(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5335426号
(P5335426)

(45)発行日　平成25年11月6日(2013.11.6)　(24)登録日　平成25年8月9日(2013.8.9)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 239/42	(2006.01)	C07D 239/42	CSPZ
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12	

請求項の数 24　(全 275 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2008-533595 (P2008-533595)
(86)(22)出願日	平成18年9月26日(2006.9.26)
(65)公表番号	特表2009-510086 (P2009-510086A)
(43)公表日	平成21年3月12日(2009.3.12)
(86)国際出願番号	PCT/US2006/037820
(87)国際公開番号	WO2007/038669
(87)国際公開日	平成19年4月5日(2007.4.5)
審査請求日	平成21年9月18日(2009.9.18)
(31)優先権主張番号	60/721,015
(32)優先日	平成17年9月27日(2005.9.27)
(33)優先権主張国	米国(US)

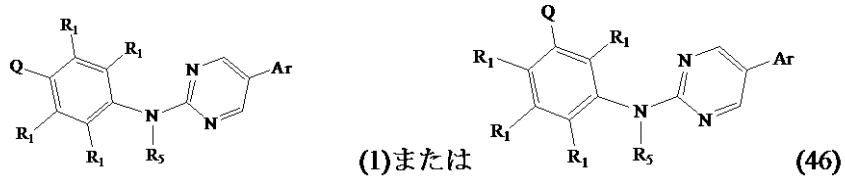
前置審査

(73)特許権者　503261524
アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
ＩＲＭ，ＬＬＣ
英国領バーミューダ、エイチエム・エルエックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・ボックス・エイチエム２８９９、フロント・ストリート１３１番
(73)特許権者　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ジアリールアミン含有化合物および組成物、ならびにＣ－ＫＩＴ受容体のモジュレーターとしてのそれらの使用

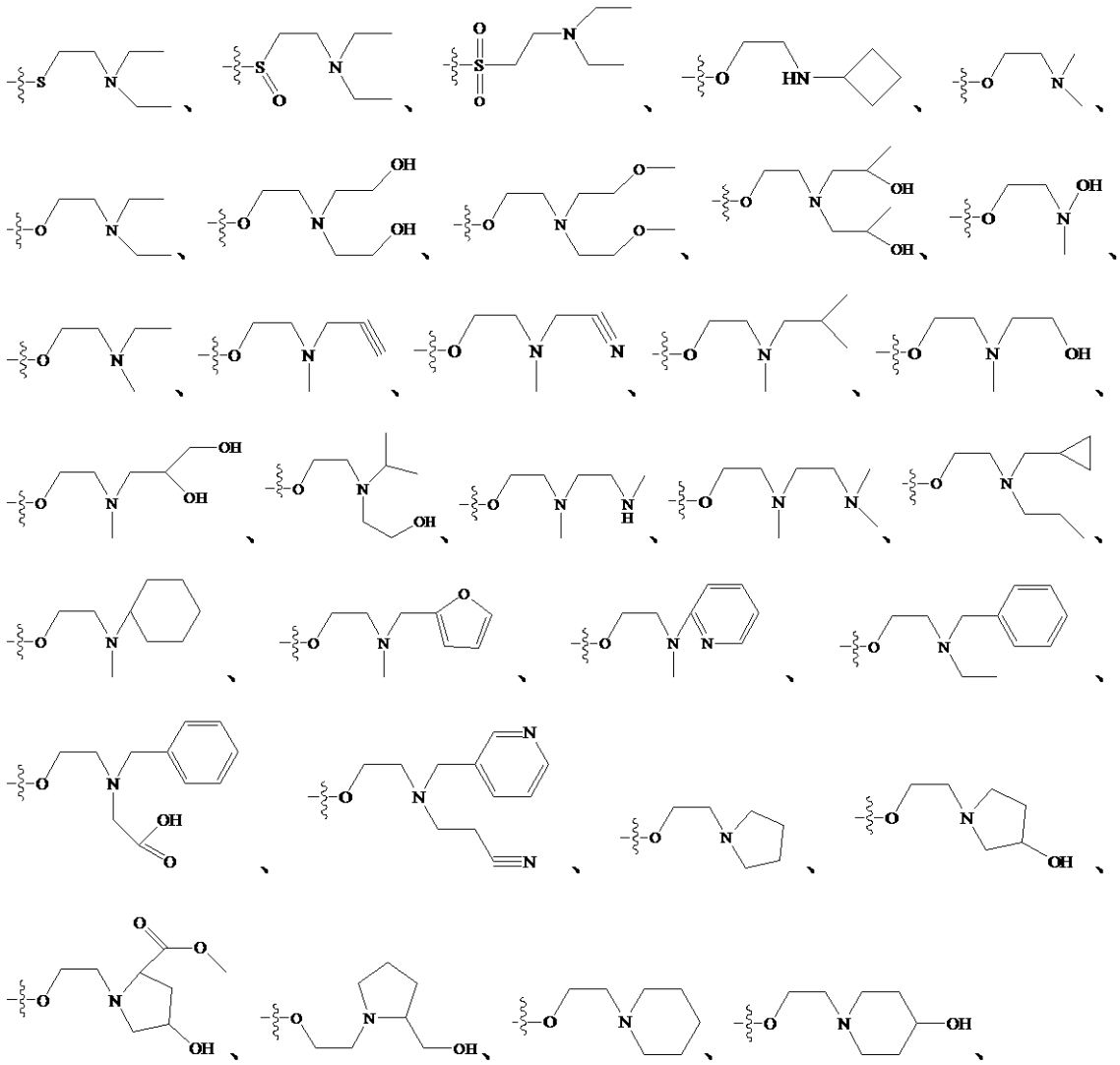
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(１)または式(４６)：
【化１】



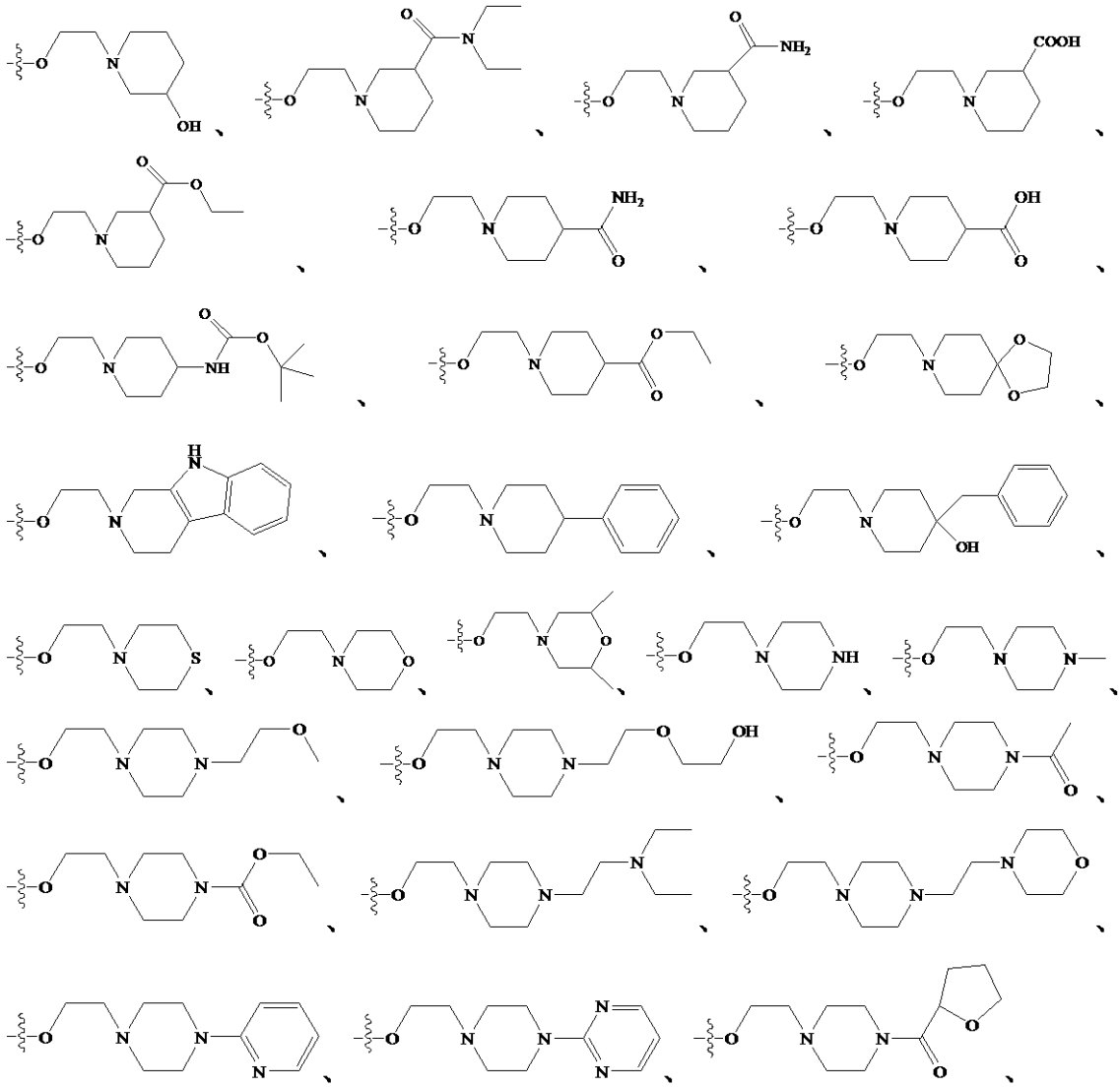
(1)または　(46)

〔式中：
Ａｒは、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フラニル、チアゾリルおよびイソチアゾリルから選択される所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよいフェニルから選択され；
Ｑは、次のものから成る群から選択され

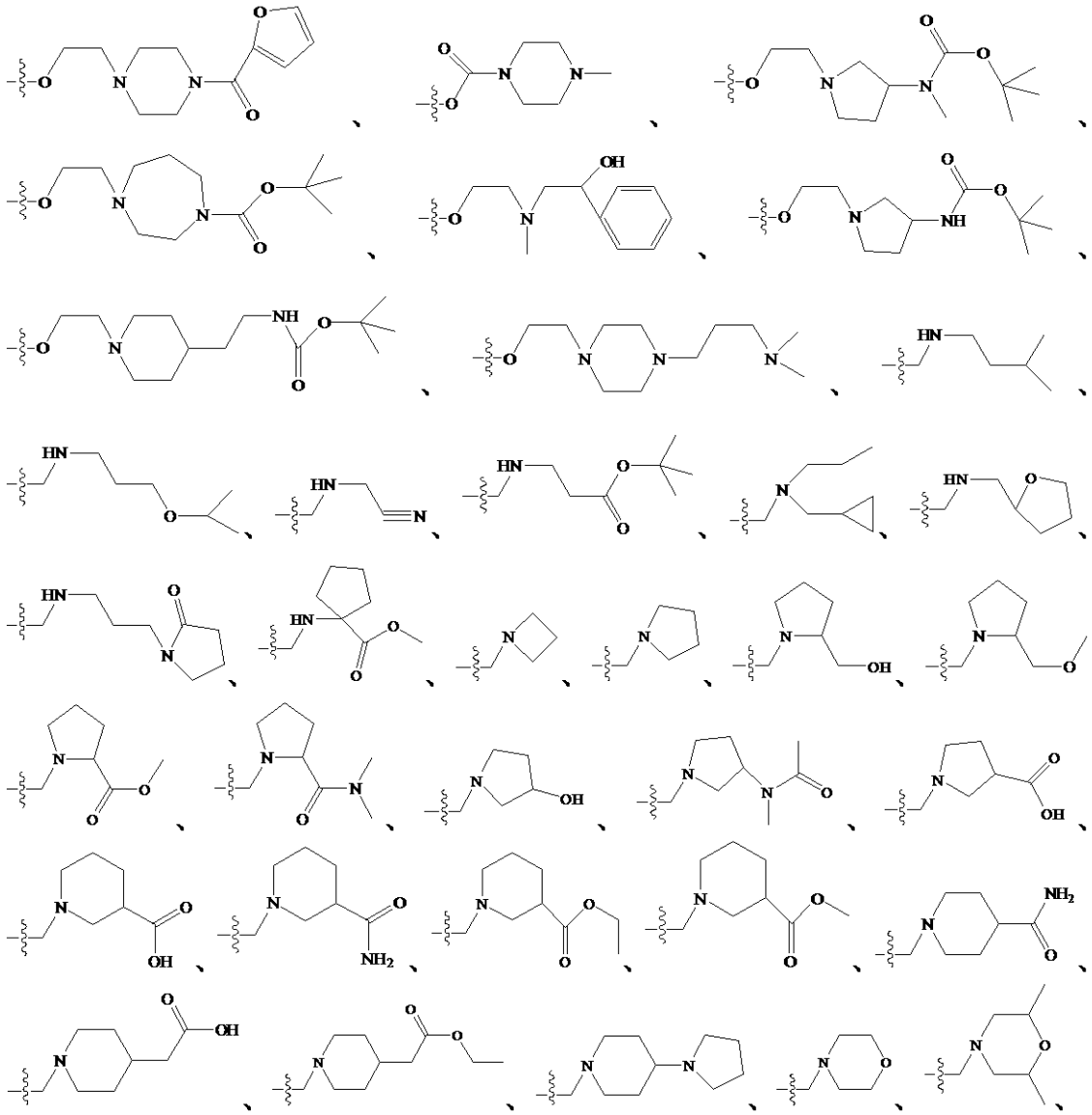
【化２】



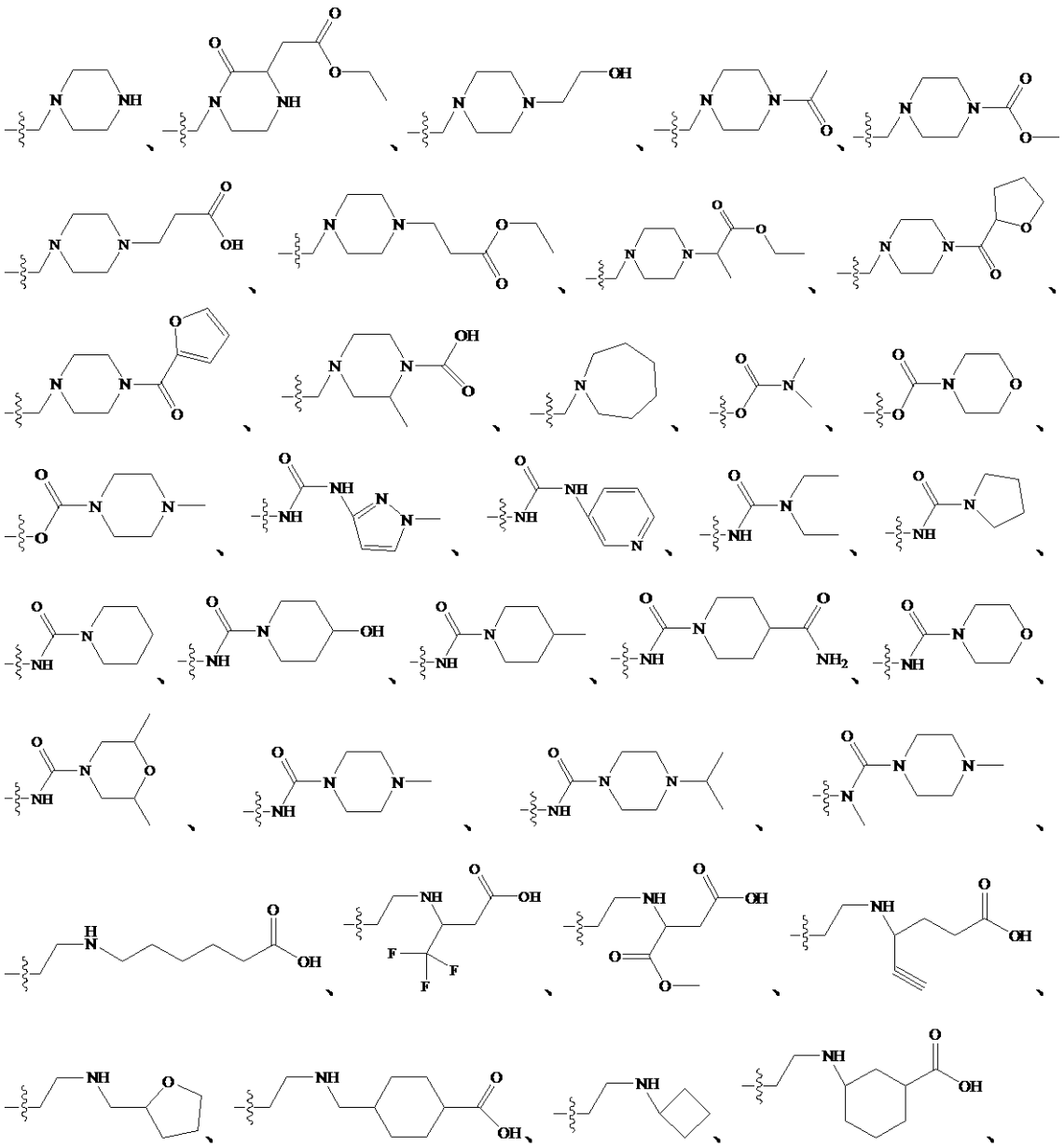
【化３】



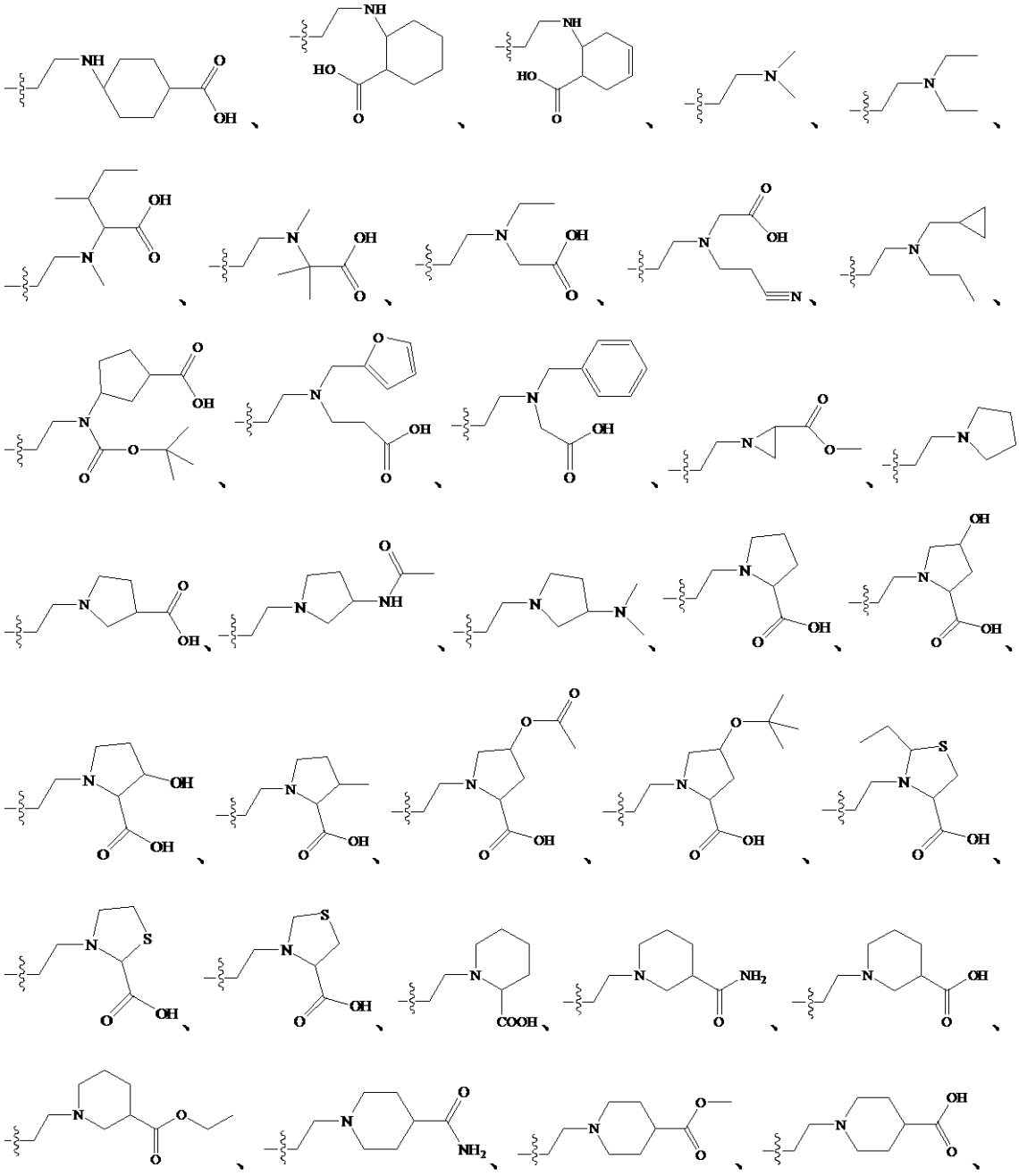
【化４】



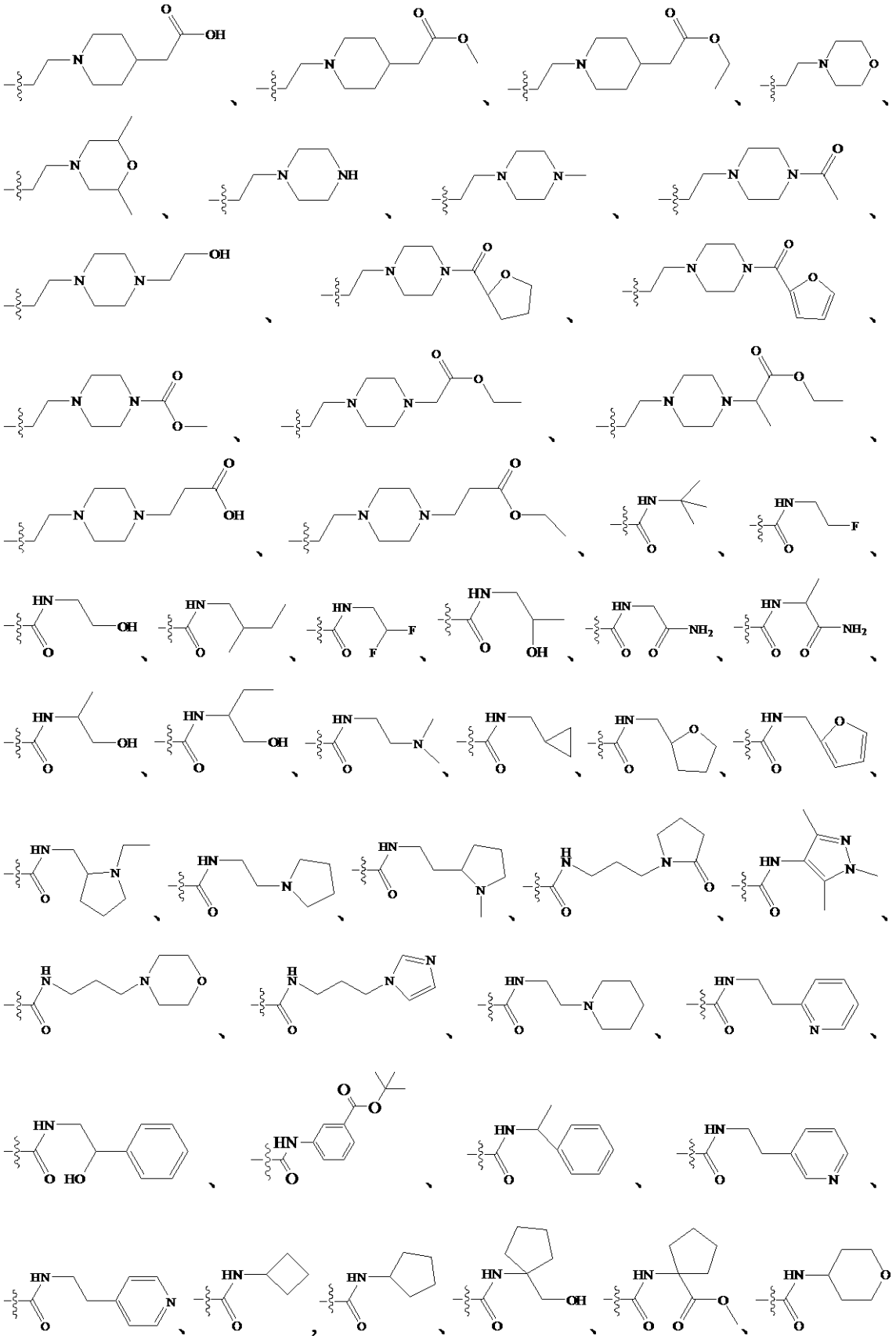
【化５】



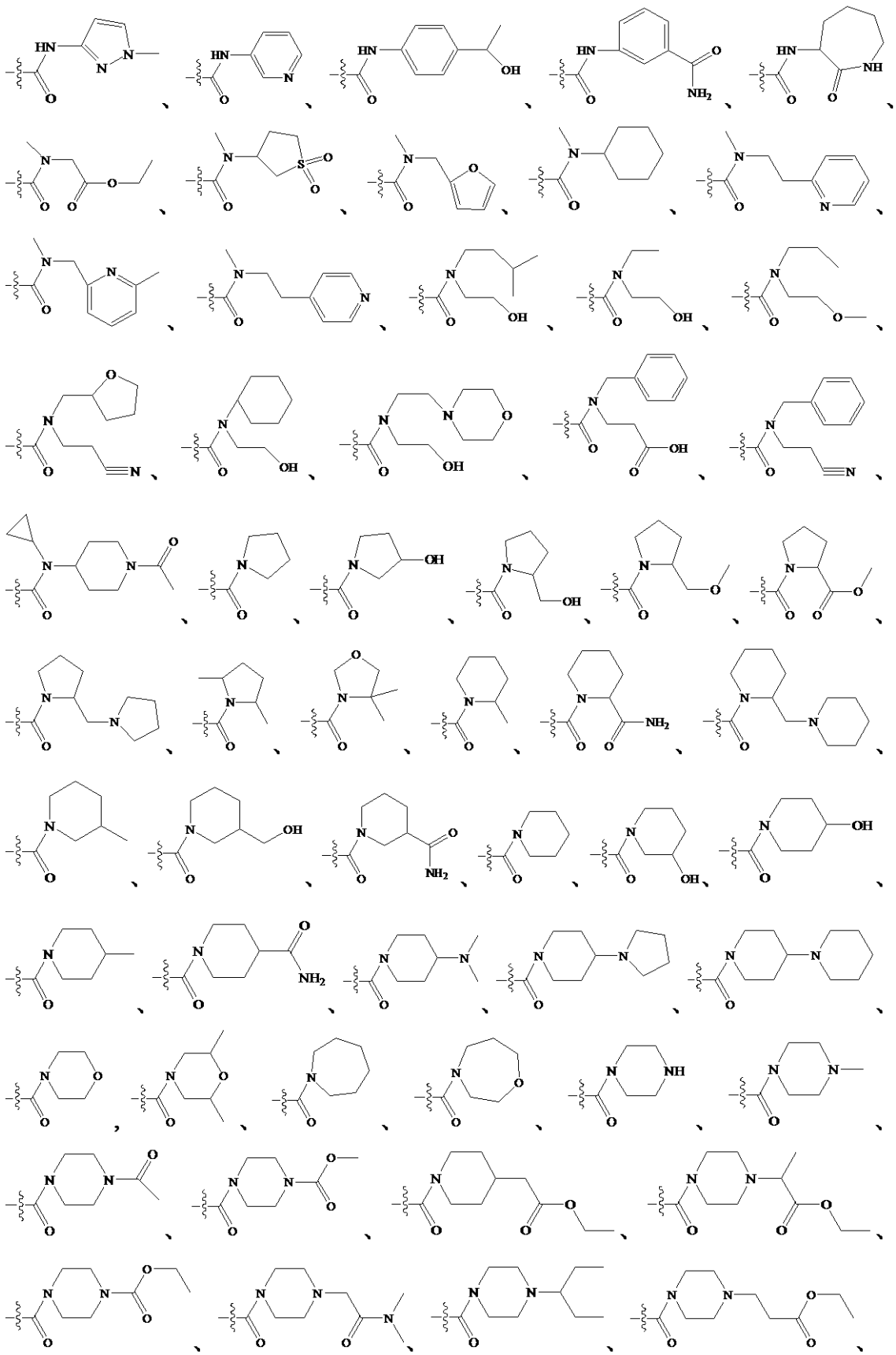
【化６】



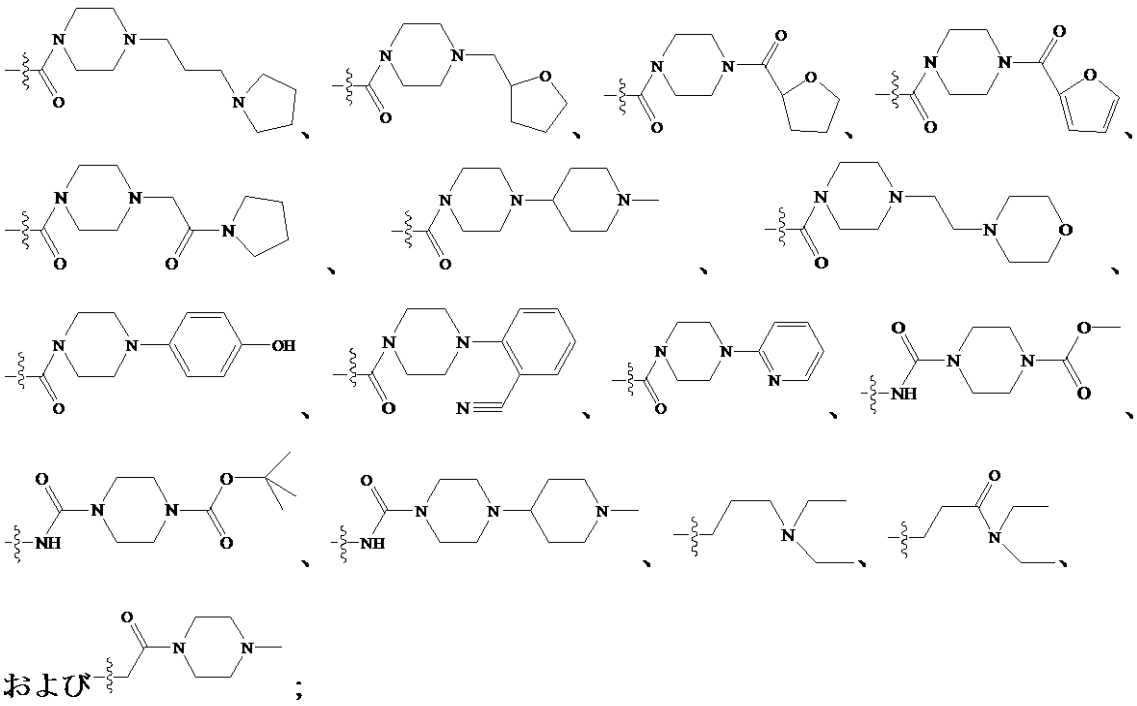
【化７】



【化８】



【化９】

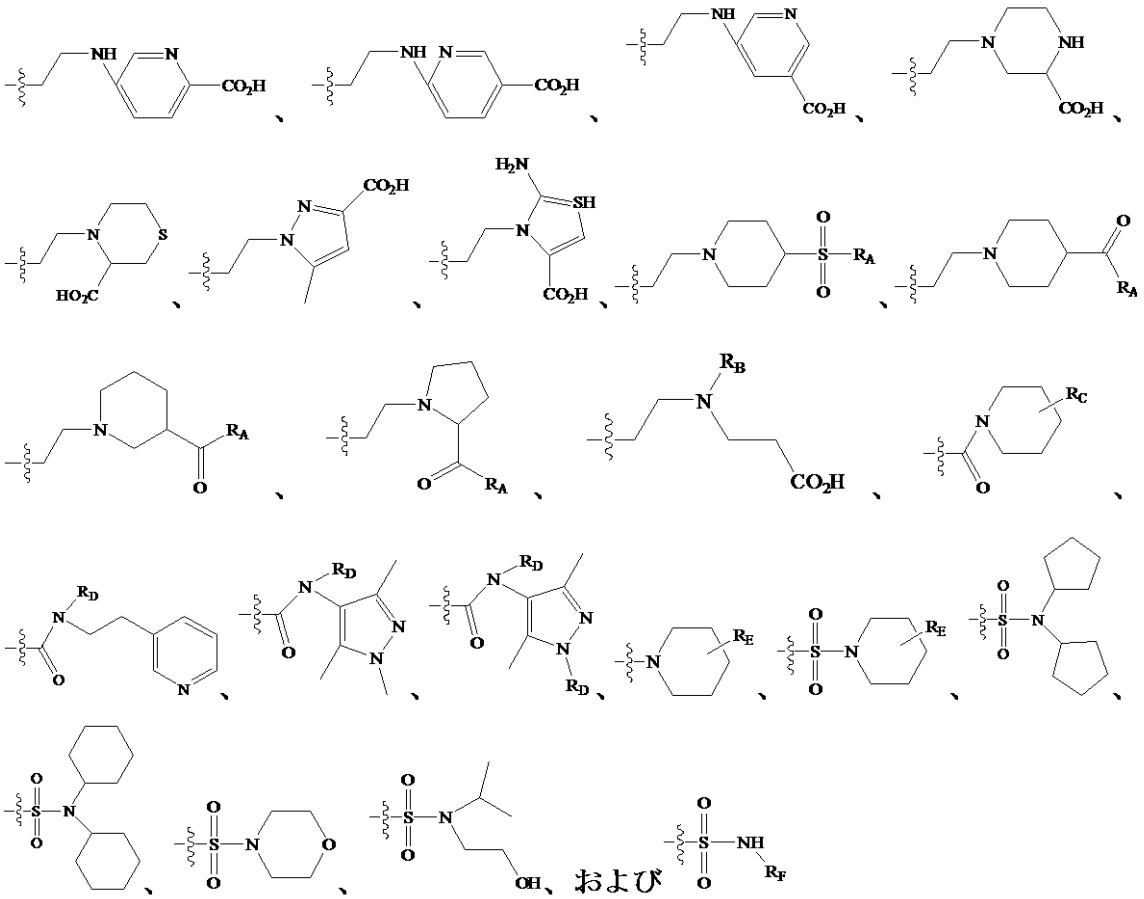


および；

または

Ｑは、次のものから成る群から選択され

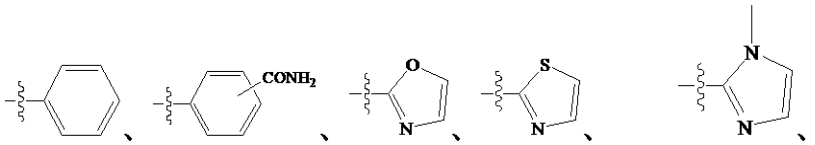
【化１０】



ここで：

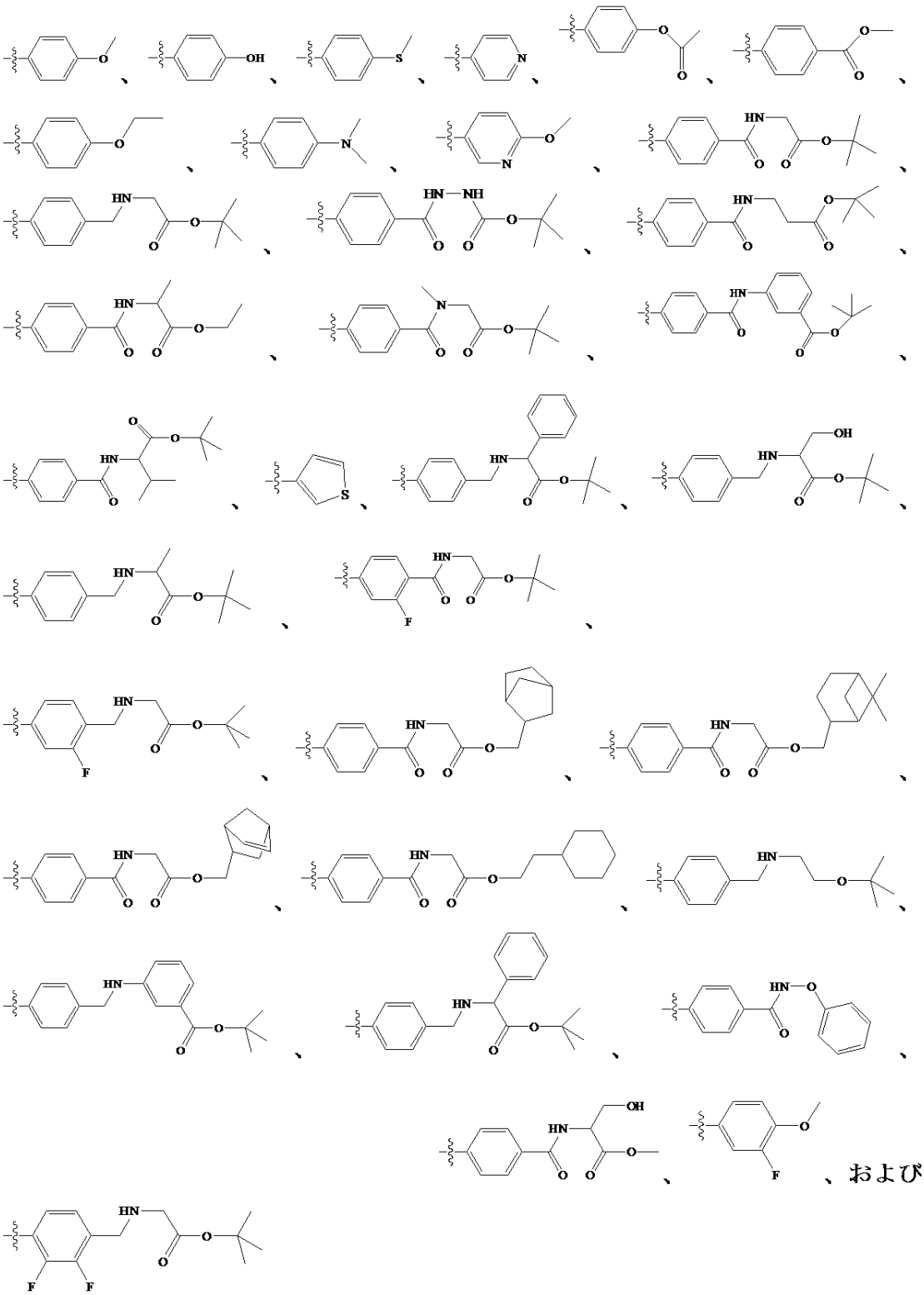
R_Aは、－NH_2、－NEt_2、および－$NH(CH_2)_nOH$から選択され、そしてｎが１から６であり；

