 7 】

50

(式中、 R^2 と R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3～7の複素環を形成する； R^{10} は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル又はフェニルである)。この態様の非制限的な例としては、ピロリジン-3-イル、N-メチル-ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、N-メチルピペリジン-3-イル、モルホリン-2-イル及びN-メチルモルホリン-2-イルが挙げられる。

R単位のカテゴリー2の第三の態様は、結合基Lが炭素原子に結合する複素環単位に関し、前記単位は以下の一般式で表される：

【化14】



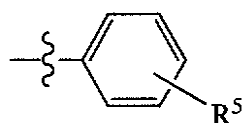
10

【0038】

(式中、 R^2 と R^3 は、一緒になって、1以上の置換基で所望により置換されていてもよい原子数3～7の複素環を形成する； R^{10} は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル又はフェニルである)。この態様の非制限的な例としては、ピペリジン-4-イル、N-メチルピペリジン-4-イル及び2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イルが挙げられる。

R^1 は、以下の一般式で表される置換又は非置換フェニルである：

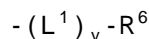
【化15】



20

【0039】

(式中、 R^5 は、水素又は1以上の独立して選択される水素の置換基であり、 R^5 は以下の一般式で表される：



L^1 が存在しない場合、 y の値は0であり、 L^1 が存在する場合、その値は1である；

R^6 は、以下のものから選ばれる単位である：

- i) 水素；
- ii) ハロゲン；
- iii) ニトロ；
- iv) ヒドロキシ；
- v) アミノ又は一置換又は二置換の(C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル)アミノ；
- vi) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；
- vii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ；
- viii) 置換又は非置換のフェニル；
- ix) 置換又は非置換の C_2 - C_5 複素環；
- x) 置換又は非置換の C_3 - C_9 ヘテロアリアル；
- xi) シアノ；又は
- xii) CH_mX_{3-m} (式中、Xはハロゲンであり、 m は0～2である)；

30

【0040】

R^1 の第一のカテゴリーは、置換フェニル単位に関する{式中、 L^1 は存在せず(指数 y は0と等しい)、 R^5 は以下のものからそれぞれ独立して選ばれる水素の一以上の置換基を含む：

- ii) ハロゲン；-F、-Cl、-Br及びI；
- iii) ニトロ；-NO₂；
- iv) ヒドロキシ；-OH；
- v) アミノ又は一置換又は二置換(C_1 - C_4 線状又は分岐のアルキル)アミノ；特に、-NH₂、-NH(CH₃)、及び-N(CH₃)₂；
- vi) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル；

50

vii) 置換又は非置換の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ。

【0041】

R^1 のカテゴリ-1の第一の態様は、基(ii)~(vii)の1以上の単位により置換されている単位に関する。この態様の非制限的な例としては、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、3-メチルフェニル、3-エチルフェニル及び3-イソプロピルフェニルが挙げられる。

R^1 のカテゴリ-1の第二の態様は、1以上のハロゲン原子、例えば-F、-Cl、-Br及び-Iにより置換されている単位に関する。この態様の非制限的な例としては、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2,3,5-トリクロロフェニル、2,3,6-トリクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル及び2,4,6-トリクロロフェニルが挙げられる。

【0042】

R^1 のカテゴリ-1の第三の態様は、1以上の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルキル、例えば、メチル(C_1)、エチル(C_2)、*n*-プロピル(C_3)、イソ-プロピル(C_3)、*n*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、イソ-ブチル(C_4)及び*tert*-ブチル(C_4)により置換されている単位に関する。この態様の非制限的な例としては、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2,3,4-トリメチルフェニル、2,3,5-トリメチルフェニル、2,3,6-トリメチルフェニル、2,4,5-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2,3-ジエチルフェニル、2,4-ジエチルフェニル、2,5-ジエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、3,4-ジエチルフェニル、2,3,4-トリエチルフェニル、2,3,5-トリエチルフェニル、2,3,6-トリエチルフェニル、2,4,5-トリエチルフェニル及び2,4,6-トリエチルフェニルが挙げられる。

【0043】

R^1 のカテゴリ-1の第四の態様は、1以上の C_1 - C_4 の線状又は分岐のアルコキシ、例えば、メトキシ(C_1)、エトキシ(C_2)、*n*-プロポキシ(C_3)、イソ-プロポキシ(C_3)、*n*-ブトキシ(C_4)、*sec*-ブトキシ(C_4)、イソ-ブトキシ(C_4)及び*tert*-ブトキシ(C_4)により置換されている単位に関する。この態様の非制限的な例としては、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,3,4-トリメトキシフェニル、2,3,5-トリメトキシフェニル、2,3,6-トリメトキシフェニル、2,4,5-トリメトキシフェニル及び2,4,6-トリメトキシフェニルが挙げられる。

R^1 のカテゴリ-1の第五の態様は、1以上のヒドロキシ単位により置換されている単位に関し、この態様の非制限的な例としては、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2,5-ジヒドロキシフェニル、2,6-ジヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2,3,4-トリヒドロキシフェニル、2,3,5-トリヒドロキシフェニル、2,3,6-トリヒドロキシフェニル、2,4,5-トリヒドロキシフェニル及び2,4,6-トリヒドロキシフェニルが挙げられる。

【0044】

R^1 のカテゴリ-1の他の態様としては、本明細書に特に例示しない置換クラス(ii)~(vi)を含む R^5 置換基のコンビネーションが挙げられる。

R^1 のカテゴリ-2は、指数 y が0又は1であり、 R^5 が以下のものを含む単位からそれぞれ独立して選ばれる水素の1以上の置換基を含む、置換コアフェニル単位に関する：

viii) 置換又は非置換フェニル;又は

ix) 置換又は非置換 C_3 - C_9 ヘテロアリール単位。

置換又は非置換フェニル単位は、結合単位 L^1 によりコアフェニル単位に結合する場合、置換又は非置換フェニル単位は、 R^1 の第二のカテゴリーに存在する。

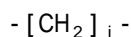
R^1 のカテゴリー2のコア C_3 - C_9 ヘテロアリール環は、以下の非制限的な置換及び非置換環の例を包含する：トリアジニル(C_3)、チアゾイル(C_3)、1H-イミダゾイル(C_3)、フラニル(C_4)、チオフェニル(C_4)、ピリミジニル(C_4)、2-フェニルピリミジニル(C_4)、ピリジニル(C_5)、3-メチルピリジニル(C_5)、4-ジメチルアミノ-ピリジニル(C_5)、7H-プリニル(C_5)、9H-プリニル(C_5)、6-アミノ-9H-プリニル(C_5)、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジニル(C_6)、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジニル(C_6)、ピリド[2,3-d]ピリミジニル(C_7)、2-フェニルベンゾ[d]チアゾリル(C_7)、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-H-インドリル(C_8)、キノキサリニル(C_8)、5-メチルキノキサリニル(C_8)、キナゾリニル(C_8)、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン(C_8)、キノリニル(C_9)、8-ヒドロキシ-キノリニル(C_9)及びイソキノリニル(C_9)。

【0045】

R^1 のカテゴリー2の第一の態様は、結合単位 L^1 が存在しない(指数 y は0と等しい)単位に関し、その非制限的な例としては以下のものから選ばれる単位が挙げられる：2-(ピリミジン-2-イル)フェニル、2-(ピリミジン-3-イル)フェニル、2-(ピリミジン-4-イル)フェニル、3-(ピリミジン-2-イル)フェニル、3-(ピリミジン-3-イル)フェニル、3-(ピリミジン-4-イル)フェニル、4-(ピリミジン-2-イル)フェニル、4-(ピリミジン-3-イル)フェニル、4-(ピリミジン-4-イル)フェニル、2-(ピリジン-2-イル)フェニル、2-(ピリジン-3-イル)フェニル、2-(ピリジン-4-イル)フェニル、3-(ピリジン-2-イル)フェニル、3-(ピリジン-3-イル)フェニル、3-(ピリジン-4-イル)フェニル、4-(ピリジン-2-イル)フェニル、4-(ピリジン-3-イル)フェニル及び4-(ピリジン-4-イル)フェニルが挙げられる。

【0046】

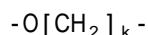
R^1 のカテゴリー2の第二の態様は、 L^1 が以下の一般式で表される単位に関する：



(式中、指数 j は、1又は2と等しく、その非制限的な例としては以下のものから選ばれる単位が挙げられる：2-[(ピリミジン-2-イル)フェニル]メチル、2-[(ピリミジン-3-イル)フェニル]メチル、2-[(ピリミジン-4-イル)フェニル]メチル、3-[(ピリミジン-2-イル)フェニル]メチル、3-[(ピリミジン-3-イル)フェニル]メチル、3-[(ピリミジン-4-イル)フェニル]メチル、4-[(ピリミジン-2-イル)フェニル]メチル、4-[(ピリミジン-3-イル)フェニル]メチル、4-[(ピリミジン-4-イル)フェニル]メチル、2-[(ピリジン-2-イル)フェニル]メチル、2-[(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル、2-[(ピリジン-4-イル)フェニル]メチル、3-[(ピリジン-2-イル)フェニル]メチル、3-[(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル、3-[(ピリジン-4-イル)フェニル]メチル、4-[(ピリジン-2-イル)フェニル]メチル、4-[(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル及び4-[(ピリジン-4-イル)フェニル]メチル。

【0047】

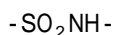
R^1 のカテゴリー2の第三の態様は、 L^1 が以下の一般式で表される単位に関する：



(式中、指数 k は1又は2に等しく、その非制限的な例としては、以下のものから選ばれる R^5 単位が挙げられる：2-(ピリミジン-2-イル)フェニル、2-(ピリミジン-3-イル)フェニル、2-(ピリミジン-4-イル)フェニル、3-(ピリミジン-2-イル)フェニル、3-(ピリミジン-3-イル)フェニル、3-(ピリミジン-4-イル)フェニル、4-(ピリミジン-2-イル)フェニル、4-(ピリミジン-3-イル)フェニル、4-(ピリミジン-4-イル)フェニル、2-(ピリジン-2-イル)フェニル、2-(ピリジン-3-イル)フェニル、2-(ピリジン-4-イル)フェニル、3-(ピリジン-2-イル)フェニル、3-(ピリジン-3-イル)フェニル、3-(ピリジン-4-イル)フェニル、4-(ピリジン-2-イル)フェニル、4-(ピリジン-3-イル)フェニル及び4-(ピリジン-4-イル)フェニル。

【0048】

R^1 のカテゴリー2の第四の態様は、 L^1 が以下の一般式で表される単位に関する：



また、 R^5 は、以下のものから選ばれる単位である：

- i) 水素；
- ii) C_1 - C_4 線状又は分岐のアルキル；
- iii) 置換又は非置換フェニル；及び
- iv) 置換又は非置換ヘテロアリール。

R^1 単位のカテゴリ-2の第四の態様の第一の反復は、以下のものから選ばれる R^5 単位を包含する：

- i) 水素；又は
- ii) C_1 - C_4 線状又は分岐のアルキル。

10

【0049】

この反復に包含される R^1 単位の非制限的な例としては以下のものが挙げられる：ベンゼン-スルホンアミド、N-メチル-ベンゼンスルホンアミド、N-エチル-ベンゼンスルホンアミド、N-(n-プロピル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(イソ-プロピル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(n-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(sec-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(イソ-ブチル)-ベンゼン-スルホンアミド及びN-(tert-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド。

R^1 単位のカテゴリ-2の第四の態様の第二の反復は、以下のものから選ばれる R^5 単位を包含する：

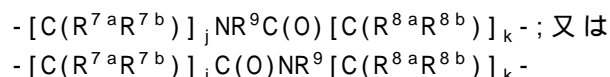
- iii) 置換又は非置換フェニル；又は
- iv) 置換又は非置換ヘテロアリール。

20

この反復に包含される R^1 単位の非制限的な例としては以下のものが挙げられる：N-フェニル-ベンゼン-スルホンアミド、N-(ピリジン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリジン-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリジン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド、N-(ピリジン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド及びN-(ピリジン-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド。

【0050】

R^1 のカテゴリ-2の第五の態様は、 L^1 が以下の一般式で表される単位に関する：



30

(式中、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^9 は、それぞれ独立して水素、メチル又はエチルであり；指数j及びkは、それぞれ独立して0~3である)。

R^1 単位のカテゴリ-2の第五の態様の第一の反復は、 R^6 単位が以下の一般式を有する単位から選ばれる L^1 単位によりフェニル環に結合しており：

- i) $-\text{NH}(\text{CO})-$ ；
- ii) $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2-$ ；及び
- iii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ；

また、 R^6 が以下のものから選ばれる単位を含む、 R^1 単位に関する：

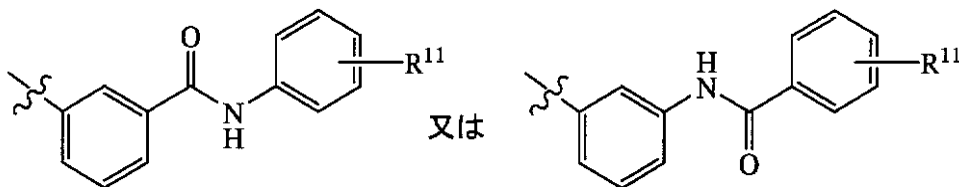
- viii) 置換又は非置換フェニル；又は
- x) 置換又は非置換 C_3 - C_9 ヘテロアリール。

40

【0051】

R^1 単位のカテゴリ-2の第五の態様の第一の反復の非制限的な例としては、一般式 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 又は $-\text{NH}(\text{CO})-$ を有するアミド結合単位に結合している置換又は非置換フェニル単位が挙げられる。以下のものは、コアフェニル環の3位で置換されたアミド結合-置換又は非置換フェニル単位である R^5 単位の例である：

【化 16】



【0052】

(式中、 R^{11} は、前記のように定義及び例示した水素に関する1以上の R^{12} 置換基を含む)。

R^1 のカテゴリ-3は、 L^1 が存在せず(指数 y が0に等しい)、 R^5 が、以下のものを含む単位から独立してそれぞれ選ばれる、水素に関する1以上の置換基を含む、置換フェニル単位に関する：

viii) 置換又は非置換 C_2 - C_5 複素環単位。

【0053】

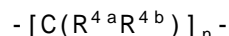
R^1 のカテゴリ-3のコア C_2 - C_5 複素環は、以下の非置換環を包含する：アジリジニル(C_2)、[1,2,3]トリアゾリル(C_2)、[1,2,4]トリアゾリル(C_2)、ウラゾリル(C_2)、オキサゾリル(C_3)、アゼチジニル(C_3)、ピラゾリジニル(C_3)、イミダゾリジニル(C_3)、オキサゾリジニル(C_3)、イソキサゾリニル(C_3)、オキサゾリル(C_3)、イソキサゾリル(C_3)、チアゾリジニル(C_3)、チアゾリル(C_3)、イミダゾリジノニル(C_3)、イソチアゾリル(C_3)、イソチアゾリニル(C_3)、オキサチアゾリジノニル(C_3)、オキサゾリジノニル(C_3)、ヒダントイニル(C_3)、テトラヒドロフラニル(C_4)、ピロリジニル(C_4)、テトラヒドロチオフェニル(C_4)、モルホリニル(C_4)、ピペラジニル(C_4)、ピペリジニル(C_4)、ジヒドロピラニル(C_5)、テトラヒドロピラニル(C_5)及びピペリジン-2-オニル(パレロラクタム)(C_5)。しかし、本明細書に記載の C_2 - C_5 複素環は、以下のものから選ばれる1以上の単位で置換することができる：

i) C_1 - C_4 線状又は分岐のアルキル、例えば、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソ-プロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、 sec -ブチル(C_4)、イソ-ブチル(C_4)及び $tert$ -ブチル(C_4)；又は

ii) アミノ- NH_2 、又はモノ-又はジ- $[C_1$ - C_4 の線状又は分岐のアルキル]置換アミノ、例えば、 $-NH_2$ ； $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NH(CH_2CH_3)$ ； $-N(CH_2CH_3)_2$ ； $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ ； $-NH(CH_2CH_2CH_3)$ ； $-N[CH(CH_3)_2]_2$ ； $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ ； $-NH[CH(CH_3)_2]$ ； $-N(CH_2CH_2CH_3)[CH(CH_3)_2]$ ； $-N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ； $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ； $-N[C(CH_3)_3]_2$ ； $-N(CH_3)[CH(CH_3)_2]$ ； $-N(CH_2CH_3)[CH(CH_3)_2]$ ； $-NH[C(CH_3)_3]$ ； $-NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ ； $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ ； $-NH[CH_2CH(CH_3)_2]$ ； $-N[CH_2CH(CH_3)_2]_2$ ； $-NH[CH(CH_3)CH_2CH_3]$ ； $-N[CH(CH_3)CH_2CH_3]_2$ ； $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)[CH_2CH(CH_3)_2]$ ； $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)[C(CH_3)_3]$ ；及び $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)[CH(CH_3)CH_2CH_3]$ 。

【0054】

L は、以下の一般式で表される結合単位である：



{式中、各 R^{4a} 及び R^{4b} 単位は以下のものから独立して選ばれる：

i) 水素；又は

ii) C_1 - C_4 の線状、分岐又は環状のアルキル；例えば、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソ-プロピル(C_3)、シクロプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、イソ-ブチル(C_4)、 sec -ブチル(C_4)及び $tert$ -ブチル(C_4)；

指数 n は1~4である}。指数 n は L 結合単位を含む単位数を示し、例えば、 $-CH_2-$ (メチレン)を有する結合単位の指数 n は1である。一般式 $-CH_2CH_2-$ (エチレン)を有する結合単位又は $-CH(CH_3)CH_2-$ (1-メチルエチレン)を有する単位の指数 n は、それぞれ2である。

【0055】

L 単位のカテゴリ-1は、以下のものから選ばれる非置換アルキレン単位に関する：

i) $-CH_2-$ 、メチレン；

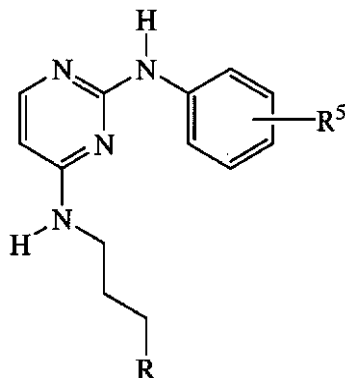
ii) $-CH_2CH_2-$ 、エチレン；

iii) $-CH_2CH_2CH_2-$ 、プロピレン；及び

iv) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、ブチレン。

L単位のカテゴリ-1の第一の態様は、以下の一般式に例示されるように、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、プロピレンである結合基を包含する；

【化 1 7】



10

【 0 0 5 6 】

L単位のカテゴリ-1の第二の態様は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、エチレンである結合基を包含する。

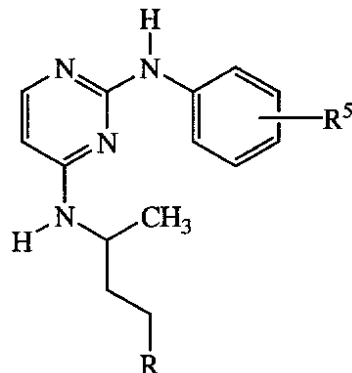
L単位のカテゴリ-2は、以下のものから選ばれるアルキル置換アルキレン単位に関する：

- i) $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、1-メチルエチレン；
- ii) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、2-メチルエチレン；
- iii) $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、1-メチルプロピレン；
- iv) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、2-メチルプロピレン；及び
- v) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、2,2-ジメチルプロピレン。

20

L単位のカテゴリ-2の第一の態様は、以下の一般式に例示されるように、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、1-メチルプロピレンである結合基を包含する；

【化 1 8】



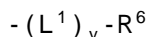
30

【 0 0 5 7 】

(式中、前記一般式は、R及びSエナンチオマーの結合単位の両方を包含する)。

L¹は、存在する場合、以下の一般式で表されるR⁵単位を提供する結合単位である：

40



(式中、L¹が存在する場合、yは1である)。

L¹は以下のものから選ばれる結合単位である：

- i) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]\text{]-}$ ；
- ii) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]\text{O[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]\text{]-}$ ；
- iii) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]\text{NR}^9\text{SO}_2\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]\text{]-}$ ；
- iv) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]\text{SO}_2\text{NR}^9\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]\text{]-}$ ；
- v) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]\text{NR}^9\text{C(O)[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]\text{]-}$ ；
- vi) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]\text{C(O)NR}^9\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]\text{]-}$ ；又は
- vii) $-\text{[C(R}^{7a}\text{R}^{7b})]\text{SO}_2\text{NR}^9\text{[C(R}^{8a}\text{R}^{8b})]\text{]-}$ ；