R_Bは、
【化１１】



、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、および$-CH_2CH_2CH_2OH$から成る群から選択され；
R_Cは、ピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Cは、$-C(O)NHEt$、$-C(O)NEt_2$、ｃ－ブチル、ｃ－ペンチル、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－チアゾール、オキサゾール、チアゾール、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NHEt$、および$-S(O)_2NEt_2$から成る群から選択され；
各R_Dは、独立して、$-(CH_2)_kOH$または$-(CH_2)_kCO_2H$から選択され、そしてｋは、１から６であり；
R_Eは、ピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Eは、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHEt$、および$-C(O)NEt_2$から成る群から選択され、そして
R_Fは、チアゾール、ピラゾール、またはイソオキサゾールであり；
各R_1は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ならびに$-L_1$－アルキル、$-L_1$－シクロアルキル、$-L_1$－ヘテロアルキル、$-L_1$－ハロアルキル、$-L_1$－アリール、$-L_1$－ヘテロシクロアルキル、および$-L_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から独立して選択され；ここで、L_1は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、$-S(O)_2-$、$-C(O)NH(CR''_2)_{1-6}C(O)O-$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであるか；
または任意の隣接しているR_1基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R_5は、水素およびC_{1-6}アルキルから成る群から選択される。〕
の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩または薬学的に許容されるＮ－オキシド。
【請求項２】
Ａｒが、一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ａｒが

【化１２】

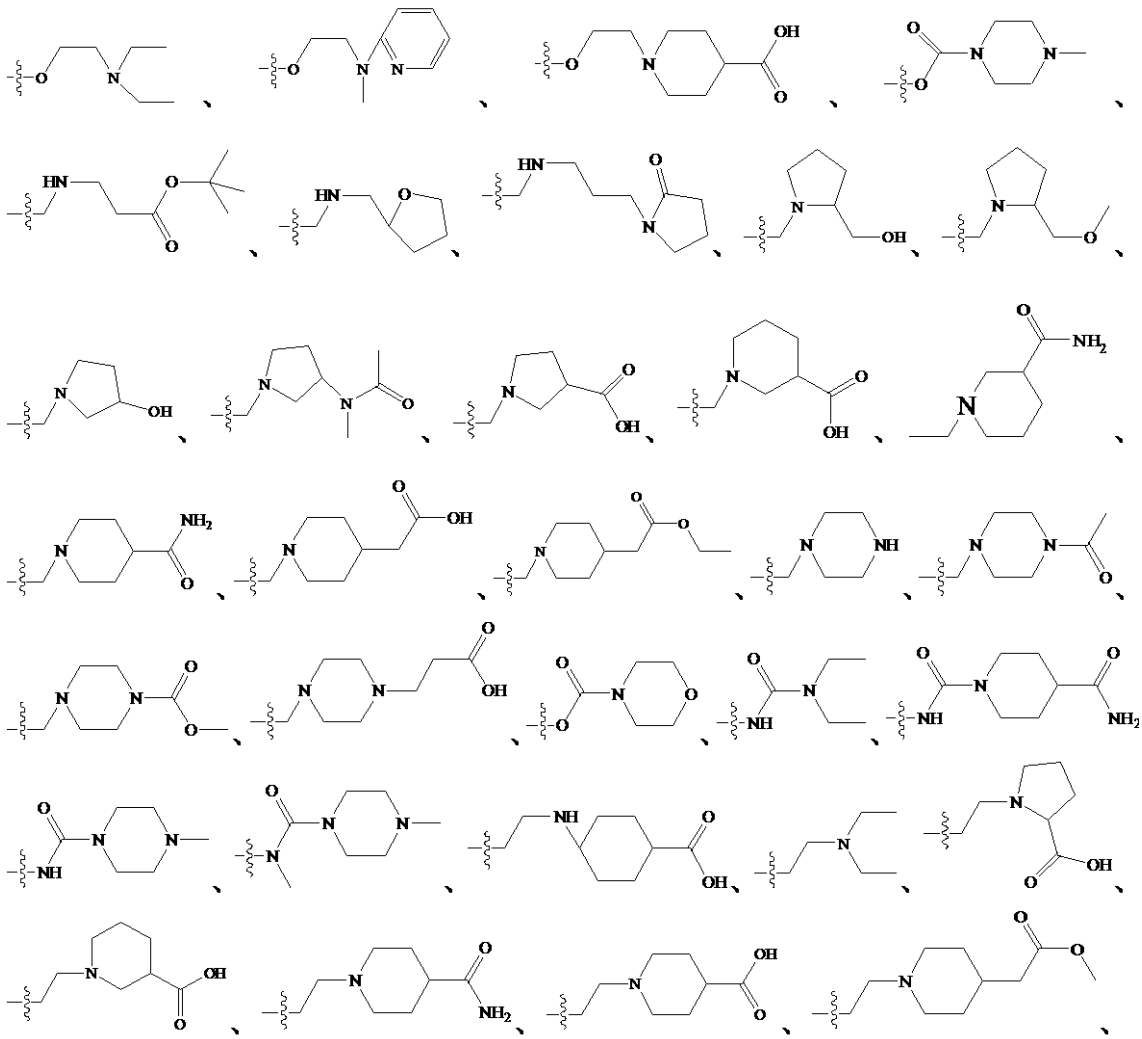


から成る群から選択される、請求項１に記載の化合物。

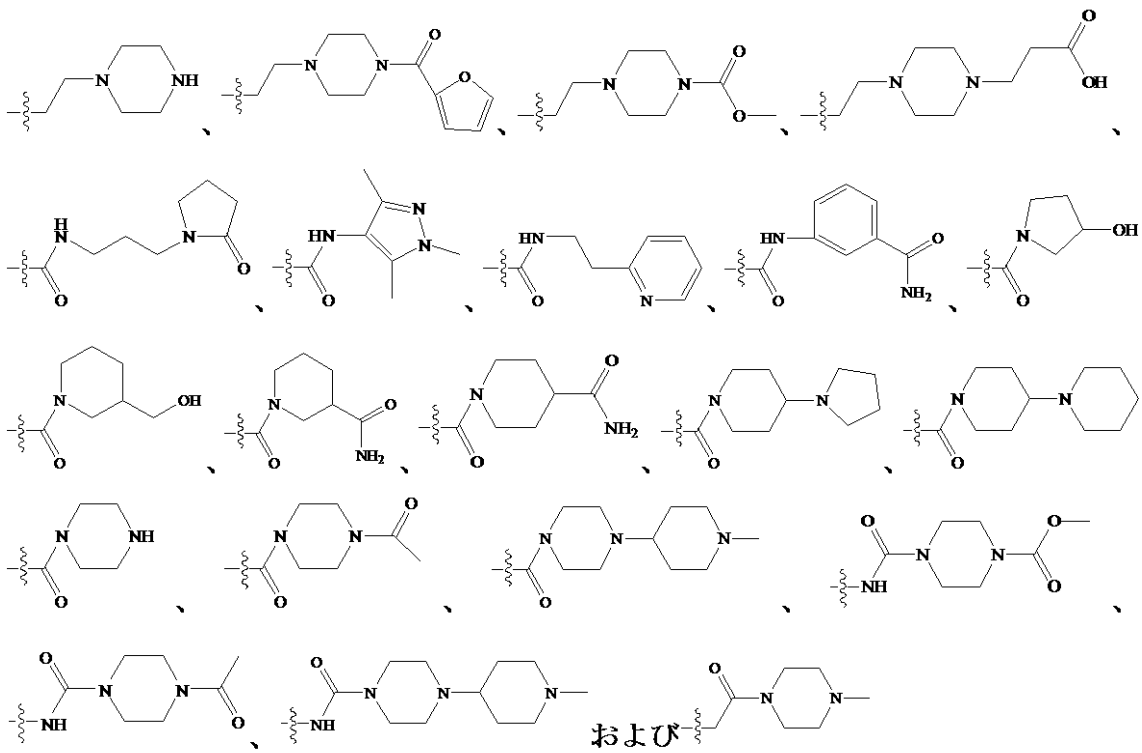
【請求項５】

Ｑが

【化１３】



【化１４】



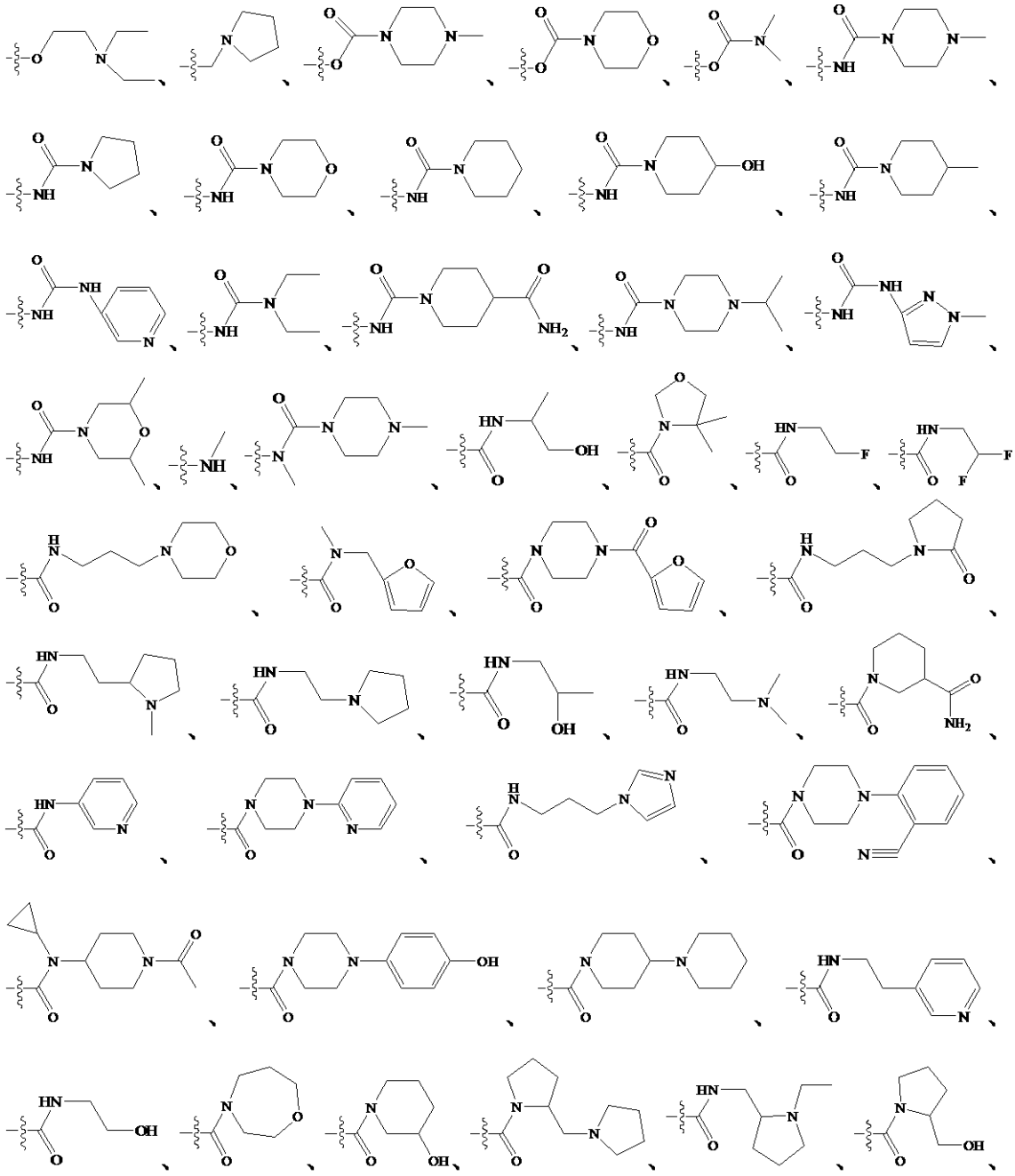
および

から成る群から選択される、請求項１に記載の化合物。

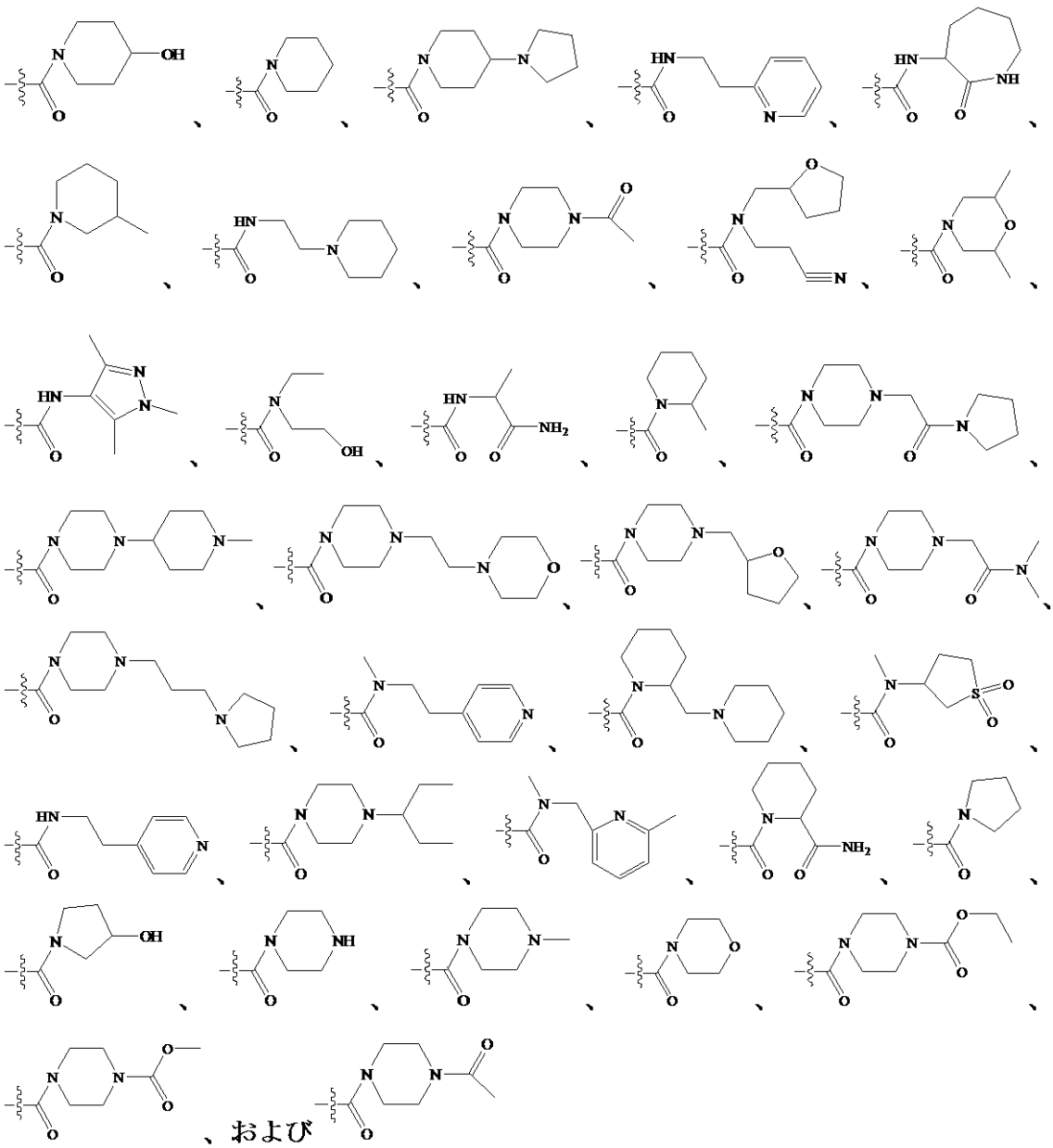
【請求項６】

Ｑが

【化１５】



【化１６】

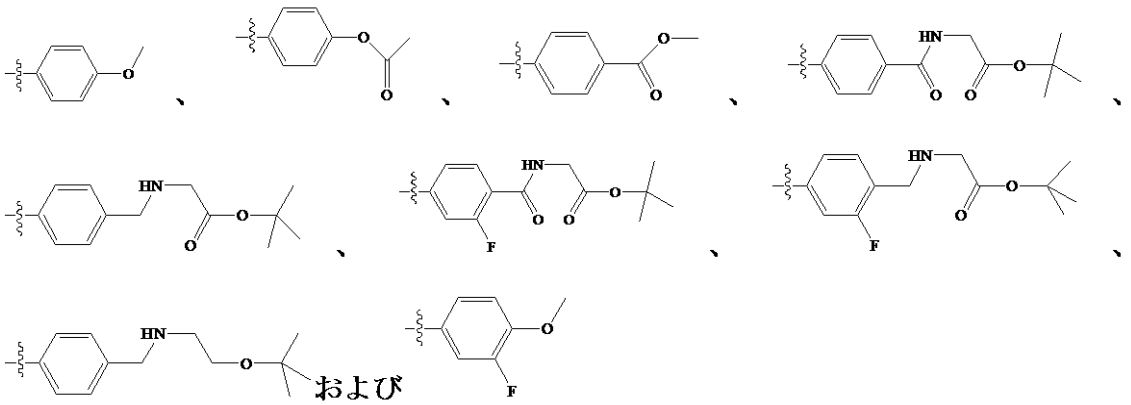


から成る群から選択される、請求項１に記載の化合物。

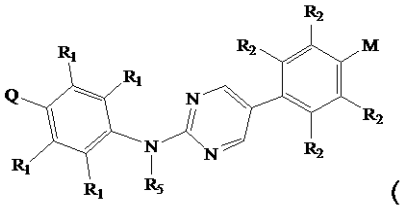
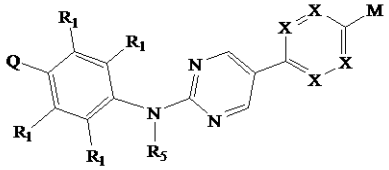
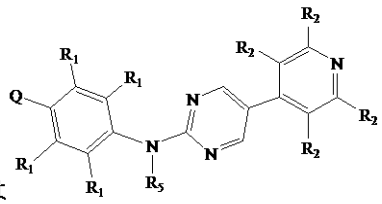
【請求項７】

Ａｒが

【化１７】

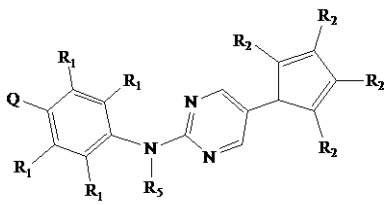


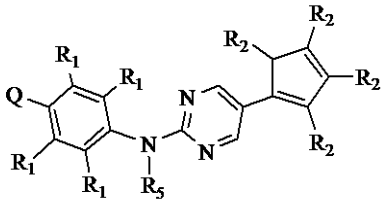
から成る群から選択される、請求項１、５または６のいずれかに記載の化合物。
【請求項８】
式(１)の構造を有する化合物が、式(２)、式(３)、または式(４４)：
【化１８】

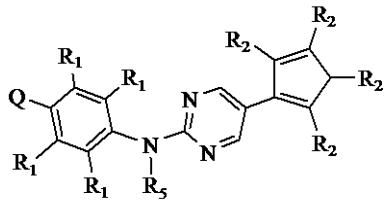

(２)、

(３)、
または

(４４)

〔式中；
Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＮＲ”$_2$、および－Ｌ$_7$－アルキル、－Ｌ$_7$－シクロアルキル、－Ｌ$_7$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_7$－ハロアルキル、－Ｌ$_7$－アリール、－Ｌ$_7$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_7$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から選択され；ここで、Ｌ$_7$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｗ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＷＯ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり；Ｙ^{1}は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；ただし、式(２)においてＭは、Ｈではなく；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
各Ｘは、独立して、ＮまたはＣＲ$_2$から選択される。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のＸ基がＮであり；
各Ｒ$_2$は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択されるか；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩または薬学的に許容されるＮ－オキシドから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】

式(１)の構造を有する化合物が、式(４)、式(５)、または式(６)：
【化１９】

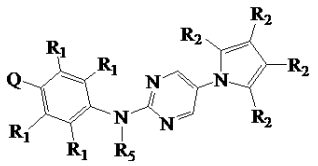

(４)

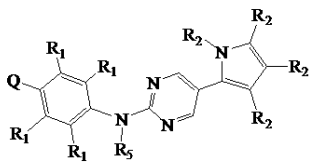

(５)または

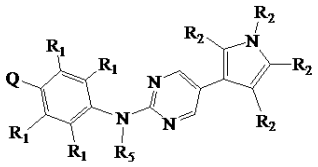

(６)

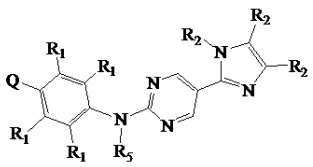
〔式中：
各Ｒ$_2$は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであるか；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から７員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
式(１)の構造を有する化合物が：

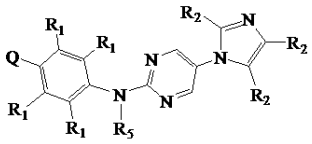
【化２０】


(7)

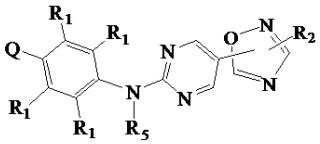

(8)

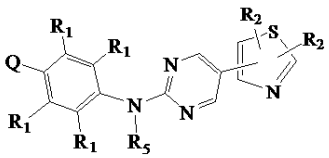

(9)

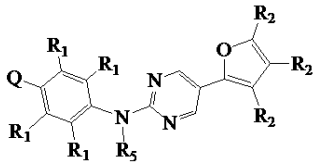

(１０)

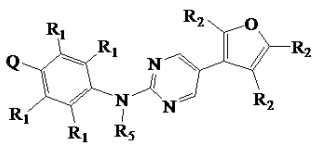

(１２)

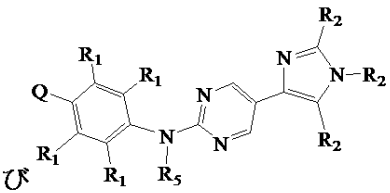
【化２１】


(１７)


(１８)


(１９)


(２０)


および (５３)

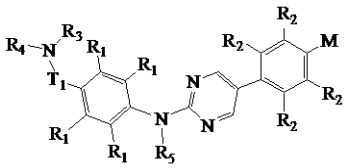
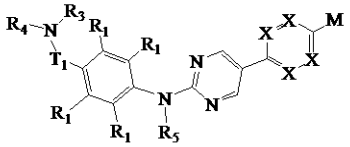
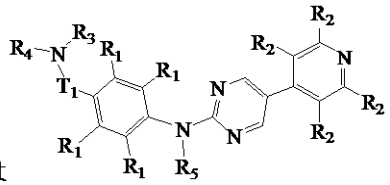
〔式中；
各Ｒ２は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ２－アルキル、－Ｌ２－シクロ

アルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであるか；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい６から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

式(１)の構造を有する化合物が、式(２３)、式(２４)、または式(４５)：

【化２２】


(２３)、

(２４)、

または
(４５)
、

〔式中：
Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＮＲ”$_2$、ならびに－Ｌ$_7$－アルキル、－Ｌ$_7$－シクロアルキル、－Ｌ$_7$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_7$－ハロアルキル、－Ｌ$_7$－アリール、－Ｌ$_7$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_7$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_7$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｗ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＷＯ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり；Ｙ^{1}は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；ただし、式(２３)においてＭは、Ｈではなく；
各Ｒ$_1$は、－Ｌ$_1$－Ｈまたは－Ｌ$_1$－アルキルから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；

R_5は、水素およびC_{1-6}アルキルから成る群から選択され；
各R”は、独立して、H、OH、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
各Xは、独立して、NまたはCR_2から選択される。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のX基がNであり；
各R_2は、独立して、H、OH、ハロゲン、ならびに－L_2－アルキル、－L_2－シクロアルキル、－L_2－ヘテロアルキル、－L_2－ハロアルキル、－L_2－アリール、－L_2－ヘテロシクロアルキル、および－L_2－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_2は、結合、－O－、－NH－、－S－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S$(O)_2$－、－C(O)NR”$(CR”_2)_{1-6}$C(O)O－、－OC(O)－、－$CR”_2$NR”$CR”_2$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、およびハロ－C_{1-6}アルコキシから選択されるか；または任意の隣接しているR_2基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R_3およびR_4の各々は、独立して、－Z、－L_3－Z、－L_3－H、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_3は、結合、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NR’”－、－$(CR”_2)_{1-6}$－、－$CR’”_2$S(O)－、－$CR’”_2$S$(O)_2$－、－$CR’”_2$S(O)NR’”－、－$CR’”_2$C(O)NR’”－、－$(CR’”_2)_{1-6}$NR’”－、－$(CR’”_2)_{1-6}$O－、－$(CR’”_2)_{1-6}$C(O)O－、－Y^2C(O)O－、および所望により置換されていてよいC_{1-6}アルキレンから選択され；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－OH、＝O、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルキル、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルコキシ、－$(CR’”_2)_{1-6}$C(O)OR_6、－C(O)NR’”$_2$、－C(O)R_6、または－C(O)OR_6から選択され；
Y^2は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；
ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－OH、＝O、および－CNから選択され；
Y^3は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環であり；
ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－OH、＝O、および－CNから選択され；
Zは、－H、－OH、－CN、－COOR’”、－NR’”$_2$、または－C≡CR”’であり；
各R’”は、独立して、H、アルキル、または置換アルキルであるか；
または２個のR’”は、一緒になって３から６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよいか；
またはR_3およびR_4は、それらが結合しているN原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－OH、＝O、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルキル、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルコキシ、－$(CR’”_2)_{1-6}Y^4$、－$(CR’”_2)_{1-6}OR_6$、－C(O)NR’”R_6、－C(O)OR_6、－OR_6、－NR’”C(O)OR_6、－NR’”C(O)

R_6、－(CR’”$_2$)$_{1-6}$C(O)OR_6、－(CR’”$_2$)$_{1-6}$NR’”C(O)OR_6、－(CR’”$_2$)$_{1-6}$NR_7R_8、－S(O)$_2$NR’”$_2$、－C(O)R_6、－OC(O)R_6、－NR_7R_8、－(CR’”$_2$)$_{1-6}$C(O)NR_7R_8、－S(O)$_2$$R_A$、または－C(O)$R_A$から選択され；

Y^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；

R_Aは、－NH_2、－NEt_2、および－NH(CH_2)$_{1-6}$OHから選択され；

R_6は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_7およびR_8の各々は、独立して、H、OH、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－C$_{1-6}$アルキル、またはハロ－C$_{1-6}$アルコキシであるか；

またはR_7およびR_8は、それらが結合しているN原子と一緒になって、3から6員ヘテロ環式環を形成してよく；

T_1は、－L_4－、－アルキレン－L_4－、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4は、結合、－O－、－NH－、－S－、－CR”$_2$－、－NR’”C(O)－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NR’”－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－OC(O)－、－C(O)NR’”(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR’”(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)－、－CR”$_2$NR’”CR”$_2$C(O)O－、－C(O)NR’”NR’”C(O)O－、－C(O)NR’”(CR”$_2$)$_{1-6}$－、－CR”$_2$C(O)－、および－S(O)NH－から選択され；

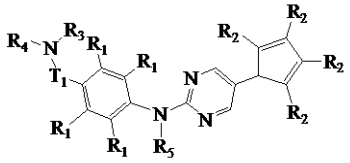
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、OH、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－C$_{1-6}$アルキル、ハロ－C$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。〕

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩または薬学的に許容されるN－オキシドから選択される、請求項１に記載の化合物。

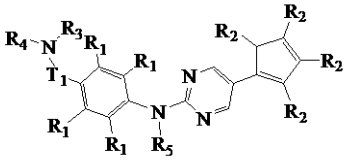
【請求項１２】

式(１)の構造を有する化合物が、式(２５)、式(２６)、または式(２７)：

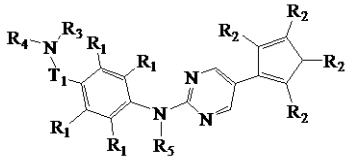
【化２３】



(２５)



(２６)または



(２７)

〔式中；

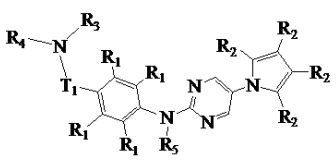
各R_2は、独立して、H、OH、ハロゲン、ならびに－L_2－アルキル、－L_2－シクロアルキル、－L_2－ヘテロアルキル、－L_2－ハロアルキル、－L_2－アリール、－L_2－ヘテロシクロアルキル、および－L_2－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_2は、結合、－O－、－NH－、－S－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NR”(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－OC(O)－、－CR”$_2$NR”CR”$_2$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、OH、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－C$_{1-6}$アルキルおよびハロ－C$_{1-6}$アルコキシから選択され；

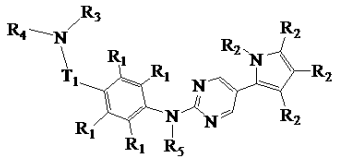
各Ｒ’’は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであるか；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
Ｒ$_3$およびＲ$_4$の各々は、－Ｚ、－Ｌ$_3$－Ｚ、－Ｌ$_3$－Ｈ、－Ｌ$_3$－アルキル、－Ｌ$_3$－シクロアルキル、－Ｌ$_3$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_3$－ハロアルキル、－Ｌ$_3$－アリール、－Ｌ$_3$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_3$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌ$_3$は、結合、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’’－、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ’’$_2$Ｓ(Ｏ)－、－ＣＲ’’$_2$Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＣＲ’’$_2$Ｓ(Ｏ)ＮＲ’’－、－ＣＲ’’$_2$Ｃ(Ｏ)ＮＲ’’－、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$ＮＲ’’－、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$Ｏ－、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｙ^{2}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および所望により置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキレンから選択され；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｙ^3、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロゲンまたはＯＨ置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲンまたはＯＨ置換Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’’$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_6$、または－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$から選択され；
Ｙ^{2}は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；
ここで、該所望の置換基は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
Ｙ^{3}は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環であり；
ここで、該所望の置換基は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
Ｚは、－Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ’’、－ＮＲ’’$_2$、または－Ｃ≡ＣＲ’’であり；
Ｒ’’の各々は、独立して、Ｈ、アルキル、または置換アルキルであるか；
または２個のＲ’’は、一緒になって３から６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよいか；
またはＲ$_3$およびＲ$_4$は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｙ^3、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロゲンまたはＯＨ置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲンまたはＯＨ置換Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$Ｙ^4、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$ＯＲ$_6$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’’Ｒ$_6$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$、－ＯＲ$_6$、－ＮＲ’’Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$、－ＮＲ’’Ｃ(Ｏ)Ｒ$_6$、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$ＮＲ’’Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ’’$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_6$、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ$_6$、－ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、－(ＣＲ’’$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ$_A$、または－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_A$であり；
Ｙ^{4}は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；
Ｒ$_A$は、－ＮＨ$_2$、－ＮＥｔ$_2$、および－ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_{1-6}$ＯＨから選択され；
Ｒ$_6$は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；
Ｒ$_7$およびＲ$_8$の各々は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシであるか；
またはＲ$_7$およびＲ$_8$は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、３から６員ヘテ

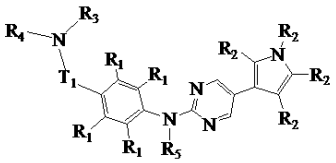
ロ環式環を形成してよく；
T_1は、－L_4－、－アルキレン－L_4－、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＣＲ”$_2$－、－ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ’”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される、請求項１に記載の化合物。

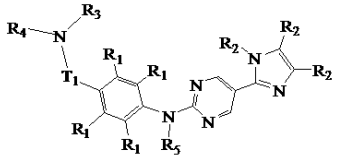
【請求項１３】
式(１)の構造を有する化合物が：

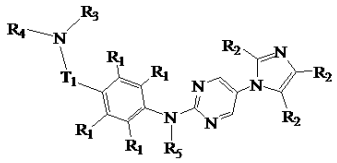
【化２４】

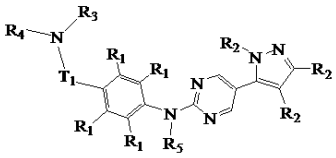

(２８)

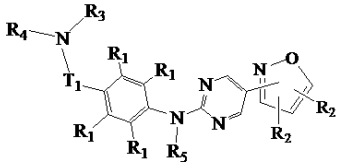

(２９)


(３０)

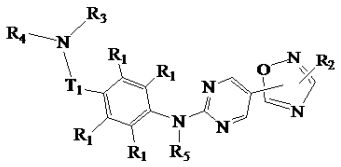

(３１)


(３３)

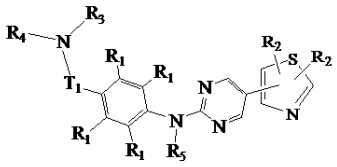

(３４)


(３７)

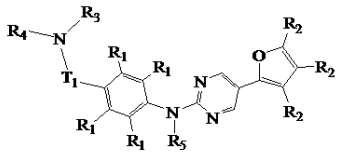
【化２５】



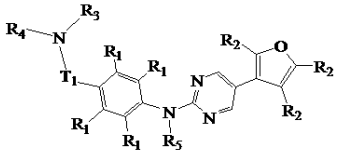
(３８)



(３９)

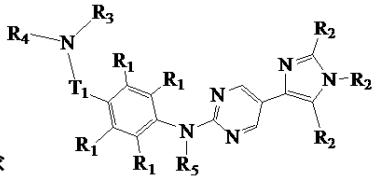


(４０)



(４１)

および

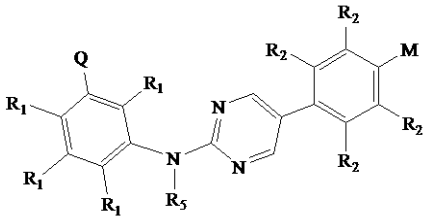
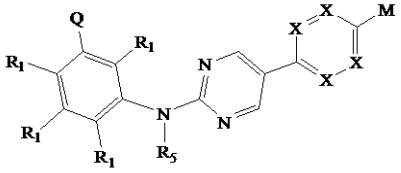
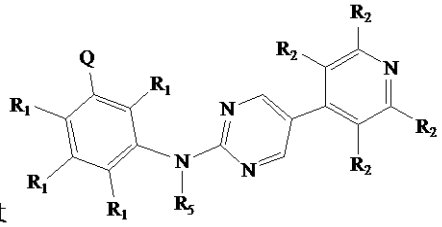


(５４)

〔式中：
各Ｒ$_2$は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであるか；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
Ｒ$_3$およびＲ$_4$の各々は、独立して、－Ｚ、－Ｌ$_3$－Ｚ、－Ｌ$_3$－Ｈ、－Ｌ$_3$－アルキル、－Ｌ$_3$－シクロアルキル、－Ｌ$_3$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_3$－ハロアルキル、－Ｌ$_3$－アリール、－Ｌ$_3$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_3$－ヘテロアリールから選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌ$_3$は、結合、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”－、－(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ’”$_2$Ｓ(Ｏ)－、－ＣＲ’”$_2$Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＣＲ’”$_2$Ｓ(Ｏ)ＮＲ’”－、－ＣＲ’”$_2$Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”－、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$ＮＲ’”－、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$Ｏ－、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｙ^{2}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および所望により置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキレンから選択され；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｙ^3、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロゲンまたはＯＨ置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲンまたはＯＨ置換Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_6$、または－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$から選択され；

Y^2は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；
ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
Y^3は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環であり；
ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
Ｚは、－Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ’”、－ＮＲ’”$_2$、または－Ｃ≡ＣＲ”’から選択され；
各Ｒ’”は、独立して、Ｈ、アルキル、または置換アルキルであるか；
または２個のＲ’”は、一緒になって３－６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよいか；
またはR_3およびR_4は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンまたはＯＨ置換C_{1-6}アルキル、ハロゲンまたはＯＨ置換C_{1-6}アルコキシ、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$$Y^4$、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$$OR_6$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”$R_6$、－Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－$OR_6$、－ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)$R_6$、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$$NR_7R_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ’”$_2$、－Ｃ(Ｏ)$R_6$、－ＯＣ(Ｏ)$R_6$、－$NR_7R_8$、－(ＣＲ’”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)$NR_7R_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$$R_A$、または－Ｃ(Ｏ)$R_A$から選択され；
Y^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；
R_Aは、－NH_2、－ＮＥｔ$_2$、および－ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_{1-6}$ＯＨから選択され；
R_6は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；
R_7およびR_8の各々は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、またはハロ－C_{1-6}アルコキシであるか；
またはR_7およびR_8は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、３から６員ヘテロ環式環を形成してよく；
T_1は、－L_4－、－アルキレン－L_4－、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＣＲ”$_2$－、－ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ’”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールである。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１４】
式(４６)の構造を有する化合物が、式(４７)、式(４８)、または式(４９)：

【化２６】

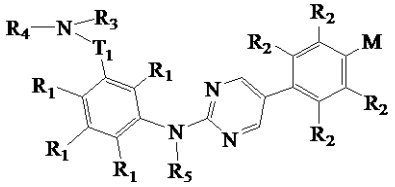
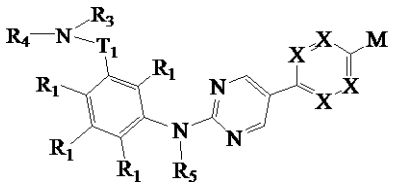

(４７)、

(４８)、

または (４９)

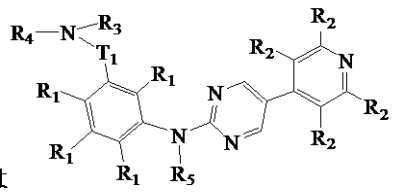
〔式中；
Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、NO_2、ＣＮ、ＮＲ”$_2$、ならびに－L_7－アルキル、－L_7－シクロアルキル、－L_7－ヘテロアルキル、－L_7－ハロアルキル、－L_7－アリール、－L_7－ヘテロシクロアルキル、および－L_7－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_7は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－$S(O)_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”$(CR''_2)_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Y^1Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｗ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＷＯ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”Y^1Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、C_{1-6}アルキレンであり；Y^1は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキルおよびハロ－C_{1-6}アルコキシから選択され；ただし、式(４７)においてＭは、Ｈではなく；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
各Ｘは、独立して、ＮまたはＣＲ$_2$から選択される。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のＸ基がＮであり；
各R_2は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－L_2－アルキル、－L_2－シクロアルキル、－L_2－ヘテロアルキル、－L_2－ハロアルキル、－L_2－アリール、－L_2－ヘテロシクロアルキル、および－L_2－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_2は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－$S(O)_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”$(CR''_2)_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキルおよびハロ－C_{1-6}アルコキシから選択されるか；
または任意の隣接しているR_2基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩または薬学的に許容されるＮ－オキシドから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

式(４６)の構造を有する化合物が、式(５０)、式(５１)、または式(５２)：

【化２７】


(５０)、

(５１)、


または (５２)

〔式中：
Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＮＲ”$_2$、ならびに－Ｌ$_7$－アルキル、－Ｌ$_7$－シクロアルキル、－Ｌ$_7$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_7$－ハロアルキル、－Ｌ$_7$－アリール、－Ｌ$_7$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_7$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_7$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｗ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＷＯ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり；Ｙ^{1}は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；ただし、式(５０)においてＭは、Ｈではなく；
各Ｒ$_1$は、－Ｌ$_1$－Ｈまたは－Ｌ$_1$－アルキルから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
Ｒ$_5$は、水素およびＣ$_{1-6}$アルキルから成る群から選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
各Ｘは、独立して、ＮまたはＣＲ$_2$から選択される。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のＸ基がＮであり；
各Ｒ$_2$は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、およびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択されるか；または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；

R_3およびR_4の各々は、独立して、－Z、－L_3－Z、－L_3－H、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_3は、結合、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NR’’－、－$(CR''_2)_{1-6}$－、－CR’’$_2$S(O)－、－CR’’$_2$S(O)$_2$－、－CR’’$_2$S(O)NR’’－、－CR’’$_2$C(O)NR’’－、－$(CR''_2)_{1-6}$NR’’－、－$(CR''_2)_{1-6}$O－、－$(CR''_2)_{1-6}$C(O)O－、－Y^2C(O)O－、および所望により置換されていてよいC_{1-6}アルキレンから選択され；

ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－OH、＝O、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルキル、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルコキシ、－$(CR''_2)_{1-6}$C(O)OR_6、－C(O)NR’’$_2$、－C(O)R_6、または－C(O)OR_6であり；

Y^2は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；

ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－OH、＝O、および－CNから選択され；

Y^3は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環であり；

ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－OH、＝O、および－CNから選択され；

Zは、－H、－OH、－CN、－COOR’’、－NR’’$_2$、または－C≡CR’’であり；

各R’’は、独立して、H、アルキル、または置換アルキルであるか；

または２個のR’’は、一緒になって３から６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよく；

またはR_3およびR_4は、それらが結合しているN原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；

ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－OH、＝O、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルキル、ハロゲンまたはOH置換C_{1-6}アルコキシ、－$(CR''_2)_{1-6}Y^4$、－$(CR''_2)_{1-6}OR_6$、－C(O)NR’’R_6、－C(O)OR_6、－OR_6、－NR’’C(O)OR_6、－NR’’C(O)R_6、－$(CR''_2)_{1-6}$C(O)OR_6、－$(CR''_2)_{1-6}$NR’’C(O)OR_6、－$(CR''_2)_{1-6}NR_7R_8$、－S(O)$_2$NR’’$_2$、－C(O)R_6、－OC(O)R_6、－NR_7R_8、－$(CR''_2)_{1-6}$C(O)NR_7R_8、－S(O)$_2R_A$、または－C(O)R_Aから選択され；

Y^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；

R_Aは、－NH$_2$、－NEt$_2$、および－$NH(CH_2)_{1-6}$OHから選択され；

R_6は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_7およびR_8の各々は、独立して、H、OH、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、またはハロ－C_{1-6}アルコキシであり；

またはR_7およびR_8は、それらが結合しているN原子と一緒になって、３から６員ヘテロ環式環を形成してよく；

T_1は、－L_4－、－アルキレン－L_4－、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4は、結合、－O－、－

ＮＨ－、－Ｓ－、－ＣＲ”$_2$－、－ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ’”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”ＮＲ’”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ’”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。〕
の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩または薬学的に許容されるＮ－オキシドから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】
各Ｒ$_1$がＨである、請求項１または８－１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項１７】
Ｒ$_5$がＨである、請求項１または８－１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項１８】
各Ｒ$_2$がＨである、請求項８－１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項１９】
Ｌ$_7$が結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＨ$_2$ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される、請求項８、１１、１４または１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項２０】
Ｌ$_2$が結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される、請求項８－１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項２１】
Ｒ$_3$およびＲ$_4$の各々が、－Ｌ$_3$－アルキル、－Ｌ$_3$－シクロアルキル、－Ｌ$_3$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_3$－ハロアルキル、－Ｌ$_3$－アリール、－Ｌ$_3$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_3$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌ$_3$が結合、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－ＣＲ’”$_2$Ｓ(Ｏ)－、－ＣＲ’”$_2$Ｓ(Ｏ)$_2$－、および－ＣＲ’”$_2$Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基がハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択されるか；
またはＲ$_3$およびＲ$_4$が、一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基がハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリールから選択される、請求項１１、１２、１３または１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項２２】
Ｔ$_1$が、－Ｌ$_4$－アルキレン－、－Ｌ$_4$－シクロアルキレン－、－Ｌ$_4$－ヘテロアルキレン－、－Ｌ$_4$－ハロアルキレン－、－Ｌ$_4$－アリーレン－、－Ｌ$_4$－ヘテロアリーレン－、および－Ｌ$_4$－ヘテロシクロアルキレン－から選択される所望により置換されていてよい部分であり；
ここで、Ｌ$_4$が結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＣＲ”$_2$－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される、請求項１１、１２、１３または１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項２３】
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸、
２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、
２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、
２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、
２,２’－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)ジエタノール)ジエタノール、
２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル、
Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、
１－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチル)ピペリジン－４－カルボン酸、
Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、
２－(４－(２－(４－(２－モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、
２－(４－(２－(４－(２－(４－カルバモイルピペリジン－１－イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、
４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)フェニルアセテート、
２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸エチル、
４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、
５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(メチル(ピリジン－２－イル)アミノ)エトキシ)フェニル)ピリミジン－２－アミン、
４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)安息香酸メチル、
Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(３－フルオロ－４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、
２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸、
２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸メチル、
Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボキサミド、
３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プ

ロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチル、
５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(ピペラジン－１－イルメチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、
１－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)エタノン、
(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)(テトラヒドロフラン－２－イル)メタノン、
１－(３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピル)ピロリジン－２－オン、
(Ｓ)－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－２－イル)メタノール、
(Ｒ)－Ｎ－(４－((２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル)メチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－オール、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル、
４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸、
３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボン酸、
２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸エチル、
２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－カルボン酸、
３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルモルホリン－４－カルボキシレート、
３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、
３－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、
４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、
４－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、
Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、
２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン、
Ｎ１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１,４－ジカルボキサミド、
３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、
４－ヒドロキシ－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１－カルボキサミド、
Ｎ－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メ

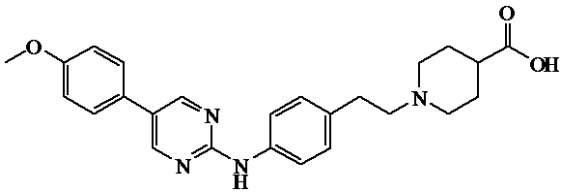
チルピペラジン－１－カルボキサミド、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボキサミド、
フラン－２－イル(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)メタノン、
５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(ピペラジン－１－イル)エチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－Ｎ,４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボキサミド、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、
４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、
２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸、
２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸メチル、
(３－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、
(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－４－カルボキサミド、
３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、
(Ｓ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピロリジン－２－カルボン酸、
４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸、
４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(３－(２－オキソピロリジン－１－イル)プロピル)ベンズアミド、
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－(３－カルバモイルフェニル)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンズアミド、
１,４’－ビピペリジン－１’－イル(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、
(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、
４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(２－(ピリジン－２－イル)エチル)ベンズアミド、
４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ベンズアミド、
(４－(フラン－２－カルボニル)ピペラジン－１－イル)(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、
３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリ

メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ベンズアミド、
(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－イル)メタノン、
１－(４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン－１－イル)エタノン、
(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、
１,４’－ビピペリジン－１’－イル(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、
１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボキサミド、
４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、
(Ｒ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、
(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン、
４－アセチル－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペラジン－１－カルボキサミド、および
(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン
から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２４】

構造：

【化２８】



を有する、請求項１に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

相互参照

本出願は、２００５年９月２７日に出願の米国仮出願番号６０／７２１,０１５の利益を主張する。

【０００２】

発明の分野

化合物、そのような化合物の製造方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬剤、およびｃ－ｋｉｔ受容体活性と関連する疾患または状態の処置または予防におけるそのような化合物の使用方法を記載する。

【背景技術】

【０００３】

発明の背景

ｃ－ｋｉｔ遺伝子は受容体チロシンキナーゼをコードし、ｃ－ｋｉｔ受容体のリガンドは幹細胞因子(ＳＣＦ)と呼ばれ、それは肥満細胞の重要な増殖因子である。ｃ－ｋｉｔ受容体タンパク質チロシンキナーゼの活性は正常細胞では制御されており、そしてｃ－ｋｉ

ｔ遺伝子産物の正常な機能活性は正常な造血、メラニン形成、配偶子形成(genetogensis)および成長の維持、ならびに肥満細胞の分化に必須である。ＳＣＦ結合の非存在下でのｃ－ｋｉｔキナーゼ活性の構成的活性化をもたらす変異は、悪性ヒト癌を含む種々の疾患に関与する。

【発明の開示】

【０００４】

発明の要約

一つの局面は、ジアリールアミン構造を有する化合物である。他の局面は、このようなジアリールアミン構造を有する化合物のｃ－ｋｉｔ受容体調節のための使用である。

【０００５】

他の局面は、このようなジアリールアミン構造を有する化合物の、疾患または状態の処置における、または疾患または状態の処置用薬剤の製造のための使用であって、ここで、ｃ－ｋｉｔ受容体活性の調節が該疾患または状態の病状および／または症状を予防、阻止または軽減できる。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミン化合物は、少なくとも１個のヘテロ環基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなヘテロ環基は少なくとも１個の窒素を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなヘテロ環基は、ピリミジンである。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに多環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の三環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の二環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の単環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、本多環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本三環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本二環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本単環式アリール基はヘテロ環である。

【０００６】

他の局面は、このようなジアリールアミン構造を有する化合物を含む医薬組成物である。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミン化合物は、少なくとも１個のヘテロ環基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなヘテロ環基は、少なくとも１個の窒素を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなヘテロ環基は、ピリミジンである。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに多環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の三環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の二環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の単環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、本多環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本三環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本二環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本単環式アリール基は、ヘテロ環である。

【０００７】

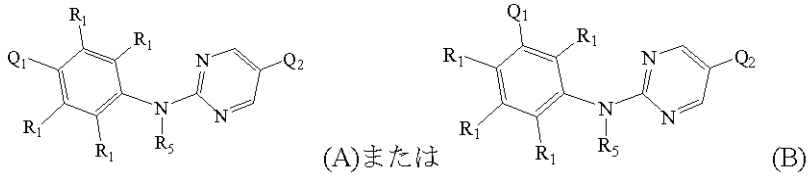
他の局面は、このようなジアリールアミン構造を有する化合物である。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミン化合物は、少なくとも１個のヘテロ環基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなヘテロ環基は、少なくとも１個の窒素を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなヘテロ環基は、ピリミジンである。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに多環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の三環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の二環式アリール基を含む。さらな

るまたは別の態様において、このようなジアリールアミンは、さらに少なくとも１個の単環式アリール基を含む。さらなるまたは別の態様において、本多環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本三環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本二環式アリール基は、少なくとも１個のヘテロ環を含む。さらなるまたは別の態様において、本単環式アリール基は、ヘテロ環である。

【０００８】

他の局面は、式(Ａ)または式(Ｂ)：

【化１】



〔式中：

Q_1は、Ｈ、ハロゲン、非芳香族性３級アミンを含む基、非芳香族性２級アミンを含む基、または：－Ｌ－アルキル、－Ｌ－シクロアルキル、－Ｌ－ヘテロアルキル、－Ｌ－ハロアルキル、－Ｌ－アリール、－Ｌ－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ－ヘテロアリールから成る群から選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”ＹＣ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そしてＹは、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

各R_1は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ならびに－L_1－アルキル、－L_1－シクロアルキル、－L_1－ヘテロアルキル、－L_1－ハロアルキル、－L_1－アリール、－L_1－ヘテロシクロアルキル、および－L_1－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_1は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ'は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

【０００９】

Q_2は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－L_6－アルキル、－L_6－シクロアルキル、－L_6－ヘテロアルキル、－L_6－ハロアルキル、－L_6－芳香族性炭素環、－L_6－ヘテロシクロアルキル、および－L_6－芳香族性ヘテロ環から選択される所望により置換されていてよい部分を含む基から成る群から選択され；ここで、L_6は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ”は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、$Ｃ_{1-6}$アルキル、置換$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；

いずれかの２個のR_1基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；

R_5は、Ｈ、ならびに－L_5－Ｈ、－L_5－アルキル、－L_5－シクロアルキル、－L_5

－ヘテロアルキル、－L_5－ハロアルキル、－L_5－アリール、－L_5－ヘテロシクロアルキル、および－L_5－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され、ここで、L_5は、結合、－R'O－、－R'N(H)－、－R'S－、－R'C(O)－、－R'C(S)－、－R'C(O)O－、および－R'C(O)NH－から選択され；
各R'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン(alkarylene)、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして
いずれかのR_1およびR_5は、一緒になって、所望により置換されていてよい5から8員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物である。

【００１０】

さらなるまたは別の態様において、Q_1が、H、ハロゲン、ならびに－L－アルキル、－L－シクロアルキル、－L－ヘテロアルキル、－L－ハロアルキル、－L－アリール、－L－ヘテロシクロアルキル、および－L－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Lが、結合、－O－、－S－、および、－C(O)O－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【００１１】

さらなるまたは別の態様において、Q_1が、－L－アルキル、－L－ヘテロアルキル、および－L－ヘテロシクロアルキルから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Lが、結合、－O－、－S－、および、－C(O)O－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【００１２】

さらなるまたは別の態様において、Q_1が、－L－Rであり、ここで、Rが３級アミンを含む基であり、そしてLが所望により置換されていてよく、かつ結合、－O－、－S－、および、－C(O)O－から選択され；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【００１３】

さらなるまたは別の態様において、Q_2が、－L_6－シクロアルキル、－L_6－芳香族性炭素環、－L_6－ヘテロシクロアルキル、および－L_6－芳香族性ヘテロ環から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_6が、結合、－O－、－NH－、－S－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－$S(O)_2$－、－C(O)NH$(CR''_2)_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR''NR''C(O)O－、および－S(O)NH－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【００１４】

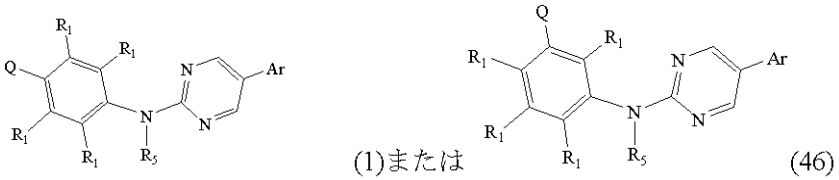
さらなるまたは別の態様において、Q_2が、所望により置換されていてよいシクロアルキル、所望により置換されていてよい芳香族性炭素環、所望により置換されていてよいヘ

テロシクロアルキル、および所望により置換されていてよい芳香族性ヘテロ環から成る群から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【００１５】

他の局面は、式(１)または式(４６)：

【化２】



〔式中：

Ａｒは、所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性炭素環から選択される部分を含む基であり；

Ｑは、非芳香族性３級アミンまたは非芳香族性２級アミンを含む基である。ただし、Ｑは、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$または－ＳＯ$_2$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$ではなく；ここで、Ｒ$_a$およびＲ$_b$の各々は、独立してＨまたは所望によりモノ－またはジ－アルキル(Ｃ$_{1-6}$)アミノで置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキルであり；

各Ｒ$_1$は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；

各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであるか；

または任意の隣接しているＲ$_1$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；

Ｒ$_5$は、Ｈ、ならびに－Ｌ$_5$－Ｈ、－Ｌ$_5$－アルキル、－Ｌ$_5$－シクロアルキル、－Ｌ$_5$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_5$－ハロアルキル、－Ｌ$_5$－アリール、－Ｌ$_5$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_5$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_5$は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；

各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして

いずれかのＲ$_1$およびＲ$_5$は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕

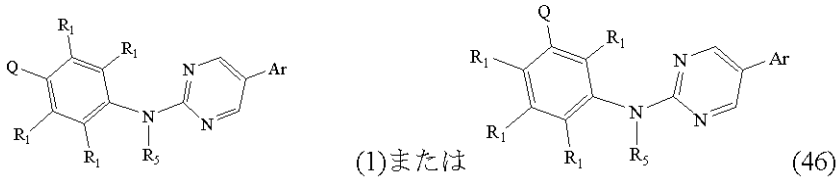
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許

容される溶媒和物である。

【００１６】

さらなるまたは別の態様は、式(１)または式(４６)：

【化３】



(1)または (46)

〔式中：

Ａｒは、所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよいフェニルから成る群から選択される部分を含む基であり；

Ｑは、非芳香族性３級アミンまたは非芳香族性２級アミンを含む基である。ただし、Ｑは、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$または－ＳＯ$_2$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$ではなく；ここで、Ｒ$_a$およびＲ$_b$の各々は、独立して、Ｈまたは所望によりモノ－またはジ－アルキル(Ｃ$_{1-6}$)アミノで置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキルであり；

各Ｒ$_1$は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；

各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであるか；

または任意の隣接しているＲ$_1$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；

Ｒ$_5$は、水素およびＣ$_{1-6}$アルキルから成る群から選択される。〕

の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物である。

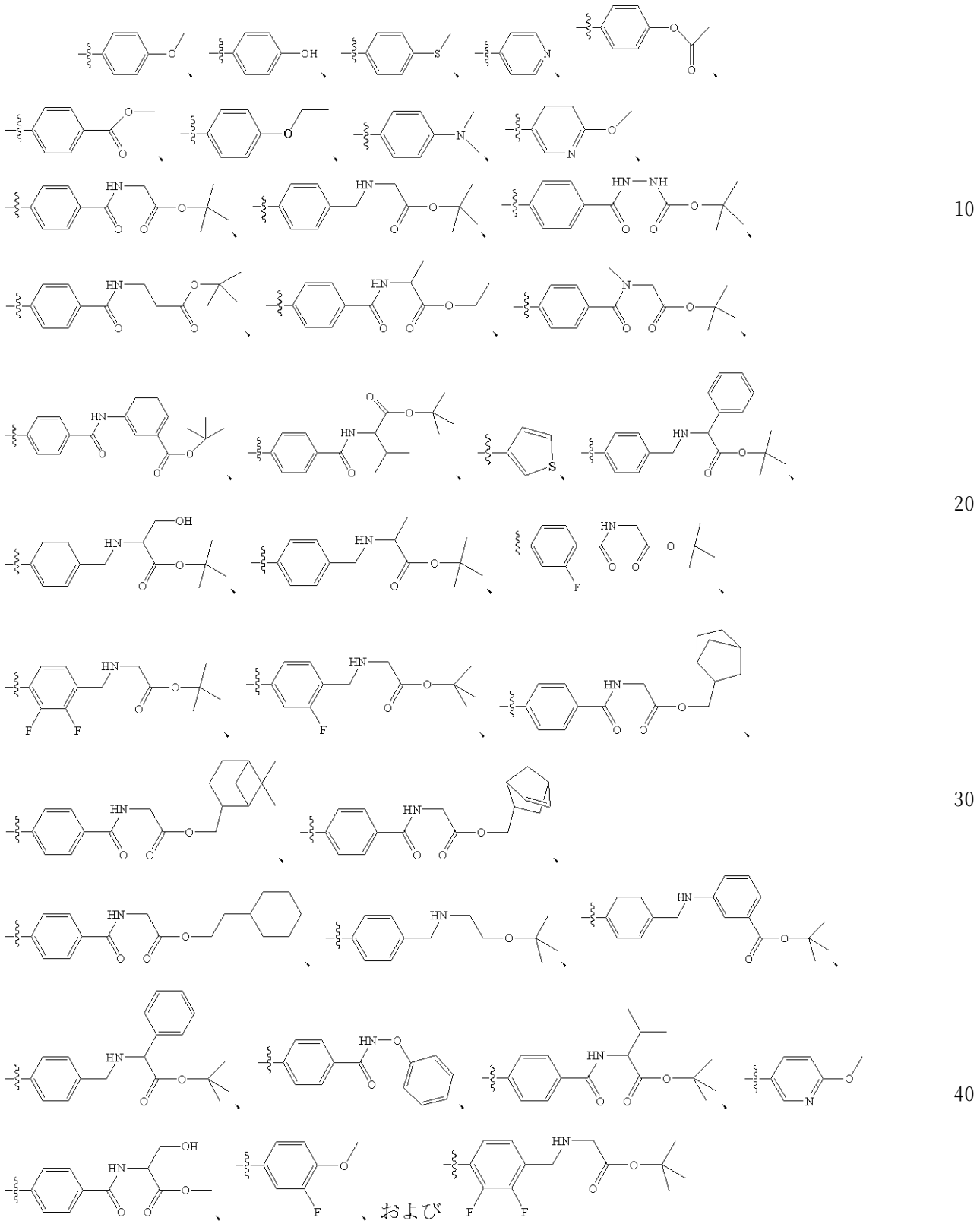
【００１７】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環である。さらなるまたは別の態様において、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールから選択される。

【００１８】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化４】

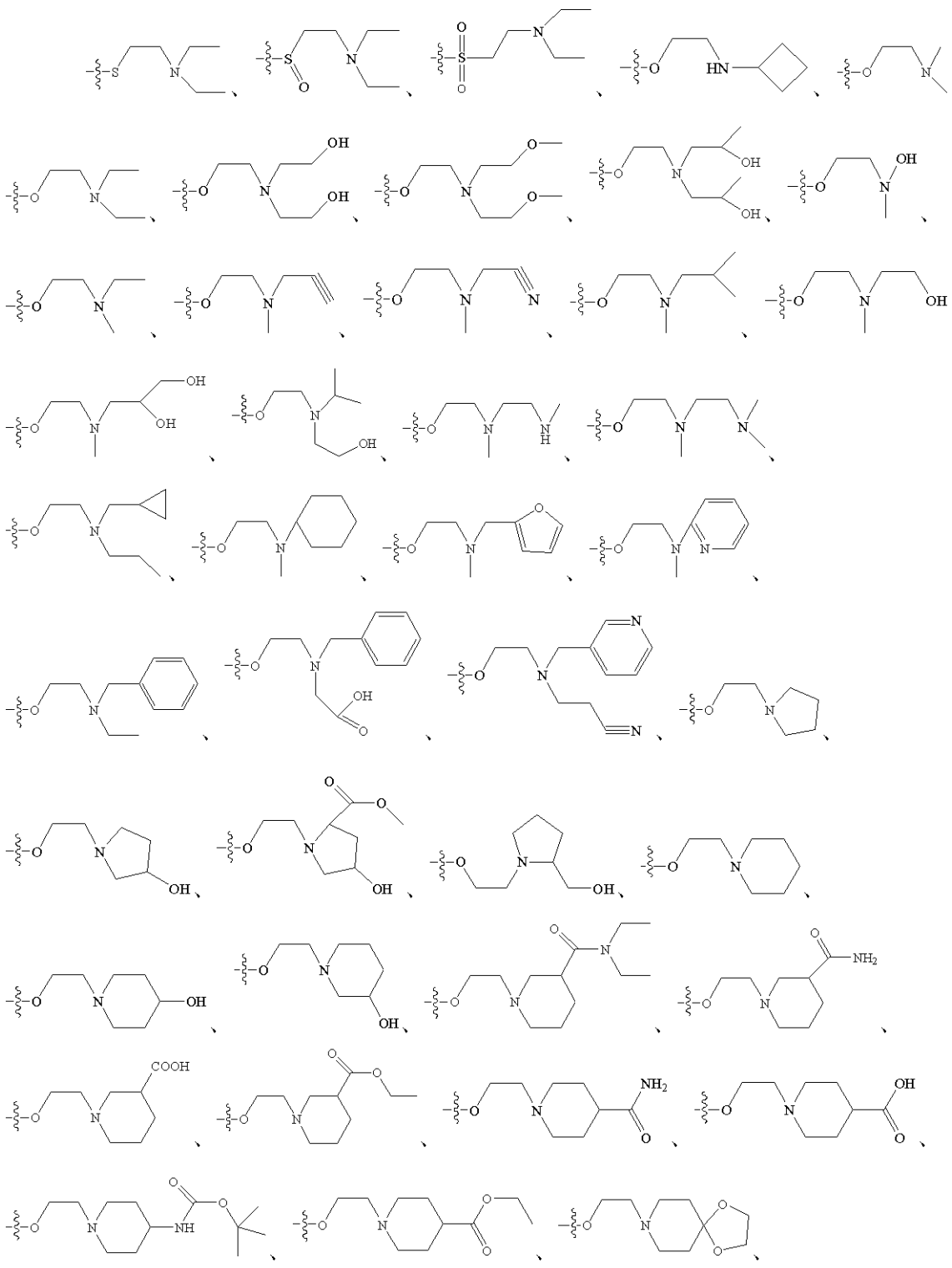


から成る群から選択される。

【００１９】

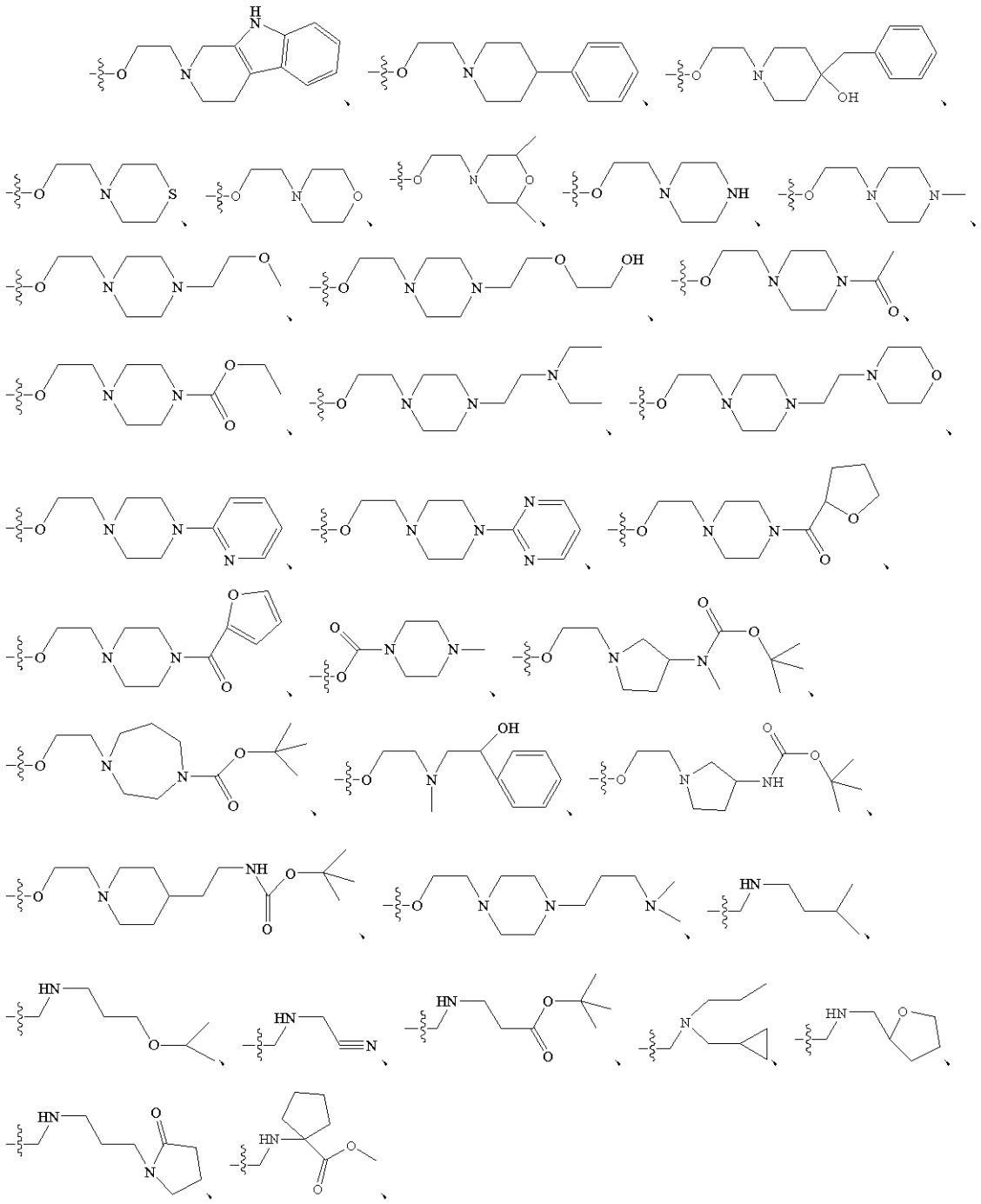
さらなるまたは別の態様において、式(１)または式(４６)の構造を有する化合物のＱが