50

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、メチル又はエチルを表し；指数j及びkは、それぞれ独立して0～3であり、指数yは0又は1である。

様々なカテゴリー、態様、反復及び L^1 の例は、 R^1 の定義中、実施例、記載の表及び以下のリストに見出すことができる。

【0058】

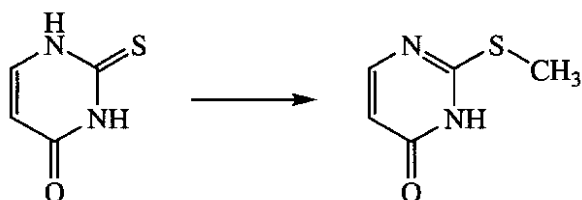
合成方法

本発明の化合物は、以下の一般的な方法により製造することが可能であり、反応条件を必要に応じて調整する配合者及び当業者は、実験を行うことなしに達成することができると思われる。

工程1：中間体2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オンの製造

この化合物は、本発明により達成されるそれぞれの類似体の製造に使用可能である。一般的な方法は以下のとおりである。

【化19】

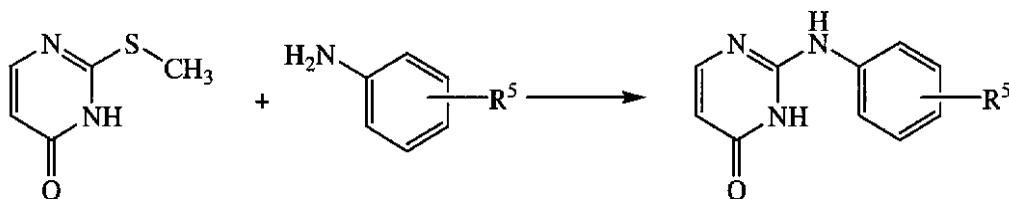


【0059】

H_2O (75mL) に水酸化ナトリウム (8g、200mmol) を含む溶液に、室温で、チオ尿素 (14.2g、100mmol) を加えた。得られた混合物を室温で20分間撹拌した。THF (10mL) 中のヨウ化メチル (6.86mL、110mmol) をゆっくりと滴下して加え、混合物を18時間室温で撹拌した。混合物を氷酢酸でpH5に酸性化して白色固形物を形成した。この点において、混合物を氷浴中で冷却し、最終生成物を白色固形物として分離した後、約2時間静置し、ろ過により収集することが可能である。結晶の第一の群は、所望の生成物を60%より多い収率で一般的に生成した。 1H NMR (DMSO- d_6 、300 MHz): 2.45 (s、3H)、6.07 (d、 J = 6.6 Hz、1H)、7.85 (d、 J = 6.6 Hz、1H)。

工程2：2-アニリノ中間体の形成

【化20】

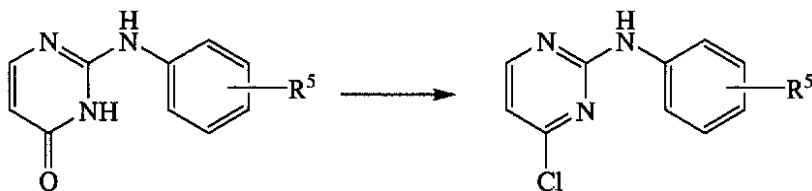


【0060】

2-(置換又は非置換フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン：ジグリム (diglyme) (60mL) 中に2-(メチル-チオ)ピリミジン-4(3H)-オン (14.2g、100mmol) を含む溶液に、最適な置換又は非置換アニリン (200mmol) を加えた。得られた混合物を加熱し、約18時間還流及び撹拌した。混合物を室温まで冷ました固形物として一般的に形成した生成物を、溶媒 (ペンタン、ヘキサン又はイソペンタン) で洗った。しかし、溶媒を反応混合物に加え、必要に応じて結晶を生じた。

工程3：4-クロロ-2-アニリノ中間体の形成

【化 2 1】



【 0 0 6 1】

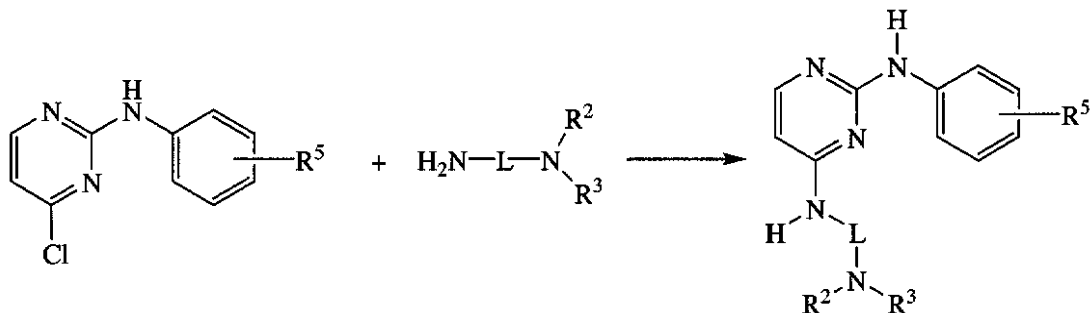
2-(置換又は非置換フェニルアミノ)-4-クロロ-ピリミジン：2-(置換又は非置換フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(5.02g、22.6mmol)及びN,N-ジメチル-アニリン(450mL)にオキシ塩化リン(450mL)を加えた。得られた混合物を15分間加熱還流し、室温に冷まし、真空下で濃縮した。残渣を1M NaOH(水性)でpH 7に中和した。有機層をEtOAc(3×250mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカ(ヘキサン中5% EtOAc)で都合よく精製し、所望の化合物を得ることができる。

或いは、4-クロロ-2-アニリノ中間体を以下の方法で合成可能である：

2-(置換又は非置換フェニルアミノ)-4-クロロ-ピリミジン：トルエン(30mL)中の2-(置換又は非置換フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(3.00 g、13.5mmol)に、N,N-ジメチル-アニリン(3.57mL、28.4mmol)及びオキシ塩化リン(1.24 mL、13.5 mmol)を加えた。得られた混合物を15分間加熱還流し、室温に冷まし、1M NaOH(水性)でpH 7に中和した。有機層をEtOAc (3×250 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカ(ヘキサン中5% EtOAc)で都合よく精製し、所望の化合物を得た。

工程 4．本発明の最終化合物(類似体)の形成

【化 2 2】



【 0 0 6 2】

THF(500mL)中に工程(2)で形成した2-(置換又は非置換のフェニルアミノ)-ピリミジン-4(3H)-オンを含むものに、ジイソプロピルエチルアミン(200mmol)、その後所望のジアミン(200mmol)を加えた。得られた混合物を約18時間加熱還流した。反応物を室温に冷まし、真空下で濃縮した。形成した残渣を水で希釈し、溶媒で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。この残渣を結晶化するか、シリカで精製し、最終化合物を得た。

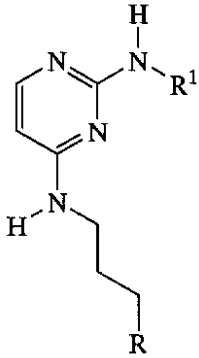
以下のスキームI～IVは、本発明の様々なカテゴリーにより含まれる化合物の製造例を図により提供した。

本発明の類似体(化合物)は、いくつかのカテゴリーに整理され、本明細書に例示的に表していない類似体の製造に関する合理的な合成戦略を提供することにおいて、配合者を補助する。カテゴリーの配列は、本明細書に記載の物質のいずれかの組成に関する効力の増加又は減少を暗示していない。

類似体カテゴリー

本発明のカテゴリーIを含む化合物は、以下の一般式で表される2,4-ジアミノピリミジンである。

【化 2 3】



10

【 0 0 6 3】

(式中、結合基Lは、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)単位であり、R単位は、環窒素原子によりコア骨格に結合した複素環単位である)。カテゴリーIの第一の態様は、以下のものから選ばれる1以上のR⁵単位により置換されているフェニル単位であるR¹単位を包含する：

- i) ハロゲン；-F、-Cl、-Br及び-I；
 - ii) ニトロ；-NO₂；
 - iii) ヒドロキシ；-OH；
 - iv) アミノ又はモノ又はジ-(置換C₁-C₄アルキル)アミノ；特に、-NH₂、-NH(CH₃)及び-N(CH₃)₂、
 - v) 置換又は非置換のC₁-C₄の線状又は分岐のアルキル；
 - vi) 置換又は非置換のC₁-C₄の線状又は分岐のアルコキシ；
- それらを、さらに本明細書の以下の表Iに例示する。

20

【 0 0 6 4】

表I		
No	R	R ¹
1	ピロリジン-1-イル	3-クロロフェニル
2	ピロリン-1-イル	3-クロロフェニル
3	イミダゾリジン-1-イル	3-クロロフェニル
4	イミダゾリン-1-イル	3-クロロフェニル
5	ピラゾリジン-1-イル	3-クロロフェニル
6	ピラゾリン-1-イル	3-クロロフェニル
7	ピペリジン-1-イル	3-クロロフェニル
8	ピペラジン-1-イル	3-クロロフェニル
9	4-メチルピペラジン-1-イル	3-クロロフェニル
10	モルホリン-4-イル	3-クロロフェニル
11	ピロリジン-1-イル	4-クロロフェニル
12	ピロリン-1-イル	4-クロロフェニル
13	イミダゾリジン-1-イル	4-クロロフェニル
14	イミダゾリン-1-イル	4-クロロフェニル
15	ピラゾリジン-1-イル	4-クロロフェニル
16	ピラゾリン-1-イル	4-クロロフェニル
17	ピペリジン-1-イル	4-クロロフェニル
18	ピペラジン-1-イル	4-クロロフェニル
19	4-メチルピペラジン-1-イル	4-クロロフェニル
20	モルホリン-4-イル	4-クロロフェニル
21	ピロリジン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
22	ピロリン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
23	イミダゾリジン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
24	イミダゾリン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
25	ピラゾリジン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
26	ピラゾリン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
27	ピペリジン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
28	ピペラジン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
29	4-メチルピペラジン-1-イル	3,4-ジクロロフェニル
30	モルホリン-4-イル	3,4-ジクロロフェニル
31	ピロリジン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
32	ピロリン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
33	イミダゾリジン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
34	イミダゾリン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
35	ピラゾリジン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
36	ピラゾリン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
37	ピペリジン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
38	ピペラジン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
39	4-メチルピペラジン-1-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
40	モルホリン-4-イル	3-クロロ-4-メチルフェニル
41	ピロリジン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
42	ピロリン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
43	イミダゾリジン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル

10

20

30

40

表Iの続き		
44	イミダゾリン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
45	ピラゾリジン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
46	ピラゾリン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
47	ピペリジン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
48	ピペラジン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
49	4-メチルピペラジン-1-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
50	モルホリン-4-イル	3-クロロ-4-フルオロフェニル
51	ピロリジン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
52	ピロリン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
53	イミダゾリジン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
54	イミダゾリン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
55	ピラゾリジン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
56	ピラゾリン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
57	ピペリジン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
58	ピペラジン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
59	4-メチルピペラジン-1-イル	3,4-ジフルオロフェニル
60	モルホリン-4-イル	3,4-ジフルオロフェニル
61	ピロリジン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
62	ピロリン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
63	イミダゾリジン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
64	イミダゾリン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
65	ピラゾリジン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
66	ピラゾリン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
67	ピペリジン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
68	ピペラジン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
69	4-メチルピペラジン-1-イル	3- CF ₃ -フェニル
70	モルホリン-4-イル	3- CF ₃ -フェニル
71	ピロリジン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
72	ピロリン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
73	イミダゾリジン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
74	イミダゾリン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
75	ピラゾリジン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
76	ピラゾリン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
77	ピペリジン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
78	ピペラジン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
79	4-メチルピペラジン-1-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
80	モルホリン-4-イル	3-CF ₃ -4-Cl-フェニル
81	ピロリジン-1-イル	3-メチルフェニル
82	ピロリン-1-イル	3-メチルフェニル
83	イミダゾリジン-1-イル	3-メチルフェニル
84	イミダゾリン-1-イル	3-メチルフェニル
85	ピラゾリジン-1-イル	3-メチルフェニル
86	ピラゾリン-1-イル	3-メチルフェニル
87	ピペリジン-1-イル	3-メチルフェニル

10

20

30

40

表Iの続き		
88	ピペラジン-1-イル	3-メチルフェニル
89	4-メチルピペラジン-1-イル	3-メチルフェニル
90	モルホリン-4-イル	3-メチルフェニル
91	ピロリジン-1-イル	3-メトキシフェニル
92	ピロリン-1-イル	3-メトキシフェニル
93	イミダゾリジン-1-イル	3-メトキシフェニル
94	イミダゾリン-1-イル	3-メトキシフェニル
95	ピラゾリジン-1-イル	3-メトキシフェニル
96	ピラゾリン-1-イル	3-メトキシフェニル
97	ピペリジン-1-イル	3-メトキシフェニル
98	ピペラジン-1-イル	3-メトキシフェニル
99	4-メチルピペラジン-1-イル	3-メトキシフェニル
100	モルホリン-4-イル	3-メトキシフェニル
101	ピロリジン-1-イル	3-エチルフェニル
102	ピロリン-1-イル	3-エチルフェニル
103	イミダゾリジン-1-イル	3-エチルフェニル
104	イミダゾリン-1-イル	3-エチルフェニル
105	ピラゾリジン-1-イル	3-エチルフェニル
106	ピラゾリン-1-イル	3-エチルフェニル
107	ピペリジン-1-イル	3-エチルフェニル
108	ピペラジン-1-イル	3-エチルフェニル
109	4-メチルピペラジン-1-イル	3-エチルフェニル
110	モルホリン-4-イル	3-エチルフェニル
111	ピロリジン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
112	ピロリン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
113	イミダゾリジン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
114	イミダゾリン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
115	ピラゾリジン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
116	ピラゾリン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
117	ピペリジン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
118	ピペラジン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
119	4-メチルピペラジン-1-イル	3-イソプロピルフェニル
120	モルホリン-4-イル	3-イソプロピルフェニル

10

20

30

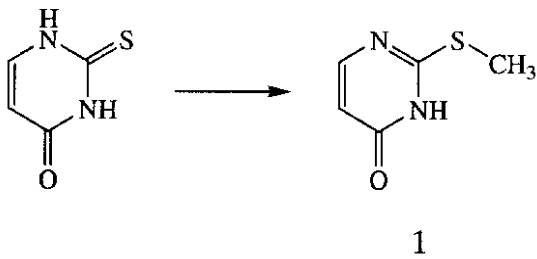
【 0 0 6 7 】

本発明のカテゴリ-Ⅰを含む化合物は、スキームⅠ中に以下に概説する方法により製造することができる。

40

【化 2 4】

スキームI

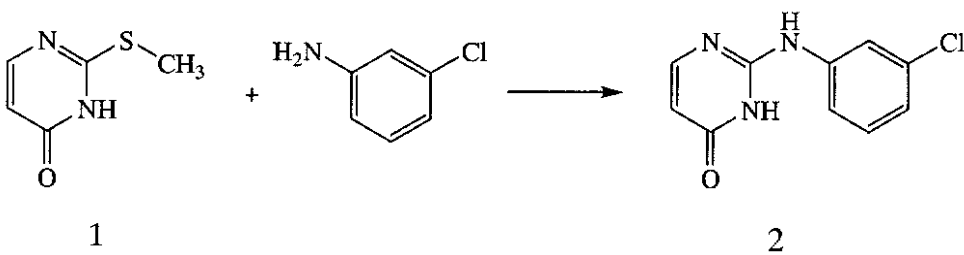


10

試薬及び条件：(a) NaOH、THF、H₂O、MeI、rt、18時間。

【0068】

【化 2 5】

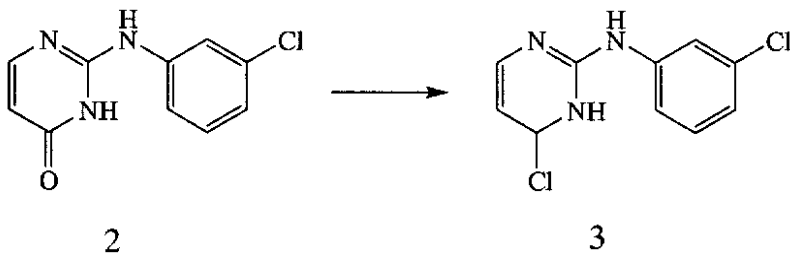


20

試薬及び条件：(b) ジグリム、還流、18時間。

【0069】

【化 2 6】

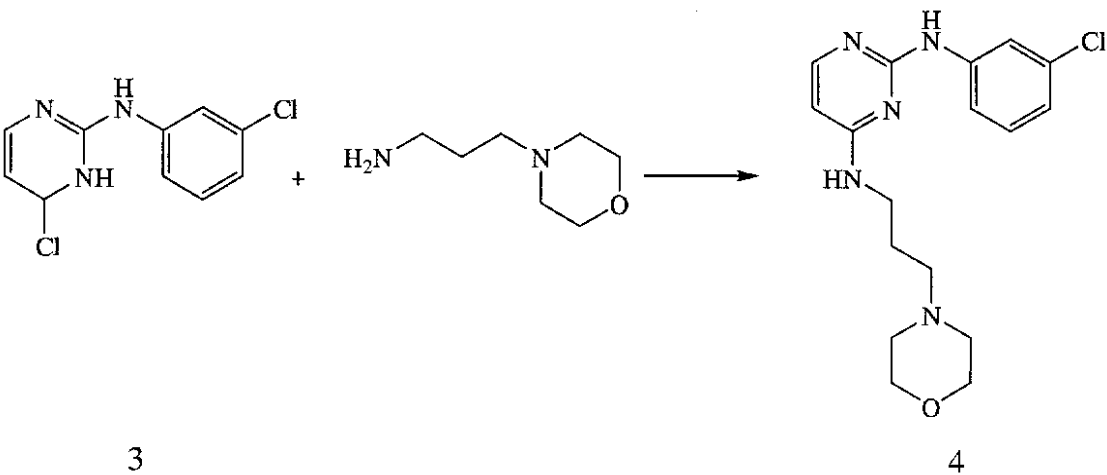


30

試薬及び条件(c): POCl₃、N,N-ジメチルアニリン、還流、15分。

【0070】

【化 2 7】



40

試薬及び条件(d): DIPEA、80℃、24h

【0071】

実施例 1

50

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(3-(モルホリン-4-イル)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン(4)

2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(1)の製造：室温で H_2O (55 mL)中に水酸化ナトリウム(6.24g、156.07mmol)を含む溶液に、チオ尿素(10g、78.03mmol)を加えた。得られた混合物を20分間室温で撹拌した。THF(10mL)中のヨウ化メチル(5.45mL、87.40mmol)をゆっくり滴下して加え、その混合物を室温で18時間撹拌した。氷酢酸でpH5に混合物を酸性化して白色固形物を形成した。混合物を0 (氷浴)で2時間静置し、ろ過し、所望の化合物7.4 g (収率67%)を白色固形物として得た。 1H NMR (DMSO- d_6 、300MHz): 2.45 (s、3H)、6.07 (d、J= 6.6 Hz、1H)、7.85 (d、J = 6.6 Hz、1H)。

【0072】

10

2-(3-クロロフェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(2)の製造：ジグリム(20mL)中に2-(メチル-チオ)ピリミジン-4(3H)-オン、1 (4.88g、34.37mmol)を含む溶液に、3-クロロアニリン(4.3mL、68.74mmol)を加えた。得られた混合物を加熱還流し、18時間撹拌した。混合物を室温に冷ますことにより、固形物を形成した。固形物をヘキサンで洗い、所望の化合物5.0 g (収率66%)を得た。 1H NMR (DMSO- d_6 、300 MHz): 5.91 (d、J= 5.7 Hz、2H)、7.05 (d、J = 7.5Hz、1H)、7.11 (br s、1H)、7.32 (t、J = 7.8、15.9 Hz、1H)、7.45 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.86 (d、J = 4.5 Hz、1H)、7.94 (s、1H)。