【化５】



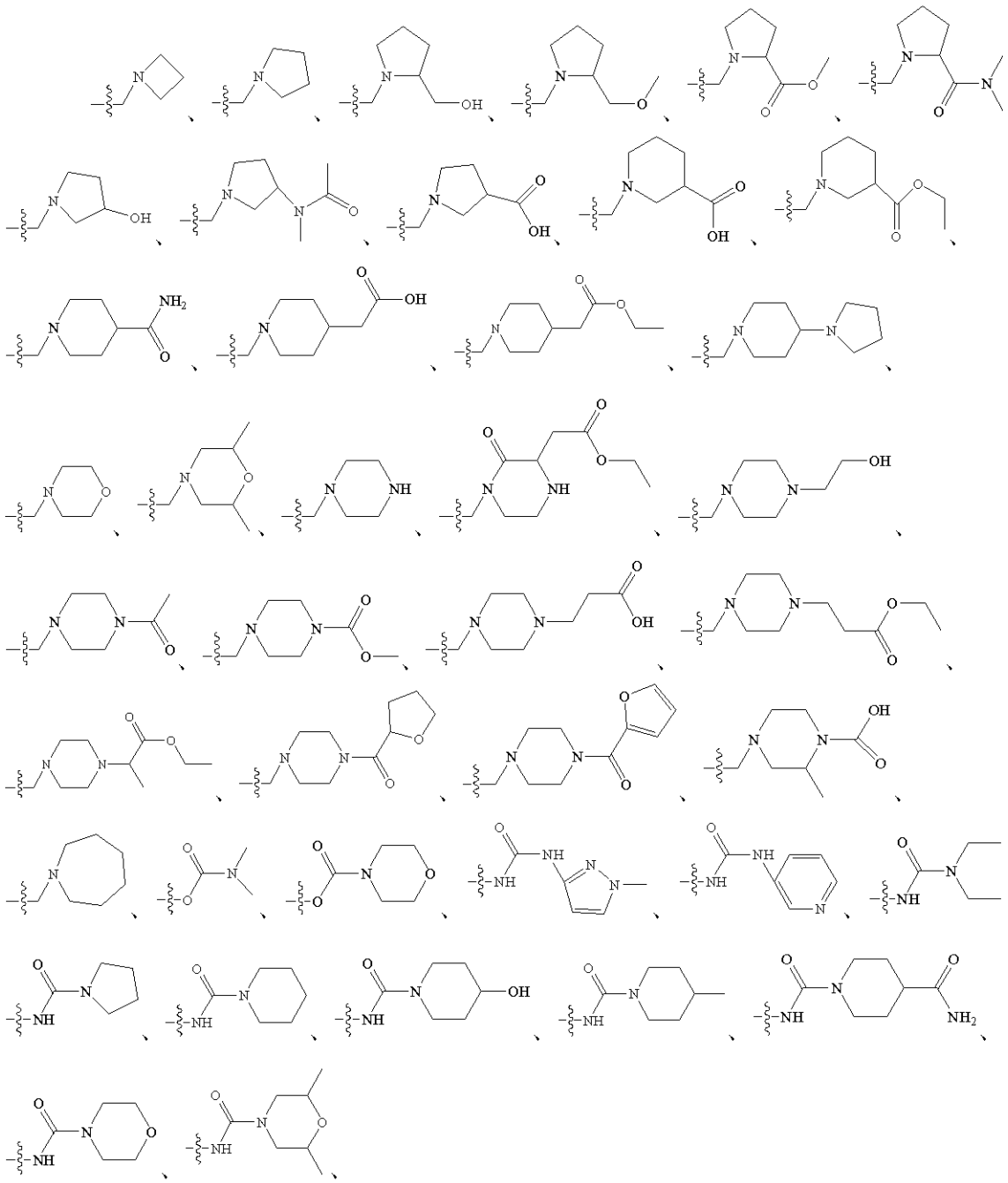
【００２０】

【化６】



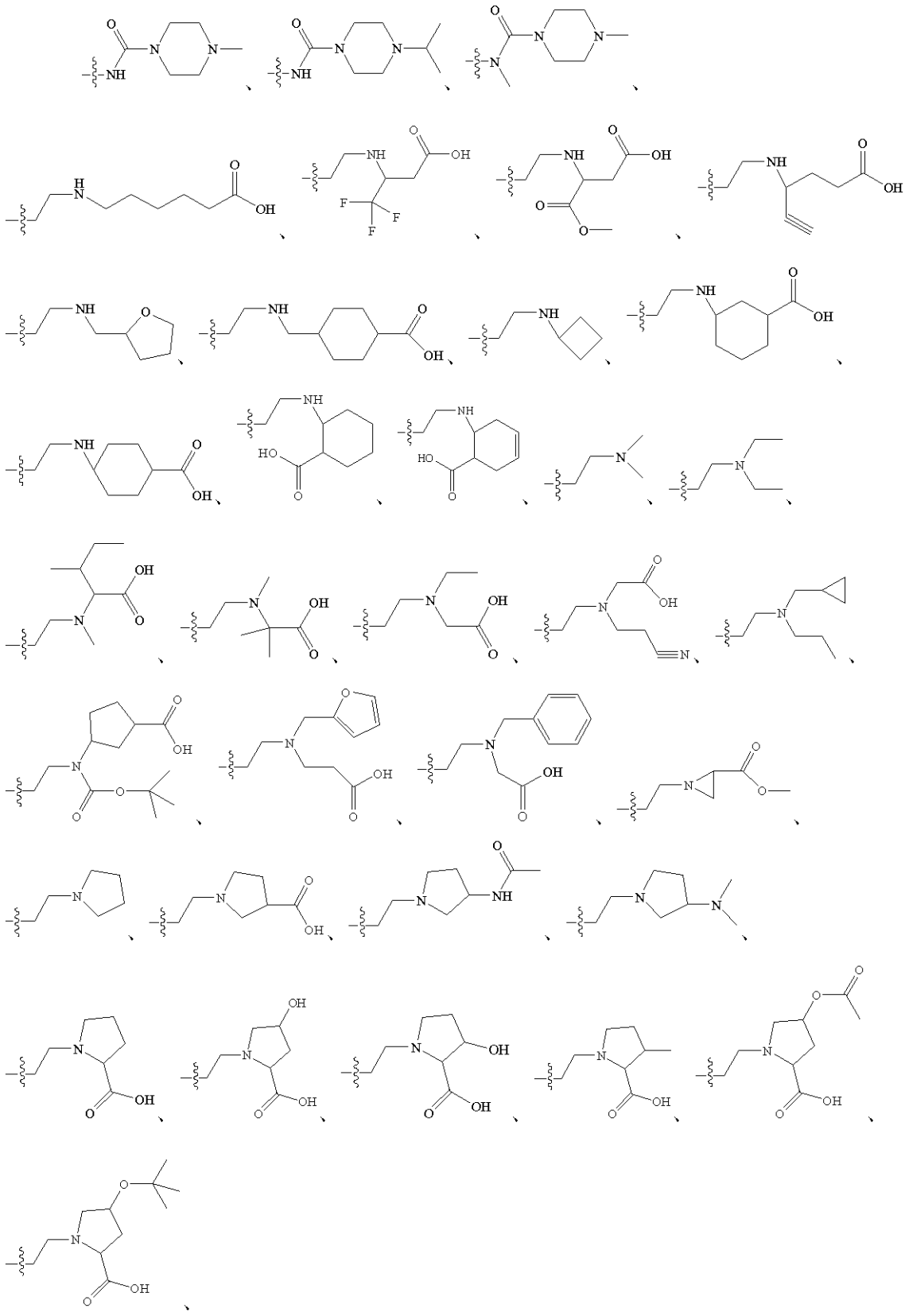
【００２１】

【化７】



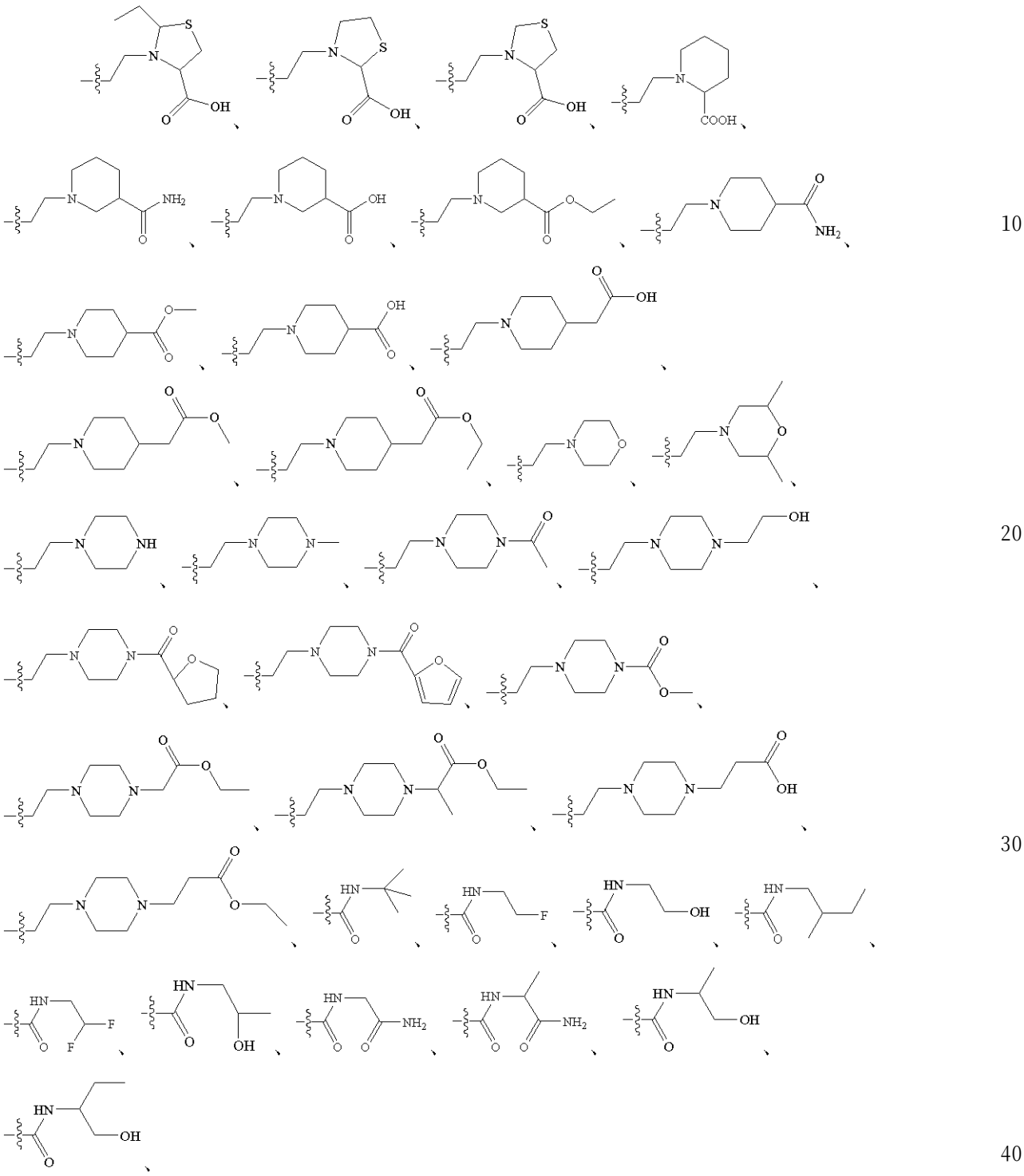
【００２２】

【化８】



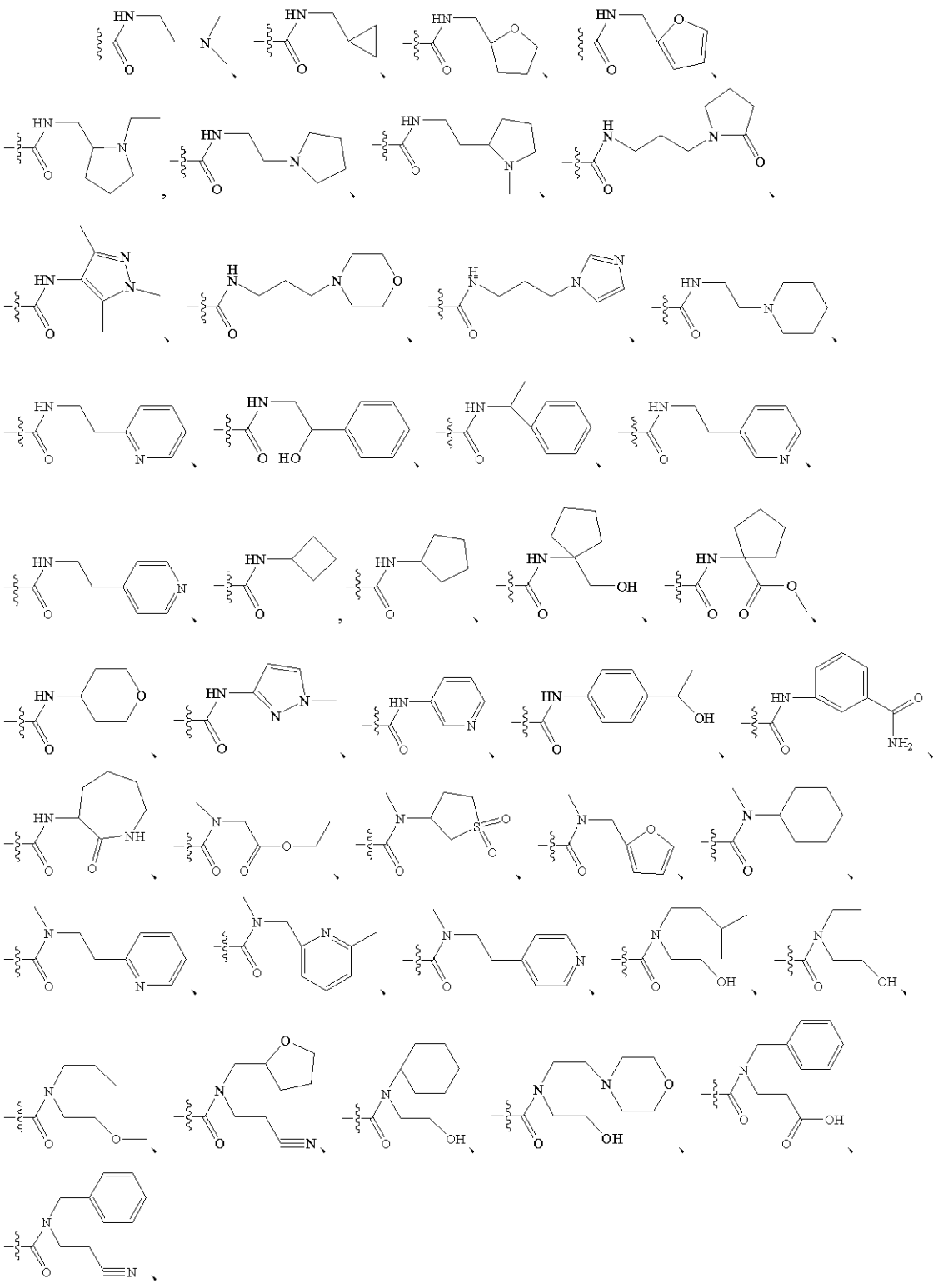
【００２３】

【化９】



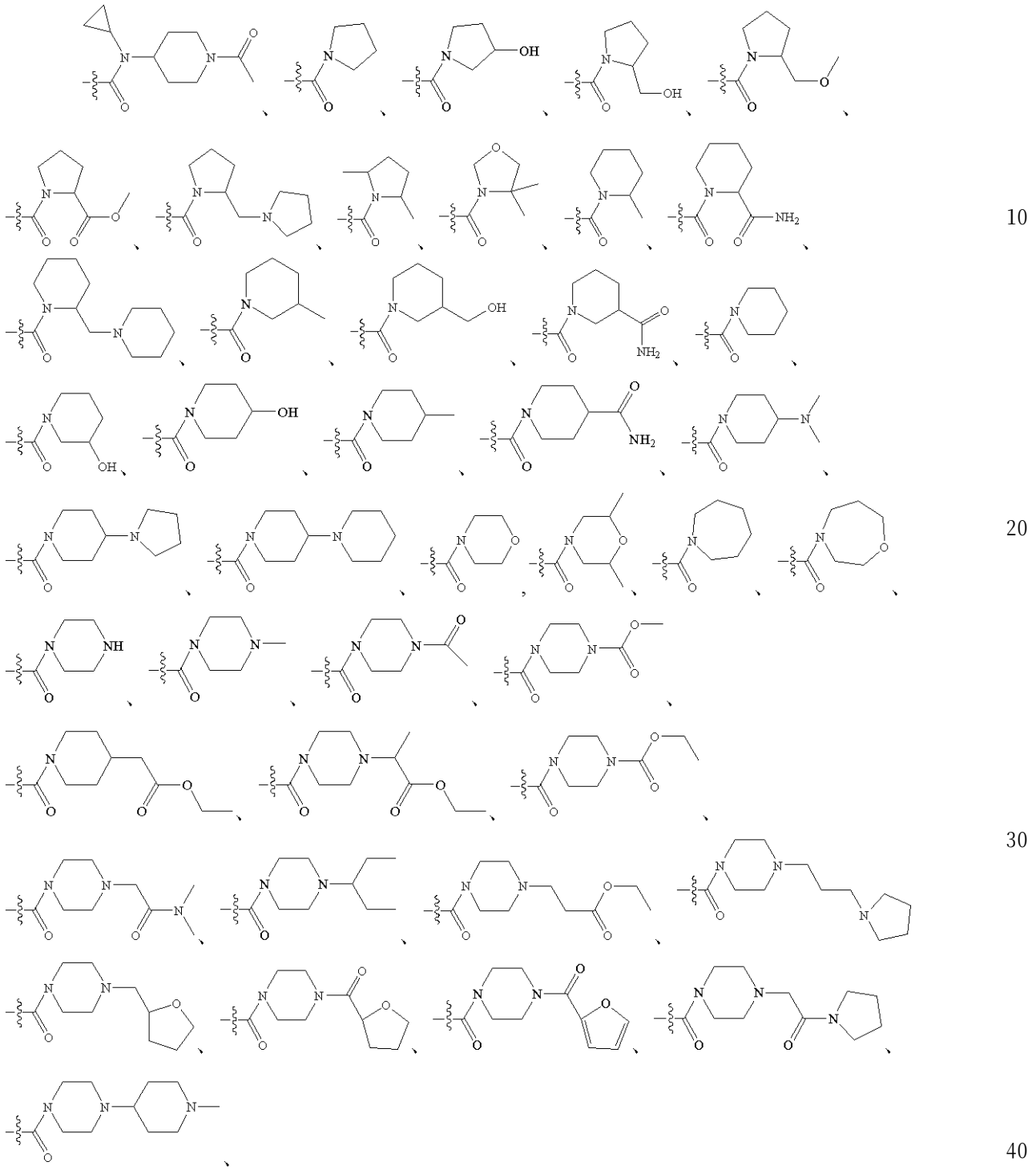
【００２４】

【化１０】

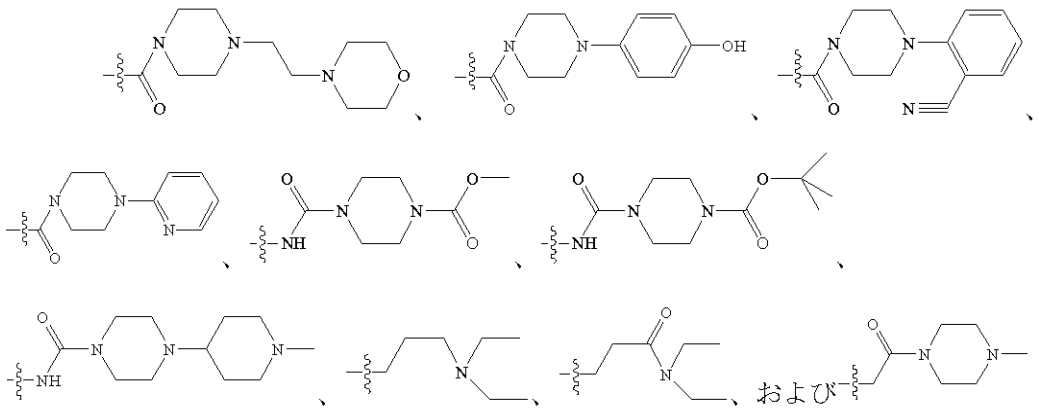


【００２５】

【化１１】



【化１２】

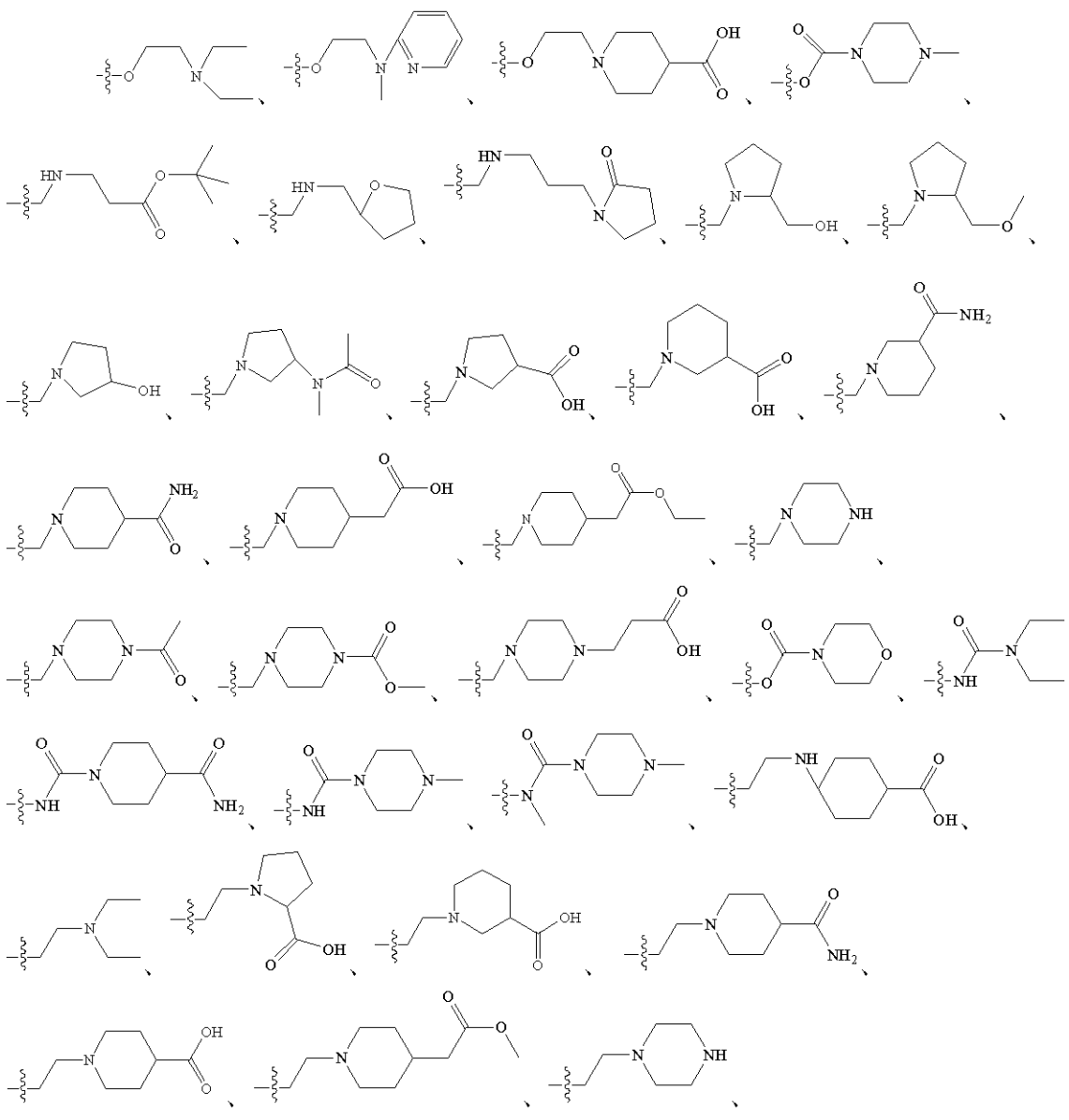


から成る群から選択される。

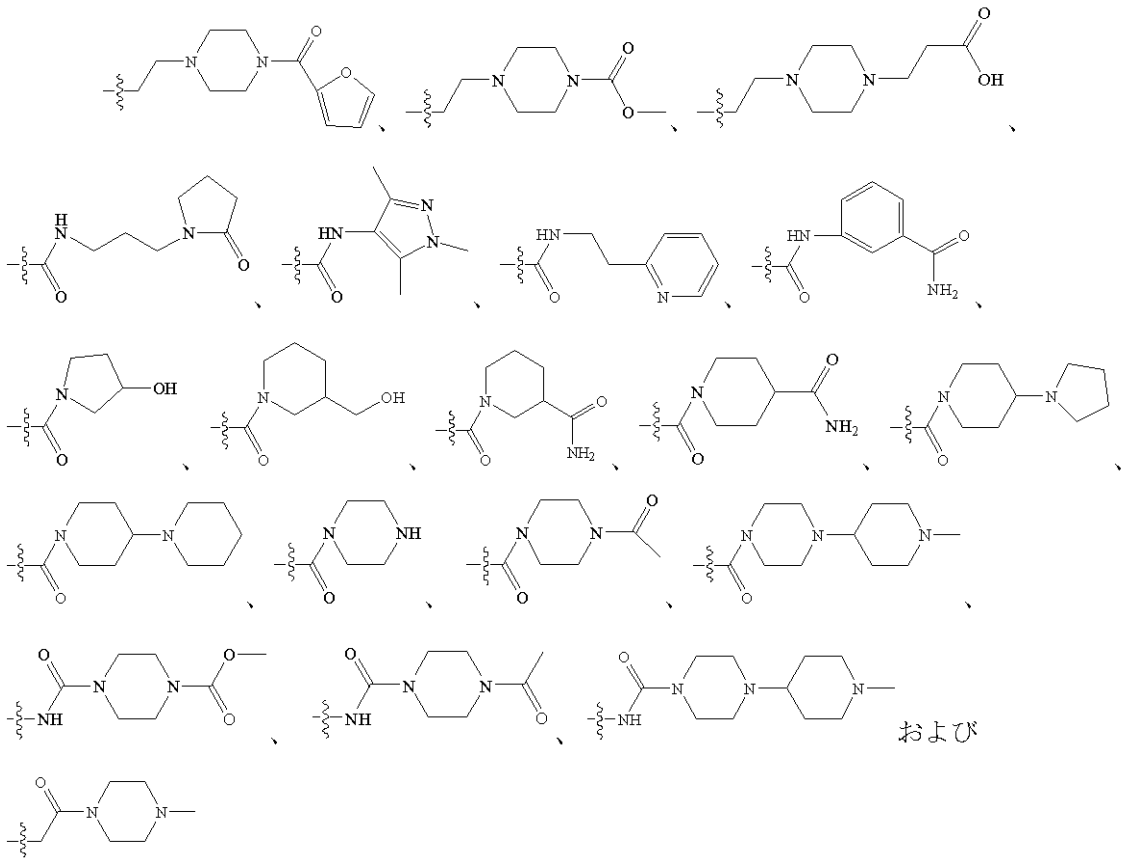
【００２６】

さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

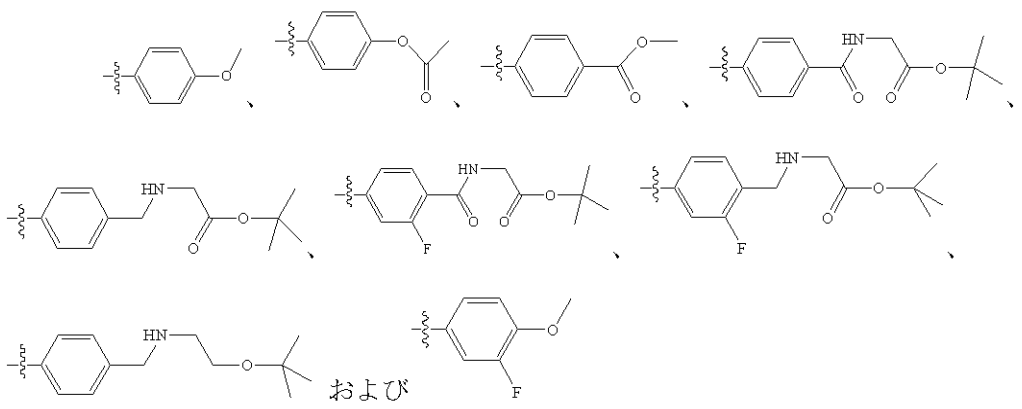
【化１３】



【００２７】
【化１４】



から成る群から選択される。
【００２８】
さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、
【化１５】



から成る群から選択される。
【００２９】
さらなるまたは別の態様において、化合物が、下記から成る群から選択される：２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニ

ルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２,２'－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチラザンジイル)ジエタノール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチル)ピペリジン－４－カルボン酸、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(４－(２－(４－(２－モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(４－カルバモイルピペリジン－１－イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)フェニルアセテート、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸エチル、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(メチル(ピリジン－２－イル)アミノ)エトキシ)フェニル)ピリミジン－２－アミン、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)安息香酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(３－フルオロ－４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸メチル、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボキサミド、

【００３０】

３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチル、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(ピペラジン－１－イルメチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)(テトラヒドロフラン－２－イル)メタノン、１－(３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピル)ピロリジン－２－オン、(Ｓ)－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－２－イル)メタノール、(Ｒ)－Ｎ－(４－((２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル)メチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－オール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル

)ピペリジン－４－イル)酢酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－カルボン酸、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルモルホリン－４－カルボキシレート、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、３－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、４－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン、

【００３１】

Ｎ１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１,４－ジカルボキサミド、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－ヒドロキシ－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１－カルボキサミド、Ｎ－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボキサミド、フラン－２－イル(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)メタノン、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(ピペラジン－１－イル)エチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－Ｎ,４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸メチル、(３－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－４－カルボキサミド、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、(Ｓ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピロリジン－２－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(３－(２－オキソピロリジン－１－イル)プロピル)ベンズアミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、

【００３２】

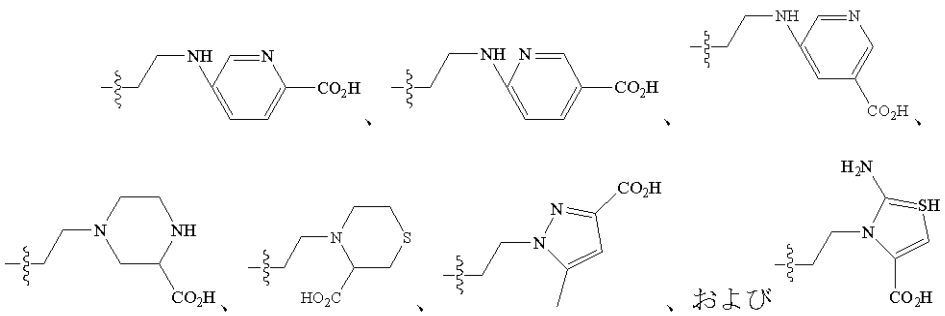
Ｎ－(３－カルバモイルフェニル)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンズアミド、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン

－１－イル)メタノン、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(２－(ピリジン－２－イル)エチル)ベンズアミド、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(４－(フラン－２－カルボニル)ピペラジン－１－イル)(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－イル)メタノン、１－(４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボキサミド、４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、(Ｒ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン、４－アセチル－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペラジン－１－カルボキサミド、および(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン。

【００３３】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１６】

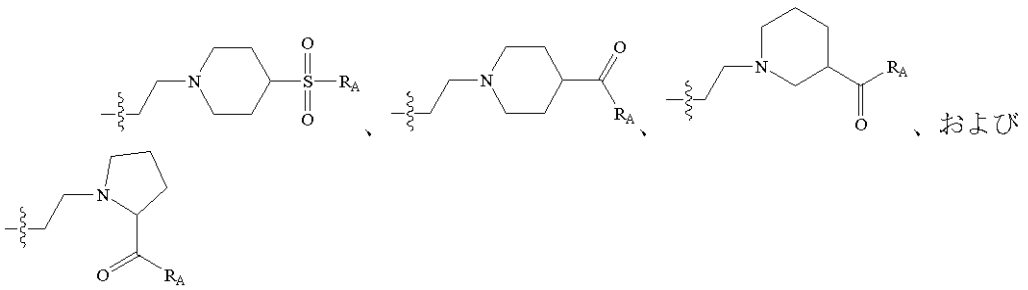


から成る群から選択される。

【００３４】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１７】



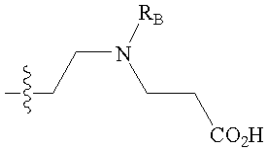
から成る群から選択され、ここで、R_Aが－NH_2、－NEt_2、および－NH(CH_2)

$_n$ＯＨから選択され；そしてｎが１から６である。

【００３５】

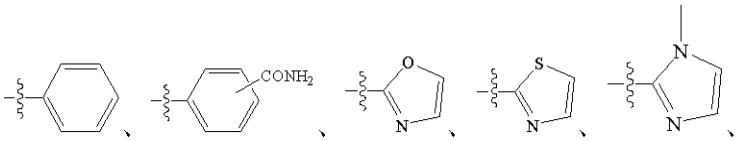
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１８】



であり、ここで、R_Bが、

【化１９】

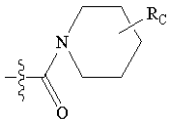


－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、および－$CH_2CH_2CH_2OH$から成る群から選択される。

【００３６】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化２０】

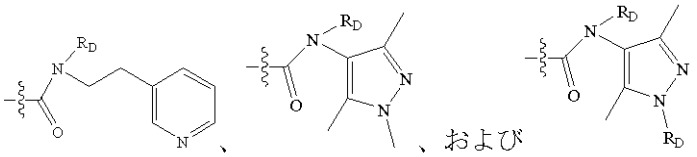


であり、ここで、R_Cがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Cが－C(O)ＮＨＥｔ、－C(O)ＮＥｔ$_2$、ｃ－ブチル、ｃ－ペンチル、－C(O)ＮＨ－チアゾール、オキサゾール、チアゾール、－S(O)$_2$ＮＨ$_2$、－S(O)$_2$ＮＨＥｔ、および－S(O)$_2$ＮＥｔ$_2$から成る群から選択される。

【００３７】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化２１】

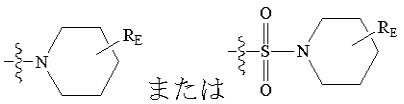


から成る群から選択され、ここで、各R_Dが、独立して、－(ＣＨ$_2$)$_k$ＯＨまたは－(ＣＨ$_2$)$_k$ＣＯ$_2$Ｈから選択され；そして、ｋが１から６である。

【００３８】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが

【化２２】

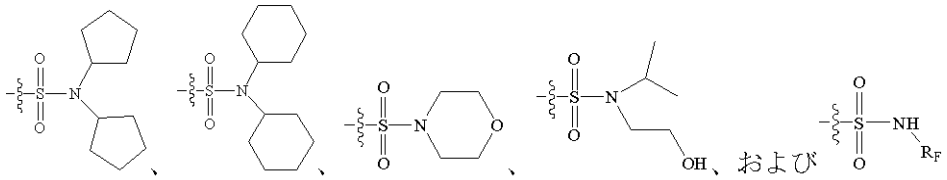


であり、ここで、R_Eがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Eが、－C(O)ＮＨ$_2$、－C(O)ＮＨＥｔ、および－C(O)ＮＥｔ$_2$から成る群から選択される。

【００３９】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化２３】

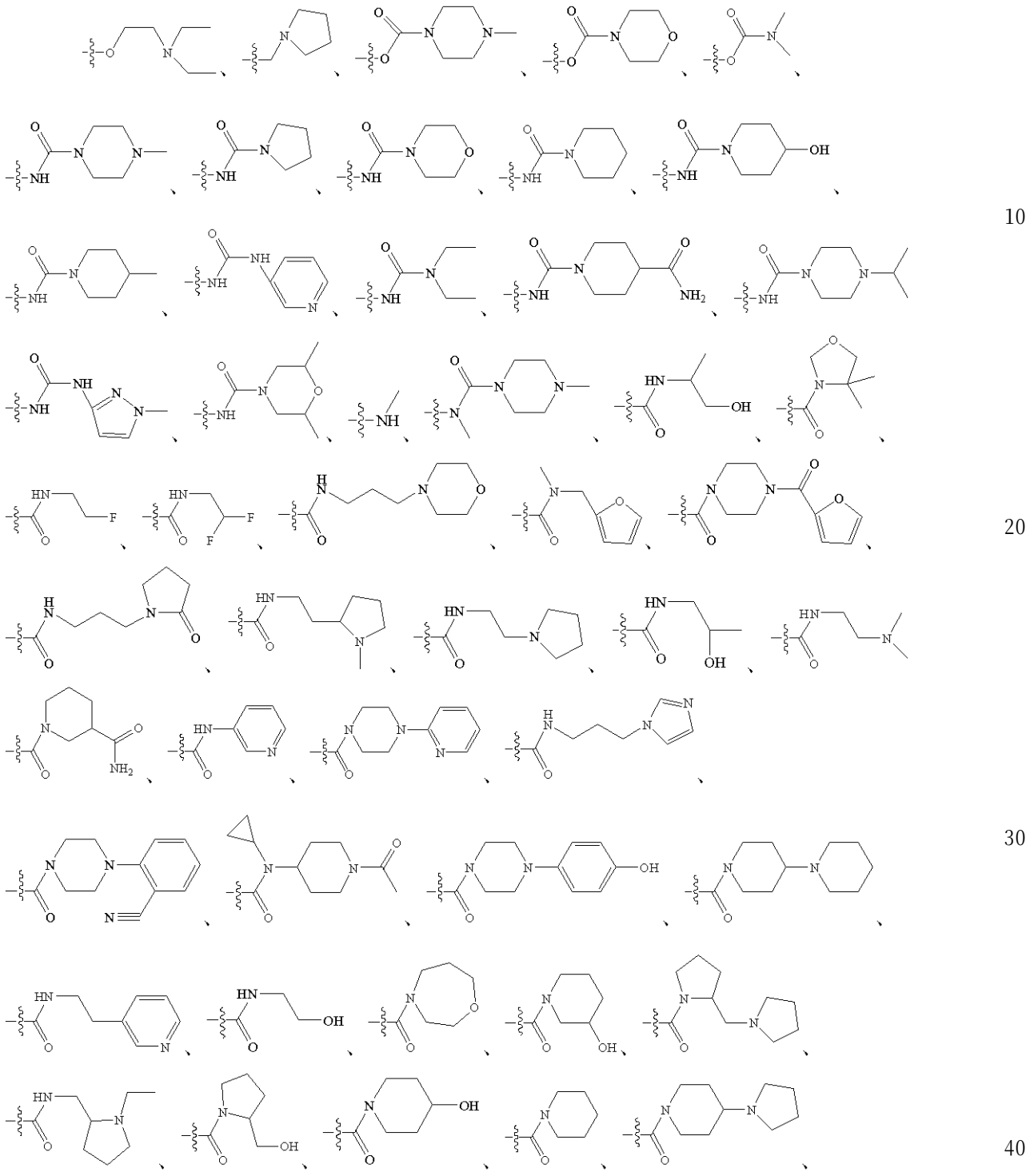


から成る群から選択され、ここで、R_Fがチアゾール、ピラゾール、またはイソオキサゾールである。

【００４０】

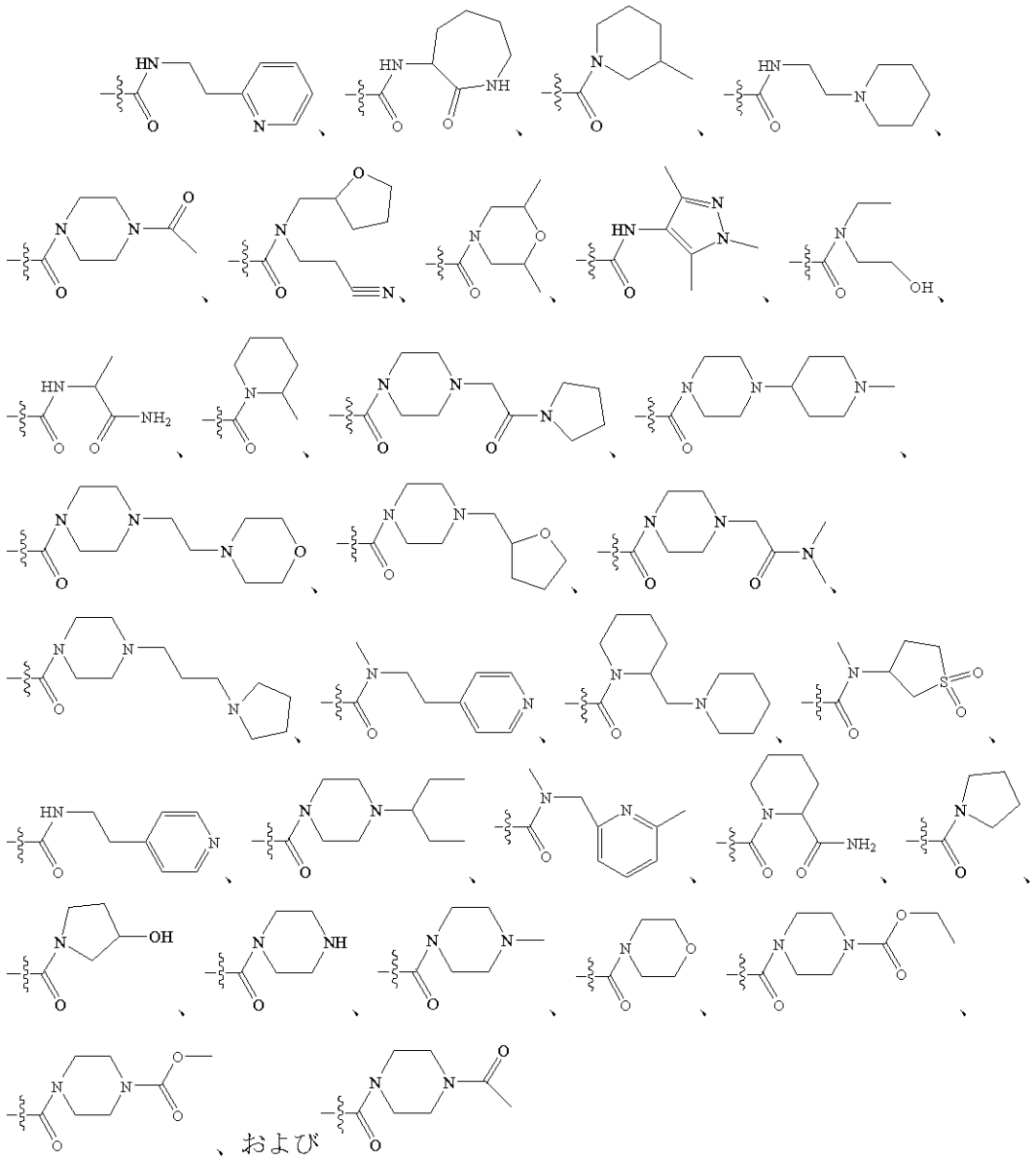
さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが

【化２４】



【００４１】

【化２５】

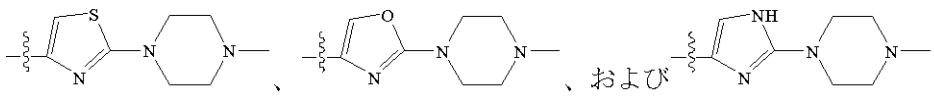


から成る群から選択される。

【００４２】

さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが

【化２６】



から成る群から選択される。

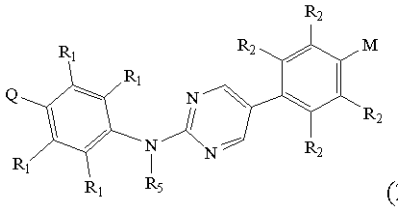
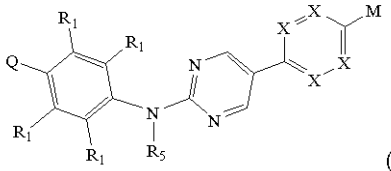
【００４３】

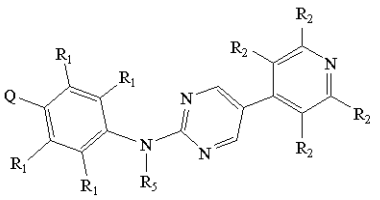
さらなるまたは別の態様において、R_5がＨである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨであり、そしてR_5がＨである。さらなるまたは別の態様において、Ｑが非芳香族性３級アミンを含む基である。

【００４４】

この局面のさらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物が、式(２)、式(３)、または式(４４)：

【化２７】


(2)、

(3)、


または (44)

〔式中：
Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＮＲ”$_2$、ならびに－Ｌ$_7$－アルキル、－Ｌ$_7$－シクロアルキル、－Ｌ$_7$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_7$－ハロアルキル、－Ｌ$_7$－アリール、－Ｌ$_7$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_7$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_7$は結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｗ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＷＯ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”Ｙ^{1}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり；Ｙ^{1}は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから成る群から選択され；ただし、式(２)におけるＭは、Ｈではなく；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
各Ｘは、ＮまたはＣＲ$_2$から独立して選択される。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のＸ基がＮであり；
各Ｒ$_2$は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。

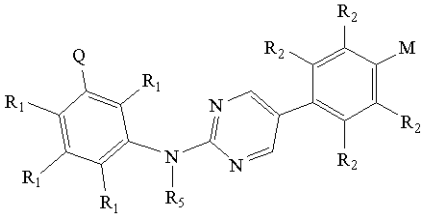
【００４５】

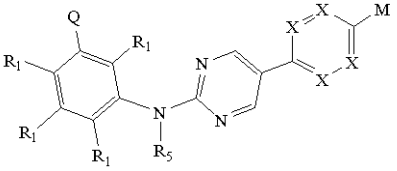
さらなるまたは別の態様において、L_7が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－ＯＣ(Ｏ)－、－CH_2ＮＨCH_2Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－CH_2ＮＨ$(CH_2)_2$Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－$S(O)_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$(CR''_2)_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。さらなるまたは別の態様において、L_2が、結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－$S(O)_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$(CR''_2)_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨである。さらなるまたは別の態様において、各R_2がＨである。さらなるまたは別の態様において、R_5がＨである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨであり、各R_2がＨであり、そしてR_5がＨである。

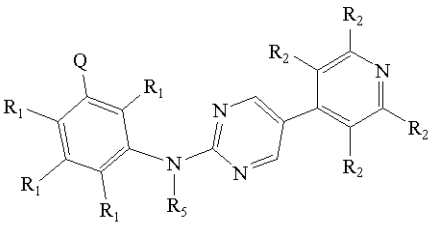
【００４６】

この局面のさらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物が、式(４７)、式(４８)、または式(４９)：

【化２８】


(47)、


(48)、


または (49)

〔式中：

Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、NO_2、ＣＮ、NR''_2、ならびに－L_7－アルキル、－L_7－シクロアルキル、－L_7－ヘテロアルキル、－L_7－ハロアルキル、－L_7－アリール、－L_7－ヘテロシクロアルキル、および－L_7－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_7は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－$S(O)_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”$(CR''_2)_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－CR''_2ＮＲ”CR''_2Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Y^1Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”CR''_2Ｃ(Ｏ)Ｗ－、－CR''_2ＮＲ”ＷＯ－、－CR''_2ＮＲ”Y^1Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、C_{1-6}アルキレンであり；Y^1は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキルおよびハロ－C_{1-6}アルコキシから選択され；ただし、式(４７)において、ＭはＨではなく；

各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；

各Ｘは、独立して、ＮまたはCR_2から選択される。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のＸ基がＮであり；

各R_2は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－L_2－アルキル、－L_2－シクロアルキル、－L_2－ヘテロアルキル、－L_2－ハロアルキル、－L_2－アリール、－L_2

－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択されるか；または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕から、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。

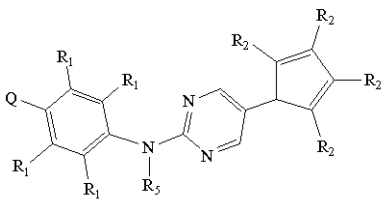
【００４７】

さらなるまたは別の態様において、Ｌ$_7$が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＨ$_2$ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。さらなるまたは別の態様において、Ｌ$_2$が、結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。さらなるまたは別の態様において、各Ｒ$_1$がＨである。さらなるまたは別の態様において、各Ｒ$_2$がＨである。さらなるまたは別の態様において、Ｒ$_5$がＨである。さらなるまたは別の態様において、各Ｒ$_1$がＨであり、各Ｒ$_2$がＨであり、そしてＲ$_5$がＨである。

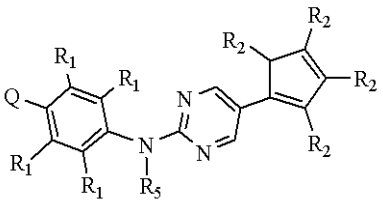
【００４８】

この局面のさらなるまたは別の態様は、Ａｒ基が４個までの置換基を担持する５員炭素環式式(１)または式(４６)の構造を有する化合物である。さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物が、式(４)、式(５)、または式(６)：

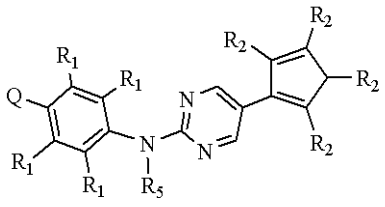
【化２９】



(4)



(5)または



(6)

〔式中：

各Ｒ$_2$は、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から独立して選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ

”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から７員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
から、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。

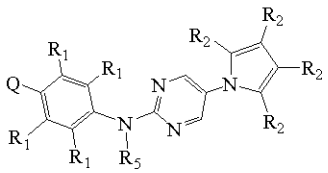
【００４９】

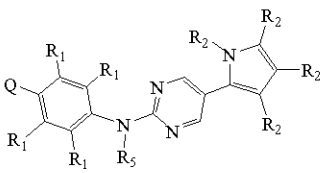
さらなるまたは別の態様において、Ｌ$_2$が、結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。さらなるまたは別の態様において、各Ｒ$_1$がＨである。さらなるまたは別の態様において、Ｒ$_5$がＨである。さらなるまたは別の態様において、各Ｒ$_1$がＨであり、そしてＲ$_5$がＨである。式(４)、(５)、または(６)のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、式(４６)に対応するメタ位である。

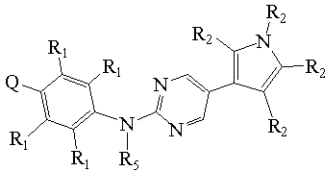
【００５０】

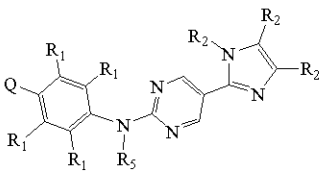
この局面のさらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物が：

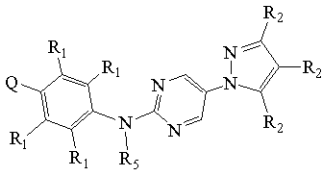
【化３０】

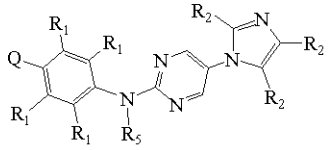

(7)

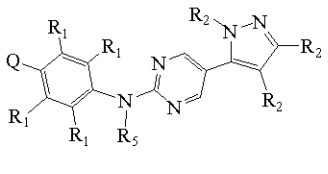

(8)

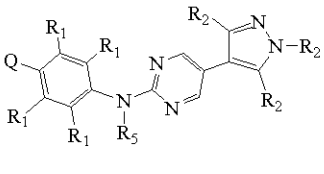

(9)

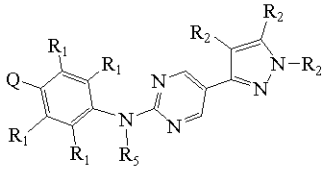

(10)

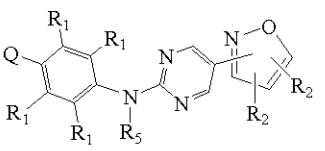

(11)


(12)


(13)

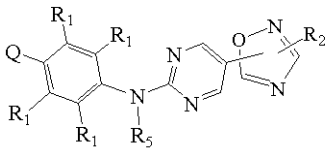

(14)

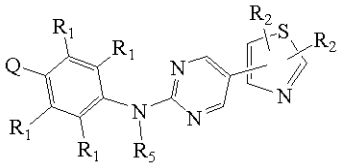

(15)

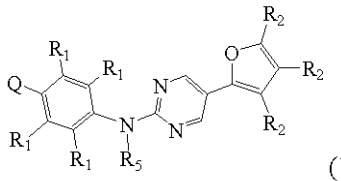

(16)

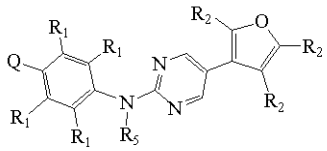
【００５１】

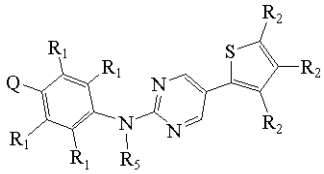
【化３１】

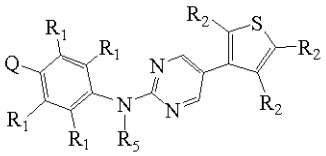

(17)

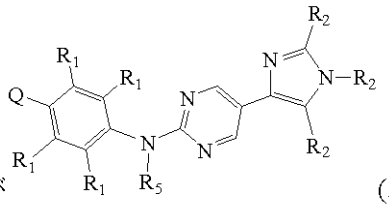

(18)


(19)


(20)


(21)


(22)


および (53)

〔式中；
各Ｒ$_2$は、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい６から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
から成る群、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。

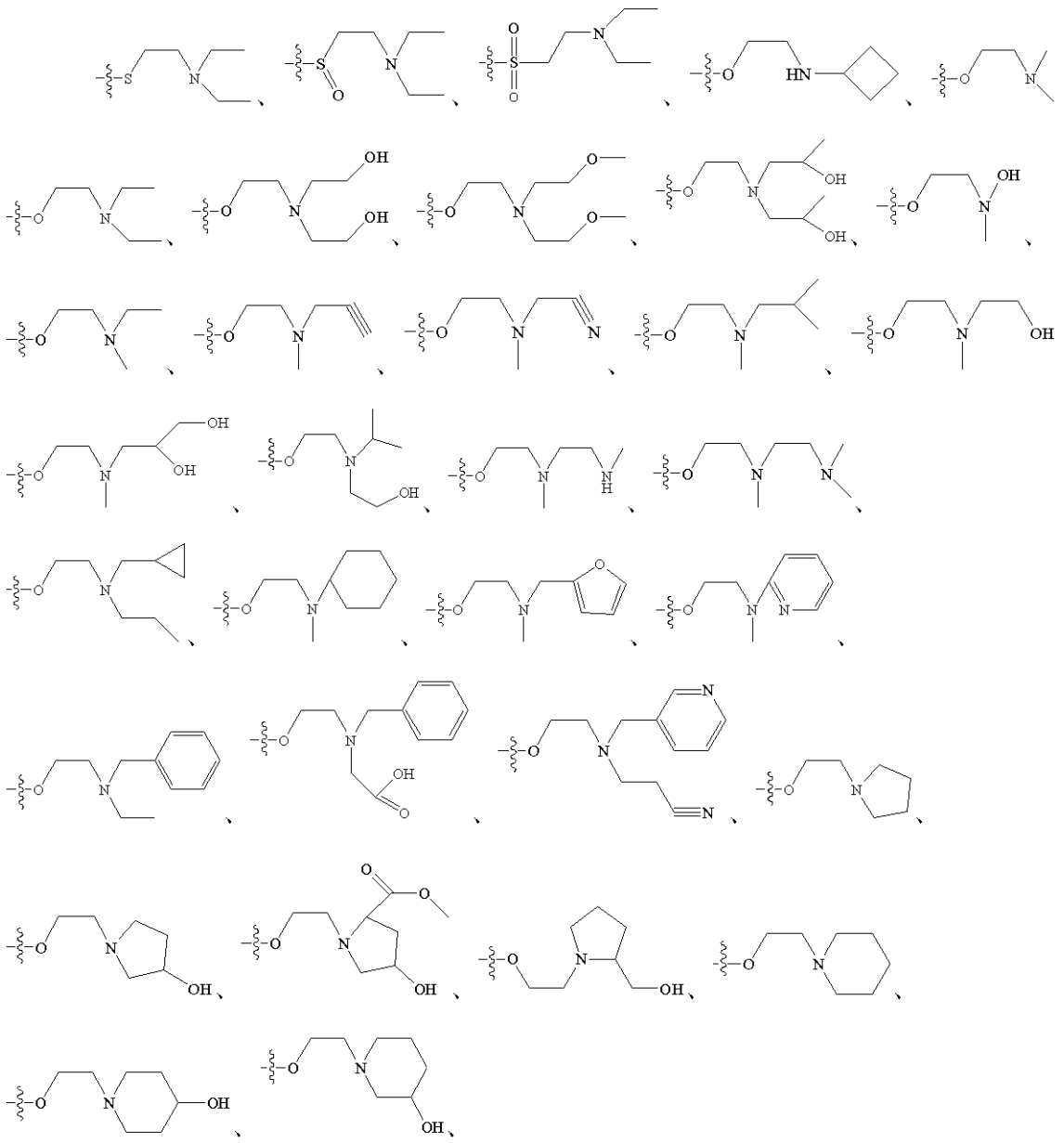
【００５２】

さらなるまたは別の態様において、Ｌ$_2$が、結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。さらなるまたは別の態様において、各Ｒ$_1$がＨである。さらなるまたは別の態様において、Ｒ$_5$がＨである。さらなるまたは別の態様において、各Ｒ$_1$がＨであり、そしてＲ$_5$がＨである。式(７)－(２２)、または(５３)のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、式(４６)に対応するメタ位である。

【００５３】

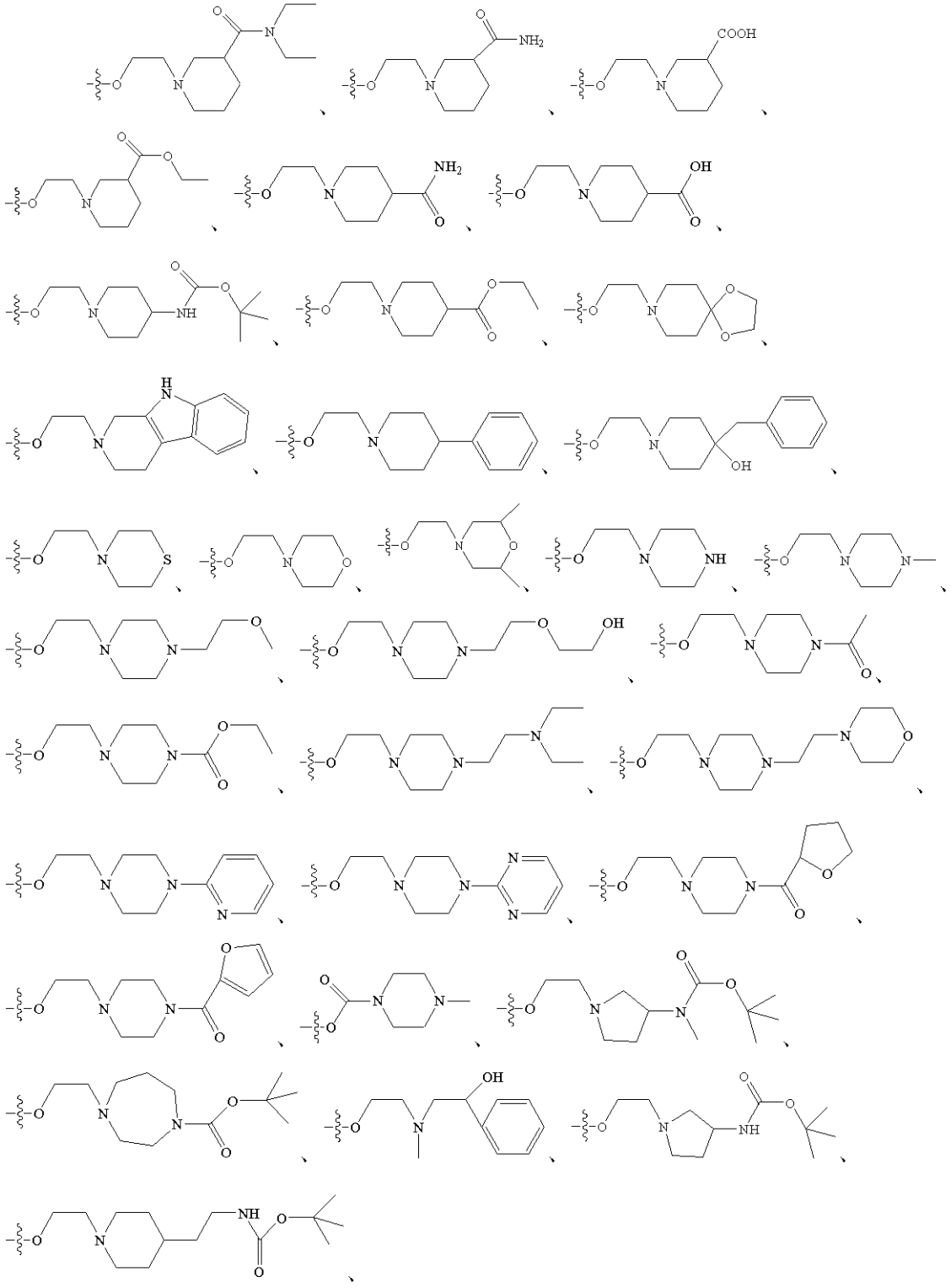
この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化３２】



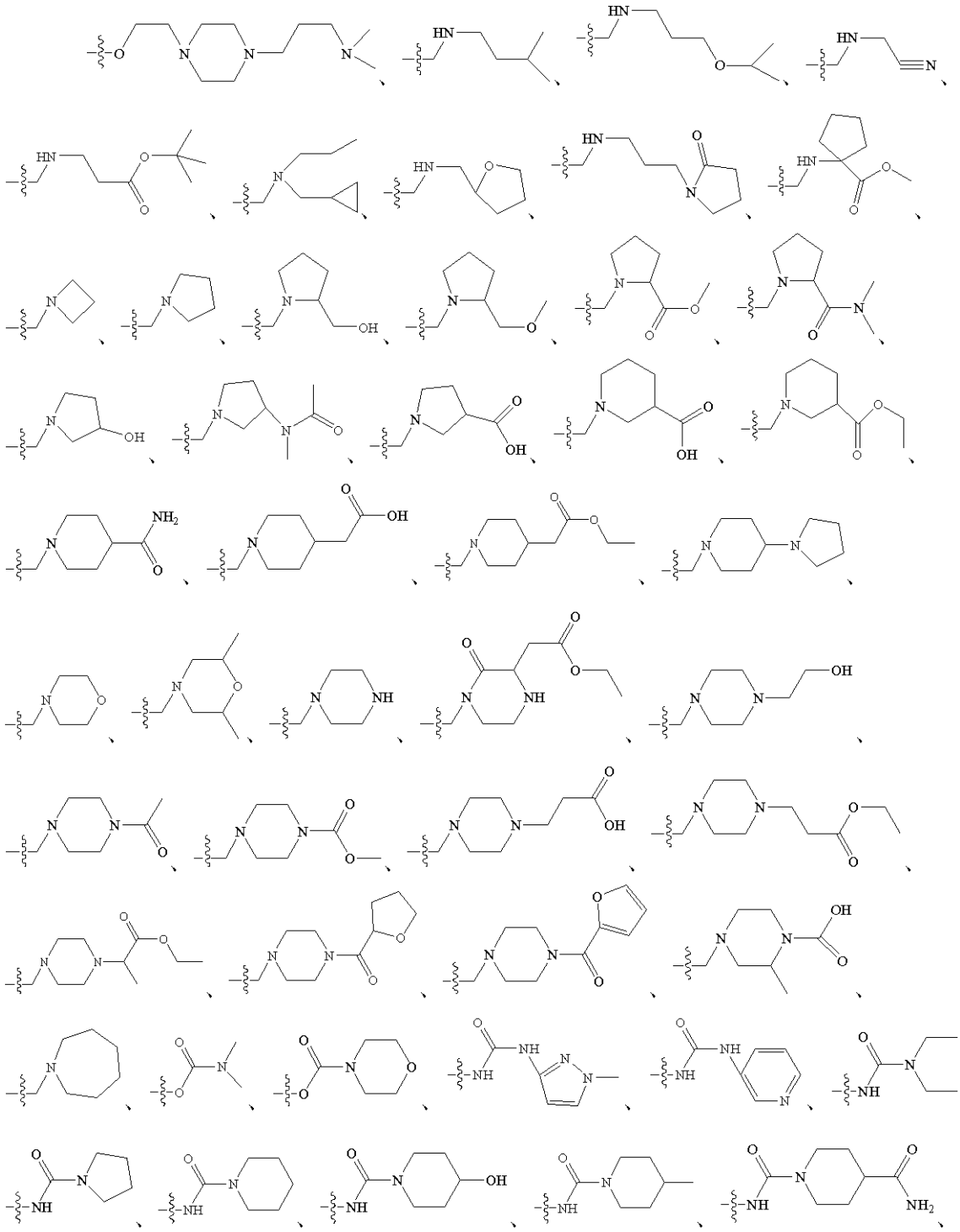
【００５４】

【化３３】



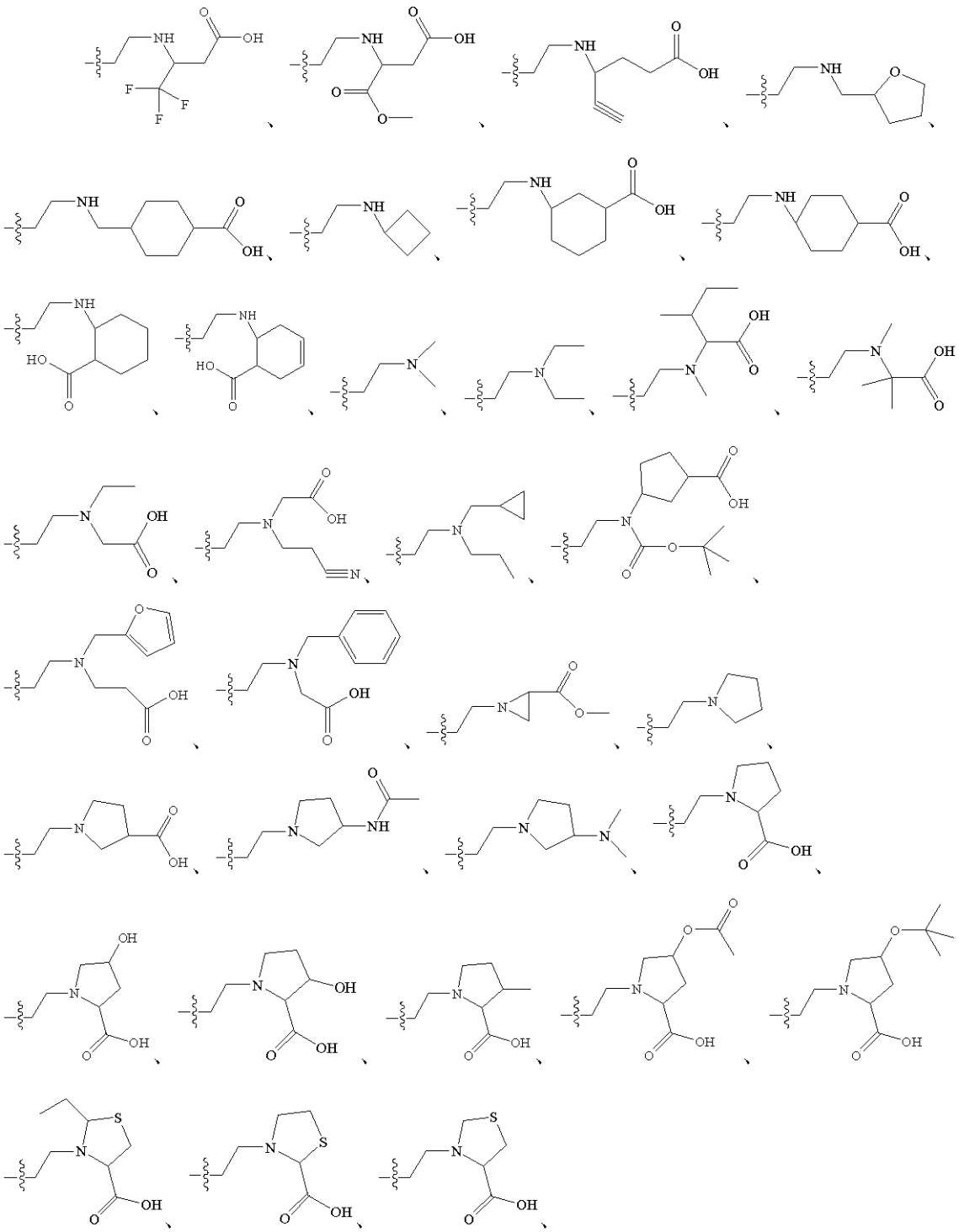
【００５５】

【化３４】



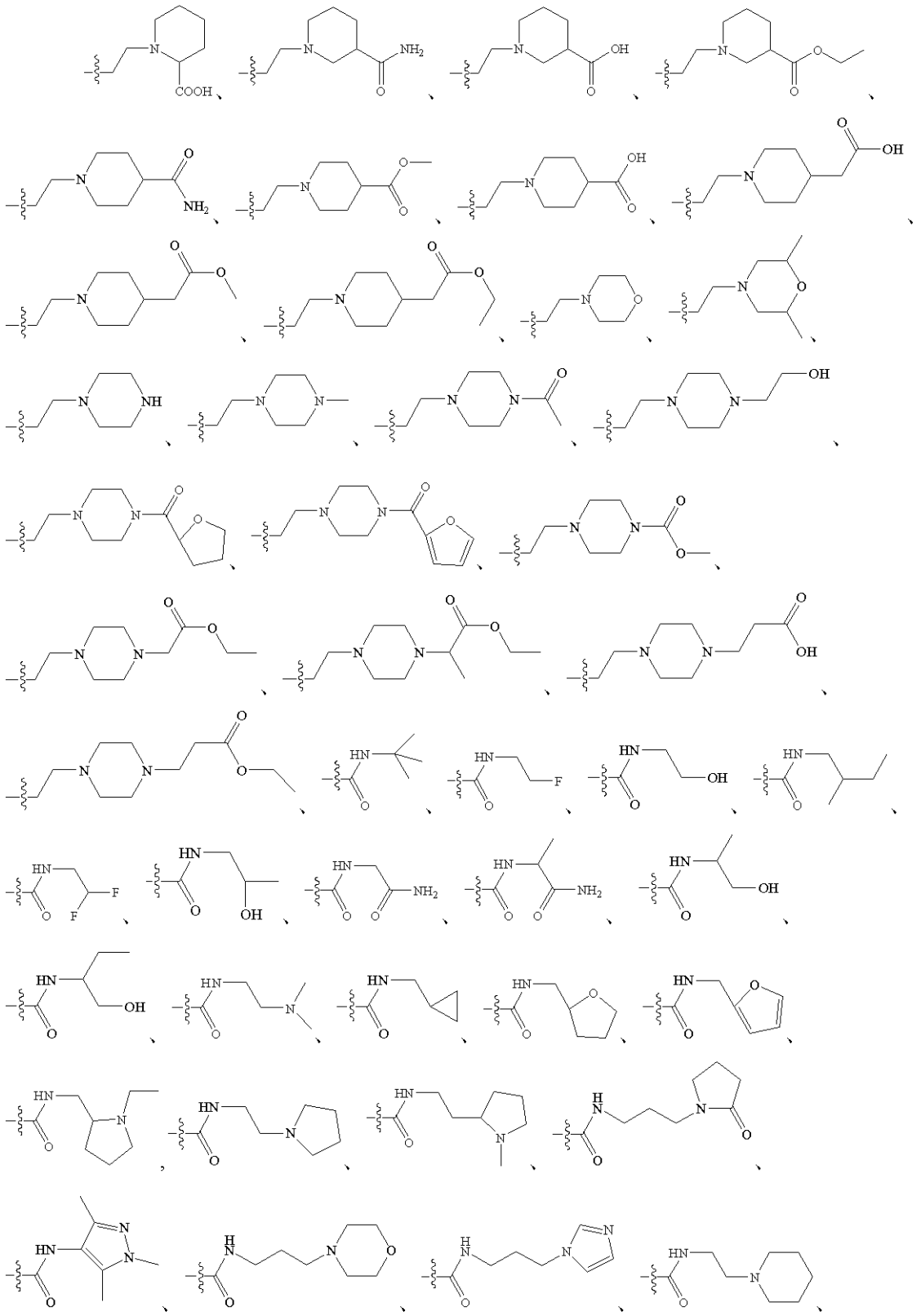
【００５６】

【化３５】



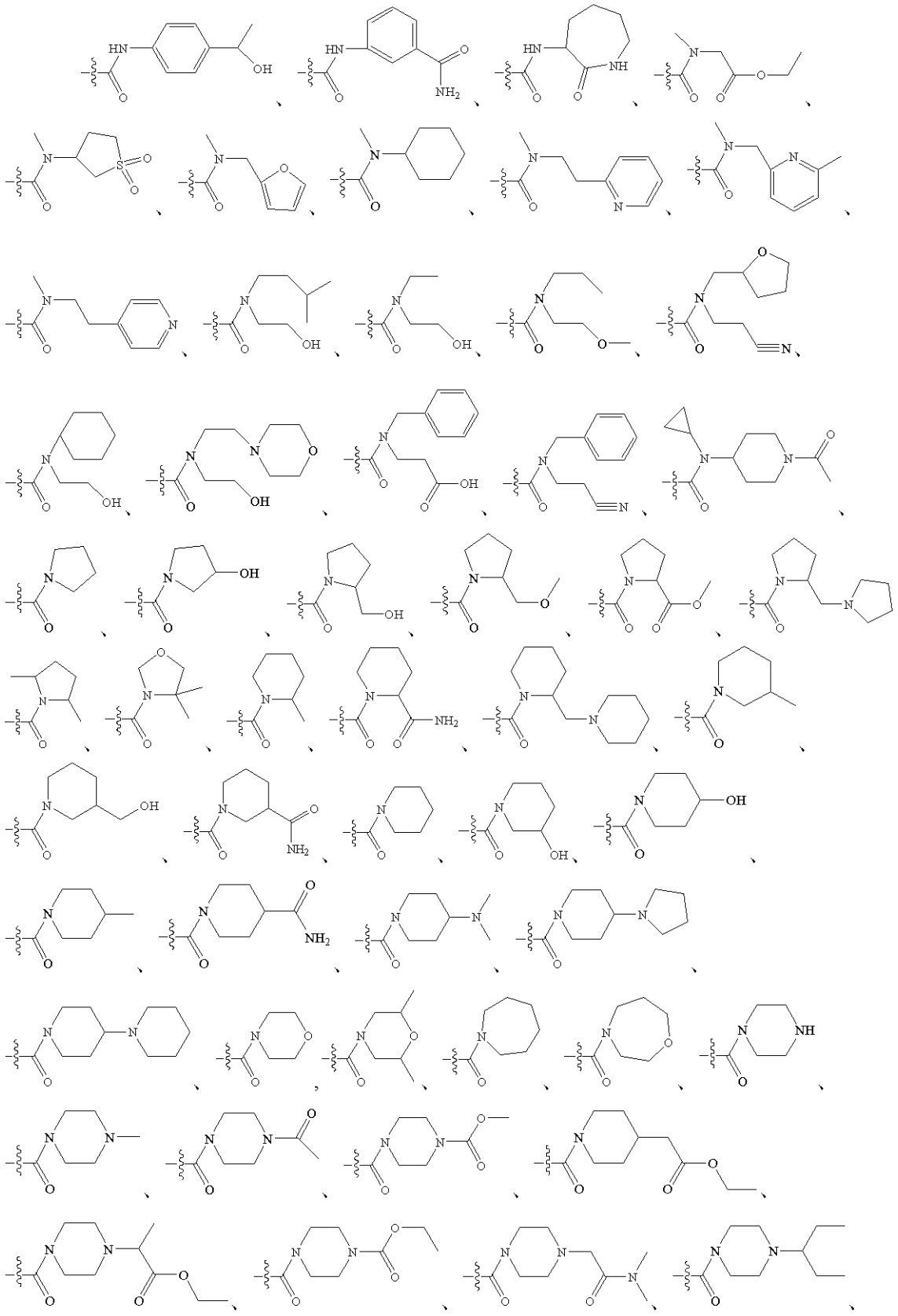
【００５７】

【化３６】

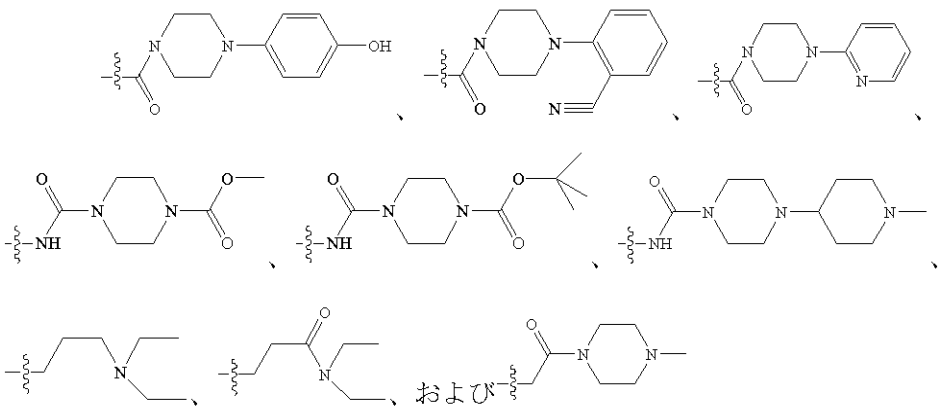


【００５８】

【化３７】



【化３８】

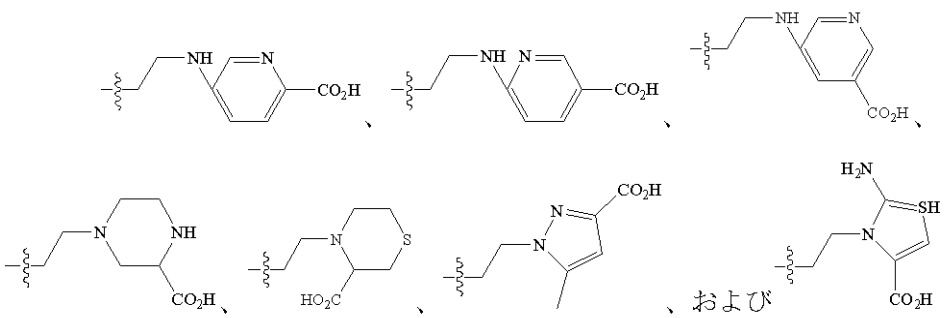


から成る群から選択される。

【００５９】

この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化３９】

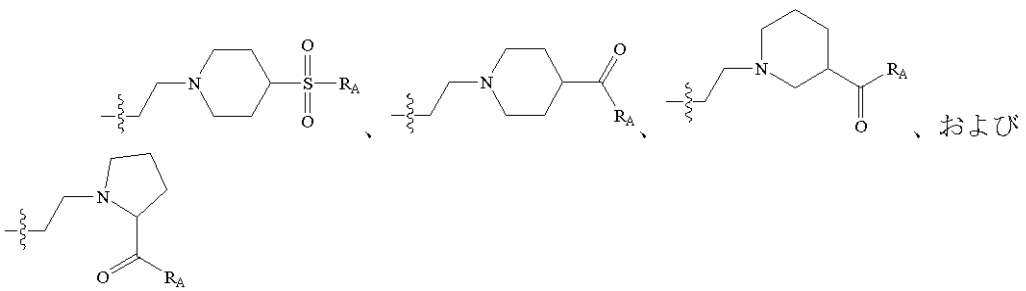


から成る群から選択される。

【００６０】

この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化４０】

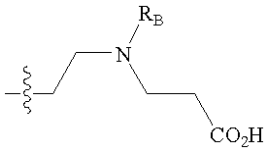


から成る群から選択され、ここで、R_Aが－NH_2、－NEt_2、および－$NH(CH_2)_nOH$から選択され；そしてｎが１から６である。

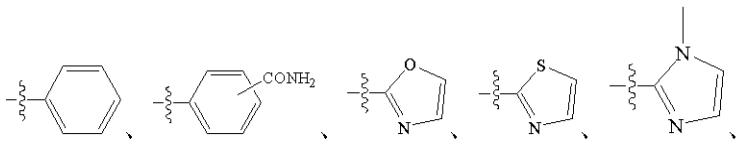
【００６１】

この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、

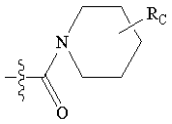
【化４１】



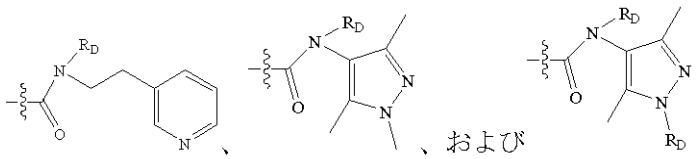
であり、ここで、R_Bが、
【化４２】



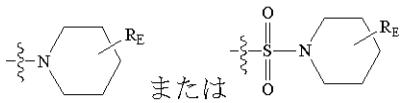
－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、および－$CH_2CH_2CH_2OH$から成る群から選択される。
【００６２】
この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、
【化４３】



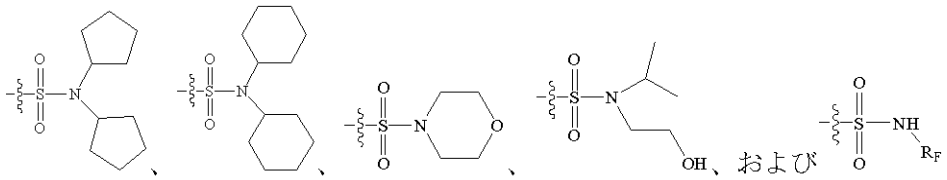
であり、ここで、R_Cがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Cが－Ｃ(Ｏ)ＮＨＥｔ、－Ｃ(Ｏ)ＮＥｔ$_2$、ｃ－ブチル、ｃ－ペンチル、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－チアゾール、オキサゾール、チアゾール、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＨＥｔ、および－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＥｔ$_2$から成る群から選択される。
【００６３】
この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、
【化４４】



から成る群から選択され、ここで、各R_Dが、独立して、－(ＣＨ$_2$)$_k$ＯＨまたは－(ＣＨ$_2$)$_k$ＣＯ$_2$Ｈから選択され；そして、ｋが１から６である。
【００６４】
この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、
【化４５】



であり、ここで、R_Eがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Eが－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$、－Ｃ(Ｏ)ＮＨＥｔ、および－Ｃ(Ｏ)ＮＥｔ$_2$から成る群から選択される。
【００６５】
この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、
【化４６】

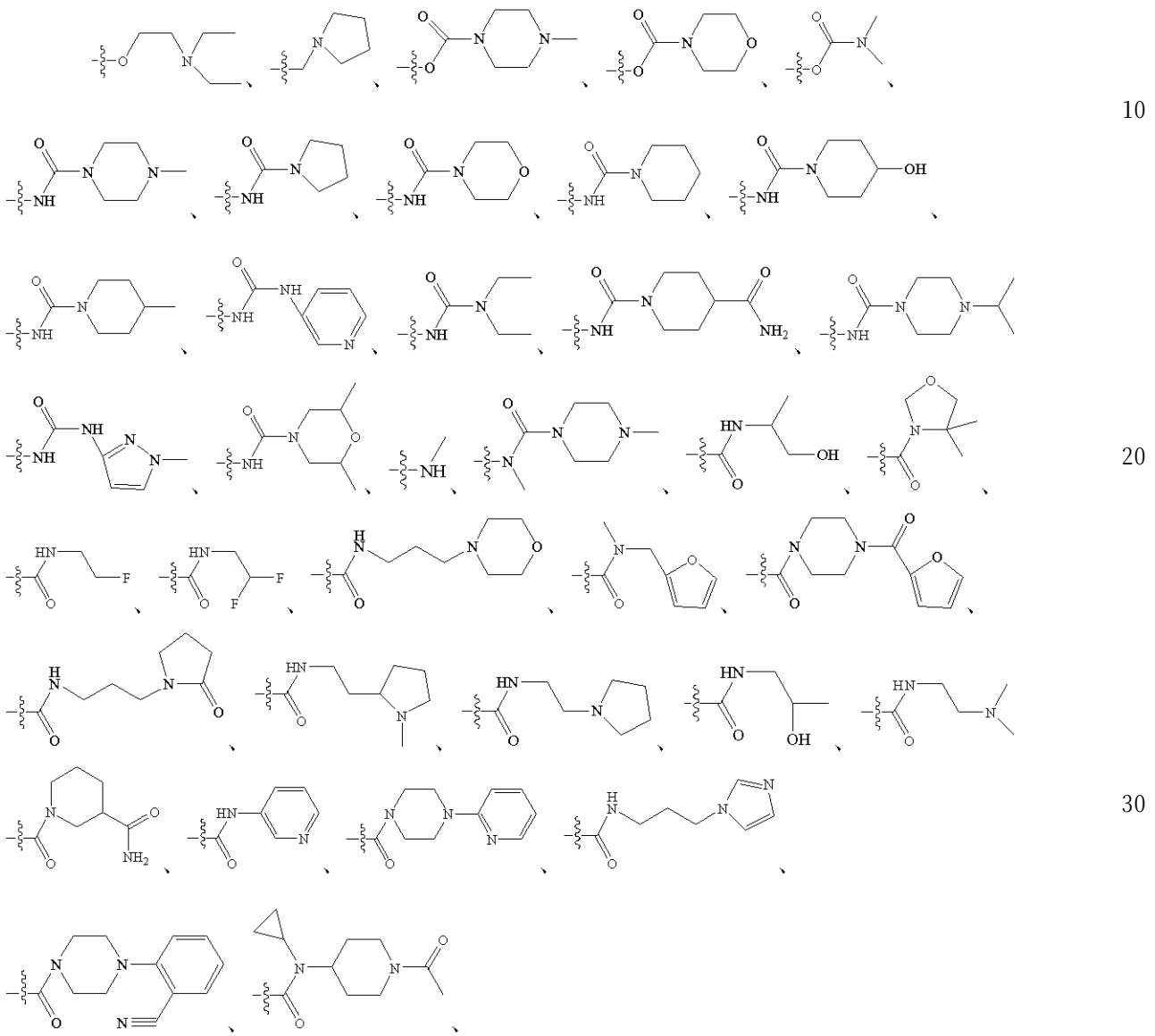


から成る群から選択され、ここで、R_Fがチアゾール、ピラゾール、またはイソオキサゾールである。

【００６６】

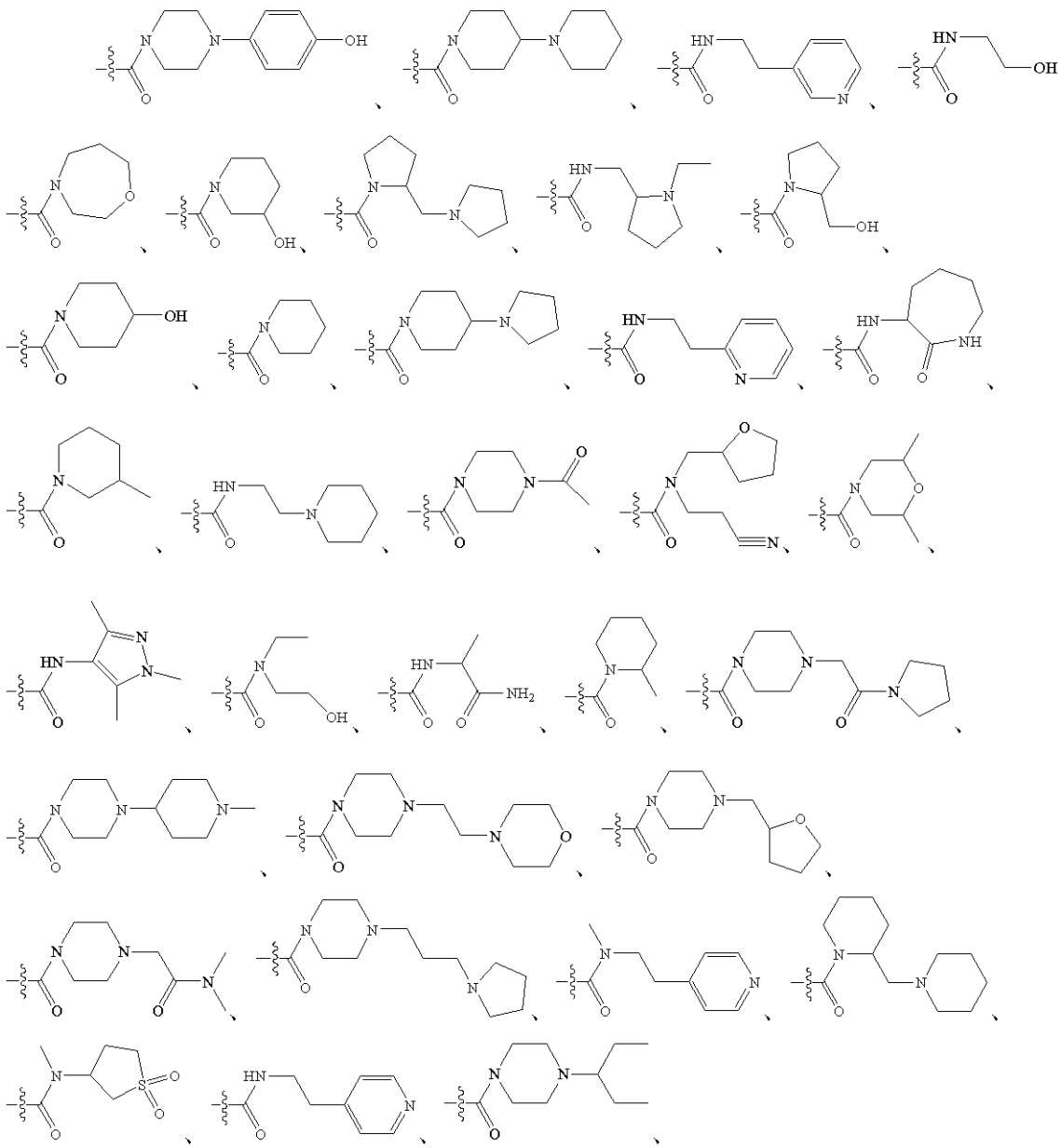
この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化４７】

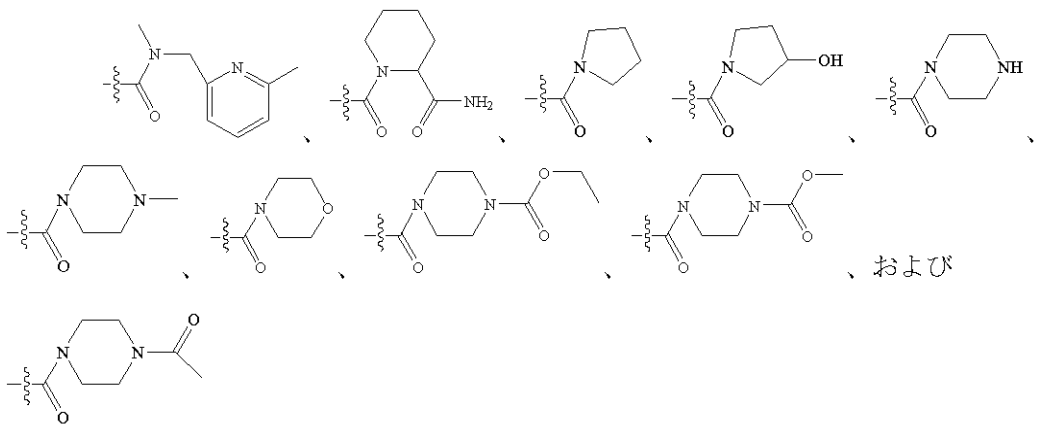


【００６７】

【化４８】

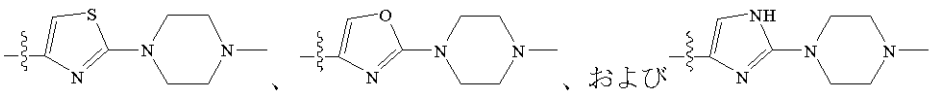


【化４９】

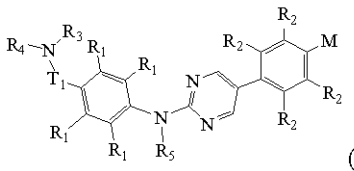


から成る群から選択される。

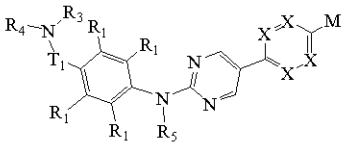
【００６８】
この局面のさらなるまたは別の態様において、Ｑが、
【化５０】



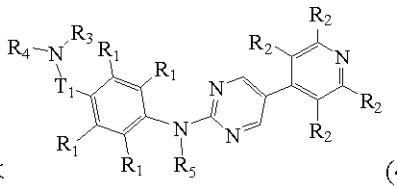
から成る群から選択される。
【００６９】
さらなるまたは別の態様において、R_5がＨである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨであり、そしてR_5がＨである。さらなるまたは別の態様において、Ｑが非芳香族性３級アミンを含む基である。
【００７０】
この局面のさらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物が、式(２３)、式(２４)、または式(４５)：
【化５１】



(23)、



(24)、



または (45)

〔式中：
Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、NO_2、ＣＮ、NR''_2、ならびに－L_7－アルキル、－L_7－シクロアルキル、－L_7－ヘテロアルキル、－L_7－ハロアルキル、－L_7－アリール、－L_7－ヘテロシクロアルキル、および－L_7－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_7は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－$S(O)_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”$(CR''_2)_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－$CR''_2NR''CR''_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Y^1Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”CR''_2Ｃ(Ｏ)Ｗ－、－$CR''_2NR''WO$－、－$CR''_2NR''Y^1$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、C_{1-6}アルキレンであり；Y^1は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキルおよびハロ－C_{1-6}アルコキシから選択され；ただし、式(２３)において、ＭはＨではなく；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
各Ｘは、独立して、ＮまたはCR_2である。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のＸ基がＮであり；
各R_2は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－L_2－アルキル、－L_2－シクロアルキル、－L_2－ヘテロアルキル、－L_2－ハロアルキル、－L_2－アリール、－L_2－ヘテロシクロアルキル、および－L_2－ヘテロアリールから選択される所望により置換

されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_2は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、およびハロ－C_{1-6}アルコキシから選択されるか；または任意の隣接しているR_2基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；

R_3およびR_4の各々は、－Ｚ、－L_3－Ｚ、－L_3－Ｈ、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_3は、結合、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”－、－(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)ＮＲ'”－、－ＣＲ'”$_2$Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$ＮＲ'”－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｏ－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Y^2Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および所望により置換されていてよいC_{1-6}アルキレンから選択され；

ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルキル、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルコキシ、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＯR_6、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”$_2$、－Ｃ(Ｏ)R_6、または－Ｃ(Ｏ)ＯR_6から選択され；

Y^2は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；

ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；

Y^3は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環であり；

ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；

Ｚは、－Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ'”、－ＮＲ'”$_2$、または－Ｃ≡ＣＲ'”であり；

【００７１】

各Ｒ'”は、独立して、Ｈ、アルキル、または置換アルキルであり；

または２個のＲ'”は、一緒になって、３－６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよく；

またはR_3およびR_4は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；

ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルキル、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルコキシ、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$$Y^4$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｏ$R_6$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”$R_6$、－Ｃ(Ｏ)Ｏ$R_6$、－Ｏ$R_6$、－ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)Ｏ$R_6$、－ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)$R_6$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ$R_6$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)Ｏ$R_6$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｎ$R_7$$R_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ'”$_2$、－Ｃ(Ｏ)$R_6$、－ＯＣ(Ｏ)$R_6$、－Ｎ$R_7$$R_8$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｎ$R_7$$R_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$$R_A$、または－Ｃ(Ｏ)$R_A$から選択され；

Y^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；

R_Aは、－ＮＨ$_2$、－ＮＥｔ$_2$、および－ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_{1-6}$ＯＨから選択され；

R_6は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_7およびR_8の各々は、独立して、H、OH、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、またはハロ－C_{1-6}アルコキシであり；
またはR_7およびR_8は、それらが結合しているN原子と一緒になって、3から6員ヘテロ環式環を形成してよく；
T_1は、－L_4－、－アルキレン－L_4－、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4は、結合、－O－、－NH－、－S－、－CR”$_2$－、－NR'”C(O)－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NR'”－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－OC(O)－、－C(O)NR'”(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR'”(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)－、－CR”$_2$NR'”CR”$_2$C(O)O－、－C(O)NR'”NR'”C(O)O－、－C(O)NR'”(CR”$_2$)$_{1-6}$－、－CR”$_2$C(O)－、および－S(O)NH－から選択され；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。〕
から、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。

【００７２】

さらなるまたは別の態様において、L_7が、結合、－O－、－NH－、－S－、－C(O)－、－C(S)－、－OC(O)－、－CH_2NHCH_2C(O)O－、－CH_2NH(CH_2)$_2$O－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NH(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択される。さらなるまたは別の態様において、L_2が、結合、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NH(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択される。

【００７３】

さらなるまたは別の態様において、R_3およびR_4の各々が、独立して、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択される、所望により置換されていてよい部分であり；
ここで、L_3が、結合、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－CR'”$_2$S(O)－、－CR'”$_2$S(O)$_2$－、および－CR'”$_2$S(O)NH－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択され；
またはR_3およびR_4が、一緒になって、所望により置換されていてよい3から8員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリールから選択される。

【００７４】

さらなるまたは別の態様において、T_1が、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4が、結合、－O－、－NH－、－S－、－CR”$_2$－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NH(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－C(O)

ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。

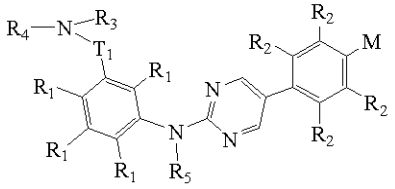
【００７５】

さらなるまたは別の態様において、各$Ｒ_{1}$がＨである。さらなるまたは別の態様において、各$Ｒ_{2}$がＨである。さらなるまたは別の態様において、$Ｒ_{5}$がＨである。さらなるまたは別の態様において、各$Ｒ_{1}$がＨであり、各$Ｒ_{2}$がＨであり、そして$Ｒ_{5}$がＨである。

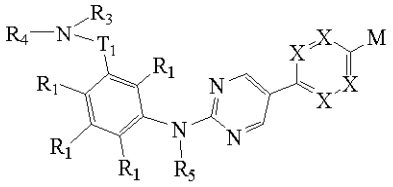
【００７６】

この局面のさらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物が、式(５０)、式(５１)、または式(５２)：

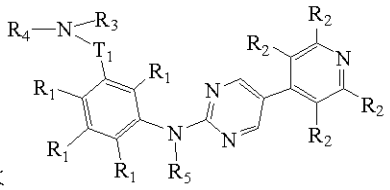
【化５２】



(50)、



(51)、



または (52)

〔式中：

Ｍは、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、$ＮＯ_{2}$、ＣＮ、$ＮＲ”_{2}$、ならびに$－Ｌ_{7}－$アルキル、$－Ｌ_{7}－$シクロアルキル、$－Ｌ_{7}－$ヘテロアルキル、$－Ｌ_{7}－$ハロアルキル、$－Ｌ_{7}－$アリール、$－Ｌ_{7}－$ヘテロシクロアルキル、および$－Ｌ_{7}－$ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、$Ｌ_{7}$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、$－Ｓ(Ｏ)_{2}－$、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”$(ＣＲ”_{2})_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、$－ＣＲ”_{2}ＮＲ”ＣＲ”_{2}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、$－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｙ^{1}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、$－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＣＲ”_{2}$Ｃ(Ｏ)Ｗ－、$－ＣＲ”_{2}ＮＲ”ＷＯ－$、$－ＣＲ”_{2}ＮＲ”Ｙ^{1}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”Ｏ－から選択され；Ｗは、$Ｃ_{1-6}$アルキレンであり；$Ｙ^{1}$は、所望により置換されていてよいアリーレンまたは所望により置換されていてよいヘテロアリーレンであり；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキルおよびハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシから選択される；ただし、式(５０)において、ＭはＨではなく；各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、$Ｃ_{1-6}$アルキル、置換$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；

各Ｘは、独立して、Ｎまたは$ＣＲ_{2}$から選択される。ただし、少なくとも１個、ただし２個以下のＸ基がＮであり；

各$Ｒ_{2}$は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに$－Ｌ_{2}－$アルキル、$－Ｌ_{2}－$シクロアルキル、$－Ｌ_{2}－$ヘテロアルキル、$－Ｌ_{2}－$ハロアルキル、$－Ｌ_{2}－$アリール、$－Ｌ_{2}－$ヘテロシクロアルキル、および$－Ｌ_{2}－$ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、$Ｌ_{2}$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、$－Ｓ(Ｏ)_{2}－$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”$(ＣＲ”_{2})_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、$－ＣＲ”_{2}ＮＲ”ＣＲ”_{2}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、およびハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシから選択されるか；

または任意の隣接しているR$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R$_3$およびR$_4$の各々は、独立して、－Z、－L$_3$－Z、－L$_3$－H、－L$_3$－アルキル、－L$_3$－シクロアルキル、－L$_3$－ヘテロアルキル、－L$_3$－ハロアルキル、－L$_3$－アリール、－L$_3$－ヘテロシクロアルキル、および－L$_3$－ヘテロアリールから選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L$_3$は、結合、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NR'”－、－(CR”$_2$)$_{1-6}$－、－CR'”$_2$S(O)－、－CR'”$_2$S(O)$_2$－、－CR'”$_2$S(O)NR'”－、－CR'”$_2$C(O)NR'”－、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$NR'”－、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$O－、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－Y^{2}C(O)O－、および所望により置換されていてよいC$_{1-6}$アルキレンから選択され；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－OH、＝O、－Y^3、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ハロゲンもしくはOHで置換されたC$_{1-6}$アルキル、ハロゲンもしくはOHで置換されたC$_{1-6}$アルコキシ、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$C(O)OR$_6$、－C(O)NR'”$_2$、－C(O)R$_6$、または－C(O)OR$_6$から選択され；

【００７７】

Y^{2}は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；
ここで、該所望の置換基は、C$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－OH、＝O、および－CNから選択され；
Y^{3}は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環であり；
ここで、該所望の置換基は、C$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－OH、＝O、および－CNから選択され；
Zは、－H、－OH、－CN、－COOR'”、－NR'”$_2$、または－C≡CR'”であり；
各R'”は、独立して、H、アルキル、または置換アルキルであり；
または２個のR'”は、一緒になって、３－６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよく；
またはR$_3$およびR$_4$は、それらが結合しているN原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－OH、＝O、－Y^3、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ハロゲンもしくはOHで置換されたC$_{1-6}$アルキル、ハロゲンもしくはOHで置換されたC$_{1-6}$アルコキシ、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$Y^4、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$OR$_6$、－C(O)NR'”R$_6$、－C(O)OR$_6$、－OR$_6$、－NR'”C(O)OR$_6$、－NR'”C(O)R$_6$、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$C(O)OR$_6$、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$NR'”C(O)OR$_6$、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$NR$_7$R$_8$、－S(O)$_2$NR'”$_2$、－C(O)R$_6$、－OC(O)R$_6$、－NR$_7$R$_8$、－(CR'”$_2$)$_{1-6}$C(O)NR$_7$R$_8$、－S(O)$_2$R$_A$、または－C(O)R$_A$から選択され；
Y^{4}は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；
R$_A$は、－NH$_2$、－NEt$_2$、および－NH(CH$_2$)$_{1-6}$OHから選択され；
R$_6$は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；
R$_7$およびR$_8$の各々は、独立して、H、OH、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－C$_{1-6}$アルキル、またはハロ－C$_{1-6}$アルコキシであり；
またはR$_7$およびR$_8$は、それらが結合しているN原子と一緒になって、３から６員ヘテロ環式環を形成してよく；
T$_1$は、－L$_4$－、－アルキレン－L$_4$－、－L$_4$－アルキレン－、－L$_4$－シクロアル

キレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4は、結合、－O－、－NH－、－S－、－CR”$_2$－、－NR'”C(O)－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NR'”－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－OC(O)－、－C(O)NR'”$(CR”_2)_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR'”$(CR”_2)_{1-6}$C(O)－、－CR”$_2$NR'”CR”$_2$C(O)O－、－C(O)NR'”NR'”C(O)O－、－C(O)NR'”$(CR”_2)_{1-6}$－、－CR”$_2$C(O)－、および－S(O)NH－から選択され；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。〕
から、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。

【００７８】

さらなるまたは別の態様において、L_7が、結合、－O－、－NH－、－S－、－C(O)－、－C(S)－、－OC(O)－、－CH_2NHCH_2C(O)O－、－$CH_2NH(CH_2)_2$O－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NH$(CR”_2)_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択される。さらなるまたは別の態様において、L_2が、結合、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NH$(CR”_2)_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択される。

【００７９】

さらなるまたは別の態様において、R_3およびR_4の各々が、独立して、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択される、所望により置換されていてよい部分であり；
ここで、L_3が、結合、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－CR'”$_2$S(O)－、－CR'”$_2$S(O)$_2$－、および－CR'”$_2$S(O)NH－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択され；
またはR_3およびR_4が、一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリールから選択される。

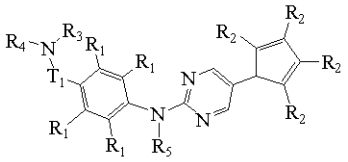
【００８０】

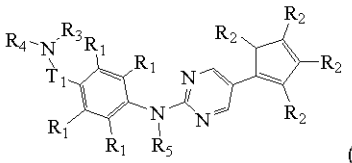
さらなるまたは別の態様において、T_1が、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4が、結合、－O－、－NH－、－S－、－CR”$_2$－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NH$(CR”_2)_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択される。

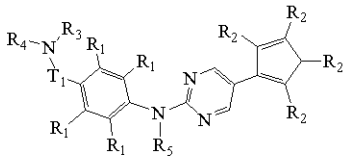
【００８１】

さらなるまたは別の態様において、各R_1がHである。さらなるまたは別の態様において、各R_2がHである。さらなるまたは別の態様において、R_5がHである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がHであり、各R_2がHであり、そしてR_5がHである。

【００８２】
この局面のさらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物が、式(２５)、式(２６)、または式(２７)：
【化５３】


(25)


(26)または


(27)

〔式中；
各R_2は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－L_2－アルキル、－L_2－シクロアルキル、－L_2－ヘテロアルキル、－L_2－ハロアルキル、－L_2－アリール、－L_2－ヘテロシクロアルキル、および－L_2－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_2は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され、；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキルおよびハロ－C_{1-6}アルコキシから選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているR_2基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R_3およびR_4の各々は、独立して、－Ｚ、－L_3－Ｚ、－L_3－Ｈ、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_3は、結合、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”－、－(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)ＮＲ'”－、－ＣＲ'”$_2$Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$ＮＲ'”－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｏ－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｙ^{2}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および所望により置換されていてよいC_{1-6}アルキレンから選択され；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｙ^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルキル、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルコキシ、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_6$、または－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_6$から選択され；
Ｙ^{2}は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；
ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
【００８３】
Ｙ^{3}は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されて

いてよい非芳香族性ヘテロ環であり；
ここで、該所望の置換基は、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
Ｚは、－Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ'”、－ＮＲ'”$_2$、または－Ｃ≡ＣＲ'”であり；
各Ｒ'”は、独立して、Ｈ、アルキル、または置換アルキルであり；
または２個のＲ'”は、一緒になって、３－６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよく；
またはR_3およびR_4は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Y^3、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルキル、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたC_{1-6}アルコキシ、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$$Y^4$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$$OR_6$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”$R_6$、－Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－$OR_6$、－ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)$R_6$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)$OR_6$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$$NR_7R_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ'”$_2$、－Ｃ(Ｏ)$R_6$、－ＯＣ(Ｏ)$R_6$、－$NR_7R_8$、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)$NR_7R_8$、－Ｓ(Ｏ)$_2$$R_A$、または－Ｃ(Ｏ)$R_A$から選択され；
Y^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；
R_Aは、－NH_2、－NEt_2、および－NH(ＣH_2)$_{1-6}$ＯＨから選択され；
R_6は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；
R_7およびR_8の各々は、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、またはハロ－C_{1-6}アルコキシであり；
またはR_7およびR_8は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、３から６員ヘテロ環式環を形成してよく；
T_1は、－L_4－、－アルキレン－L_4－、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＣＲ”$_2$－、－ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ'”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”ＮＲ'”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。〕
から、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。

【００８４】

さらなるまたは別の態様において、L_2が、結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。

【００８５】

さらなるまたは別の態様において、R_3およびR_4の各々が、独立して、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択

される、所望により置換されていてよい部分であり；
ここで、L_3が、結合、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－CR'”$_2$S(O)－、－CR'”$_2$S(O)$_2$－、および－CR'”$_2$S(O)NH－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択され；
またはR_3およびR_4が、一緒になって、所望により置換されていてよい3から8員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、OH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリールから選択される。

【００８６】

さらなるまたは別の態様において、T_1が、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4が、結合、－O－、－NH－、－S－、－CR”$_2$－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－S(O)$_2$－、－C(O)NH(CR”$_2$)$_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR”NR”C(O)O－、および－S(O)NH－から選択される。

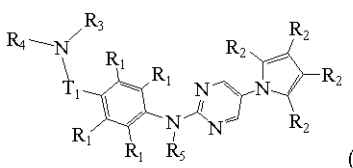
【００８７】

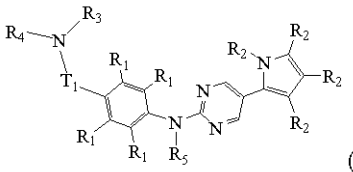
さらなるまたは別の態様において、各R_1がHである。さらなるまたは別の態様において、R_5がHである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がHであり、そしてR_5がHである。式(２５)、(２６)、または(２７)のさらなるまたは別の態様において、－T_1NR$_3$R$_4$が、式(４６)に対応するメタ位である。

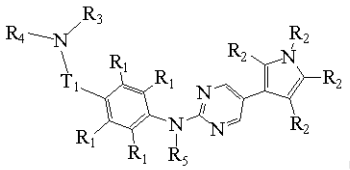
【００８８】

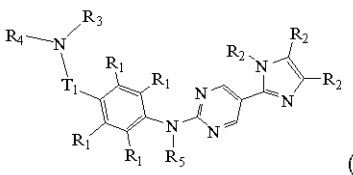
この局面のさらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物が：

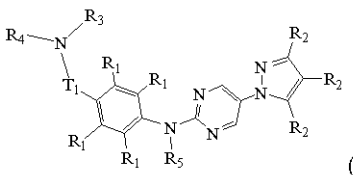
【化５４】

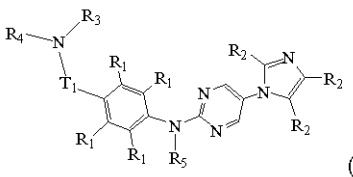

(28)

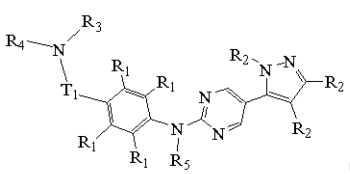

(29)

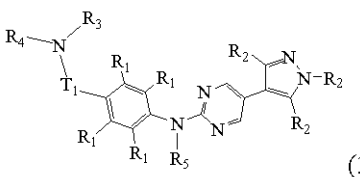

(30)


(31)


(32)

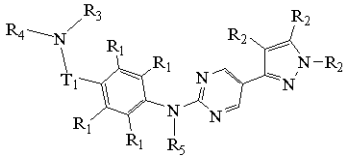

(33)

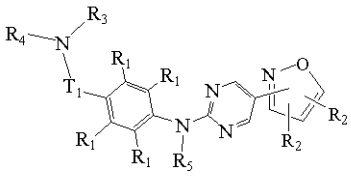

(34)

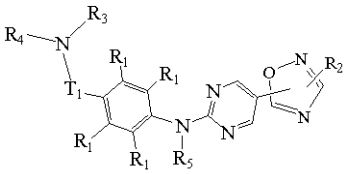

(35)

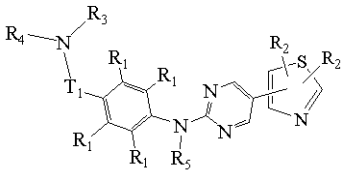
【００８９】

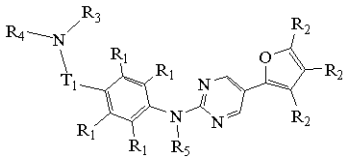
【化５５】

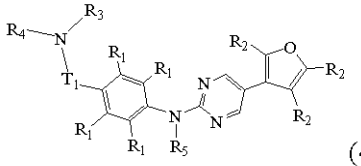

(36)

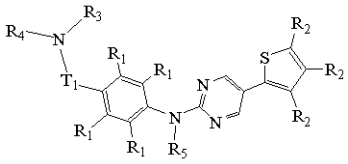

(37)

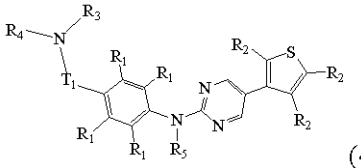

(38)

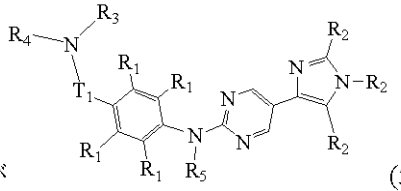

(39)


(40)


(41)


(42)


(43)

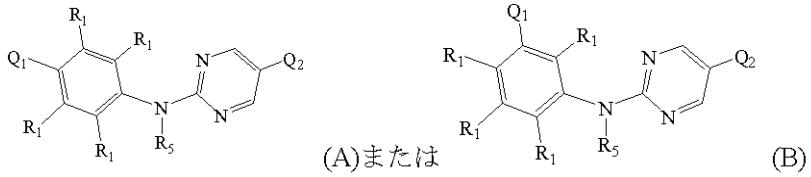

(54)