4-クロロ-N-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン(3)の製造：トルエン(30mL)中の2-(置換又は非置換フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(3.00g、13.5 mmol)にN,N-ジメチル-アニリン(3.57mL、28.4mmol)及びオキシ塩化リン(1.24mL、13.5 mmol)を加えた。得られた混合物を15分間加熱還流し、室温に冷まし、1M NaOH (水性)でpH7に中和した。有機層をEtOAc(3 x 250mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカで精製し(ヘキサン中の5% EtOAc)で精製し、所望の化合物2.0g(収率61%)を得た。 1H NMR (DMSO- d_6 、300 MHz): 7.06-7.04 (m、2H)、7.34 (t、J = 8.1、1H)、7.65-7.61 (m、1H)、7.93(m、1H)、8.50 (d、J = 5.1 Hz、1H)、10.26 (s、1H)。

20

【0073】

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(4)の製造：THF(4 mL)に4-クロロ-N-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン、3、(0.2 g、0.84 mmol)を含むものに、ジイソプロピルエチルアミン(0.29 mL、1.67 mmol)、その後、3-モルホリノ-プロピルアミン(0.245 mL、1.67 mmol)を加えた。得られた混合物を6時間加熱還流した。さらに2当量の3-モルホリノプロピルアミン(0.245 mL、1.67 mmol)を加え、反応物を18時間加熱還流及び撹拌した。得られた混合物を18時間加熱還流した。反応物を室温に冷まし、真空下で濃縮した。残渣を水5mLで希釈し、EtOAcで抽出した(3 x 25 mL)。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。残渣を水5mLで希釈し、EtOAc(3 x 25mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。この残渣をシリカで精製し(CH₂Cl₂中、0.7% Et₃Nを含む6% MeOH)、所望の化合物0.120 g(収率41%)を得た。 1H NMR (DMSO- d_6 、300 MHz): 1.68-1.75 (m、2H)、2.34-2.40 (m、6H)、3.30-3.35 (m、2H)、3.55-3.58 (m、4H)、5.97 (d、J = 5.7 Hz、1H)、6.88 (d、J = 7.2Hz、1H)、7.19-7.28 (m、2H)、7.59 (d、J= 7.2 Hz、1H)、7.80 (br s、1H)、8.13 (br s、1H)、9.19 (br s、1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 348 (M+1)。

30

40

【0074】

以下のものは、本発明のカテゴリーIの第一の態様を含む化合物の非制限的な例であり、その特徴は本明細書に特に例示しない化合物の化学式を確立することにおいて配合者を補助すると考えられる。或いは、これらの化合物は、スキームIIに後に記載する合成経路又は方法により合成してもよい。

N^2 -(3-フルオロフェニル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン： 1H NMR (CDCl₃、300 MHz) 1.83 (q、J = 6.3 Hz、2H)、2.47-2.57 (m、6H)、3.47 (bs、2H)、3.78 (t、J = 4.8 Hz、1H)、5.88 (d、J = 6.0 Hz、1H)、6.68 (tt、J = 3.3、1.0 Hz、1H)、7.12 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.20 (t、J = 6.3 Hz、1H)、7.70 (bs、1H)、7.81 (dt、J = 12.0、2.4 Hz、1H)、7.96 (d、J = 5.4 Hz、1H)；C₁₇H₂₂FN₅Oに関する

50

HRMS計算値、332.1887 m/z (M+H)⁺; 実測値 332.1887 m/z。

【 0 0 7 5 】

N²-(3-ニトロフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。収率96 mg (66%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.87 (m, 2H)、2.54 (m, 6H)、3.59 (s, 2H)、3.77 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、6.37 (m, 1H)、7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.67 (m, 1H)、7.81 (m, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H)。C₁₇H₂₂N₆O₃に関するHRMS計算値343.1882 m/z (M+H)⁺; 実測値343.1895 m/z。

N²-(3-プロモフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.84 (m, 2H)、2.53 (m, 6H)、3.49 (bs, 2H)、3.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H)、5.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、6.318 (bs, 1H)、7.13 (m, 3H)、7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.12 (s, 1H)。C₁₇H₂₂N₅OBrに関するHRMS計算値、392.1086 m/z (M+H)⁺; 実測値392.1090 m/z。

10

【 0 0 7 6 】

N²-(3-アミノフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.83 (m, 2H)、2.52 (m, 6H)、3.45 (m, 2H)、3.71 (bs, 2H)、3.79 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、5.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、6.12 (bs, 1H)、6.35 (m, 1H)、6.87 (s, 1H)、6.94 (m, 1H)、7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.19 (t, J = 2.4 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H)。C₁₇H₂₄N₆Oに関するHRMS計算値329.2090 m/z (M+H)⁺; 実測値329.2085 m/z。

{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノール:¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.30-2.41 (m, 6H)、3.30-3.38 (m, 2H)、3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、4.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、5.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、5.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.16 (t, J = 7.8 Hz, 2H)、7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.80 (bs, 2H)、8.90 (s, 1H); C₁₈H₂₅N₅O₂に関するHRMS計算値344.2087 m/z (M+H)⁺; 実測値344.2084 m/z。

20

【 0 0 7 7 】

N²-(3-フェノキシフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.62 (m, 2H)、2.31 (m, 6H)、2.52 (s, 2H)、3.56 (m, 4H)、5.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.21 (m, 2H)、7.37 (m, 2H)、7.80 (m, 1H)、9.10 (bs, 1H)。C₂₃H₂₇N₅O₂に関するHRMS計算値406.2243 m/z (M+H)⁺; 実測値406.2252 m/z。

30

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.65-1.74 (m, 2H)、2.14 (s, 3H)、2.30-2.38 (m, 10H)、3.32-3.34 (m, 2H)、5.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.2 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.28 (br s, 1H)、7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.80 (br s, 1H)、8.12 (br s, 1H)、9.19 (s, 1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 361 (M+1)。

【 0 0 7 8 】

N²-(4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。収率118 mg (46%) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.89 (m, 6H)、2.64 (m, 4H)、2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.49 (m, 2H)、5.15 (s, 2H)、5.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、6.20 (s, 1H)、7.25 (m, 1H)、7.41 (m, 3H)、7.49 (m, 2H)、7.90 (m, 2H)。C₂₄H₂₈N₅OClに関するHRMS計算値438.2061 m/z (M+H)⁺; 実測値438.2077 m/z。

40

N²-(3-ニトロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.87 (m, 2H)、2.01 (m, 4H)、3.00 (m, 2H)、3.22 (m, 2H)、3.55 (m, 4H)、6.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.968 (m, 2H)、8.98 (s, 1H)。C₁₇H₂₂N₆O₂に関するHRMS計算値343.1882 m/z (M+H)⁺; 実測値343.1895 m/z。

【 0 0 7 9 】

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミ

50

ン。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.71 (m, 6H)、2.50 (m, 6H)、3.37 (m, 3H)、5.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.15 (s, 1H)、9.2 (s, 1H)。C₁₇H₂₂N₅Clに関するHRMS計算値332.1642 m/z (M+H)⁺;実測値332.1655 m/z。

N²-(3-メチルフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 1.78-2.06 (m, 6H)、2.35 (s, 3H)、2.85-3.00 (m, 2H)、3.10-3.18 (m, 2H)、3.40-3.55 (m, 4H)、6.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.37-7.42 (m, 2H)、7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、9.34 (bs, 1H)、10.59 (s, 1H)、10.77 (bs, 1H); C₁₈H₂₇N₅Clに関するHRMS計算値312.2188 m/z (M+H)⁺;実測値312.2191 m/z。

10

【 0 0 8 0 】

N²-[3-メトキシフェニル]-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 1.80-2.10 (m, 6H)、2.87-3.02 (m, 2H)、3.10-3.20 (m, 2H)、3.40-3.55 (m, 4H)、3.79 (s, 3H)、6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.28-7.34 (m, 2H)、7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、9.29 (bs, 1H)、10.60 (s, 1H)、10.78 (bs, 1H); C₁₈H₂₅N₅Oに関するHRMS計算値328.2137 m/z (M+H)⁺;実測値328.2149 m/z。

N²-[3-トリフルオロメチル-フェニル]-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 1.77-2.04 (m, 6H)、2.83-3.00 (m, 2H)、3.03-3.20 (m, 2H)、3.31-3.70 (m, 4H)、6.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.65 (t, J = 6.6 Hz, 1H)、7.8 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、8.15 (s, 1H)、9.40 (bs, 1H)、10.73 (bs, 1H)、11.00 (s, 1H); C₁₈H₂₄N₅F₃Clに関するHRMS計算値、366.1906 m/z (M+H)⁺;実測値366.1906 m/z。

20

【 0 0 8 1 】

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-メチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン塩酸塩。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 1.53-1.58 (m, 2H)、2.04-2.09 (m, 3H)、2.87 (s, 3H)、2.98-3.05 (m, 2H)、3.46-3.59 (m, 4H)、6.31 (d, 1H, J = 7.2 Hz)、7.27-7.48 (m, 3H)、7.25 (d, 1H, J = 7.2 Hz)、7.83 (s, 1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 332 (M+1)。

N²-(3-イソプロピルフェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): (ppm) 1.20 (d, J = 2.1Hz, 3H)、1.22 (d, J = 2.1Hz, 3H)、1.69-1.77 (m, 2H)、2.34-2.37 (m, 6H)、2.78-2.85 (m, 1H)、3.34 (m, 2H)、3.55-3.58 (m, 4H)、5.91 (d, J = 6.0Hz, 1H)、6.75 (d, J = 7.8Hz, 1H)、7.09-7.15 (m, 2H)、7.53 (bs, 1H)、7.77 (bs, 2H)、8.84 (s, 1H)。C₂₀H₂₉N₅Oに関するHRMS計算値、356.2450、m/z (M+H)⁺;実測値356.2463 m/z。

30

【 0 0 8 2 】

N²-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 2.12-2.22 (m, 2H)、3.13-3.27 (m, 4H)、3.49 (d, J = 12.3 Hz, 2H)、3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、3.83 (t, J = 12.3 Hz, 2H)、4.07 (d, J = 12.3 Hz, 2H)、6.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、8.32 (s, 2H); C₁₉H₂₁F₆N₅Oに関するHRMS計算値450.1729 m/z (M+H)⁺;実測値450.1743 m/z。

40

N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-N²-(3-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:MS (ESI、陽イオン) m/z: 398 (M+1)。

N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-N²-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン:MS (ESI、陽イオン) m/z:430 (M+1)。

【 0 0 8 3 】

本発明のカテゴリ-Ⅰの第一の態様に包含されるが、十分に例示されていないさらなる化合物としては以下のものが挙げられる:

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

50

[illegible]

-2,4-ジアミン；

N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン

-2,4-ジアミン；

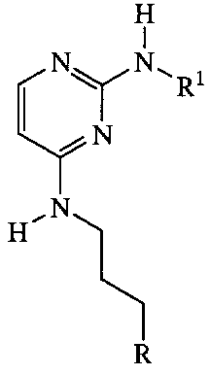
N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；及び

N^2 -(3-トリフルオロメチルフェニル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。

【 0 0 8 4 】

本発明のカテゴリ－Iの第二の態様を含む化合物は、以下の一般式で表される2,4-ジ-アミノピリミジンである：

【 化 2 8 】



(式中、 R^1 フェニル単位は、以下のものから選ばれる1以上の R^5 単位により置換されており：

x) 置換又は非置換 C_3 - C_9 ヘテロアリール単位；

以下の表IIにさらに例示する)。

【 0 0 8 5 】

10

20

表II		
No	R	R ¹
121	ピロリジン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
122	ピロリン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
123	イミダゾリジン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
124	イミダゾリン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
125	ピラゾリジン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
126	ピラゾリン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
127	ピペリジン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
128	ピペラジン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
129	4-メチルピペラジン-1-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
130	モルホリン-4-イル	2-(ピリジン-2-イル)フェニル
131	ピロリジン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
132	ピロリン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
133	イミダゾリジン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
134	イミダゾリン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
135	ピラゾリジン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
136	ピラゾリン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
137	ピペリジン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
138	ピペラジン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
139	4-メチルピペラジン-1-イル	2-(ピリジン-3-イル)フェニル
140	モルホリン-4-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
141	ピロリジン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
142	ピロリン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
143	イミダゾリジン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
144	イミダゾリン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル

10

20

表IIの続き		
145	ピラゾリジン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
146	ピラゾリン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
147	ピペリジン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
148	ピペラジン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
149	4-メチルピペラジン-1-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
150	モルホリン-4-イル	2-(ピリジン-4-イル)フェニル
151	ピロリジン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
152	ピロリン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
153	イミダゾリジン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
154	イミダゾリン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
155	ピラゾリジン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
156	ピラゾリン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
157	ピペリジン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
158	ピペラジン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
159	4-メチルピペラジン-1-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
160	モルホリン-4-イル	3-(ピリジン-2-イル)フェニル
161	ピロリジン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
162	ピロリン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
163	イミダゾリジン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
164	イミダゾリン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
165	ピラゾリジン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
166	ピラゾリン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
167	ピペリジン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
168	ピペラジン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
169	4-メチルピペラジン-1-イル	3-(ピリジン-3-イル)フェニル
170	モルホリン-4-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
171	ピロリジン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
172	ピロリン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
173	イミダゾリジン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
174	イミダゾリン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
175	ピラゾリジン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
176	ピラゾリン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
177	ピペリジン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
178	ピペラジン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
179	4-メチルピペラジン-1-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
180	モルホリン-4-イル	3-(ピリジン-4-イル)フェニル
181	ピロリジン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
182	ピロリン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル

10

20

30

40

表IIの続き		
183	イミダゾリジン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
184	イミダゾリン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
185	ピラゾリジン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
186	ピラゾリン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
187	ピペリジン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
188	ピペラジン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
189	4-メチルピペラジン-1-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
190	モルホリン-4-イル	4-(ピリジン-2-イル)フェニル
191	ピロリジン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
192	ピロリン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
193	イミダゾリジン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
194	イミダゾリン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
195	ピラゾリジン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
196	ピラゾリン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
197	ピペリジン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
198	ピペラジン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
199	4-メチルピペラジン-1-イル	4-(ピリジン-3-イル)フェニル
200	モルホリン-4-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
201	ピロリジン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
202	ピロリン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
203	イミダゾリジン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
204	イミダゾリン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
205	ピラゾリジン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
206	ピラゾリン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
207	ピペリジン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
208	ピペラジン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
209	4-メチルピペラジン-1-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
210	モルホリン-4-イル	4-(ピリジン-4-イル)フェニル
211	ピロリジン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
212	ピロリン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
213	イミダゾリジン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
214	イミダゾリン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
215	ピラゾリジン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
216	ピラゾリン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
217	ピペリジン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
218	ピペラジン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
219	4-メチルピペラジン-1-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
220	モルホリン-4-イル	3-(ピリミジン-2-イル)フェニル
221	ピロリジン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
222	ピロリン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
223	イミダゾリジン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
224	イミダゾリン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
225	ピラゾリジン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル

10

20

30

40

表IIの続き		
226	ピラゾリン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
227	ピペリジン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
228	ピペラジン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
229	4-メチルピペラジン-1-イル	3-(ピリミジン-3-イル)フェニル
230	モルホリン-4-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
231	ピロリジン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
232	ピロリン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
233	イミダゾリジン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
234	イミダゾリン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
235	ピラゾリジン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
236	ピラゾリン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
237	ピペリジン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
238	ピペラジン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
239	4-メチルピペラジン-1-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル
240	モルホリン-4-イル	3-(ピリミジン-4-イル)フェニル

10

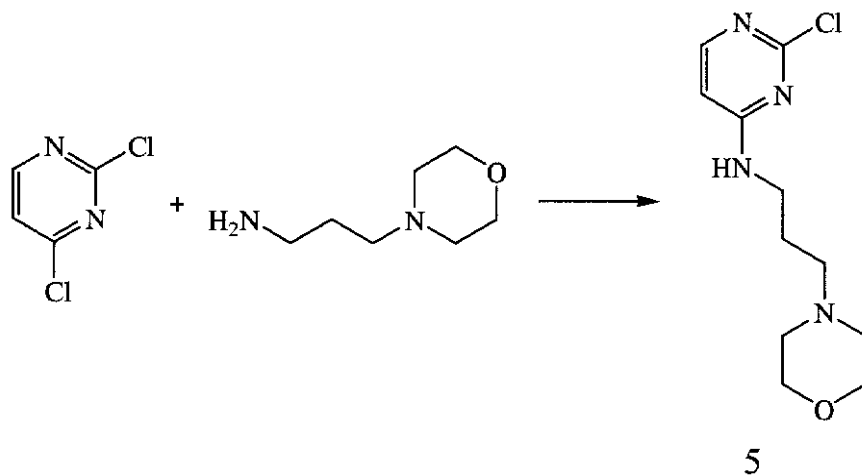
【0089】

本発明のカテゴリ-1の第二の態様を含む化合物は、スキームII及び実施例2に、以下

20

【化29】

スキームII

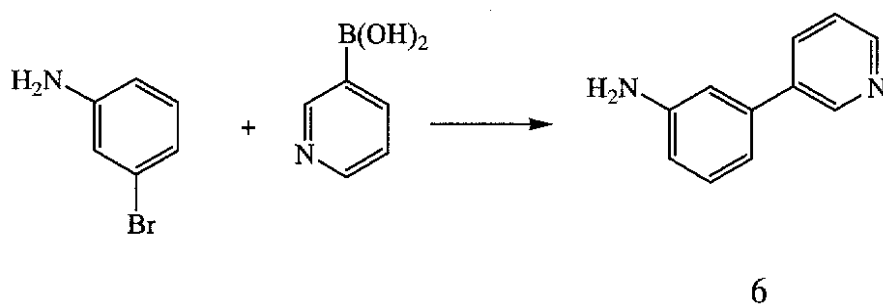


30

試薬及び条件：(a) n-BuOH、H₂O、DIPEA；rt、18時間。

【0090】

【化30】

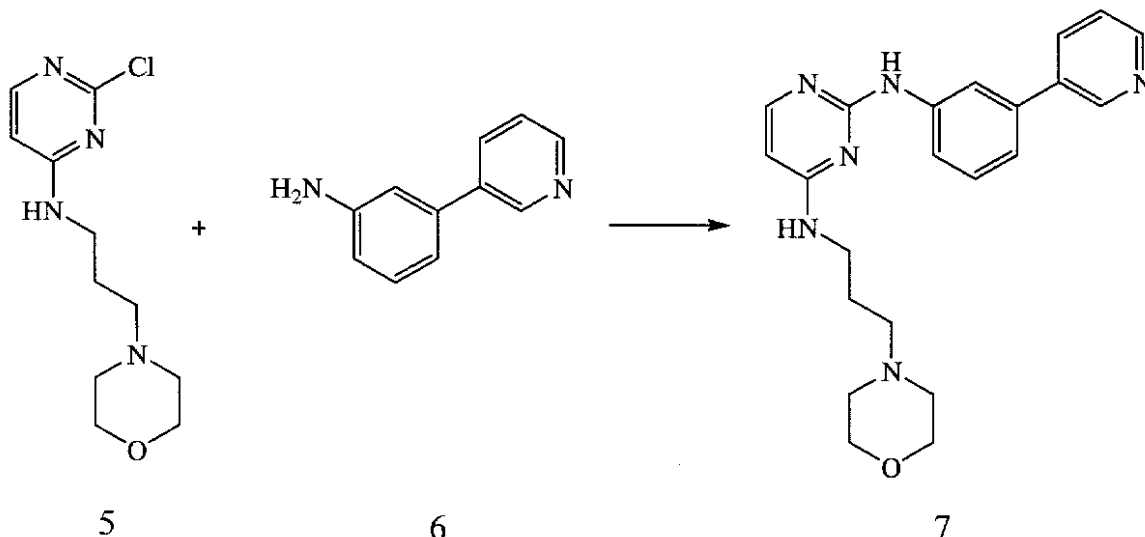


40

試薬及び条件(b)：NaCO₃、Pd(PPh₃)₄、EtOH/トルエン/H₂O；80℃、18時間。

【0091】

【化 3 1】



10

試薬及び条件(c): EtOH/H₂O、HCl; 80、18時間。

【0092】

実施例 2

N²-[3-(ピリジン-3-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(7)

20

2-クロロ-N-(3-モルホリノプロピル)ピリミジン-4-アミン(5)の製造: n-ブタノールと水の1:1混合物50ml中の2,4-ジクロロピリミジン(5.0 g、33.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(5.85 ml、33.5 mmol)を含むものに、3-モルホリノプロパン-1-アミン(4.90 ml、33.5 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で18時間撹拌した。その後、混合物を真空下で濃縮し、水30mLで希釈し、EtOAcで抽出した(3×50 ml)。合わせた有機層を飽和NaHCO₃(2×20 ml)及び飽和NaClで洗い(2×20 ml)、その後硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカで精製し(ヘキサン中25% EtOAc)、所望の生成物4.5g(収率51%)を得た。¹H NMR (CDCl₃、300MHz): (ppm) 1.83 (q、J = 2.0Hz、2H)、2.54 (m、6H)、3.53 (bs、2H)、3.79 (t、J = 4.7Hz、4H)、6.24 (d、J = 5.67Hz、1H)、6.92 (bs、1H)、7.99 (bs、1H)。

30

MS (ESI、陽イオン) m/z: 257 (M+1)。

【0093】

3-(ピリジン-3-イル)ベンゼンアミン(6)の製造: 3-プロモアニリン(513.1 mg、2.983 mmol)に、水9mL中のエタノール/トルエン(1:1、20 mL)、3-ピリジニル硼酸(397.3 mg、3.232 mmol)、炭酸ナトリウム(1.85 g、17.45 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(504.3 mg、0.439 mmol)を加えた。得られた混合物を80 に加熱し、16時間撹拌した。反応混合物を冷却し、水10mLで希釈し、EtOAc(3×25 ml)で抽出した。有機物を合わせ、水10mL、飽和NaCl水(2×10mL)で洗い、その後硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で茶色油に濃縮した。油をシリカで精製し(CH₂Cl₂中0~5% MeOH)、所望の化合物345 mg(収率68%)を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z: 171 (M+1)。

40

N²-(3-(ピリジン-3-イル)-フェニル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(7)の製造: EtOH/水(1:1)3mL中の2-クロロ-N-(3-モルホリノプロピル)ピリミジン-4-アミン、5、(105.7 mg、0.4117 mmol)に、3-(ピリジン-3-イル)ベンゼンアミン(84.0 mg、0.4941 mmol)及び濃HCl 2滴を加えた。得られた混合物を80 で3日間撹拌しながら加熱した。反応混合物を室温に冷まし、真空下で濃縮した。生成物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mLで希釈しEtOAc(3×10 ml)で抽出した。合わせた有機層を水20m及び飽和NaCl(2×10 ml)水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカで精製し(CH₂Cl₂中、5~8% MeOH)、所望の化合物61mg(収率38%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz): 1.63-1.77 (m、2H)、2.20-2.40 (m、6H)、3.30-3.47 (m、2H)、3.54 (t、J = 4.2 Hz、4H)、5.96 (d、J = 5.4 Hz、1H)、7.12-7.28 (m、2H)、7.36 (t、J = 7.