および

〔式中；
各Ｒ$_2$は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_2$－アルキル、－Ｌ$_2$－シクロアルキル、－Ｌ$_2$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_2$－ハロアルキル、－Ｌ$_2$－アリール、－Ｌ$_2$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_2$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_2$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシから選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているＲ$_2$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
Ｒ$_3$およびＲ$_4$の各々は、独立して、－Ｚ、－Ｌ$_3$－Ｚ、－Ｌ$_3$－Ｈ、－Ｌ$_3$－アルキル、－Ｌ$_3$－シクロアルキル、－Ｌ$_3$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_3$－ハロアルキル、－Ｌ$_3$－アリール、－Ｌ$_3$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_3$－ヘテロアリールから選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌ$_3$は、結合、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”－、－(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)ＮＲ'”－、－ＣＲ'”$_2$Ｃ(Ｏ)ＮＲ'”－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$ＮＲ'”－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｏ－、－(ＣＲ'”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｙ^{2}Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および所望により置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキレンから選択さ

れ；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｙ^{3}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたＣ$_{1-6}$アルコキシ、－(ＣＲ'')$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{6}$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ''$_{2}$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{6}$、または－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{6}$から選択され；
【００９０】
Ｙ^{2}は、所望により置換されていてよいシクロアルキル環または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環式環であり；
ここで、該所望の置換基は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
Ｙ^{3}は、所望により置換されていてよいアリール、所望により置換されていてよいヘテロアリール、所望により置換されていてよいシクロアルキル、または所望により置換されていてよい非芳香族性ヘテロ環であり；
ここで、該所望の置換基は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、および－ＣＮから選択され；
Ｚは、－Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ''、－ＮＲ''$_{2}$、または－Ｃ≡ＣＲ''であり；
各Ｒ''は、独立して、Ｈ、アルキル、または置換アルキルであり；
または２個のＲ''は、一緒になって、３－６員シクロアルキルまたはヘテロ環式環を形成してよく；
またはＲ$_{3}$およびＲ$_{4}$は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基は、ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｙ^{3}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたＣ$_{1-6}$アルキル、ハロゲンもしくはＯＨで置換されたＣ$_{1-6}$アルコキシ、－(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$Ｙ^{4}、－(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$ＯＲ$_{6}$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ''Ｒ$_{6}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{6}$、－ＯＲ$_{6}$、－ＮＲ''Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{6}$、－ＮＲ''Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{6}$、－(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{6}$、－(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$ＮＲ''Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{6}$、－(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$ＮＲ''$_{2}$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{6}$、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ$_{6}$、－ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$、－(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{7}$Ｒ$_{8}$、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{A}$、または－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{A}$から選択され；
Ｙ^{4}は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または非芳香族性ヘテロ環であり；
Ｒ$_{A}$は、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＥｔ$_{2}$、および－ＮＨ(ＣＨ$_{2}$)$_{1-6}$ＯＨから選択され；
Ｒ$_{6}$は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、非芳香族性ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり；
Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$の各々は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシであり；
またはＲ$_{7}$およびＲ$_{8}$は、それらが結合しているＮ原子と一緒になって、３から６員ヘテロ環式環を形成してよく；
Ｔ$_{1}$は、－Ｌ$_{4}$－、－アルキレン－Ｌ$_{4}$－、－Ｌ$_{4}$－アルキレン－、－Ｌ$_{4}$－シクロアルキレン－、－Ｌ$_{4}$－ヘテロアルキレン－、－Ｌ$_{4}$－ハロアルキレン－、－Ｌ$_{4}$－アリーレン－、－Ｌ$_{4}$－ヘテロアリーレン－、および－Ｌ$_{4}$－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌ$_{4}$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＣＲ''$_{2}$－、－ＮＲ''Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ''－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ''(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ''(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)－、－ＣＲ''$_{2}$ＮＲ''ＣＲ''$_{2}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ''ＮＲ''Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ''(ＣＲ''$_{2}$)$_{1-6}$－、－ＣＲ''$_{2}$Ｃ(Ｏ)－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、および

ヘテロアリールから選択される。〕
から成る群から、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物から選択される。
【００９１】
さらなるまたは別の態様において、L_2が、結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。
【００９２】
さらなるまたは別の態様において、R_3およびR_4の各々が、独立して、－L_3－アルキル、－L_3－シクロアルキル、－L_3－ヘテロアルキル、－L_3－ハロアルキル、－L_3－アリール、－L_3－ヘテロシクロアルキル、および－L_3－ヘテロアリールから選択される、所望により置換されていてよい部分であり；
ここで、L_3が、結合、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)－、－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)$_2$－、および－ＣＲ'”$_2$Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択され；
またはR_3およびR_4が、一緒になって、所望により置換されていてよい３から８員ヘテロ環式環を形成してよく；
ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、ヘテロアリールから選択される。
【００９３】
さらなるまたは別の態様において、T_1が、－L_4－アルキレン－、－L_4－シクロアルキレン－、－L_4－ヘテロアルキレン－、－L_4－ハロアルキレン－、－L_4－アリーレン－、－L_4－ヘテロアリーレン－、および－L_4－ヘテロシクロアルキレン－から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、L_4が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＣＲ”$_2$－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択される。
【００９４】
さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨである。さらなるまたは別の態様において、R_5がＨである。さらなるまたは別の態様において、各R_1がＨであり、そしてR_5がＨである。式(２８)－(４３)、または(５４)のさらなるまたは別の態様において、－T_1ＮＲ$_3$Ｒ$_4$が、式(４６)に対応するメタ位である。
【００９５】
他の局面は、ｃ－ｋｉｔキナーゼ受容体の活性を調節する方法であって、該ｃ－ｋｉｔキナーゼ受容体を、式(Ａ)または式(Ｂ)：
【化５６】



(B)

〔式中：
Q_1は、Ｈ、ハロゲン、非芳香族性３級アミンを含む基、非芳香族性２級アミンを含む基、または：－Ｌ－アルキル、－Ｌ－シクロアルキル、－Ｌ－ヘテロアルキル、－Ｌ－ハロアルキル、－Ｌ－アリール、－Ｌ－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ－ヘテロアリール

から成る群から選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”ＹＣ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙは、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

各Ｒ$_1$は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ'は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

【００９６】

Ｑ$_2$は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_6$－アルキル、－Ｌ$_6$－シクロアルキル、－Ｌ$_6$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_6$－ハロアルキル、－Ｌ$_6$－芳香族性炭素環、－Ｌ$_6$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_6$－芳香族性ヘテロ環から選択される所望により置換されていてよい部分を含む基から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_6$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ”は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；

いずれかの２個のＲ$_1$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；

Ｒ$_5$は、Ｈ、ならびに－Ｌ$_5$－Ｈ、－Ｌ$_5$－アルキル、－Ｌ$_5$－シクロアルキル、－Ｌ$_5$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_5$－ハロアルキル、－Ｌ$_5$－アリール、－Ｌ$_5$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_5$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され、ここで、Ｌ$_5$は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；

各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして

いずれかのＲ$_1$およびＲ$_5$は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕

の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物と接触させることを含む、方法である。

【００９７】

さらなるまたは別の態様において、Ｑ$_1$が、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ－アルキル、－Ｌ－シクロアルキル、－Ｌ－ヘテロアルキル、－Ｌ－ハロアルキル、－Ｌ－アリール、

－Ｌ－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌが、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、および、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【００９８】

さらなるまたは別の態様において、$Ｑ_1$が、－Ｌ－アルキル、－Ｌ－ヘテロアルキル、および－Ｌ－ヘテロシクロアルキルから選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌが、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、および、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【００９９】

さらなるまたは別の態様において、$Ｑ_1$が、－Ｌ－Ｒであり、ここで、Ｒが３級アミンを含む基であり、そしてＬが所望により置換されていてよく、かつ結合、－Ｏ－、－Ｓ－、および、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【０１００】

さらなるまたは別の態様において、$Ｑ_2$が、－$Ｌ_6$－シクロアルキル、－$Ｌ_6$－芳香族性炭素環、－$Ｌ_6$－ヘテロシクロアルキル、および－$Ｌ_6$－芳香族性ヘテロ環から選択される、所望により置換されていてよい部分であり；ここで、$Ｌ_6$が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、$－Ｓ(Ｏ)_2－$、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$(ＣＲ”_2)_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

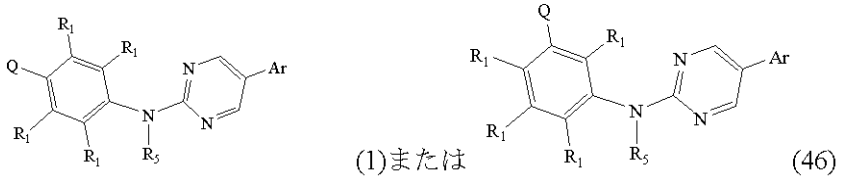
【０１０１】

さらなるまたは別の態様において、$Ｑ_2$が、所望により置換されていてよいシクロアルキル、所望により置換されていてよい芳香族性炭素環、所望により置換されていてよいヘテロシクロアルキル、および所望により置換されていてよい芳香族性ヘテロ環から成る群から選択され；ここで、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【０１０２】

この局面のさらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、式(１)または式(４６)：

【化５７】



(1)または

(46)

〔式中：

Ａｒは、所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性炭素環から選択される部分を含む基であり；

Ｑは、非芳香族性３級アミンまたは非芳香族性２級アミンを含む基である。ただし、Ｑは

、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$または－ＳＯ$_2$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$ではなく；ここで、Ｒ$_a$およびＲ$_b$の各々は、独立して、Ｈまたは所望によりモノ－またはジ－アルキル(Ｃ$_{1-6}$)アミノで置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキルであり；
各Ｒ$_1$は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているＲ$_1$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
Ｒ$_5$は、Ｈ、ならびに－Ｌ$_5$－Ｈ、－Ｌ$_5$－アルキル、－Ｌ$_5$－シクロアルキル、－Ｌ$_5$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_5$－ハロアルキル、－Ｌ$_5$－アリール、－Ｌ$_5$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_5$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_5$は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして
いずれかのＲ$_1$およびＲ$_5$は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物である。

【０１０３】

さらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を、ｃ－ｋｉｔキナーゼ受容体と接触させる。さらなるまたは別の態様において、該接触がインビトロで起こる。さらなるまたは別の態様において、該接触がインビボで起こる。

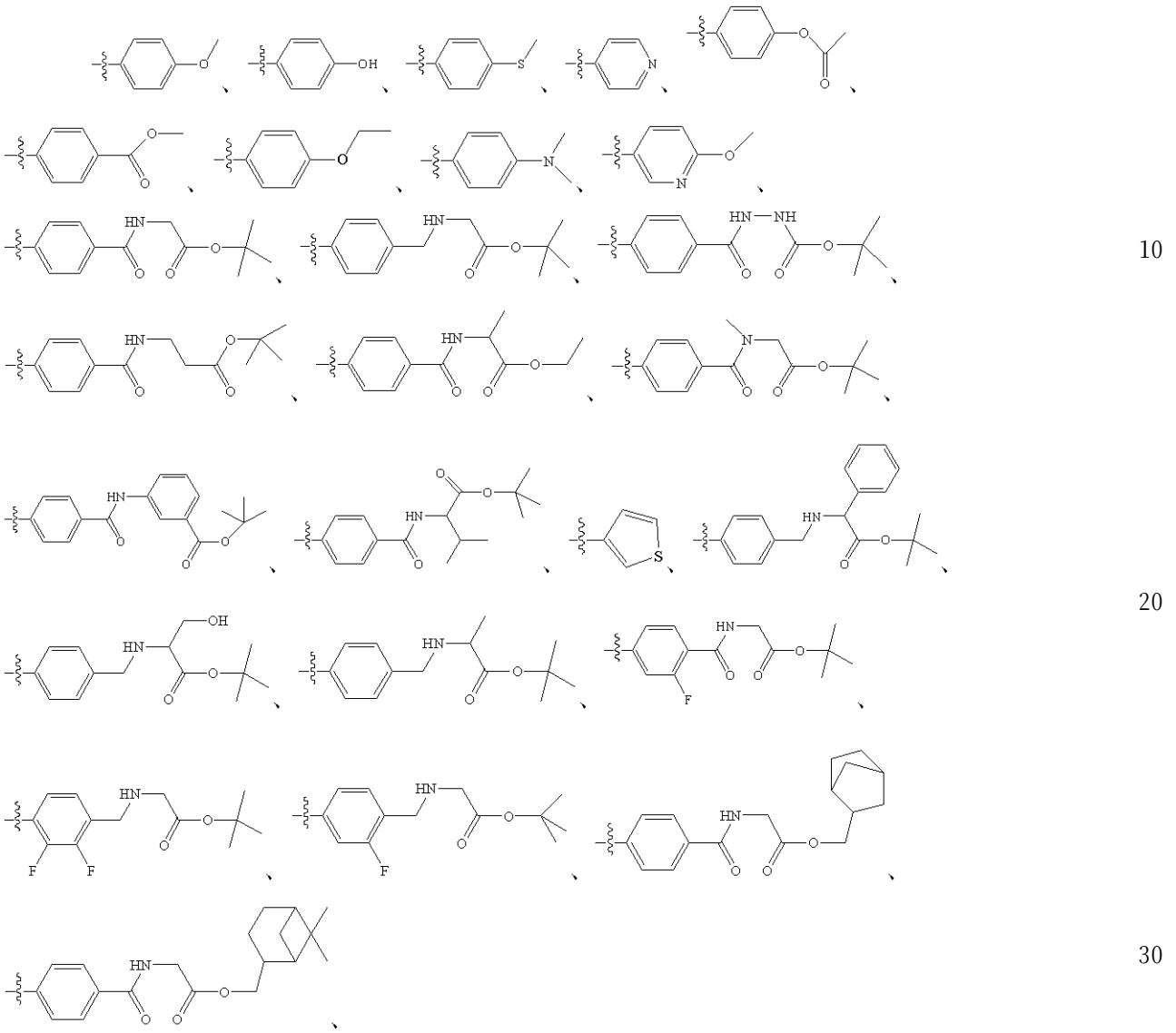
【０１０４】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環である。さらなるまたは別の態様において、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールから選択される。さらなるまたは別の態様において、本化合物は、上記の種々の態様における式(１)から式(５４)のいずれかの化合物である。

【０１０５】

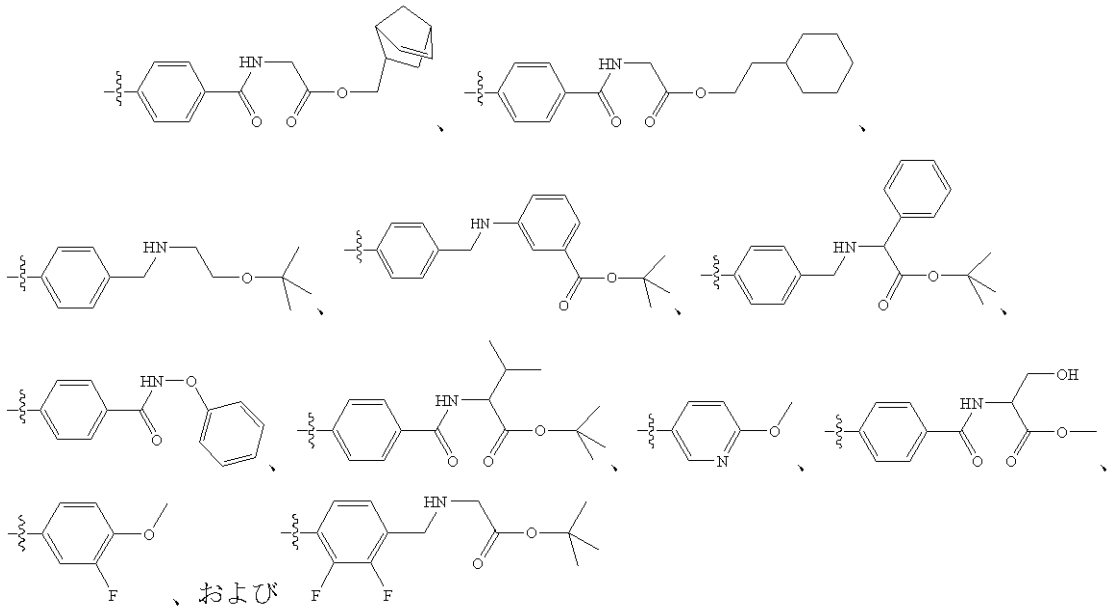
さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化５８】



【０１０６】

【化５９】

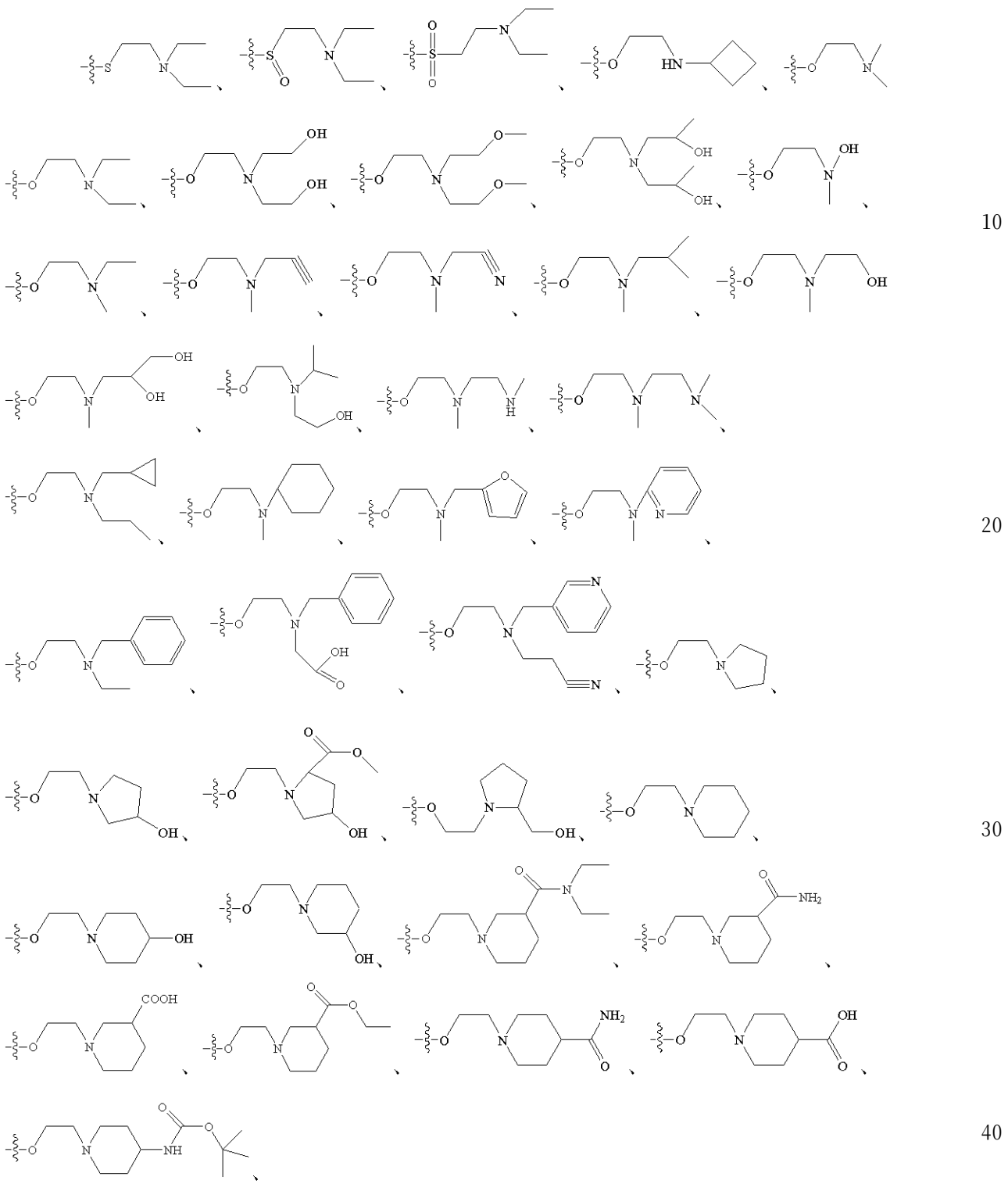


から成る群から選択される。

【０１０７】

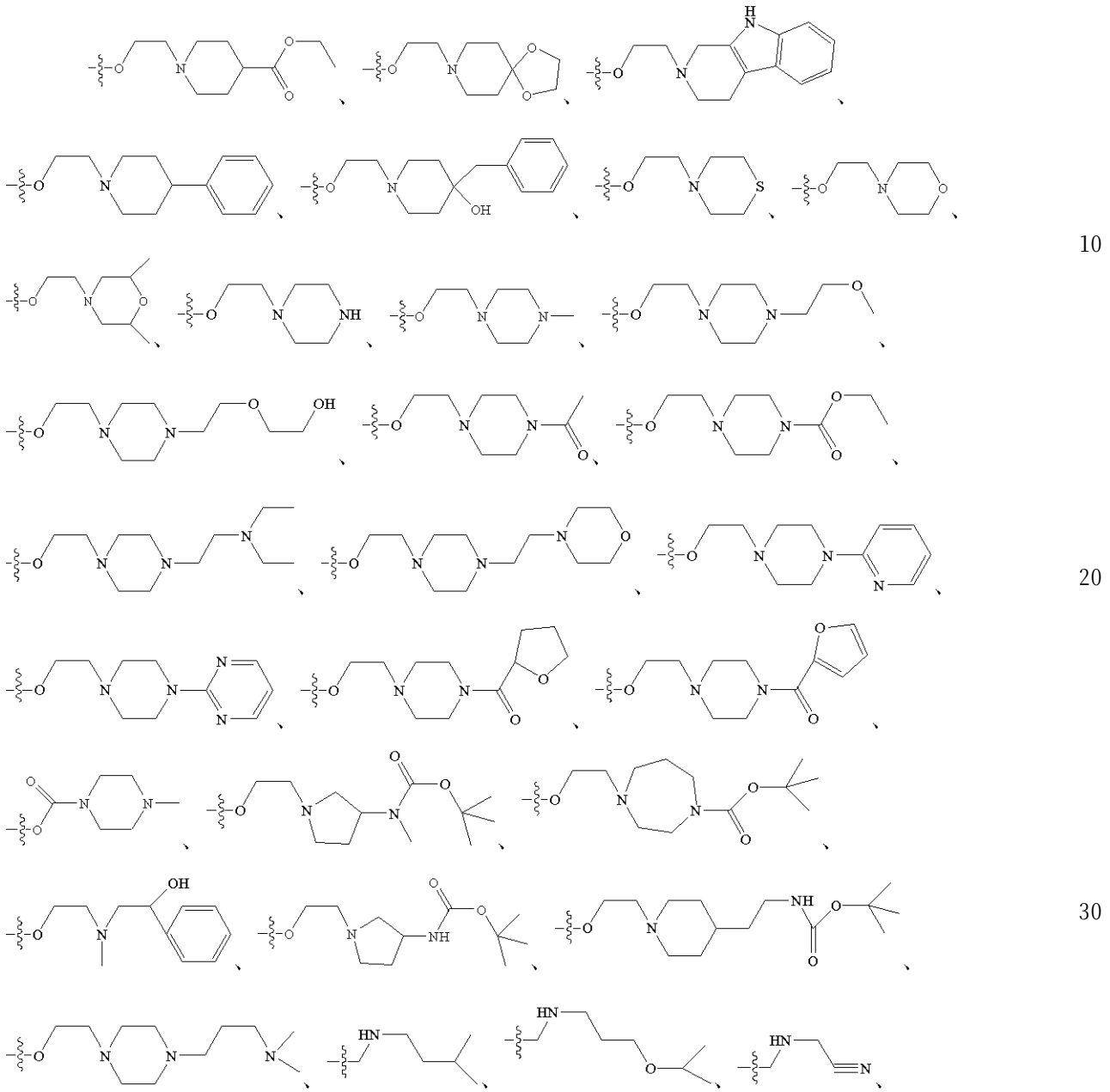
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化６０】