50

8 Hz、1H)、7.50 (dd、J = 4.8、7.8 Hz、1H)、7.78 (bs、1H)、7.82 (d、J = 7.8 Hz、1H)、8.01 (d、J = 7.8 Hz、1H)、8.29 (bs、1H)、8.58 (d、J = 4.8 Hz、1H)、8.85 (s、1H)、9.10 (s、1H)。C₂₂H₂₆N₆Oに関するHRMS計算値391.2246 m/z (M+H)⁺; 実測値391.2242 m/z。

【0094】

以下のものは、本発明のカテゴリ-Iの第二の態様を含む化合物の非制限的な例であり、それらの特徴は、本明細書に特に例示していない化合物の化学式を確立することにおいて配合者を補助すると考えられる。或いは、これらの化合物は、スキームIに前に記載した合成経路又は方法により合成してもよい。

N²-[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。 ¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz): 1.71-1.76 (m、2H)、2.25-2.34 (m、6H)、2.52 (s、2H)、3.51 (m、4H)、6.00 (d、J = 6.0 Hz、1H)、7.29 (bs、1H)、7.45 (m、2H)、7.54 (m、2H)、7.84 (m、1H)、8.06 (d、J = 8.1 Hz、1H)、8.15 (d、J = 7.5 Hz、1H)、8.86 (bs、1H)、9.28 (s、1H)。C₂₄H₂₆N₆OSに関するHRMS計算値、447.1967 m/z (M+H)⁺; 実測値447.1976 m/z。

10

【0095】

N²-[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: C₂₅H₂₈N₆Oに関するHRMS計算値429.2397 m/z (M+H)⁺; 実測値429.2395 m/z。

N²-[3-(1H-インドール-4-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: C₂₅H₂₉N₆Oに関するHRMS計算値429.2397 m/z (M+H)⁺; 実測値429.2406 m/z。

20

N²-[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: C₂₂H₂₇N₆Oに関するHRMS計算値391.2246 m/z (M+H)⁺; 実測値391.2255 m/z。

N²-[3-(1H-インドール-6-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: C₂₅H₂₉N₆Oに関するHRMS計算値、429.2403 m/z (M+H)⁺; 実測値429.2412 m/z。

本発明のカテゴリ-IIの第二の態様に包含され、十分に例示されていないさらなる化合物としては以下のものが挙げられる:

N²-[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

30

N²-[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

40

N²-[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]-N⁴-(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジ

50

- ン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン; 10
- N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- 【 0 0 9 6 】
- N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン; 20
- N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン; 30
- N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピラゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン; 40
- N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;
- N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン; 50

N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

【 0 0 9 7 】

N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

10

N^2 -[3-(ピリジン-2-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -[3-(ピリジン-4-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -[3-(1H-インドール-2-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -[3-(1H-インドール-3-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;及び

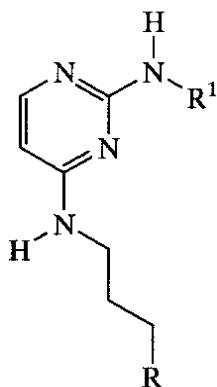
N^2 -[3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル]- N^4 -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン。

20

【 0 0 9 8 】

本発明のカテゴリ-Ⅰの第三の態様は、以下の一般式で表される2,4-ジ-アミノ-ピリミジンである:

【 化 3 2 】



30

(式中、 R^1 フェニル単位は、以下のものから選ばれる1以上の R^5 単位により置換されており;

viii) 置換又は非置換フェニル;

以下の表IIIにさらに例示されている)。

40

【 0 0 9 9 】

10

20

30

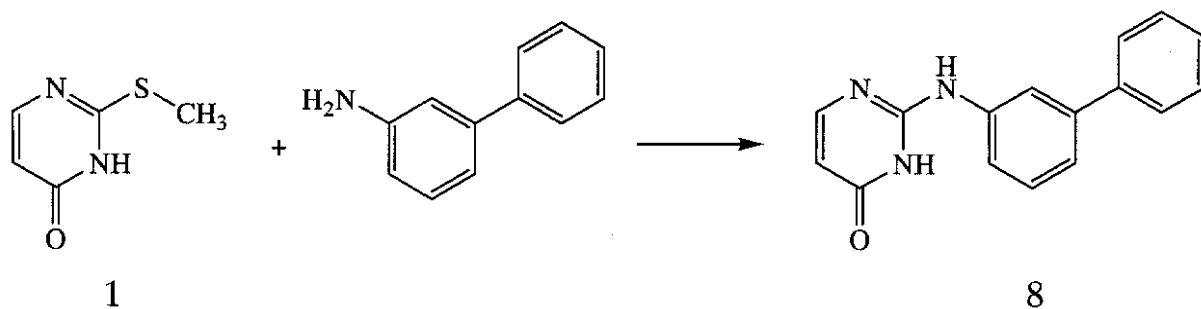
40

表III		
No	R	R ¹
241	ピロリジン-1-イル	ビフェニル-3-イル
242	ピロリン-1-イル	ビフェニル-3-イル
243	イミダゾリジン-1-イル	ビフェニル-3-イル
244	イミダゾリン-1-イル	ビフェニル-3-イル
245	ピラゾリジン-1-イル	ビフェニル-3-イル
246	ピラゾリン-1-イル	ビフェニル-3-イル
247	ピペリジン-1-イル	ビフェニル-3-イル
248	ピペラジン-1-イル	ビフェニル-3-イル
249	4-メチルピペラジン-1-イル	ビフェニル-3-イル
250	モルホリン-4-イル	ビフェニル-3-イル
251	ピロリジン-1-イル	ビフェニル4-イル
252	ピロリン-1-イル	ビフェニル4-イル
253	イミダゾリジン-1-イル	ビフェニル4-イル
254	イミダゾリン-1-イル	ビフェニル4-イル
255	ピラゾリジン-1-イル	ビフェニル4-イル
256	ピラゾリン-1-イル	ビフェニル4-イル
257	ピペリジン-1-イル	ビフェニル4-イル
258	ピペラジン-1-イル	ビフェニル4-イル
259	4-メチルピペラジン-1-イル	ビフェニル4-イル
260	モルホリン-4-イル	ビフェニル4-イル
261	ピロリジン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
262	ピロリン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
263	イミダゾリジン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
264	イミダゾリン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
265	ピラゾリジン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
266	ピラゾリン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
267	ピペリジン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
268	ピペラジン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
269	4-メチルピペラジン-1-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
270	モルホリン-4-イル	4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル
271	ピロリジン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
272	ピロリン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
273	イミダゾリジン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
274	イミダゾリン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
275	ピラゾリジン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
276	ピラゾリン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
277	ピペリジン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
278	ピペラジン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
279	4-メチルピペラジン-1-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル
280	モルホリン-4-イル	4'-クロロ-ビフェニル-3-イル

【 0 1 0 0 】

【化 3 3】

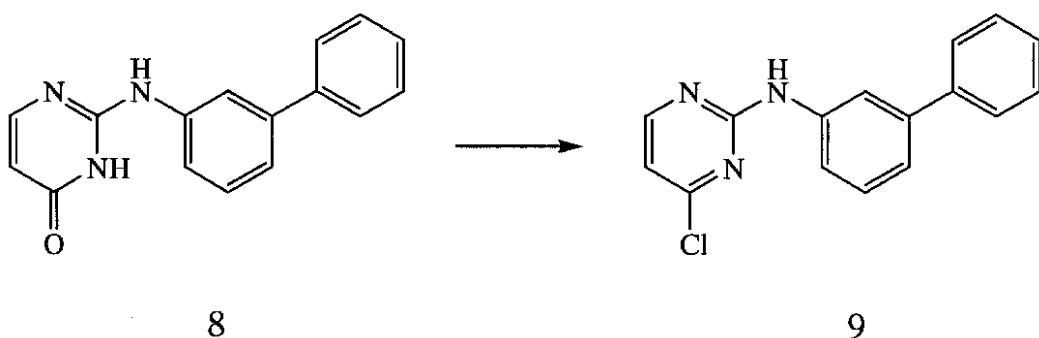
スキームIII



試薬及び条件:(a)ジグリム、還流、18時間。

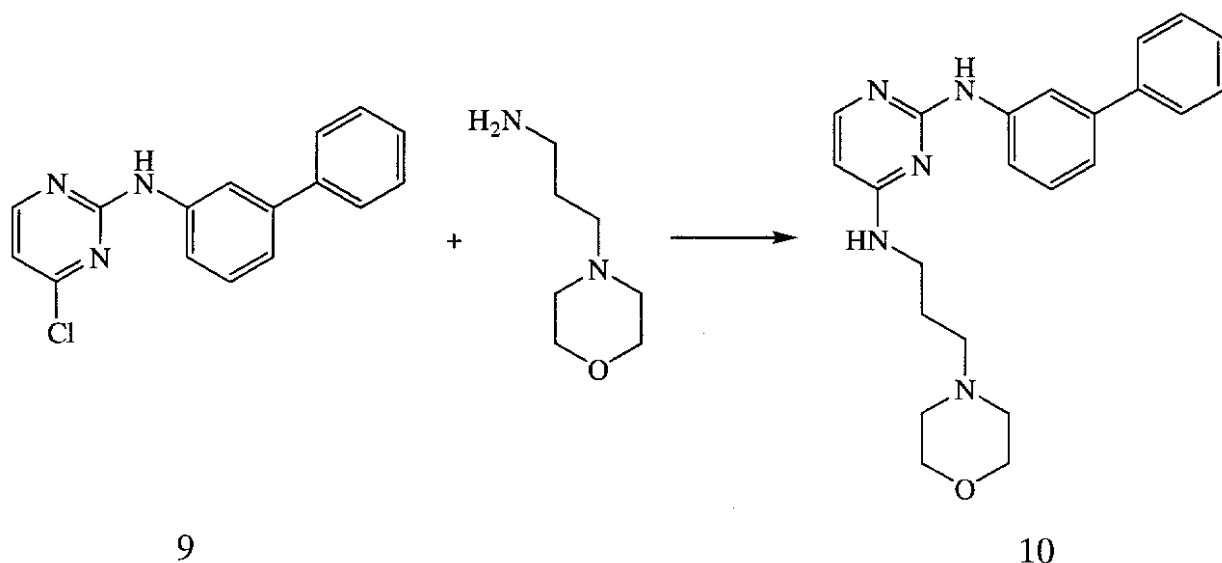
【0101】

【化 3 4】

試薬及び条件(b):POCl₃、N,N-ジメチルアニリン、還流、15分間。

【0102】

【化 3 5】



試薬及び条件(c):DIPEA、THF、還流、18時間。

【0103】

実施例 3

N²-ビフェニル-3-イル-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(10)

2-(3-ビフェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(8)の製造:ジグリム5mL中の2-(メチルチオ)-ピリミジン-4(3H)-オン(790 mg、5.5 mmol)に、3-アミノ-ビフェニル(1.91 g、11.

2 mmol)を加えた。得られた混合物を18時間還流しながら撈拌した。その混合物を室温に冷まし、ヘキサンを加え、ろ過により回収される沈殿物を形成し、精製せずに使用される所望の化合物1.34g(収率92%)を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z : 264 (M+1)。

4-クロロ-N-(3-ピフェニル)ピリミジン-2-アミン(9)の製造:2-(3-ピフェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(1.34 g、5.0 mmol)及びN,N-ジメチルアニリン(1.5 mL)に、オキシ塩化リン10mLを加えた。得られた混合物を1時間加熱還流し、室温に冷まし、真空下で濃縮した。残渣を1M NaOH(水性)で中和した。有機物をEtOAc(2×50 mL)部分で抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗い、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカで精製し(ヘキサン中5%EtOAc)、所望の化合物780mg(収率54%)を得た。MS (ESI、陽イオン) m/z : 282 (M+1)。

10

【 0 1 0 4 】

N²-ピフェニル-3-イル-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(10)の製造:THF 5mL中の4-クロロ-N-(3-ピフェニル)ピリミジン-2-アミン(301.0 mg、1.07 mmol)に、炭酸カリウム(396 mg、2.15 mmol)、その後3-モルホリノプロピル-アミン(0.3 mL、2.05 mmol)を加えた。得られた混合物を96時間加熱還流した。反応物を室温に冷まし、真空下で濃縮した。残渣を水15mLで希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水及び鹹水で洗い、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカで精製し(CH₂Cl₂中、5% MeOH)、所望の化合物362mg(収率87%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz): 1.69 (m、2H)、2.26-2.32 (m、6H)、3.38 (m、2H)、3.54 (t、J = 4.2 Hz、4H)、5.95 (d、J = 6.0 Hz、1H)、7.15 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.21 (bs、1H)、7.29-7.39 (m、2H)、7.47 (t、J = 8.1 Hz、2H)、7.62 (d、J = 8.1 Hz、2H)、7.73 (bs、1H)、7.81 (d、J = 6.0 Hz、1H)、8.23 (bs、1H)、9.05 (s、1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 390 (M+1)。

20

以下のものは、本発明のカテゴリ-Ⅰの第三の態様を含む化合物の非制限的な例であり、その特徴は、本明細書に特に例示されていない化合物の化学式を確立することにおいて配合者を補助すると思われる。或いは、これらの化合物は、スキームⅡに前に記載した合成経路又は方法により合成してもよい。

【 0 1 0 5 】

N²-(3'-ニトロピフェニル-3-イル)-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: ¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) 1.80-1.88 (m、2H)、2.52 (t、J = 4.5 Hz、4H)、2.55 (t、J = 6.3 Hz、2H)、3.56 (bs、2H)、3.76 (t、J = 4.5 Hz、4H)、5.90 (d、J = 6.0 Hz、1H)、7.28 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.29 (s、1H)、7.44 (t、J = 7.8 Hz、1H)、7.47 (bs、1H)、7.58 (bs、1H)、7.64 (t、J = 7.5 Hz、1H)、7.93 (d、J = 6.0 Hz、1H)、7.97 (d、J = 7.5 Hz、1H)、8.15 (bs、1H)、8.23 (d、J = 7.5 Hz、1H)、8.52 (bs、1H);C₂₃H₂₆N₆O₃に関するHRMS計算値435.2145 m/z (M+H)⁺;実測値435.2125 m/z 。

30

【 0 1 0 6 】

本発明のカテゴリ-Ⅱの第三の態様に包含され、十分に例示されていないさらなる化合物としては以下のものが挙げられる:

N²-(3'-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-N⁴-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

40

N²-(3'-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-N⁴-(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3'-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-N⁴-(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3'-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-N⁴-(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3'-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-N⁴-(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N²-(3'-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-N⁴-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

50

N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-ニトロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

10

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

20

N^2 -(3'-クロロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

【 0 1 0 7 】

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

30

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

40

N^2 -(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン;

N^2 -(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-

50

2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メチル-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メチル-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

【 0 1 0 8 】

N^2 -(3'-メチル-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メチル-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-メトキシ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピロリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-イミダゾリン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -[(-3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピペラジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-ピラゾリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン；及び

N^2 -(3'-ジメチルアミノ-ピフェニル-3-イル)- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。

【 0 1 0 9 】

本発明のカテゴリ－IIを含む化合物は、以下の一般式により表される2,4-ジ-アミノピリミジンである：

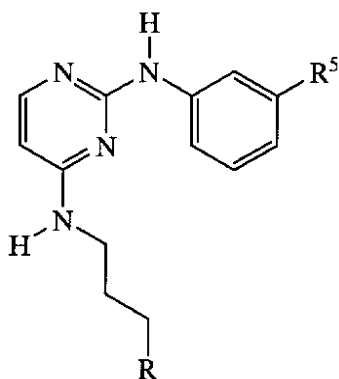
10

20

30

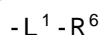
40

【化 3 6】



10

(式中、Rは、窒素原子によりコア骨格に結合した複素環単位であり、R¹は、以下の一般式で表されるR⁵単位の異なるカテゴリーにより置換されているフェニル単位であり：



L¹及びR⁶は、以下の表IVにさらに定義されている。

【 0 1 1 0】

表IV			
No	R	L ¹	R ⁶
281	ピロリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
282	ピロリン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
283	イミダゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
284	イミダゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
285	ピラゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
286	ピラゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
287	ピペリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
288	ピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
289	4-メチルピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-H
290	モルホリン-4-イル	-SO ₂ NH-	-H
291	ピロリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
292	ピロリン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
293	イミダゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
294	イミダゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
295	ピラゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
296	ピラゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
297	ピペリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
298	ピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
299	4-メチルピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
300	モルホリン-4-イル	-SO ₂ NH-	-CH ₃
301	ピロリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
302	ピロリン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル

20

30

40

【 0 1 1 1】

表IVの続き			
303	イミダゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
304	イミダゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
305	ピラゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
306	ピラゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
307	ピペリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
308	ピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
309	4-メチルピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
310	モルホリン-4-イル	-SO ₂ NH-	フェニル
311	ピロリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
312	ピロリン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
313	イミダゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
314	イミダゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
315	ピラゾリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
316	ピラゾリン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
317	ピペリジン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
318	ピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
319	4-メチルピペラジン-1-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
320	モルホリン-4-イル	-SO ₂ NH-	ピリジン-3-イル
321	ピロリジン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
322	ピロリン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
323	イミダゾリジン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
324	イミダゾリン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
325	ピラゾリジン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
326	ピラゾリン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
327	ピペリジン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
328	ピペラジン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
329	4-メチルピペラジン-1-イル	-NHC(O)-	フェニル
330	モルホリン-4-イル	-NHC(O)-	フェニル
331	ピロリジン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
332	ピロリン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
333	イミダゾリジン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
334	イミダゾリン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
335	ピラゾリジン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
336	ピラゾリン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
337	ピペリジン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
338	ピペラジン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
339	4-メチルピペラジン-1-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
340	モルホリン-4-イル	-NHC(O)-	ピリジン-3-イル
341	ピロリジン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
342	ピロリン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
343	イミダゾリジン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
344	イミダゾリン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
345	ピラゾリジン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
346	ピラゾリン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル

10

20

30

40

表IVの続き			
347	ピペリジン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
348	ピペラジン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
349	4-メチルピペラジン-1-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
350	モルホリン-4-イル	-C(O)NH-	ピリジン-3-イル
351	ピロリジン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
352	ピロリン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
353	イミダゾリジン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
354	イミダゾリン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
355	ピラゾリジン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
356	ピラゾリン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
357	ピペリジン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
358	ピペラジン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
359	4-メチルピペラジン-1-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル
360	モルホリン-4-イル	-CH ₂ CH ₂ -	ピリジン-3-イル

10

【0113】

本発明のカテゴリ-IIを含む化合物は、以下のスキームIV及び実施例4に概説する方法により製造することができる。

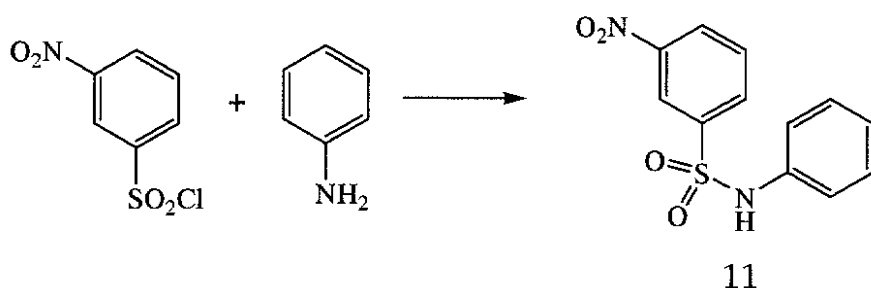
20

スキームIV

ベンゼンスルホネート中間体12の形成

【化37】

スキームIV

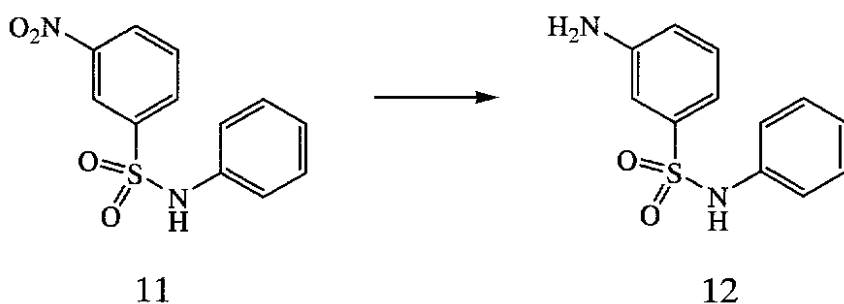


30

試薬及び条件(a) K_2CO_3 、THF、50 18時間。

【0114】

【化38】

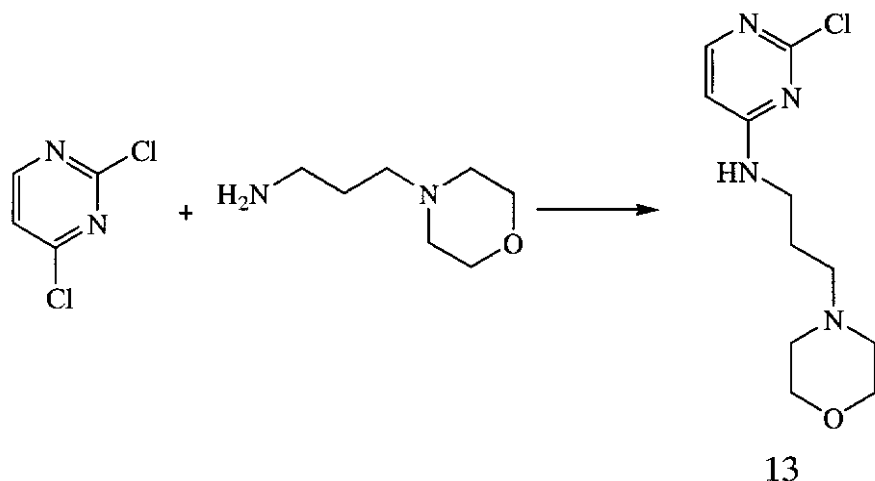


40

試薬及び条件(b) SnCl_2 、THF、135 のマイクロウェーブ、15分間。

PKC- インヒビターの製造

【化 3 9】

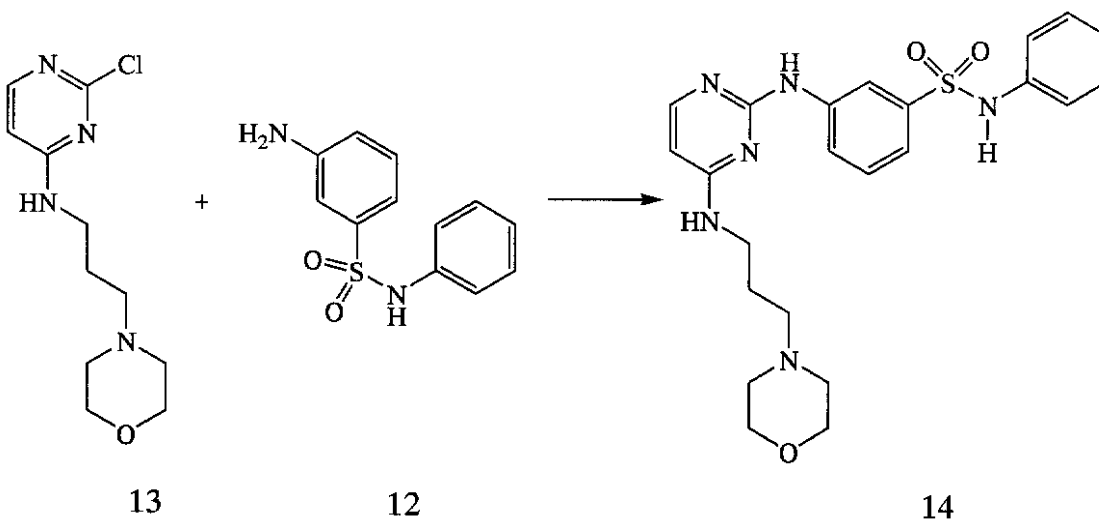


10

試薬及び条件:(c) n-BuOH、H₂O、DIPEA、rt、18時間。

【 0 1 1 5 】

【化 4 0】



20

30

試薬及び条件(d):EtOH/H₂O (1:1)、HCl、70 18時間。

【 0 1 1 6 】

実施例 4

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド(14)

中間体、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(12)は、アニリン及び3-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロライドから以下の工程により都合よく製造可能である。他のスルホンアミド中間体は、同様の方法において製造可能であり、配合者は、当業者に公知の反応条件に調整できる。

40

3-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(11)の製造:3-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロライド(296.9 mg、1.340 mmol)に、THF(20 mL)、アニリン(134.8 mg、1.447mmol)及び炭酸カリウム(408.5 mg、2.955 mmol)を加えた。得られた混合物を50 で16時間加熱した。反応混合物をその後冷却し、真空下で濃縮し、残渣をH₂O 10mlで処理し、EtOAc (75 mL)で抽出した。有機層を飽和NaCl水で洗い(2×75 mL)、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカで精製し(CH₂Cl₂)、所望の化合物257mgを得た(収率69%)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 279 (M+1)。

【 0 1 1 7 】

3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(12)の製造:THF 4mL中の3-ニトロ-N-フェ

50

ニルベンゼンスルホンアミド(255.5 mg、0.919 mmol)に SnCl_2 二水和物(1.015 g、4.486 mmol)を加えた。得られた混合物を出力75ワット、135 °で1分間、その後15ワット、135 °で14分間、マイクロウェーブ反応器中で加熱した。反応物を室温に冷まし、EtOAc(20 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水(10 mL)で洗い、約12時間撹拌した。その後、反応混合物をEtOAc(75 mL)で抽出した。有機層を H_2O (75 mL)、飽和 NaCl 水(2×75 mL)で洗い、乾燥し(MgSO_4)、真空下で濃縮し、黄色残渣を生成した。この残渣をシリカで精製し(CH_2Cl_2 中、0~4% MeOH)、所望の化合物178mg(収率78%)を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、300 MHz): 5.57 (s、2H)、6.69 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、6.84 (d、 $J = 7.5$ Hz、1H)、6.95 (s、1H)、6.99 (t、 $J = 7.5$ Hz、1H)、7.07 (d、 $J = 8.1$ Hz、2H)、7.12 (t、 $J = 8.1$ Hz、1H)、7.21 (t、 $J = 8.1$ Hz、2H)、10.12 (s、1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 249 ($M+1$)。 10

【0118】

2-クロロ-N-(3-モルホリノプロピル)ピリミジン-4-アミン(13)の製造: n-BuOH- H_2O (1:1)の1:1混合物50mL中の2,4-ジクロロピリミジン(5.0 g、33.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(5.85 ml、33.5 mmol)に3-モルホリノプロパン-1-アミン(4.90 mL、33.5 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で18時間撹拌した。その後、混合物を真空下で濃縮し、 H_2O 30mLで希釈し、EtOAcで抽出した(3×75 mL)。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水(2×75 mL)、飽和 NaCl 水(2×75 mL)で洗い、乾燥した(MgSO_4)。残渣をシリカで精製し(ヘキサン中、25% EtOAc)、所望の化合物4.5g(収率53%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz): 1.81 (m、2H)、2.43-2.62 (m、6H)、3.30 (m、2H)、3.79-3.94 (m、4H)、6.23 (d、 $J = 5.4$ Hz、1H)、6.92 (bs、1H)、7.99 (bs、1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z : 257 ($M+1$)。 20

【0119】

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド(14)の製造: EtOH- H_2O (1:1)30mL中の2-クロロ-N-(3-モルホリノプロピル)ピリミジン-4-アミン、13(103.1 mg、0.4016 mmol)に、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド、12、(116.5 mg、0.4697 mmol)及び濃HCl 4滴を加えた。得られた混合物を、70 °で十分に撹拌しながら16時間加熱した。反応混合物をその後室温に冷まし、真空下で濃縮した。生成物をEtOAc (100 mL)で抽出した。合わせた有機層を H_2O (2×75 mL)及び飽和 NaCl 水(2×75 mL)で洗い、乾燥し(MgSO_4)、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカで精製し(CH_2Cl_2 中、5~10% MeOH)、所望の化合物157 mg(収率83%)を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、300 MHz): 1.72 (m、2H)、2.34-2.39、(m、6H)、3.30-3.41 (m、2H)、3.55-5.9 (m、4H)、5.99 (d、 $J = 5.7$ Hz、1H)、7.00 (t、 $J = 7.5$ Hz、1H)、7.11 (d、 $J = 7.5$ Hz、2H)、7.18-7.28 (m、4H)、7.36 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.81 (bs、2H)、8.56 (s、1H)、9.33 (s、1H)、10.24 (bs、1H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ に関するHRMS計算値469.2022 m/z ($M+H$)⁺; 実測値469.2020 m/z 。 30

以下のものは、本発明のカテゴリ-Ⅱを含む化合物の非制限的な例であり、その特徴は、本明細書に特に例示されていない化合物の化学式を確立することにおいて配合者を補助すると思われる。或いは、これらの化合物は、スキームⅠに前に記載した合成経路又は方法により合成してもよい。

【0120】

N^2 -[3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-フェニル]- N^4 -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 1.84 (q、 $J = 6.3$ Hz、2H)、2.27-2.37 (m、2H)、2.48-2.56 (m、4H)、3.36-3.44 (m、2H)、3.77 (t、 $J = 4.5$ Hz、4H)、5.14 (s、2H)、5.86 (d、 $J = 6.0$ Hz、1H)、6.27 (bs、1H)、6.80 (d、 $J = 7.5$ Hz、1H)、6.96 (s、1H)、7.11 (s、1H)、7.24-7.31 (m、2H)、7.45 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.60 (d、 $J = 5.4$ Hz、2H)、7.90 (d、 $J = 5.7$ Hz、1H); $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$ に関するHRMS計算値394.2355 m/z ($M+H$)⁺; 実測値394.2371 m/z 。 40

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、300 MHz): 1.62-1.77 (m、2H)、2.28-2.40 (m、6H)、3.35-3.42 (m、2H)、3.52-3.57 (m、4H)、4.05 (d、 $J = 5.4$ Hz、2H)、6.00 (d、 $J = 5.4$ Hz、1H)、7.28-7.34 (m、3H)、7.42 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H) 50

、7.67 (d, J = 7.8 Hz、1H)、7.75-7.95 (m、2H)、8.15 (t, J = 6.0 Hz、1H)、8.44 (d、J = 6.0 Hz、1H)、8.45 (s、1H)、8.59 (s、1H)、9.33 (s、1H)。C₂₃H₂₉N₇O₃Sに関するHRMS計算値484.2131 m/z (M+H)⁺;実測値484.2148 m/z。

【 0 1 2 1 】

N²-[3-(1H-インドール-2-イルメチル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz) 2.01-2.12 (m、2H)、2.96-3.12 (m、2H)、3.14-3.19 (m、2H)、3.36-3.43 (m、2H)、3.48-3.56 (m、2H)、3.79-4.10 (m、4H)、6.32 (d, J = 7.2 Hz、1H)、7.49 (s、2H)、7.58-7.65 (m、3H)、7.92 (d, J = 7.2 Hz、1H)、8.49 (s、1H)、9.34 (bs、1H)、11.01 (s、1H);C₁₇H₂₄N₆O₃Sに関するHRMS計算値、393.1709 m/z (M+H)⁺;実測値393.1719 m/z。

10

N-(3-クロロフェニル)-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド: C₂₄H₂₇N₆OClに関するHRMS計算値451.2013 m/z (M+H)⁺;実測値451.2016 m/z。

【 0 1 2 2 】

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ベンズアミド ¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz):1.67 (m、2H)、2.18-2.34 (m、6H)、3.29-3.42 (m、2H)、3.53 (t, J = 4.5 Hz、4H)、5.93 (d, J = 5.7 Hz、1H)、7.08-7.25 (m、3H)、7.45 (bs、1H)、7.50-7.59 (m、3H)、7.74-7.85 (m、1H)、7.96 (d, J = 6.9 Hz、2H)、8.29 (bs、1H)、8.96 (s、1H)、10.15 (s、1H)。C₂₄H₂₈N₆O₂に関するHRMS計算値433.2352 m/z (M+H)⁺;実測値433.2357 m/z。

20

N-イソプロピル-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド:C₂₁H₃₀N₆Oに関するHRMS計算値383.2559 m/z (M+H)⁺;実測値383.2564 m/z。

N²-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン。¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz): 1.67-1.78 (m、2H)、2.15 (s、3H)、2.28-2.45 (m、10H)、2.85-2.98 (m、4H)、3.32-3.47 (m、2H)、3.58 (t, J = 4.5 Hz、4H)、6.08 (d, J = 5.7 Hz、1H)、7.19 (d, J = 8.1 Hz、1H)、7.30 (s、1H)、7.49 (t, J = 8.1 Hz、1H)、7.83 (d, J = 5.7 Hz、1H)、7.92 (bs、1H)、8.53 (s、1H)、9.40 (s、1H)。C₂₂H₃₃N₇O₃Sに関するHRMS計算値、476.2444 m/z (M+H)⁺;実測値 476.2449 m/z。

30

【 0 1 2 3 】

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ニコチンアミド。¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz): 1.62-1.73 (m、2H)、2.20-2.33 (m、6H)、3.29-3.40 (m、2H)、3.53 (t, J = 4.5 Hz、4H)、5.93 (d, J = 6.0 Hz、1H)、7.08-7.24 (m、3H)、7.46 (bs、1H)、7.56 (dd, J = 4.8、8.1 Hz、1H)、7.80 (d, J = 6.0 Hz、1H)、8.29 (d, J = 8.1 Hz、2H)、8.76 (d, J = 4.8 Hz、1H)、8.99 (s、1H)、9.10 (s、1H)、10.35 (s、1H)。C₂₃H₂₇N₇O₂に関するHRMS計算値434.2304 m/z (M+H)⁺;実測値434.2300 m/z。

40

N-(3-クロロ-フェニル)-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド:C₂₄H₂₈N₆OClに関するHRMS計算値、451.2013 m/z (M+H)⁺;実測値451.2016 m/z。

N-ベンジル-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド: C₂₅H₃₁N₆Oに関するHRMS計算値431.2559 m/z (M+H)⁺;実測値 431.2561 m/z。

4-ジメチルアミノ-N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ベンズアミド:C₂₆H₃₄N₇O₂に関するHRMS計算値、476.2774 m/z (M+H)⁺;実測値 476.2787 m/z。

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-フェニル-

50

ベンゼンスルホンアミド： $C_{23}H_{29}N_6O_3S$ に関するHRMS計算値469.2022 m/z ($M+H$)⁺；実測値469.2020 m/z 。

【0124】

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド： $C_{24}H_{32}N_7O_3S$ に関するHRMS計算値、498.2287 m/z ($M+H$)⁺；実測値498.2300 m/z 。

N-{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-イソニコチンアミド： $C_{23}H_{28}N_7O_2$ に関するHRMS計算値、434.2304 m/z ($M+H$)⁺；実測値434.2317 m/z 。

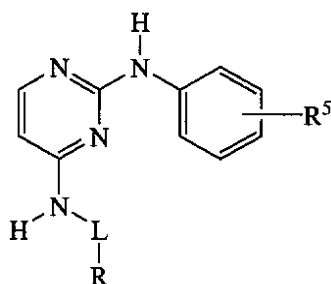
N²-[3-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-N⁴-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン： $C_{21}H_{31}N_6O_4S$ に関するHRMS計算値、463.2128 m/z ($M+H$)⁺；実測値463.2135 m/z 。

10

本発明のカテゴリーIIIを含む化合物は、以下の一般式で表される2,4-ジ-アミノピリミジンである：

【0125】

【化41】



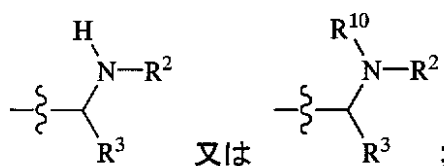
20

(式中、Rは以下のものから選ばれる複素環単位である：

【0126】

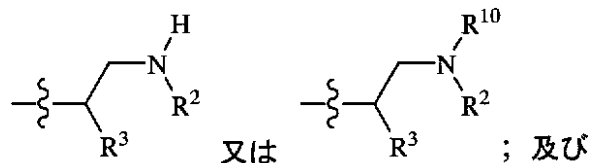
【化42】

i)



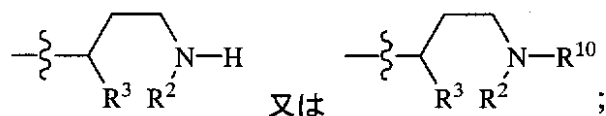
30

ii)



40

iii)



【0127】

式中、R²、R³及びR¹⁰は、前記定義の通りである)。カテゴリーIIIの第一の態様は、以下のものから選ばれる1以上のR⁵単位により置換されているフェニル単位であるR¹単位に関

50

する：

ii) ハロゲン；-F、-Cl、-Br及び-I；

iii) ニトロ；-NO₂；

iv) ヒドロキシ；-OH；

v) アミノ又は一置換又は二置換の(C₁-C₄の線状又は分岐のアルキル)アミノ；特に、-NH₂、-NH(CH₃)及び-N(CH₃)₂、

vi) 置換又は非置換のC₁-C₄の線状又は分岐のアルキル；

vii) 置換又は非置換のC₁-C₄の線状又は分岐のアルコキシ；

それらを、以下の表V及び以下の例においてさらに例示する。

【 0 1 2 8 】

表V			
No.	L	R	R ⁵
361	-CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-クロロ
362	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-クロロ
363	-CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-クロロ
364	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-クロロ
365	-CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-クロロ
366	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-クロロ
367	-CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-クロロ
368	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-クロロ
369	-CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-クロロ
370	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-クロロ
371	-CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-クロロ
372	-CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-クロロ
373	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-クロロ
374	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-クロロ
375	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-クロロ
376	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-クロロ
377	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-クロロ
378	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-クロロ
379	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-クロロ
380	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-クロロ
381	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-クロロ
382	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-クロロ
383	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-クロロ
384	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-クロロ
385	-CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-フルオロ
386	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-フルオロ
387	-CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-フルオロ
388	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-フルオロ
389	-CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-フルオロ
390	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-フルオロ
391	-CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-フルオロ
392	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-フルオロ
393	-CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-フルオロ
394	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-フルオロ
395	-CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-フルオロ
396	-CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-フルオロ
397	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-フルオロ
398	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-フルオロ
399	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-フルオロ
400	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-フルオロ
401	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-フルオロ
402	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-フルオロ
403	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-フルオロ

10

20

30

40

表Vの続き			
404	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-フルオロ
405	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-フルオロ
406	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-フルオロ
407	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-フルオロ
408	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-フルオロ
409	-CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-メチル
410	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-メチル
411	-CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-メチル
412	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-メチル
413	-CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-メチル
414	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-メチル
415	-CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-メチル
416	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-メチル
417	-CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-メチル
418	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-メチル
419	-CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-メチル
420	-CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-メチル
421	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-メチル
422	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-メチル
423	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-メチル
424	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-メチル
425	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-メチル
426	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-メチル
427	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-メチル
428	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-メチル
429	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-メチル
430	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-メチル
431	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-メチル
432	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-メチル
433	-CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-メトキシ
434	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-メトキシ
435	-CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-メトキシ
436	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-メトキシ
437	-CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-メトキシ
438	-CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-メトキシ
439	-CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-メトキシ
440	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-メトキシ
441	-CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-メトキシ
442	-CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-メトキシ
443	-CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-メトキシ
444	-CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-メトキシ
445	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-2-イル	3-メトキシ
446	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-2-イル	3-メトキシ
447	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-3-イル	3-メトキシ

10

20

30

40

表Vの続き			
448	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-3-イル	3-メトキシ
449	-CH ₂ CH ₂ -	ピペリジン-4-イル	3-メトキシ
450	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピペリジン-4-イル	3-メトキシ
451	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-2-イル	3-メトキシ
452	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-2-イル	3-メトキシ
453	-CH ₂ CH ₂ -	ピロリジン-3-イル	3-メトキシ
454	-CH ₂ CH ₂ -	N-メチルピロリジン-3-イル	3-メトキシ
455	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-2-イル	3-メトキシ
456	-CH ₂ CH ₂ -	モルホリン-3-イル	3-メトキシ

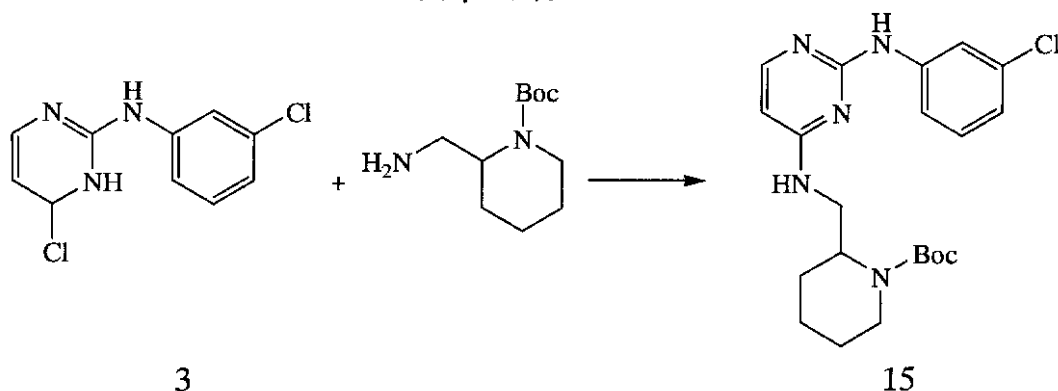
10

【 0 1 3 1 】

本発明のカテゴリ-IIIの第一の態様を含む化合物は、スキームV及び実施例5に以下に概説する方法により製造可能である。

【 化 4 3 】

スキームV

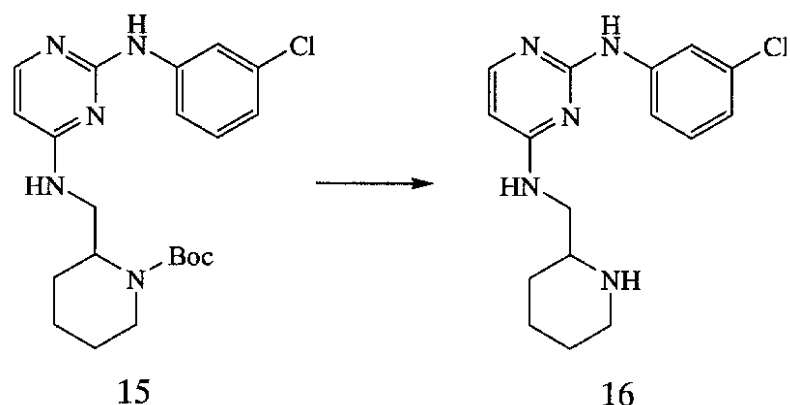


20

試薬及び条件(a): DIPEA、THF、還流、18時間

【 0 1 3 2 】

【 化 4 4 】



30

40

【 0 1 3 3 】

実施例 5

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-ピペリジン-2-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン(16)

2-{[2-(3-クロロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(15)の製造: THF(10 mL)に4-クロロ-N-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン(300 mg、1.25 mmol)及びtert-ブチル 2-(アミノメチル)-ピペリジン-1-カルボキシレート(540 mg、2.50 mmol)を含む溶液に、ジイソプロピルエチル-アミン(0.43 mL、2.50 mmol)を加えた。その反応物を18時間加熱還流し、その後、室温に冷ました。粗反応物をEtOAcと飽和NaHCO₃に分配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮

50

し、シリカで精製し(MeOH/CH₂Cl₂)、所望の化合物268mg(収率51%)を得た:MS (ESI、陽イオン) m/z:418 (M+1)。

【0134】

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-ピペリジン-2-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン(16)の製造:2-{[2-(3-クロロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、15をニートのトリフルオロ酢酸(3 mL)に溶解し、室温で3時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃に分配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮し、シリカで精製し(MeOH/CH₂Cl₂)、所望の化合物7 mg(収率7%)を得た:¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.50-1.63 (m, 1H)、1.70-1.92 (m, 4H)、1.95-2.10 (m, 2H)、2.88 (dt, J = 12.0、3.6 Hz、1H)、3.30-3.40 (m, 1H)、3.52 (d、J = 12.0 Hz、1H)、3.61-3.70 (m, 1H)、3.87 (d, J = 15.3 Hz、1H) 6.01 (d, J = 6.6 Hz、1H)、7.02 (dt, J = 7.5、1.8 Hz、1H)、7.22 (t, J = 7.8 Hz、1H)、7.25 (t, J = 1.8 Hz、1H)、7.75 (d, J = 6.6 Hz、1H)、7.96 (t, J = 1.8 Hz、1H); C₁₆H₂₀ClN₅に関するHRMS計算値318.1485 m/z (M+H)⁺; 実測値 318.1481 m/z。

10

以下のものは、本発明のカテゴリーIIIの第一の態様を含む化合物の非制限的な例であり、その特徴は、本明細書に特に例示されていない化合物の化学式を確立することにおいて配合者を補助すると思われる。或いは、これらの化合物は、スキームIIに前に記載した合成経路又は方法により合成してもよい。

【0135】

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-2-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) 1.31-1.50 (m, 2H)、1.60-1.70 (m, 2H)、1.75-1.88 (m, 2H)、2.28-2.40 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.96 (dt, J = 11.7、2.7 Hz、1H)、3.42-3.49 (m, 1H)、3.79 (d, J = 12.6 Hz、1H)、6.03 (d, J = 6.3 Hz、1H)、6.95 (ddd, J = 8.1、1.8、0.9 Hz、1H)、7.24 (t, J = 7.8 Hz、1H)、7.47 (d, J = 8.1 Hz、1H)、7.80 (d, J = 5.7 Hz、1H)、7.88 (t, J = 1.8 Hz、1H); C₁₇H₂₂ClN₅に関するHRMS計算値 332.1642 m/z (M+H)⁺; 実測値 332.1631 m/z。

20

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-ピペリジン-3-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.26-1.44 (m, 2H)、1.66-1.80 (m, 1H)、1.95-2.04 (m, 2H)、2.14-2.28 (m, 1H)、2.76 (t, J = 12.0 Hz、1H)、2.90 (dt, J = 12.9、3.3 Hz、1H)、3.36-3.45 (m, 2H)、3.51 (dd, J = 13.8、6.0 Hz、1H)、6.14 (d, J = 6.6 Hz、1H)、7.10 (d, J = 7.2 Hz、1H)、7.33 (t, J = 7.8 Hz、1H)、7.38 (d, J = 7.2 Hz、1H)、7.77 (d, J = 6.6 Hz、1H)、7.98 (s, 1H); C₁₆H₂₀ClN₅に関するHRMS計算値318.1485 m/z (M+H)⁺; 実測値 318.1483 m/z。

30

【0136】

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン:¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) 1.00-1.17 (m, 1H)、1.58-1.73 (m, 1H)、1.78-1.85 (m, 1H)、1.85-2.20 (m, 5H)、2.38 (s, 3H)、2.95 (d, J = 11.1 Hz、1H)、3.08 (d, J = 9.9 Hz、1H)、3.30-3.39 (m, 1H)、6.00 (d, J = 5.7 Hz、1H)、6.95 (ddd, J = 7.8、1.8、0.9 Hz、1H)、7.24 (t, J = 8.1 Hz、1H)、7.38 (d, J = 8.1 Hz、1H)、7.77 (d, J = 6.0 Hz、1H)、8.09 (s, 1H); C₁₇H₂₂ClN₅に関するHRMS計算値332.1642 m/z (M+H)⁺; 実測値 332.1637 m/z。

40

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン塩酸塩。¹H NMR (CD₃OD、300 MHz): 1.53-1.58 (m, 2H)、2.04-2.09 (m, 3H)、2.87 (s, 3H)、2.98-3.05 (m, 2H)、3.46-3.59 (m, 4H)、6.31 (d, 1H, J = 7.2 Hz)、7.27-7.48 (m, 3H)、7.25 (d, 1H, J = 7.2 Hz)、7.83 (s, 1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 332 (M+1)。

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン:C₁₇H₂₂N₅Clに関するHRMS計算値332.1642 m/z (M+H)⁺; 実測値 332.1638 m/z。

【0137】

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-モルホリン-2-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミントリフ

50

ルオロ酢酸塩: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) 2.82-2.88 (m, 1H)、2.98-3.03 (m, 1H)、3.14-3.30 (m, 4H)、3.71 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H)、3.87-3.93 (m, 1H)、4.01 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)、7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)、9.33 (s, 3H)、8.58 (bs, 1H)、9.07 (bs, 2H)、10.30 (bs, 1H); $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{ClO}$ に関するHRMS計算値、320.1278 m/z ($M+H$) $^+$; 実測値 320.1277 m/z 。

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(8-メチル-8-アザビスクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.63-1.70 (m, 2H)、1.78-1.90 (m, 2H)、1.95-2.08 (m, 2H)、2.11-2.20 (m, 2H)、3.27-3.33 (m, 2H)、4.56-4.63 (m, 1H)、5.85 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H)、6.95 (bs, 1H)、6.98 (dd, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1H)、7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.35 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H)、7.86 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{Cl}$ に関するHRMS計算値、344.1642 m/z ($M+H$) $^+$; 実測値 344.1644 m/z 。

10

【0138】

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: (ESI、陰イオン) m/z : 395 ($M-1$)。

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -ピペリジン-4-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン。

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(1-イソプロピル-ピペリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン: (ESI、陽イオン) m/z : 360 ($M+1$)。

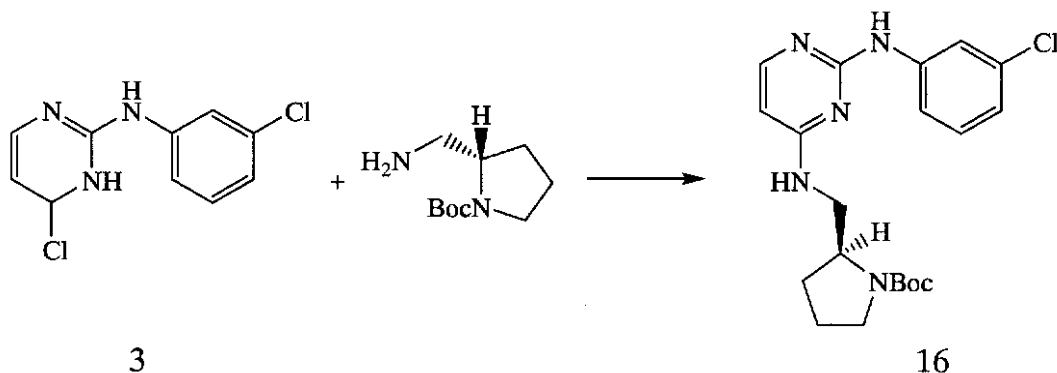
カテゴリーIIIの第二の態様は、キラル炭素原子を含むR単位に関する。下記のスキームVI及び以下の例は、本発明のカテゴリーIIIのこの第二の態様を説明している。

20

【0139】

【化45】

スキームVI

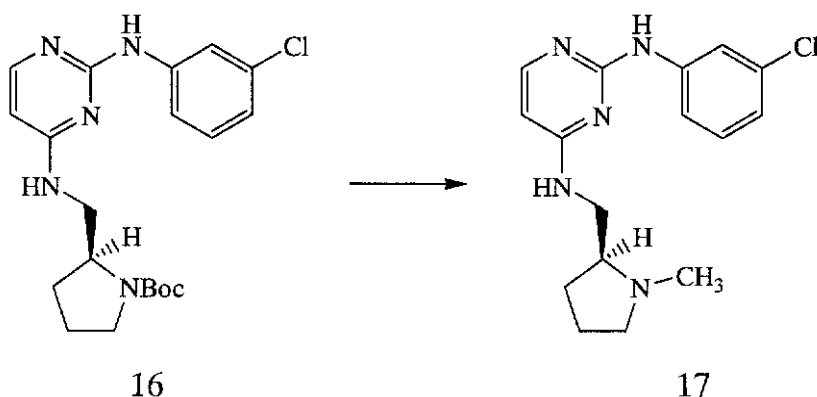


30

試薬及び条件(a): DIPEA、THF、還流、18時間

【0140】

【化46】



40

試薬及び条件(b): LAH、THF、rt、24時間

50

【0141】

実施例 6

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2,4-ジアミン (17)

tert-ブチル(2S)-2-[(2-[(3-クロロフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (16) の製造: THF (10 mL) に 4-クロロ-N-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン、3 (300 mg、1.25 mmol) 及び tert-ブチル(2S)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (500 mg、2.50 mmol) を含む溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.43 mL、2.50 mmol) を加えた。その反応物を 18 時間加熱還流し、その後室温に冷ました。粗反応物をその後 EtOAc と飽和 NaHCO_3 に分配した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、真空下で濃縮し、シリカで精製し ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)、所望の生成物 160 mg (収率 32%) を得た: MS (ESI、陽イオン) m/z : 404 ($M+1$)。 10

【0142】

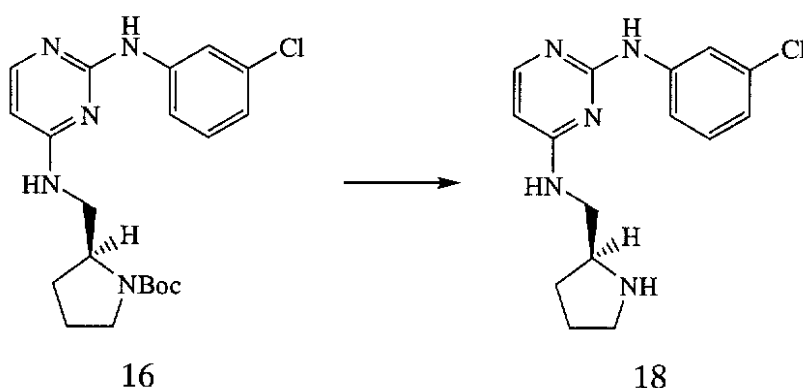
N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2,4-ジアミン (17) の製造: THF (3 mL) に tert-ブチル(2S)-2-[(2-[(3-クロロフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.40 mmol) を含む溶液に、水素化アルミニウムリチウム (THF 中 2M、0.6 mL、1.19 mmol) を加えた。その反応物を室温で 24 時間攪拌し、その後 NaOH (1N、2 mL) でクエンチし、さらに 1 時間攪拌した。反応溶液を EtOAc と飽和 NaHCO_3 に分配した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、真空下で濃縮し、シリカで精製し ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)、所望の化合物 22 mg (収率 17%) を得た: ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 1.58-1.68 (m、1H)、1.70-1.83 (m、2H)、1.99-2.11 (m、1H)、2.29 (q、 $J = 8.7$ Hz、1H)、2.43 (s、3H)、2.48-2.58 (m、1H)、3.04-3.12 (m、1H)、3.29 (t、 $J = 6.3$ Hz、1H)、3.77 (d、 $J = 11.7$ Hz、1H)、6.01 (d、 $J = 6.0$ Hz、1H)、6.94 (dd、 $J = 8.1$ 、2.4、0.9 Hz、1H)、7.23 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.49 (ddd、 $J = 8.4$ 、2.1、0.9 Hz、1H)、7.78 (d、 $J = 6.0$ Hz、1H)、7.89 (t、 $J = 2.1$ Hz、1H); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$ に関する HRMS 計算値 318.1485 m/z ($M+H$) $^+$; 実測値 318.1491 m/z 。 20

その (2R) エナンチオマーは、前記と同様の方法で製造可能である。

【0143】

【化 47】

スキーム VII



試薬及び条件 (a): TFA、 CH_2Cl_2 、rt、24 時間

【0144】

実施例 7

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピリミジン-2,4-ジアミン (18)

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピリミジン-2,4-ジアミン (18) の製造: CH_2Cl_2 (5 mL) 中に tert-ブチル(2S)-2-[(2-[(3-クロロフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート、15、(150 mg、0.37 mmol) を含む溶液に、TFA (0.5 mL) を加えた。その反応物を室温で 24 時間攪拌し、その後 EtOAc と飽和 NaHCO_3 に分配した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、真空下で濃縮し、シリカで精製し ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)、所望の化合物 15 mg (収率 10%) を得た: ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 1.58-1.68 (m、1H)、1.70-1.83 (m、2H)、1.99-2.11 (m、1H)、2.29 (q、 $J = 8.7$ Hz、1H)、2.43 (s、3H)、2.48-2.58 (m、1H)、3.04-3.12 (m、1H)、3.29 (t、 $J = 6.3$ Hz、1H)、3.77 (d、 $J = 11.7$ Hz、1H)、6.01 (d、 $J = 6.0$ Hz、1H)、6.94 (dd、 $J = 8.1$ 、2.4、0.9 Hz、1H)、7.23 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.49 (ddd、 $J = 8.4$ 、2.1、0.9 Hz、1H)、7.78 (d、 $J = 6.0$ Hz、1H)、7.89 (t、 $J = 2.1$ Hz、1H); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$ に関する HRMS 計算値 318.1485 m/z ($M+H$) $^+$; 実測値 318.1491 m/z 。 50

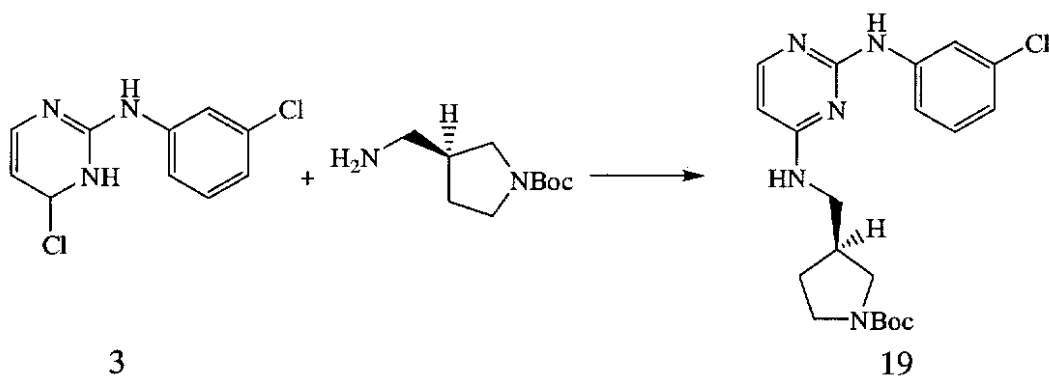
mol)を含む溶液に、トリフルオロ酢酸(3 mL)を加えた。反応物を室温で24時間攪拌し、その後EtOAcと飽和NaHCO₃に分配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮し、シリカで精製し(MeOH/CH₂Cl₂)、所望の物質36mg(収率32%)を得た：¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) 1.43-1.56 (m, 1H)、1.70-1.91 (m, 2H)、1.93-2.06 (m, 1H)、2.97 (t, J = 6.9 Hz、2H)、3.16-3.29 (m, 1H)、3.41-3.52 (m, 1H)、3.54-3.66 (m, 1H)、5.71 (t, J = 5.1 Hz、1H)、5.91 (d, J = 6.0 Hz、1H)、6.96 (ddd, J = 7.8、5.7、0.9 Hz、1H)、7.20 (t, J = 8.1 Hz、1H)、7.26-7.32 (m, 1H)、7.57 (bs, 1H)、7.91 (d, J = 5.7 Hz、1H)、7.99 (s, 1H); C₁₅H₁₈ClN₅に関するHRMS 計算値 304.1329 m/z (M+H)⁺; 実測値 304.1319 m/z。

【 0 1 4 5 】

【 化 4 8 】

10

スキームVIII

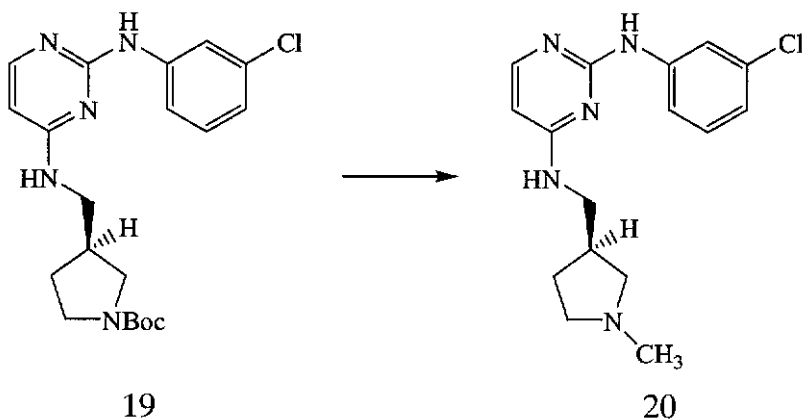


20

試薬及び条件(a): DIPEA、THF、還流、18時間

【 0 1 4 6 】

【 化 4 9 】



30

試薬及び条件(b): LAH、THF、rt、24時間

【 0 1 4 7 】

実施例 8

N²-(3-クロロフェニル)-N⁴-{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2,4-ジアミン(20)

tert-ブチル(3S)-3-[(2-[(3-クロロフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート(19)の製造: THF(10 mL)に4-クロロ-N-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン(500 mg、2.08 mmol)及びtert-ブチル(3S)-3-(アミノ-メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(625 mg、3.12 mmol)を含む溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.73 mL、4.16 mmol)を加えた。反応物を18時間加熱還流し、その後室温に冷ました。粗反応物をEtOAcと飽和NaHCO₃に分配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮し、シリカで精製し(MeOH/CH₂Cl₂)、所望の化合物356mg(収率42%)を得た: MS (ESI、陽

50

イオン) m/z :404 ($M+1$)。

【0148】

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -{[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2, 4-ジアミン(20)の製造:THF(2 mL)にtert-ブチル(3S)-3-[(2-[(3-クロロフェニル)-アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート、19、(356 mg、0.88 mmol)を含む溶液に、水素化リチウムアルミニウム(THF中2 M、1.32 mL、2.64 mmol)を加えた。反応物を50℃で3日間加熱し、室温に冷まし、NaOH(1N、2 mL)でクエンチし、さらに1時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(2×25 mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥し($MgSO_4$)、真空下で濃縮し、シリカで精製し($MeOH/CH_2Cl_2$)、所望の生成物190mg(収率68%)を得た: 1H NMR (DMSO、300 MHz) 1.40-1.50 (m、1H)、1.86-1.96 (m、1H)、2.23 (s、3H)、2.25-2.33 (m、1H)、2.34-2.41 (m、1H)、2.42-2.54 (m、5H)、5.96 (d、 $J = 5.7$ Hz、1H)、6.89 (dt、 $J = 7.5$ 、0.9 Hz、1H)、7.22 (t、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.39 (bs、1H)、7.57 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.74-7.85 (m、2H)、8.15 (bs、1H)、9.21 (s、1H); $C_{16}H_{20}ClN_5$ に関するHRMS計算値318.1485 m/z ($M+H$) $^+$; 実測値 318.1485 m/z 。

10

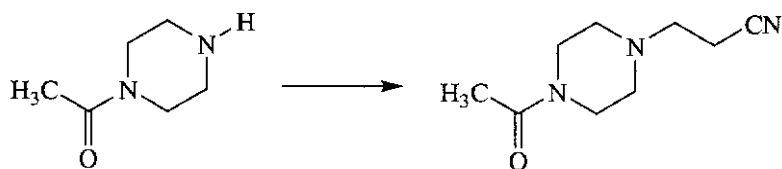
ある場合、本発明の範囲に含まれる様々なR単位を合成する必要性を配合者は見出すと考えられる。以下のスキームIX及びX及び実施例9及び10は、Rに関して置換された複素環単位を有する化合物の例を開示している。

【0149】

【化50】

スキームIX

20



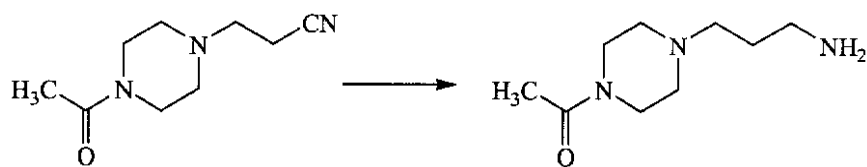
21

試薬及び条件:(a) $CH_2=CHCN$ 、MeOH、0℃ ~ rt。

【0150】

30

【化51】



21

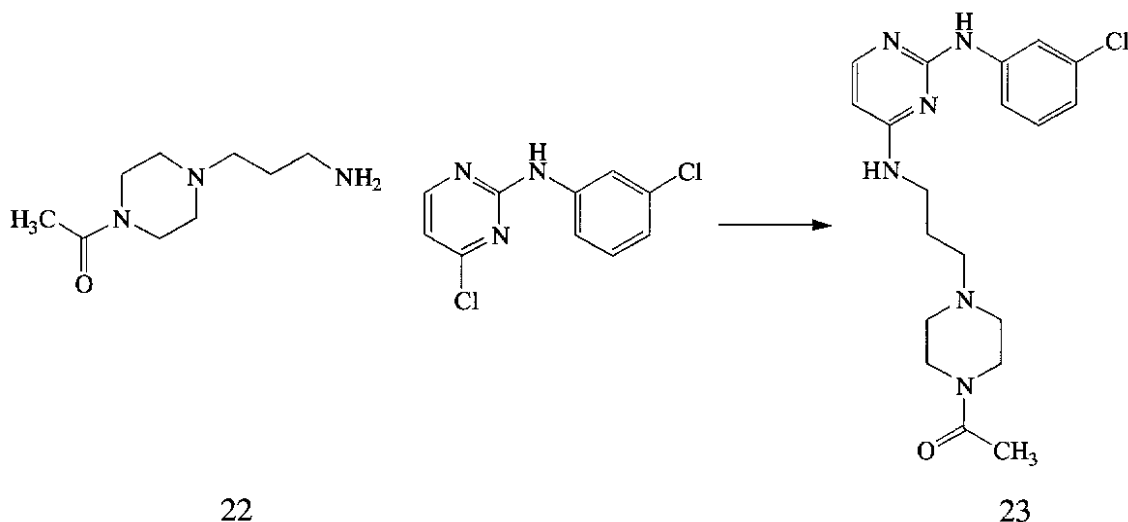
22

試薬及び条件:(b) H_2 /ラネーNi、 NH_3 、 NH_4OH 、EtOH;rt、18時間。

【0151】

40

【化 5 2】



10

試薬及び条件：(c) THF、DIPEA; 還流、12時間。

【0152】

実施例 9

1-(4-{3-[2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン(23)

20

3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)プロパンニトリル(21)の製造: MeOH(50 mL)中の1-(ピペラジン-1-イル)エタノン(5g, 39 mmol)に、0 で、アクリロニトリル(2.57 mL, 39 mmol)を一度に加えた。得られた反応物を12時間撹拌し、反応物を室温に温めた。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を水5mLで希釈し、EtOAc(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)真空下で濃縮した。残渣をシリカで精製し(CH₂Cl₂中2%MeOH)、所望の化合物6.4gを得た(収率91%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 2.08 (s, 3H)、2.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、2.51-2.53 (m, 4H)、2.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、3.48 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.26 (t, J = 5.1 Hz, 2H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 182 (M+1)。

30

【0153】

1-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル)エタノン(22)の製造: パール(Parr)水素化管にエタノール(200 mL)を充填し、10分間窒素パージした。エタノール(138mL)に溶解したランーニッケル触媒(20g)、3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)プロパンニトリル、21、(4.12 g, 22.64 mmol)及びNH₄OH(98 mL)を加えた。その後、フラスコを0 に冷却し、15分間アンモニアガスを充填した。水素ガスをその後導入し、反応容器を水素2.81kg/cm²(40psi)で18時間振とうした。一旦完了した後、反応溶液をセライトを通してろ過し、溶質を真空下で濃縮し、さらに精製せずに使用した。MS (ESI、陽イオン) m/z: 186 (M+1)。

【0154】

1-(4-{3-[2-(3-クロロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン(23)の製造: THF(13mL)中に4-クロロ-N-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン(0.5g, 2.09 mmol)を含むものに、DIPEA(0.73 mL, 4.18 mmol)、その後1-(4-(3-アミノプロピル)-ピペラジン-1-イル)エタノン、22、(0.77 g, 4.18 mmol)を加えた。得られた混合物を12時間還流し、その後反応混合物を室温に冷まし、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣に水(50 mL)を加え、溶液をEtOAcで洗った(3×100 mL)。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカで精製し(CH₂Cl₂中、10%MeOH)、所望の化合物0.173g(収率10%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 1.67-1.75 (m, 2H)、1.97 (s, 3H)、2.27-2.40 (m, 6H)、3.37-3.42 (m, 6H)、5.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.28 (bs, 1H)、7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.80 (bs, 1H)、8.13 (bs, 1H)、9.19 (s, 1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 389 (M+1)。C₁₉H₂₅ClN₆Oに関するHRMS 計算値、389.1857 m/z (M+H)⁺; 実

40

50

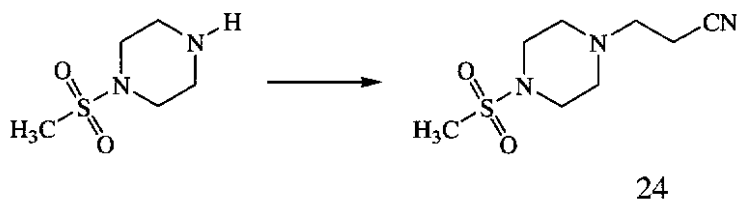
測値 389.1851 m/z。

【 0 1 5 5 】

スキームX

【 化 5 3 】

スキームX

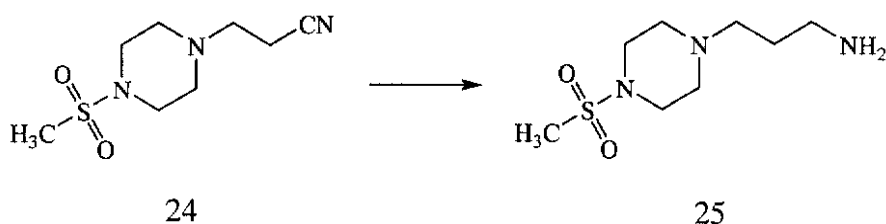


10

試薬及び条件: (a) $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ 、 MeOH 、0 ~ rt。

【 0 1 5 6 】

【 化 5 4 】

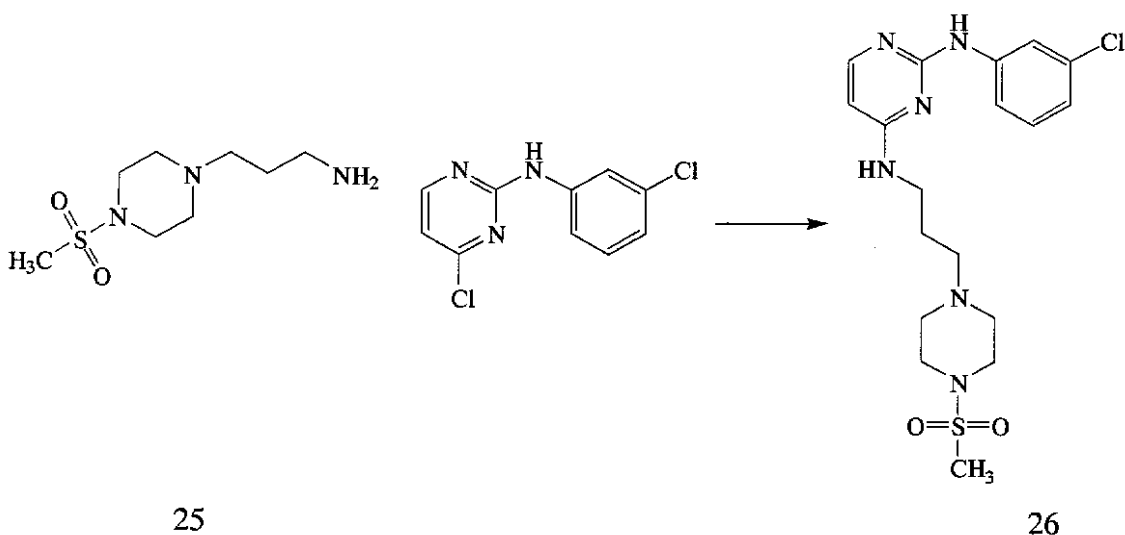


20

試薬及び条件: (b) H_2 /ラネーNi、 NH_3 、 NH_4OH 、 EtOH ; rt、18時間。

【 0 1 5 7 】

【 化 5 5 】



30

40

試薬及び条件: (c) THF 、 DIPEA ; 還流、12時間。

【 0 1 5 8 】

実施例 10

N^2 -(3-クロロ-フェニル)- N^4 -[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン (26)

3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパンニトリル (24) の製造: 0 の MeOH (11 mL) 中の1-(メチルスルホニル)ピペラジン (1g, 6.09 mmol) に、アクリロニトリル (0.402 mL, 6.09 mmol) を加えた。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を水5mLで希釈し、 EtOAc で抽出した (3 × 25 mL)。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、真空下で濃縮した。

50

残渣をシリカで精製し(CH_2Cl_2 中、2% MeOH)、所望の化合物1.1g(収率99%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 2.56 (t、J = 6.9 Hz、2H)、2.66 (t、J = 4.8 Hz、4H)、2.76 (t、J = 6.9 Hz、2H)、2.81 (s、3H)、3.30 (t、J = 4.8 Hz、4H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 218 (M+1)。

【0159】

3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミン(25)の製造: パール水素化管にエタノール(200 mL)を充填し、10分間窒素パージした。エタノール(50mL)に溶解したランーニッケル触媒(4.5g)、3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパンニトリル、24、(1.1 g、5.07 mmol)及び NH_4OH (98 mL)を加えた。その後、フラスコを0に冷却し、アンモニアガスを15分間充填した。その後、水素ガスを導入し、反応容器を水素2.81kg/cm²(40psi)で18時間振とうした。一旦完了した後、反応溶液をセライトでろ過し、溶質を真空下で濃縮し、さらに精製せずに使用した。 ^1H NMR (MeOD、300 MHz) 1.70 (m、2H)、2.48 (t、J = 7.2 Hz、2H)、2.59 (t、J = 4.2 Hz、4H)、2.71 (t、J = 6.6 Hz、2H)、2.86 (s、3H)、3.25 (t、J = 4.8、4H)。

【0160】

N^2 -(3-クロロ-フェニル)- N^4 -[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(26)の製造: THF(10 mL)中の4-クロロ-N-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン(0.2 g、0.837 mmol)に、DIPEA(0.29 mL、1.67 mmol)、その後3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミン、25、(0.0369 g、1.67 mmol)を加えた。得られた混合物を12時間還流し、その後反応混合物を室温に冷まし、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣に、水(50mL)を加え、その溶液をEtOAc(3×100 mL)で洗った。合わせた有機層を乾燥し(MgSO_4)、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカで精製し(CH_2Cl_2 中、10%MeOH)、所望の化合物0.129g(収率50%)を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、300 MHz) 1.71 (m、2H)、2.39-2.45 (m、6H)、2.84 (s、3H)、3.08 (m、4H)、3.38 (m、2H)、5.96 (d、J = 5.7 Hz、1H)、6.87 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.18-7.27 (m、2H)、7.58 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.81 (bs、1H)、8.12 (bs、1H)、9.18 (s、1H)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 425 (M+1)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ に関するHRMS計算値、425.1526 m/z (M+H)⁺; 実測値 425.1512 m/z。

【0161】

本発明の化合物はプロテインキナーゼC- (PKC-) のインヒビターであり、従って、それらは心筋収縮及び弛緩性能の改善及び心不全の進行の遅延が可能なPKC- インヒビターである。一定の例示した化合物は、従来のPKC、例えばPKC- 又はPKC- の追加のイソ型を潜在的に阻害するかも知れない。これは、望ましいことであり、薬理学的効果の増強を導くことができる。

疾患のレベル、例えば、PKC- 活性による心不全の相対的な程度は、患者により変わると考えられ、また他の悪い環境、特に他の疾患状態(糖尿病、高血圧等)の存在に基づくか、又は患者は他の状態、例えば糖尿病を患っているかも知れない。従って、配合者は、治療レベルを得るために本明細書に記載の化合物の異なるレベル又は量を使用することが要求されるかも知れない。配合者は、当業者に公知のいずれかの試験方法により、この量を決定することができる。

【0162】

配合物

また、本発明は、本発明によるPKC- インヒビターを含む組成物又は配合物に関する。一般的に、本発明の組成物は以下のものを含む:

- 有効量の1以上の2-アリールアミノ-4-(複素環)アミノピリミジン又は本発明によるそれらの塩であって、PKC- の阻害に有効なもの; 及び
- 1以上の賦形剤。

本発明の目的において、用語「賦形剤」及び「キャリアー」は、本発明の記述全体を通して交換可能に使用される。賦形剤及びキャリアーの一態様は、医薬の用語においてそれらの定義に関連し、その点において当該用語は、「安全及び有効な医薬組成物の実際の配

合に使用される成分」として定義される。

賦形剤は、送達用の全体のビヒクルの一部としてだけでなく、活性成分のレシピエントによる有効な吸収を達成するための手段として使用する安全、安定及び官能性の医薬を送達することに第一に使用されると、配合者は理解すると考えられる。賦形剤は、不活性充填剤として単純かつ直接的に役割を担っていてもよく、又は本明細書に使用される賦形剤は、胃に安全な成分の送達を保証するためにpH安定化システム又はコーティングの一部であってもよい。本発明の化合物が、細胞の強度、薬物動態学的性能を改善、また経口バイオアベイラビリティを改善させるという実際の利益を、配合者は得ることができる。

【0163】

本発明による組成物の非制限的な例としては以下のものが挙げられる：

- a) 本発明による1以上のPKC- インヒビター約0.001mg～約1000mg；及び
- b) 1以上の賦形剤。

本発明による他の態様は、以下の組成に関する：

- a) 本発明による1以上のPKC- インヒビター約0.01mg～約100mg；及び
- b) 1以上の賦形剤。

本発明によるさらなる態様は、以下の組成に関する：

- a) 本発明による1以上のPKC- インヒビター約0.1mg～約10mg；及び
- b) 1以上の賦形剤。

【0164】

本発明に使用する用語「有効量」は、「望ましい結果を達成するために必要な投与及び期間に有効な1以上のPKC- インヒビターの量」を意味する。有効量は、当技術分野に公知の因子、例えば、治療されるべきヒト又は動物の疾患状態、年齢、性別及び体重により変わってもよい。特定の投与措置は、本明細書の例に記載されているかも知れないが、最適な治療応答を提供するために、投与措置を変えてもよいことは、当業者に明らかと考えられる。例えば、いくつかの分割した量を一日で投与してもよく、又はその量を治療状況の緊急性により示される場合に比例して減少させてもよい。さらに、本発明の組成物を、治療量を達成するのに必要な頻度で投与することもできる。

使用方法

また、本発明は、心不全患者における心筋収縮/弛緩パラメータを改善及び/又は有害な心臓リモデリングを減弱化及び心不全悪化の進行を予防又は遅延する方法に関する。本発明の方法は、1以上の本発明のPKC- インヒビターを含む有効量の組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含む。

【0165】

本発明の方法は、糖尿病、多くの型の癌、ミクロアルブミン尿症、内皮機能障害、脳血管疾患、卒中、冠動脈性心疾患、脳血管疾患及び後遺症(例えば、不整脈、突然死、梗塞サイズの増大、鬱血性心不全、アングナ)、心筋の虚血状態、高血圧、脂質疾患、虚血性再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈/脈管疾患、糖尿病の微小血管合併症(神経障害、腎障害、網膜症)、再狭窄、腎臓病、血液凝固疾患、炎症性疾患、心肥大、拡張型心筋症、虚血性傷害及び最適下限マイトジェン刺激から選ばれる疾患又は病状の治療又は予防方法であって、本明細書に開示するPKC- インヒビターの治療量を、それらを必要とする患者に投与する工程を含む、前記方法を含む。

また、本発明は、PKC- の阻害が利益を提供する心疾患の治療用医薬の製造における、本発明による2-アリールアミノ-4-(複素環)アミノ-ピリミジン又はそれらの塩の使用に関する。

【0166】

方法

PKC- 阻害活性の評価

PKC 酵素活性の測定は、完全長ヒトPKC 酵素(Upstate Biotechnology)を使用し、キナーゼアッセイバッファー(0.09 mg/ml ウシ血清アルブミン(BSA)、210 µM エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、360 µM CaCl₂、1mM トリス-HCl、pH=7.5、0.5mM MgCl₂、0.015 mg/ml

10

20

30

40

50

ホスファチジルセリン及び0.015 mg/mlジアシルグリセロール)中、最終濃度0.12 µg/mlで行った。反応は、アデノシン三リン酸(ATP;最終濃度45 µM)及びニューログラニン(Promega;最終濃度22 µM)のアミノ酸28~43 (Ala-Ala-Lys-Ile-Gln-Ala-Ser-Phe-Arg-Gly-His-Met-Ala-Arg-Lys-Lys)からなるペプチド基質の添加により開始した。24 で30分のインキュベーションの後、MALDIマトリックス溶液(50%アセトニトリル/H₂O、0.1%TFA、5mMリン酸アンモニウム中、5mg/ml -シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸)50 µLへの反応混合物5 µLの添加により反応を終わらせた。終了した反応混合物2マイクロリットルを、MALDI-TOF質量スペクトロメータ標的プレートに移した。

全てのスペクトルを陰イオン反射モードにおいてNd:YAGレーザー(355 nm、3 nsパルス幅、200 Hz 反復率)を備えたアプライドバイオシステム4700 Proteomics Analyzer MALDI-TOF MSに集めた。そのシステムを4700エクスプローラーソフトウェア、バージョン3.0で作動させた。オートメータ化獲得パラメータを調整し、定義の成功基準内でそれらの個々のスペクトルのみを捕獲し平均化した。特に、基質ペプチドのシグナル強度を、最少閾値3000カウント及び最大強度65,000カウントにセットした。これは、ゼロスペクトルと飽和スペクトルのどちらも最終読出しに平均化されないことを確実にした。1000~1500の間のレーザーショットは、各サンプルについて平均化した。データを3連続日から3通りに集め、酵素反応のプレパレーションに関する最大可変性、MALDI標的プレートへのサンプルの移行、データ収集、及びデータ抽出を取り込んだ。

【0167】

各ペプチド基質に関する同位体クラスター領域及び生成物ピークは、4700エクスプローラーソフトウェア内に提供される自動分析機能を同時に使用して、10×10配列スペクトルデータから、マイクロソフトエクセルワークシートに抽出した。その同位体クラスター領域は、ペプチドの分子量及び一般的な原子組成をベースとしたソフトウェアアルゴリズムにより定義される。生成物に対する基質の変換百分率(%C)は、以下の式により表すように、生成物(P)のクラスター領域を、基質(S)と生成物のクラスター領域の合計により割り、100を掛けることで計算した：

$$\%C = P / (P+S) \times 100$$

容量依存阻害の研究について、阻害は、最大活性%(%MA)としてプロットした。式1は生成物対基質の比の測定であり、その後、%Cについて解いた。しかし、酵素活性の阻害の測定のために、活性(%C)が低減された程度を測定しなければならない。従って、容量依存阻害データは、%MAとしてプロットされ、最大活性は、インヒビターなしでのコントロール反応において測定した%Cであり、以下の式により表される：

$$\%MA = (\text{インヒビターでの}\%C / \text{インヒビターなしの}\%C) \times 100$$

【0168】

心筋細胞におけるPKC インヒビターの評価

細胞におけるPKC 活性の測定は、マウスHL-1心房心筋細胞を使用して測定した。1日目、HL-1細胞を96穴組織培養プレート中、18,000細胞/穴でプレーティングした。細胞を、10%ウシ胎児血清、200mMグルタミン及び1%抗生物質/抗菌剤で補足した0.1ml Claycomb成長培地(ノルエピネフリンなし)において培養した。2日目、細胞を、リン酸緩衝食塩水(PBS)100 µlで1回洗い、200mMグルタミンを補足した無血清Claycomb培地100 µlで置き換えた。化合物試験に関して、培地を除去し、最終容量50 µlの異なる濃度の化合物を含有する、200mMグルタミンを補足した無血清Claycomb培地で置き換えた。化合物を100%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、最終DMSO濃度を0.5%に維持した。その後、プレートを30分間、37 で、5%CO₂インキュベータ中でインキュベートした。その後、培地を除去し、プレートを、氷冷したPBS 100 µlで1回濯いだ。PBSを除去し、蒸留水中に1:1希釈され、最終濃度0.3% -メルカプトエタノール、50 µg/mlフェニルメチルスルホニルフッ素(PMSF)10mMベンズアミジン、10nMオカダ酸、20 µg/mlロイペプチン及び20 µg/ml大豆トリプシンインヒビターを含むBPERII清浄剤(Pierce)からなる氷冷溶解緩衝液10 µlと置換えた。プレートを10~20分間、4 で穏やかに混合した。次に、0.1mg/ml BSA、250 µM EDTA、400 µM CaCl₂からなる同時活性化緩衝液90 µlを、各穴に加えた。細胞ライセート/同時活性

化緩衝溶液25マイクロリットルを各穴から除去し、0.1mg/ml ウシ血清アルブミン、235 μ M EDTA、400 μ M CaCl_2 、1mM トリス-HCl、pH=7.5、0.5 mM MgCl_2 、0.015mg/ml ホスファチジルセリン及び0.015mg/ml ジアシルグリセロール、20 μ M ATP及びEGFレセプターのオクタペプチド断片(Arg-Lys-Arg-Thr-Leu-Arg-Arg-Leu)2 μ Mからなる基質溶液25 μ lの添加により、酵素活性を測定した。24、30分間のインキュベーションの後、反応混合物5 μ LのMALDIマトリックス溶液(50%アセトニトリル/ H_2O 中の5mg/ml α -シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸、0.1%TFA、5mM リン酸アンモニウム)50 μ Lへの添加により、反応を停止した。その停止した反応混合物2マイクロリットルを、MALDI-TOF質量スペクトロメータ標的プレートに移した。単離PKC 阻害アッセイについて前記したように、%最大活性として、質量スペクトロメトリーにより、用量依存阻害を測定した。

10

【0169】

麻酔ラットにおけるPKC インヒビターのインビボ評価

心筋梗塞(MI)後の急性心不全(HF)ラットにおいて、心筋収縮及び血行動態への作用について、選択したPKC インヒビターを評価した。雄性Sprague-Dawleyラットをイソフルランで麻酔し、挿管し、人工呼吸器に置き、実験コースの間、麻酔のサージカルプレーン(surgical plane)に維持した。左心室機能(+dP/dt、LVDP)、動脈圧の測定のために、その動物に機器を装備し、不整脈の発生についてECGをモニターした。第四肋間腔で開胸術を行い、心臓を可視化し、心膜を開け、左前下行枝(LAD)冠動脈周辺をその起源から約3~4mm縫合を行った。血行動態値が安定化した時、LADを持続的に結紮し、心筋梗塞を生じさせた。深刻な不整脈を、リドカインの投与により処置した。一般的に、結紮後約40~60分間で心機能は安定化し、ベースラインの血行動態値を測定した。 N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン、100及び300nmol/kg/分を10分間それぞれ投薬し、また血行動態パラメータをそれぞれの投薬後に測定した。処置効果を、処置前ベースライン値に標準化し、百分率で表した。統計上の有意性($p<0.05$)を、一元ANOVA及びダネットの多重比較試験を使用して評価した。

20

【0170】

麻酔ラットにおけるPKC インヒビターのインビボ評価

選択されたPKC インヒビターを、心収縮性及び血行動態への作用について心筋梗塞(MI)ラットで評価した。

30

体重225~500gmの雄性Sprague-Dawley又はLewisラットを、イソフルランで麻酔し、MIを以下のように生じさせた。第四肋間腔で開胸術を行い、心臓を可視化し、心膜を開け、左前下行枝(LAD)冠動脈周辺をその起源から約3~4mm縫合を行った。血行動態値を安定化した場合、LADを持続的に結紮し、心筋梗塞を生じさせた。深刻な不整脈を、リドカインの投与により処置した。一般的に、結紮後約40~60分間で心機能は安定化し、ベースラインの血行動態値を測定した。

【0171】

心収縮性及び血行動態におけるインヒビターの作用を、以下のようにMIラットで評価した。その動物をイソフルランで麻酔した。大腿動脈を単離し、全身血圧の測定のためにカニューレ挿入した。頸静脈を単離し、インヒビターの静脈内注入のためにカニューレ挿入した。右頸動脈を単離し、Millar伝導性カテーテルを心臓の左心室(LV)に挿入した。LV収縮期圧、拡張末期圧、+dP/dt_{max}、-dP/dt_{min}及び心拍数をLV圧波形から誘導した。平均動脈圧を全身血圧波形から誘導した。データは、持続的に記録し、コンピューター化データ獲得ソフトウェア(Notocord又はPowerlab)を使用して誘導した。

40

安定化期間の後、PKC- インヒビターを、MIラットにおいて以下の注入量で注入した：10、30、100、300及び1000 nmol/kg/分。各用量の注入を、少なくとも5分間行った。試験注入の終わりに、ドブタミン5.0 μ g/kg/分を注入した。処置効果を、処置前ベースライン値に標準化し、百分率で表した。統計上の有意性($p<0.05$)を、一元ANOVA及びダネットの多重比較試験を使用して評価した。

表VIに、本発明の代表的な化合物のPKC- IC_{50} 値の非制限的な例を示した。

【0172】

50

表VI	
化合物	PKC- α IC ₅₀ (nM)
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	2
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	5
1-{3-[2-(3-クロロフェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-プロピル}-ピロリジン-2-オン	710
N ² -[3-トリフルオロメチル-フェニル]-N ⁴ -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	0.5
N ⁴ -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-N ² -[3-メチルフェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	40
N ⁴ -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-N ² -[3-メトキシフェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	16
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	0.4
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -モルホリン-2-イルメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン	23
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	3
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	30
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	4
N ² -(4-(ベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-N ⁴ -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	40
N ² -(3-ニトロフェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	1
N ² -(3-ニトロフェニル)-N ⁴ -(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	2

10

20

30

【 0 1 7 3 】

表VIの続き	
N ² -(3-ブロモフェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	1
N ² -(3-イソプロピルフェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	80
N ² -ビフェニル-3-イル-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	3
N ² -(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	21
N ² -[3-(ピリジン-3-イル)-フェニル]-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	28
N-[3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド	23
N ² -[3-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル]-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	53
N ² -(3-フルオロフェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	64
N ² -(3-ニトロ-ビフェニル-3-イル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	182
3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド	52
N ² -[3-(1H-インドール-2-イルメチル)-フェニル]-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	18
{3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-メタノール	465
N ² -(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-フェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	40
3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド	14
N-(3-クロロフェニル)-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	12
N-[3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル]-ベンズアミド	25
N-イソプロピル-3-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンズアミド	344
N ² -(3-フェノキシフェニル)-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	50

10

20

30

40

表VIの続き	
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -ピペリジン-4-イルメチル- ピリミジン-2,4-ジアミン	37
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -(1-メチルピペリジン-3-イルメチル)- ピリミジン-2,4-ジアミン	4
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -ピペリジン-3-イルメチル- ピリミジン-2,4-ジアミン	25
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イルメチル]- ピリミジン-2,4-ジアミン	13
N ² -(3-クロロフェニル)-N ⁴ -[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イルメチル]- ピリミジン-2,4-ジアミン	7
N ² -[3-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)フェニル]-N ⁴ -(3-モルホリ ン-4-イルプロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	83
N-[3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピルアミノ)-ピリミジン-2-イルア ミノ]-フェニル]-ニコチンアミド	112
N ² -[3-(1H-インドール-4-イル)-フェニル]-N ⁴ -(3-モルホリン-4-イル-プ ロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン	12

10

20

【 0 1 7 5 】

本発明の特定の態様を説明し、記載したが、様々な他の変更及び修飾を本発明の意図及び範囲から逸脱することなしに行うことが可能なことは当業者に自明と考えられる。従って、添付の特許請求の範囲において、本発明の範囲内の全てのそのような変更及び修飾を網羅することが意図される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/071077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/48 C07D401/12 C07D417/12 C07D403/12 C07D413/12
A61K31/506 A61K31/505 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/048343 A1 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 10 June 2004 (2004-06-10) see definition of A, B and R2 in claim 1, claims 17 and 18, cardiovascular diseases e.g. on p. 38 and especially compound 280 on p. 153 and the sulfonamide of claim 11 in l. 6 to 7 on p. 265	1-41
X	WO 03/037891 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELG.) 8 May 2003 (2003-05-08) see compounds 21 to 29 of table 2 on p. 61	1-5, 12, 13, 34, 41
X	WO 03/026666 A1 (BAYER CORPORATION, USA) 3 April 2003 (2003-04-03) see compounds of tables 1, 2 and 3, especially compounds 245 and 248	1, 5, 13, 34, 41
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 2007

Date of mailing of the international search report

19/11/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

TRAEGLER-GOELDEL, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/071077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/026665 A1 (BAYER CORPORATION, USA) 3 April 2003 (2003-04-03) see compounds of table 1, especially compound no. 4	1,5,13, 14,34,41
X	WO 03/026664 A1 (BAYER CORPORATION, USA) 3 April 2003 (2003-04-03) see compounds of table 1, especially compounds 3, 10, 15, 28, 43 and 46	1,5,12, 13,18, 34,41
X	WO 03/018022 A1 (AMGEN INC., USA) 6 March 2003 (2003-03-06) see e.g. examples 1, 2, 7 to 18 and the compounds of table 1 wherein R2 is a (substituted) phenyl group, especially examples 9; 68; 57, 61 and 63; 8 and 11	1,5,13, 14,16, 17,21, 22,24, 34,41
X	WO 03/018021 A1 (AMGEN INC., USA) 6 March 2003 (2003-03-06) see example 101 on p. 115 and example 147 on p. 148	1,5,7, 13,34,41
X	WO 00/58305 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED, UK; ASTRAZENECA AB) 5 October 2000 (2000-10-05) see compound of example 98	1-3,12, 13,34,41
X	WO 97/19065 A1 (CELLTECH THERAPEUTICS LIMITED, UK; DAVIS, PETER DAVID; MOFFAT, DAVID F) 29 May 1997 (1997-05-29) see compounds of claim 1 as inhibitors of protein kinase C and especially example 111	1-11,13, 34-41
P,X	WO 2006/108487 A1 (MERCK PATENT GMBH, GERMANY) 19 October 2006 (2006-10-19) see e.g. compound 4	1,7,13, 34,41
P,X	WO 2006/074057 A2 (EXELIXIS, INC., USA) 13 July 2006 (2006-07-13) see e.g. compounds of entries 44, 47, 56, 68, 69, 113, 151, 162, 164, 195, 211, 216, 224, 227, 238 (list not complete)	1,5,13, 24,34,41

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/071077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ARVANITIS, ELENA A. ET AL: "Solid-Phase Synthesis of 2,4-Diaminopyrimidines via Lewis Acid-Mediated Aromatic Nucleophilic Substitution" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY , 6(3), 414-419 CODEN: JCCHFF; ISSN: 1520-4766, 2004, XP009091562 see compounds from combination of 3b with 8a,b,d,e,and h in table 1 -----	1,13,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/071077

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 35-40 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/071077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004048343 A1	10-06-2004	AU 2003288198 A1	18-06-2004
		BR 0316680 A	18-10-2005
		CA 2502970 A1	10-06-2004
		CN 1717396 A	04-01-2006
		HR 20050601 A2	31-10-2005
		IS 7881 A	02-06-2005
		JP 2006508997 T	16-03-2006
		KR 20050084027 A	26-08-2005
		MX PA05005547 A	26-07-2005
		US 2004186118 A1	23-09-2004
WO 03037891 A1	08-05-2003	BR 0213792 A	07-12-2004
		CA 2463822 A1	08-05-2003
		CN 1582285 A	16-02-2005
		HU 0402106 A2	28-02-2005
		JP 2005507423 T	17-03-2005
		MX PA04004178 A	06-09-2004
		NO 20041911 A	10-05-2004
		NZ 531853 A	24-02-2006
		US 2005004125 A1	06-01-2005
WO 03026666 A1	03-04-2003	WO 03026664 A1	03-04-2003
		WO 03026665 A1	03-04-2003
WO 03026665 A1	03-04-2003	WO 03026664 A1	03-04-2003
		WO 03026666 A1	03-04-2003
WO 03026664 A1	03-04-2003	WO 03026665 A1	03-04-2003
		WO 03026666 A1	03-04-2003
WO 03018022 A1	06-03-2003	CA 2458011 A1	06-03-2003
		EP 1418916 A1	19-05-2004
		JP 2005501860 T	20-01-2005
		MX PA04001622 A	08-07-2004
		US 2003125346 A1	03-07-2003
WO 03018021 A1	06-03-2003	CA 2457838 A1	06-03-2003
		EP 1427421 A1	16-06-2004
		JP 2005505535 T	24-02-2005
		MX PA04001623 A	08-07-2004
		US 2004063705 A1	01-04-2004
WO 0058305 A1	05-10-2000	AU 4157500 A	16-10-2000
		BR 0009338 A	26-12-2001
		CA 2361366 A1	05-10-2000
		CN 1344266 A	10-04-2002
		CZ 20013451 A3	17-04-2002
		EE 200100502 A	16-12-2002
		EP 1165545 A1	02-01-2002
		HU 0202017 A2	28-11-2002
		IS 6024 A	26-07-2001
		JP 2002540204 T	26-11-2002
		NO 20014518 A	17-09-2001
		PL 350904 A1	10-02-2003
		SK 11822001 A3	10-09-2002
		TR 200102800 T2	21-01-2002
		US 6518286 B1	11-02-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/071077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719065	A1	29-05-1997	AU 7631496 A 11-06-1997
		DE 69627179 D1 08-05-2003	
		DE 69627179 T2 29-01-2004	
		EP 0862560 A1 09-09-1998	
		ES 2195020 T3 01-12-2003	
		US 5958935 A 28-09-1999	
WO 2006108487	A1	19-10-2006	AR 055772 A1 05-09-2007
		DE 102005016634 A1 19-10-2006	
WO 2006074057	A2	13-07-2006	AU 2005322855 A1 13-07-2006
		CA 2590110 A1 13-07-2006	
		EP 1841760 A2 10-10-2007	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 デュン ジェイン ファー - ジン

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 8 9 2 5 ファーロング シュガー メイプル レーン
2 1 3 8

(72)発明者 ゴレビオウスキー アダム

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 4 3 マディソン ウィンザー コート 9 6

(72)発明者 ハンター ジャック エイ

アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 1 4 0 ラヴランド マートル アベニュー 3 2 1 4

(72)発明者 シュラム ゲアリー ピー

アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 0 3 9 メインヴィル イースト フォスター - メインヴィル
ロード 7 1 4

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC29 CC54 DD03 DD06 DD10 DD12 DD25 DD29

EE01

4C064 AA01 AA25 CC01 DD01 EE07 FF03 GG14

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA38 ZA39 ZA40 ZA42

	ZA45	ZA54	ZA67	ZA81	ZB11	ZB22	ZB26	ZC20	ZC21	ZC33
	ZC35									
4C086	AA01	AA02	AA03	BC42	BC50	BC73	CB15	GA07	GA08	GA09
	GA12	MA02	MA05	NA14	ZA01	ZA33	ZA36	ZA38	ZA39	ZA40
	ZA42	ZA45	ZA54	ZA67	ZA81	ZB11	ZB22	ZB26	ZC20	ZC21
	ZC33	ZC35								