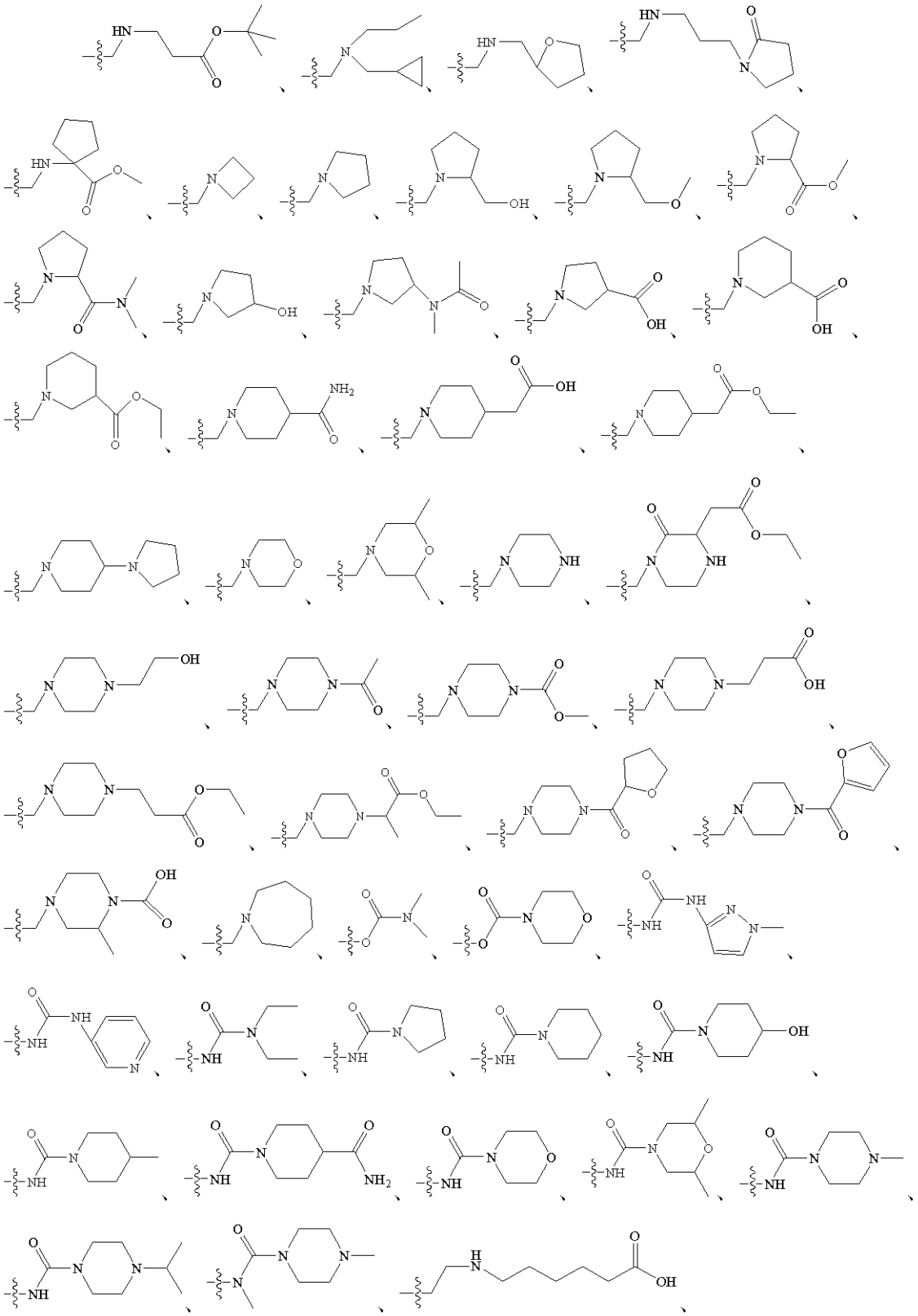
【０１０８】

【化６１】



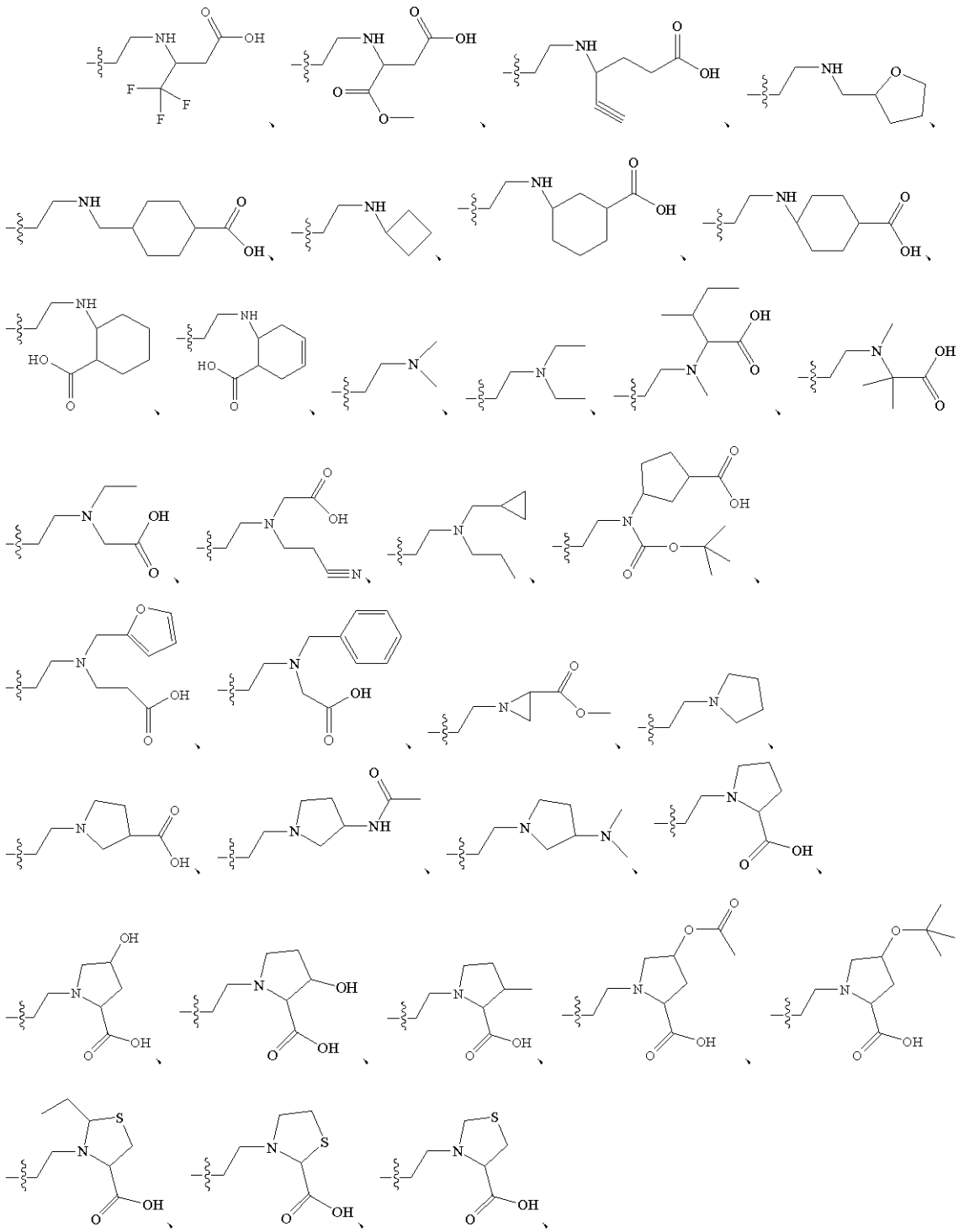
【０１０９】

【化６２】



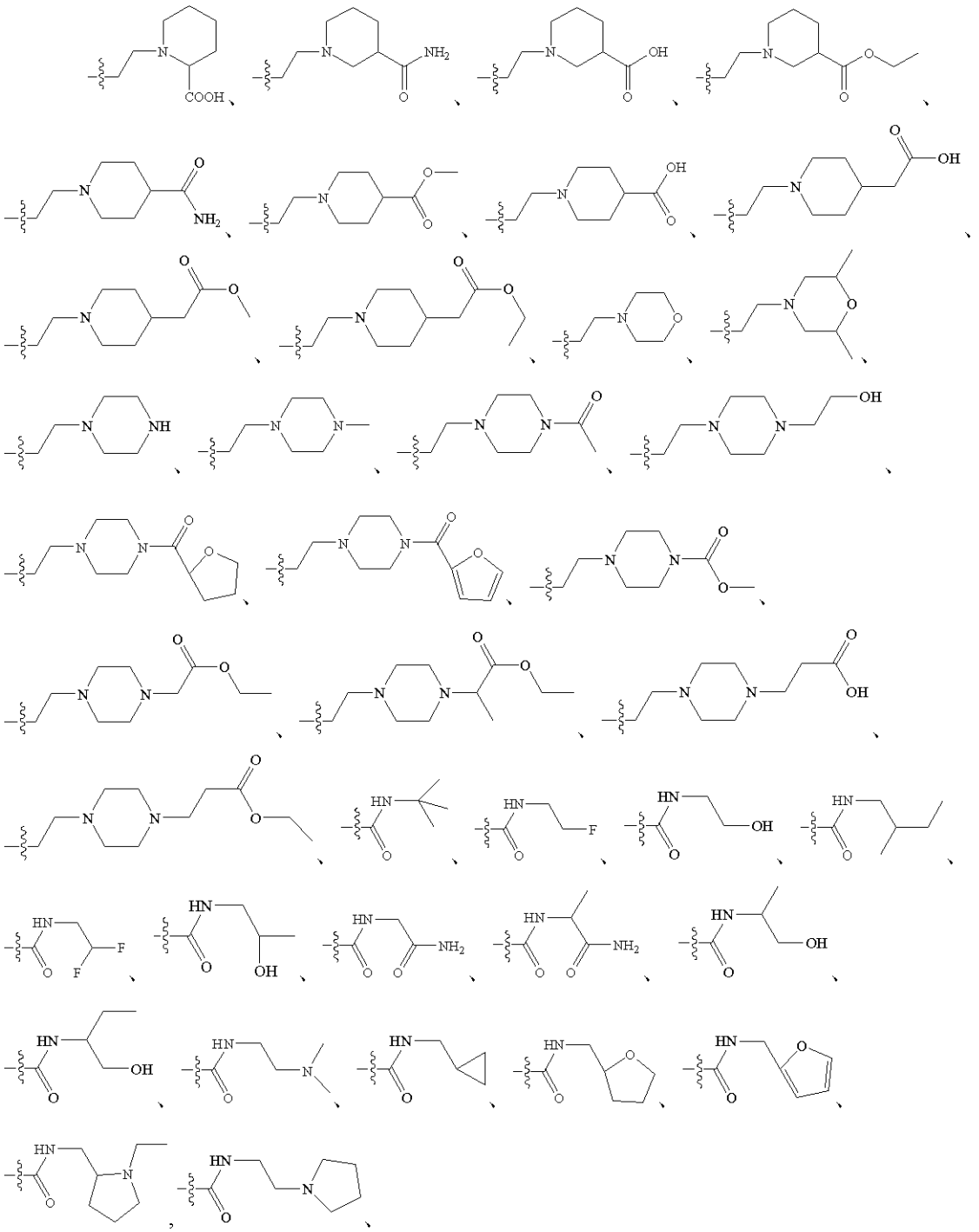
【０１１０】

【化６３】



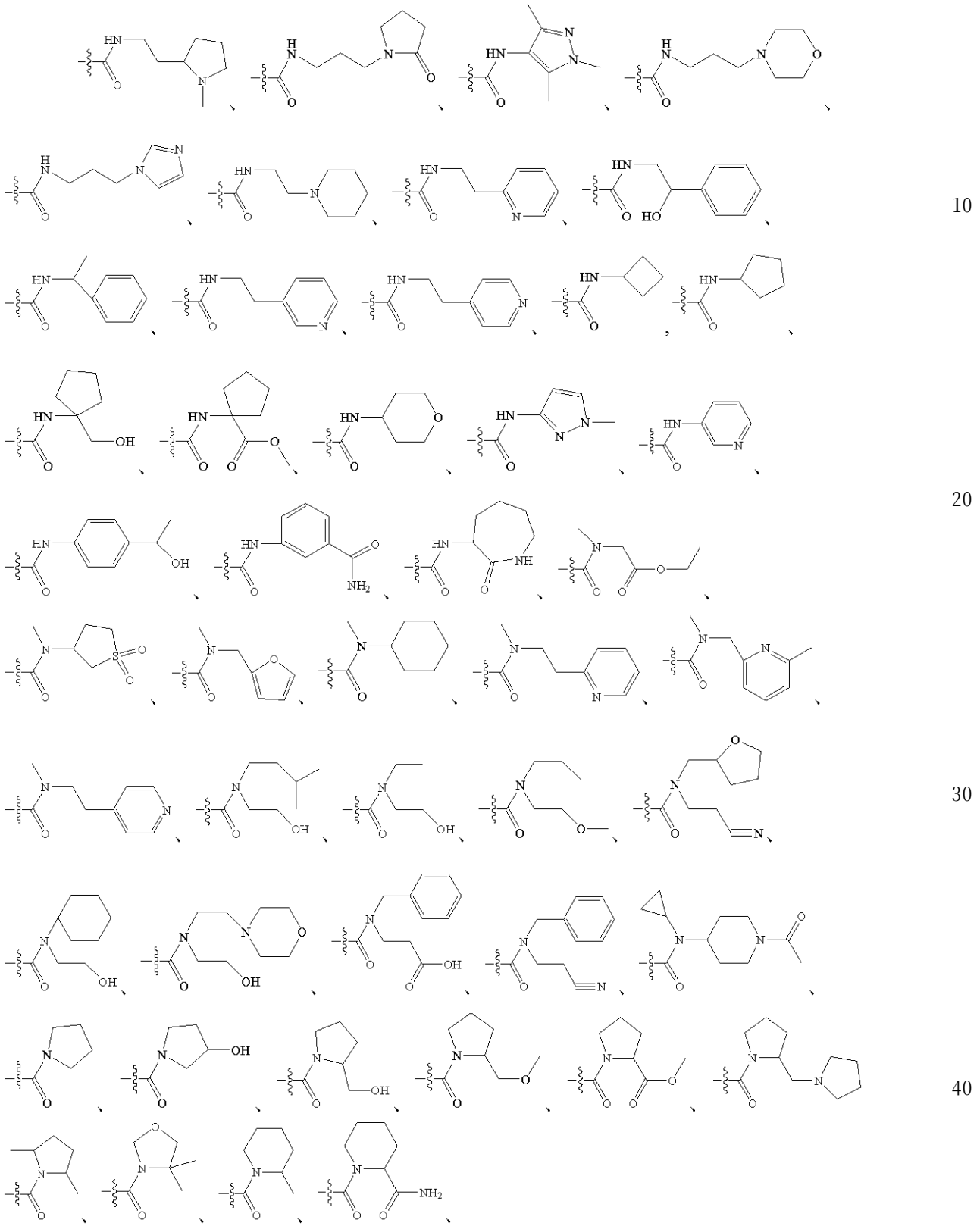
【０１１１】

【化６４】



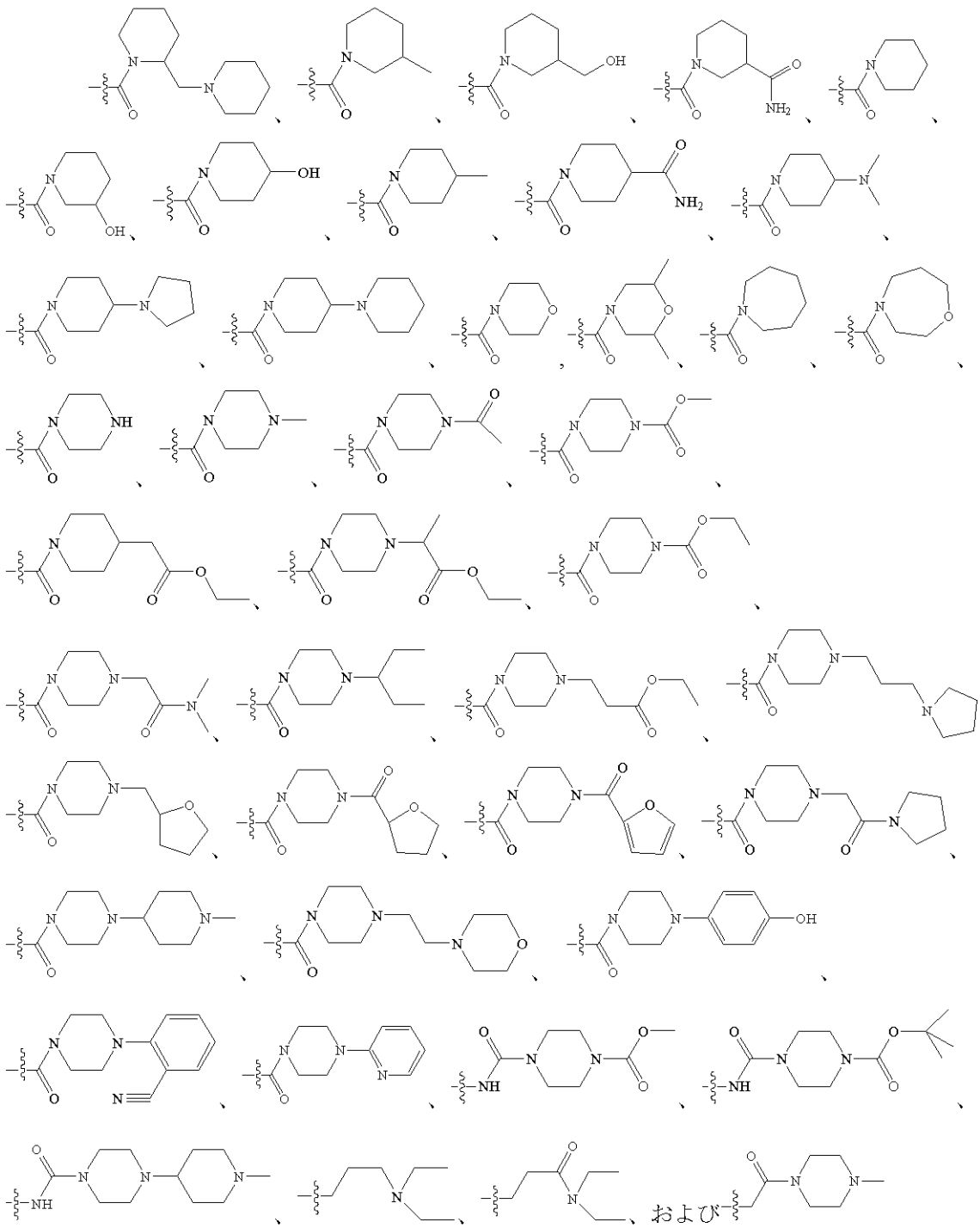
【０１１２】

【化６５】



【０１１３】

【化６６】

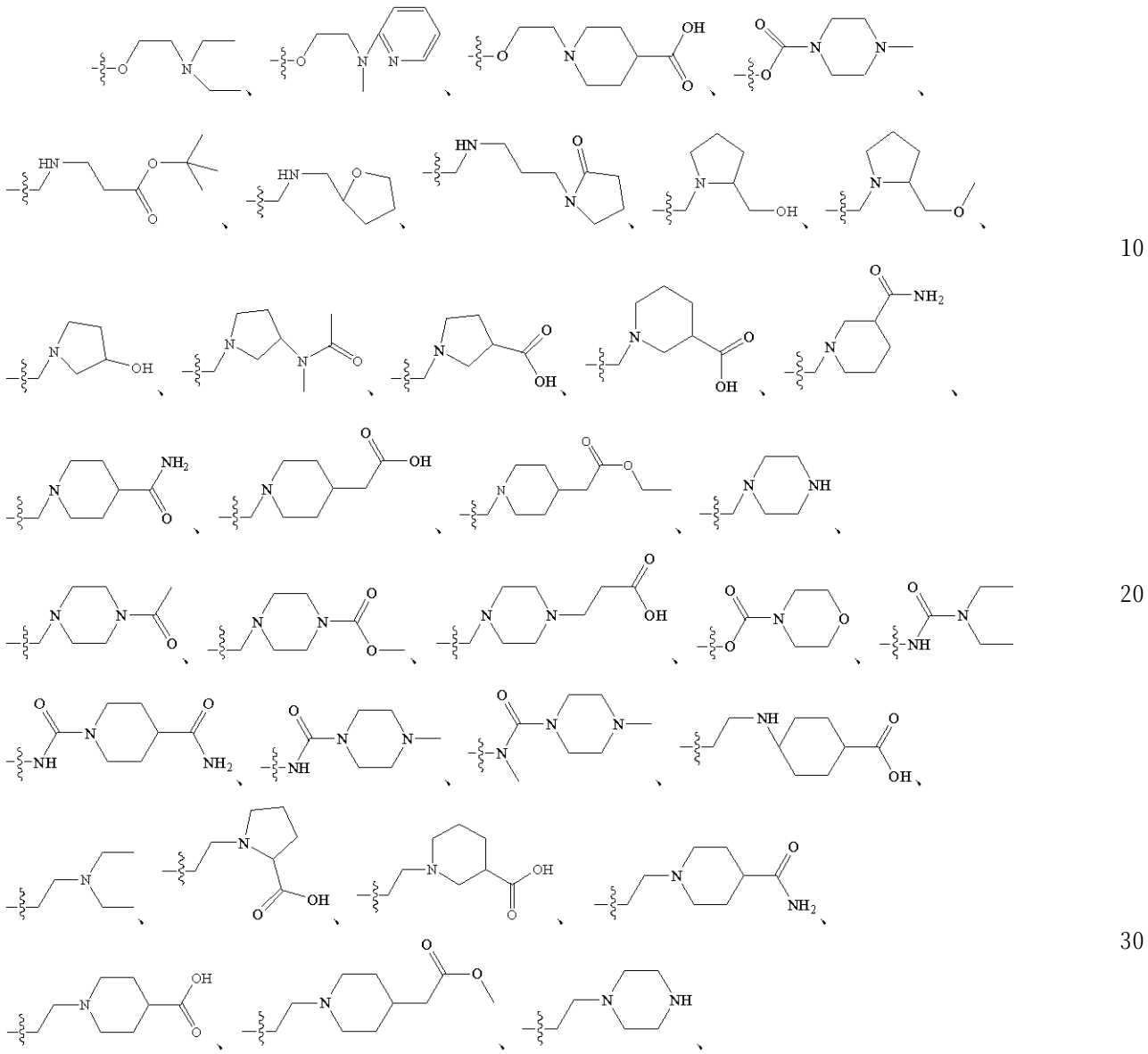


から成る群から選択される。

【０１１４】

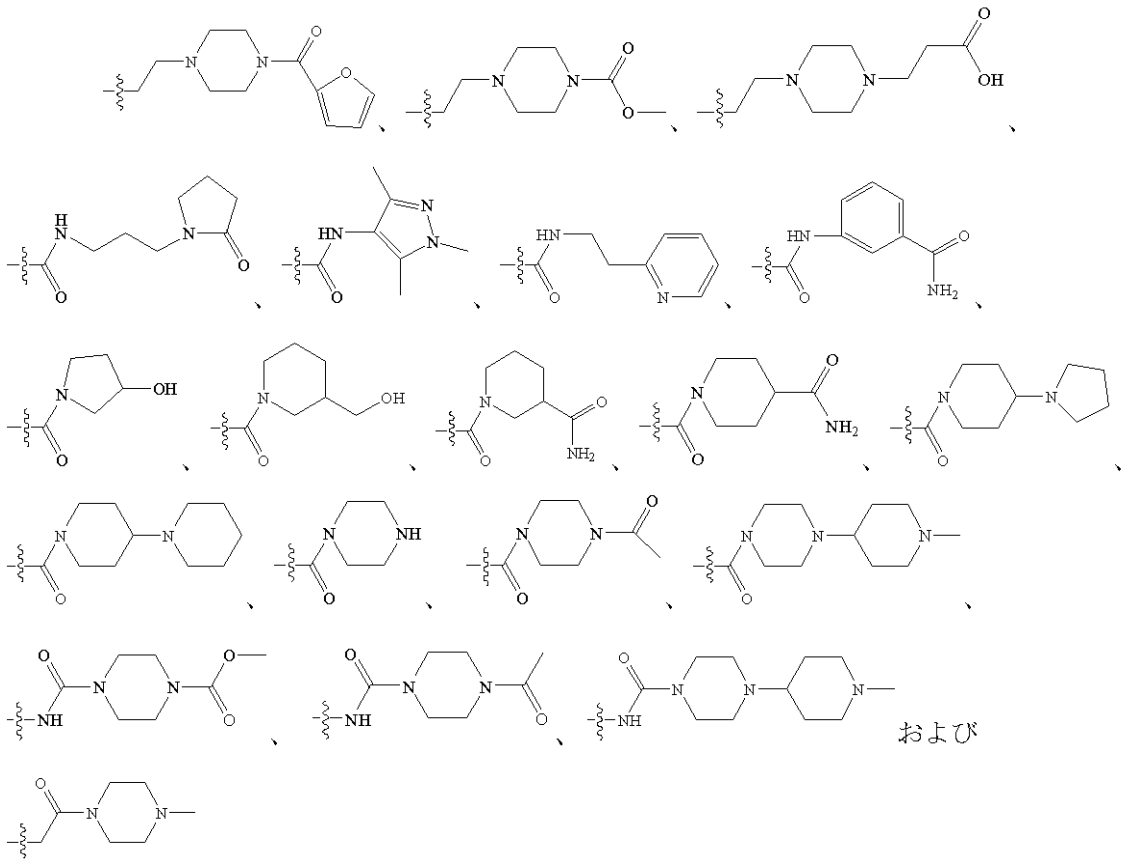
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化６７】



【０１１５】

【化６８】

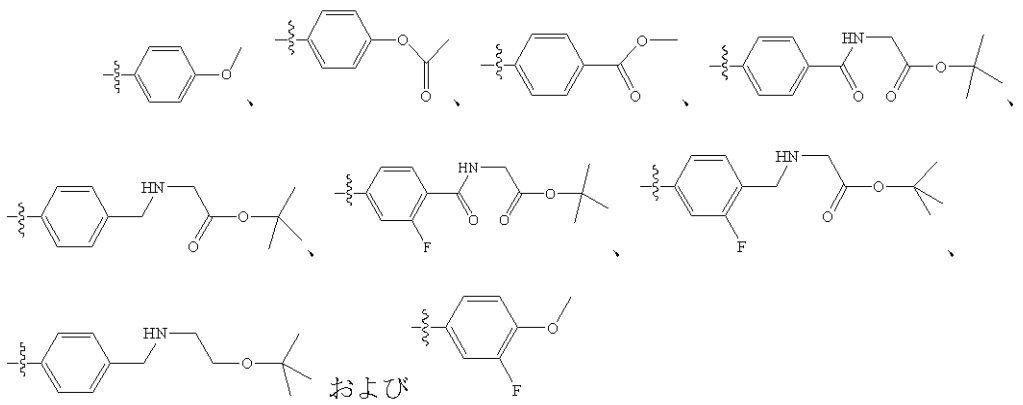


から成る群から選択される。

【０１１６】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化６９】



から成る群から選択される。

【０１１７】

さらなるまたは別の態様において、本化合物が、以下から成る群から選択される：２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２,２'－(２

－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチラザンジイル)ジエタノール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチル)ピペリジン－４－カルボン酸、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(４－(２－(４－(２－モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(４－カルバモイルピペリジン－１－イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)フェニルアセテート、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸エチル、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(メチル(ピリジン－２－イル)アミノ)エトキシ)フェニル)ピリミジン－２－アミン、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)安息香酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(３－フルオロ－４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸メチル、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボキサミド、３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチル、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(ピペラジン－１－イルメチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)(テトラヒドロフラン－２－イル)メタノン、１－(３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピル)ピロリジン－２－オン、(Ｓ)－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－２－イル)メタノール、(Ｒ)－Ｎ－(４－((２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル)メチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、

【０１１８】

１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－オール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸エチル、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－

イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－カルボン酸、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルモルホリン－４－カルボキシレート、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、３－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、４－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン、Ｎ１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１,４－ジカルボキサミド、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－ヒドロキシ－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１－カルボキサミド、Ｎ－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボキサミド、フラン－２－イル(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)メタノン、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(ピペラジン－１－イル)エチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－Ｎ,４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸メチル、(３－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－４－カルボキサミド、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、(Ｓ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピロリジン－２－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸、

【０１１９】

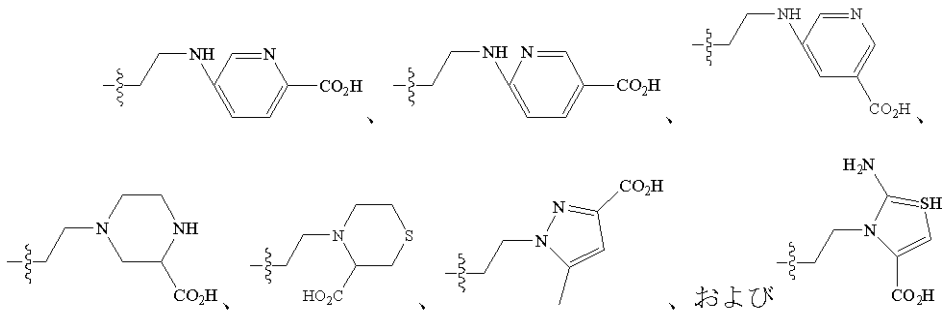
４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(３－(２－オキソピロリジン－１－イル)プロピル)ベンズアミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－カルバモイルフェニル)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンズアミド、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(２－(ピリジン－２－イル)エチル)ベンズアミド、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジ

ン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(４－(フラン－２－カルボニル)ピペラジン－１－イル)(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－イル)メタノン、１－(４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボキサミド、４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、(Ｒ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン、４－アセチル－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペラジン－１－カルボキサミド、および(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン。

【０１２０】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化７０】

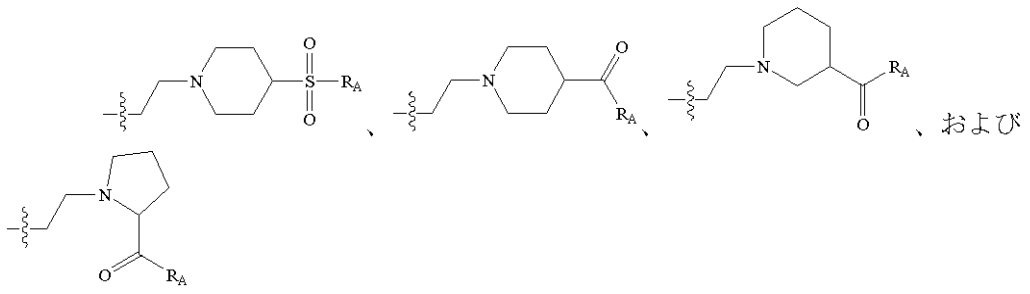


から成る群から選択される。

【０１２１】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化７１】

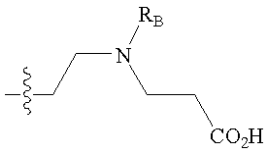


から成る群から選択され、ここで、R_Aが－NH_2、－NEt_2、および－$NH(CH_2)_nOH$から選択され；そしてｎが１から６である。

【０１２２】

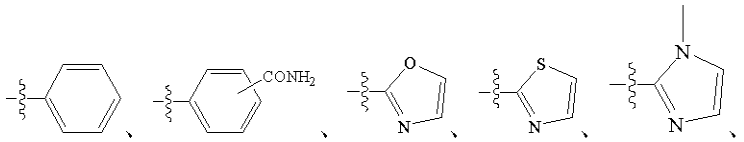
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化７２】



であり、ここで、Ｒ Ｂ が、

【化７３】

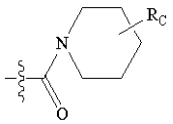


－ＣＨ ２ ＯＨ、－ＣＨ ２ ＣＨ ２ ＯＨ、および－ＣＨ ２ ＣＨ ２ ＣＨ ２ ＯＨから成る群から選択される。

【０１２３】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化７４】

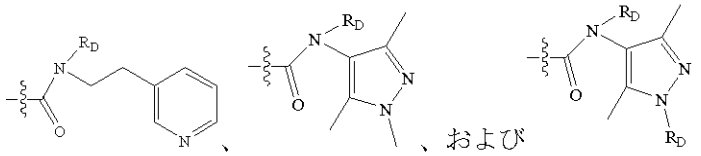


であり、ここで、Ｒ Ｃ がピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてＲ Ｃ が－Ｃ(Ｏ)ＮＨＥｔ、－Ｃ(Ｏ)ＮＥｔ ２ 、ｃ－ブチル、ｃ－ペンチル、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－チアゾール、オキサゾール、チアゾール、－Ｓ(Ｏ) ２ ＮＨ ２ 、－Ｓ(Ｏ) ２ ＮＨＥｔ、および－Ｓ(Ｏ) ２ ＮＥｔ ２ から成る群から選択される。

【０１２４】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化７５】

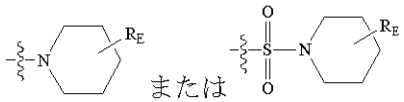


から成る群から選択され、ここで、各Ｒ Ｄ が、独立して、－(ＣＨ ２) ｋ ＯＨまたは－(ＣＨ ２) ｋ ＣＯ ２ Ｈから選択され；そして、ｋが１から６である。

【０１２５】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが

【化７６】

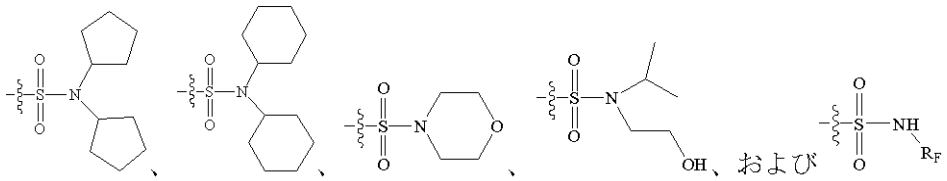


であり、ここで、Ｒ Ｅ がピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてＲ Ｅ が、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ ２ 、－Ｃ(Ｏ)ＮＨＥｔ、および－Ｃ(Ｏ)ＮＥｔ ２ から成る群から選択される。

【０１２６】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化７７】

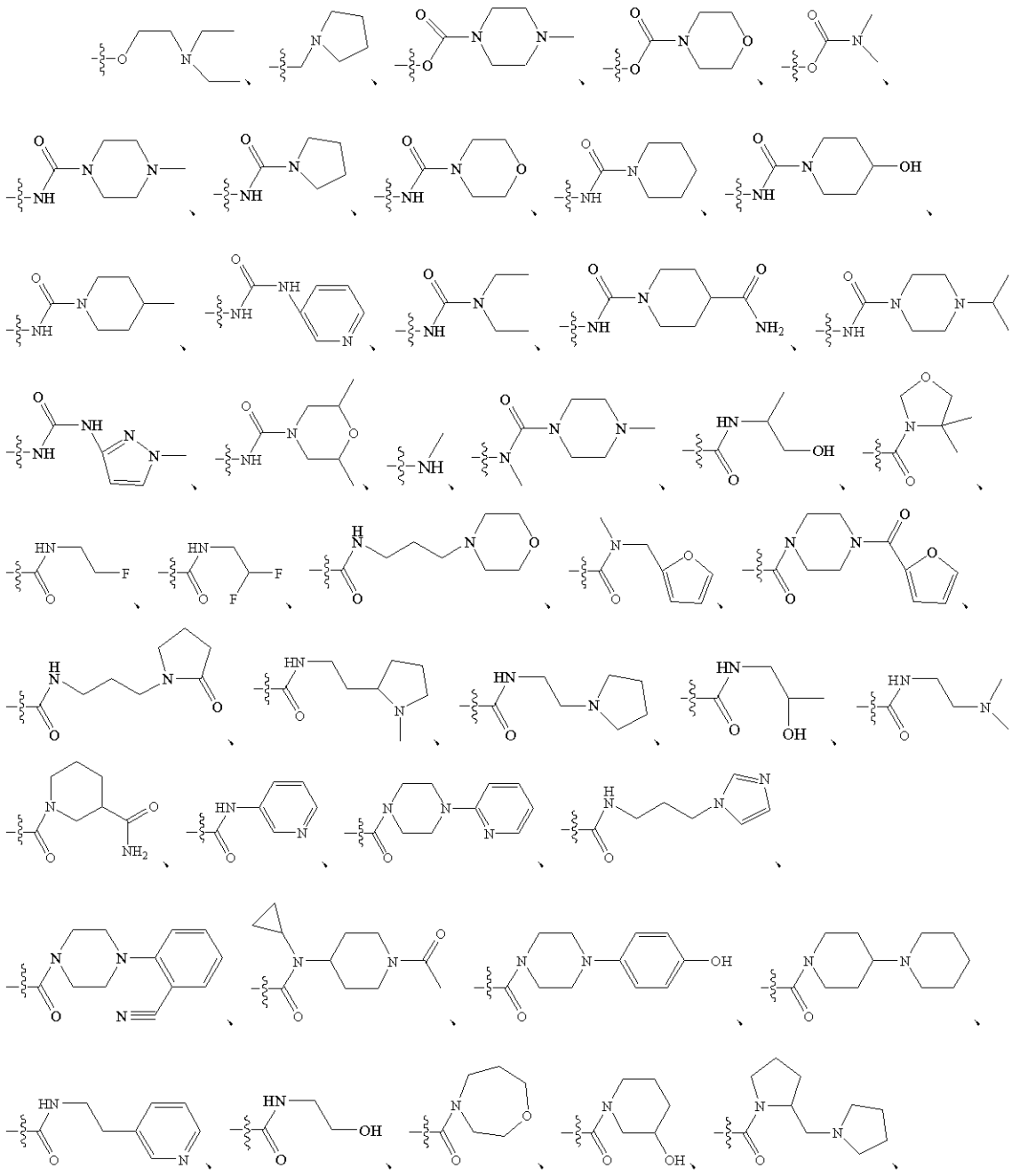


から成る群から選択され、ここで、R_Fがチアゾール、ピラゾール、またはイソオキサゾールである。

【０１２７】

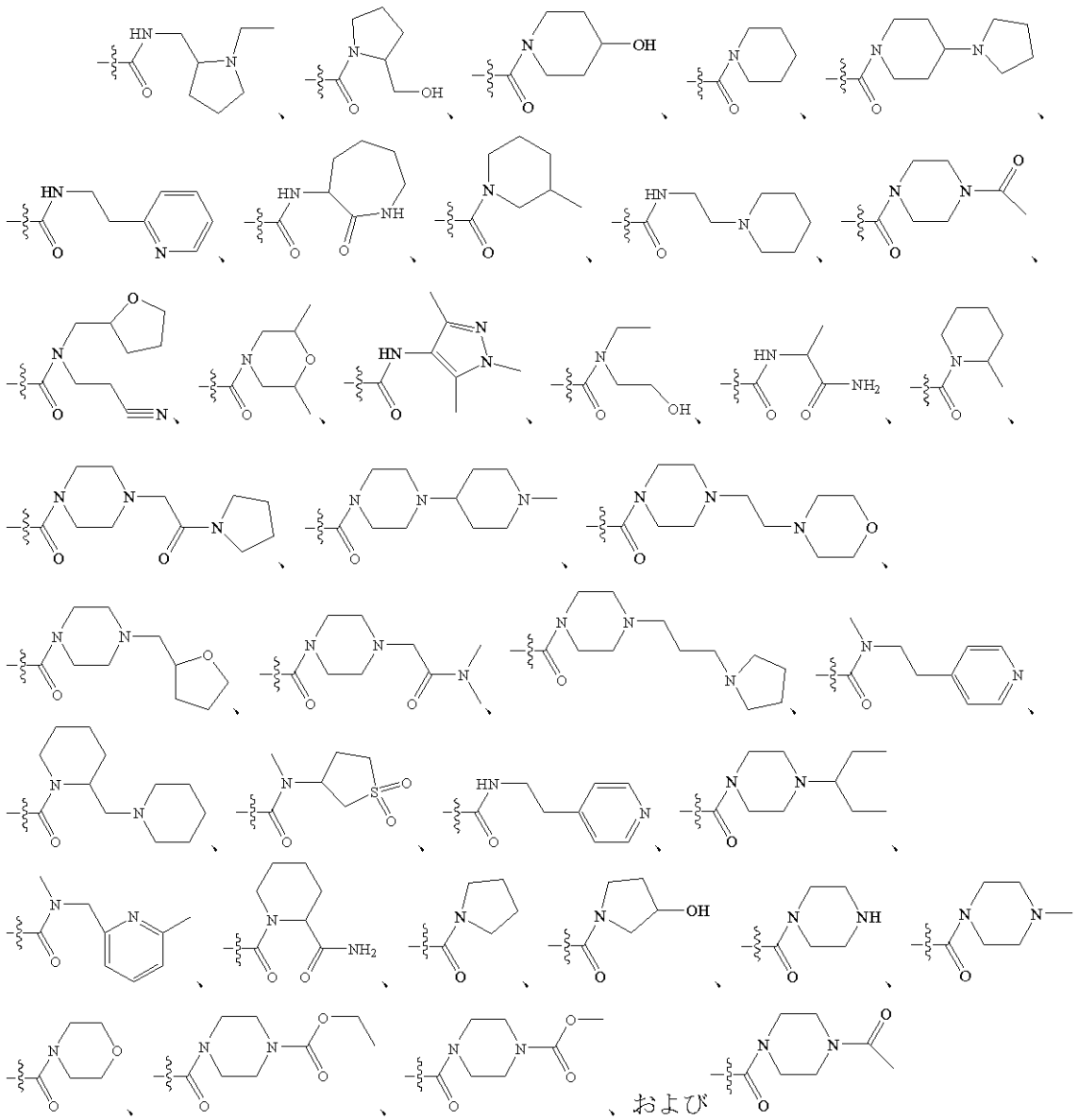
さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のQが、

【化７８】



【０１２８】

【化７９】

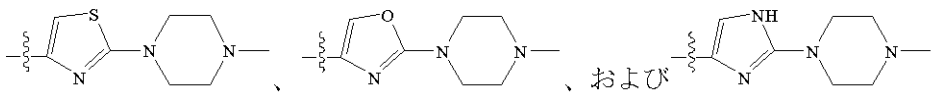


から成る群から選択される。

【０１２９】

さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが、

【化８０】

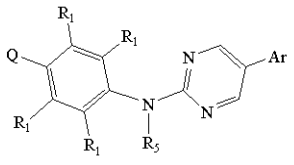
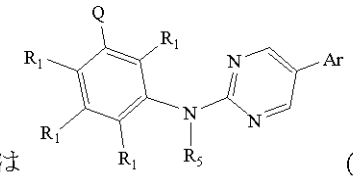


から成る群から選択される。

【０１３０】

他の局面は、式(１)または式(４６)：

【化８１】


(1)または

(46)

〔式中：
Ａｒは、所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性炭素環から選択される部分を含む基であり；
Ｑは、非芳香族性３級アミンまたは非芳香族性２級アミンを含む基である。ただし、Ｑは－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$または－ＳＯ$_2$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$ではなく；ここで、Ｒ$_a$およびＲ$_b$の各々は、独立して、Ｈまたは所望によりモノ－またはジ－アルキル(Ｃ$_{1-6}$)アミノで置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキルであり；
各Ｒ$_1$は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているＲ$_1$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
Ｒ$_5$は、Ｈ、ならびに－Ｌ$_5$－Ｈ、－Ｌ$_5$－アルキル、－Ｌ$_5$－シクロアルキル、－Ｌ$_5$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_5$－ハロアルキル、－Ｌ$_5$－アリール、－Ｌ$_5$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_5$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_5$は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして
いずれかのＲ$_1$およびＲ$_5$は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する少なくとも１個の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物を、１種以上の適当な賦形剤と共に含む、医薬組成物である。

【０１３１】

さらなるまたは別の態様において、１種以上の賦形剤が非経腸投与に適する。さらなるまたは別の態様において、１種以上の賦形剤が経口投与に適する。

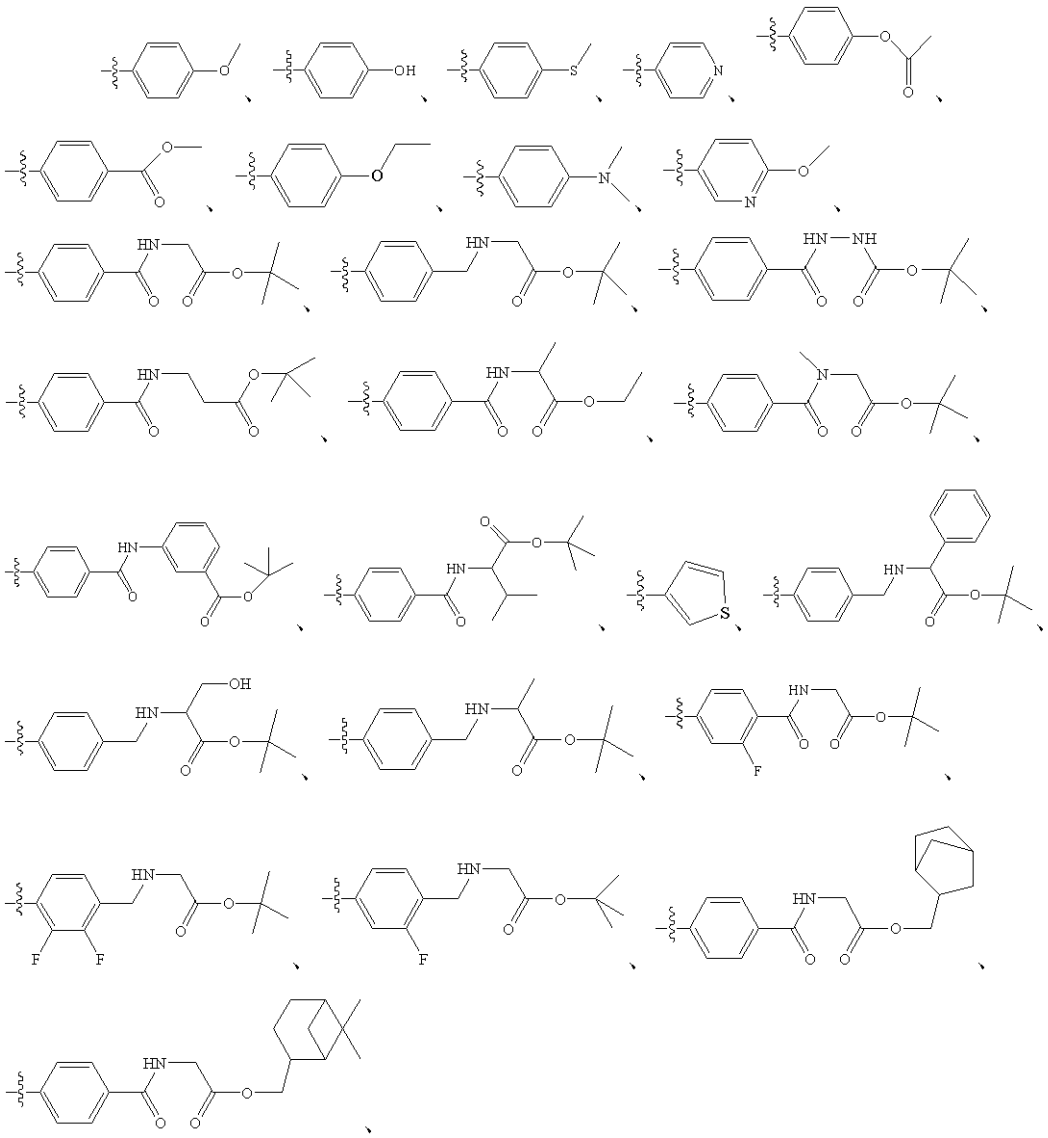
【０１３２】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環である。さらなるまたは別の態様において、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールから選択される。さらなるまたは別の態様において、本化合物は、上記の種々の態様における式(１)から式(５４)のいずれかの化合物である。

【０１３３】

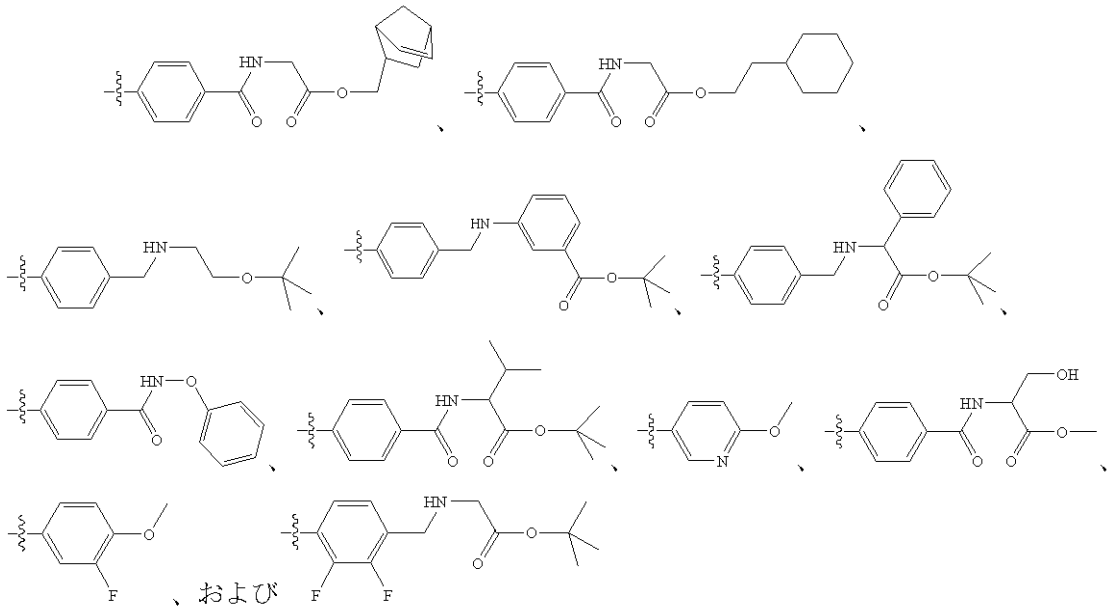
さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化８２】



【０１３４】

【化８３】

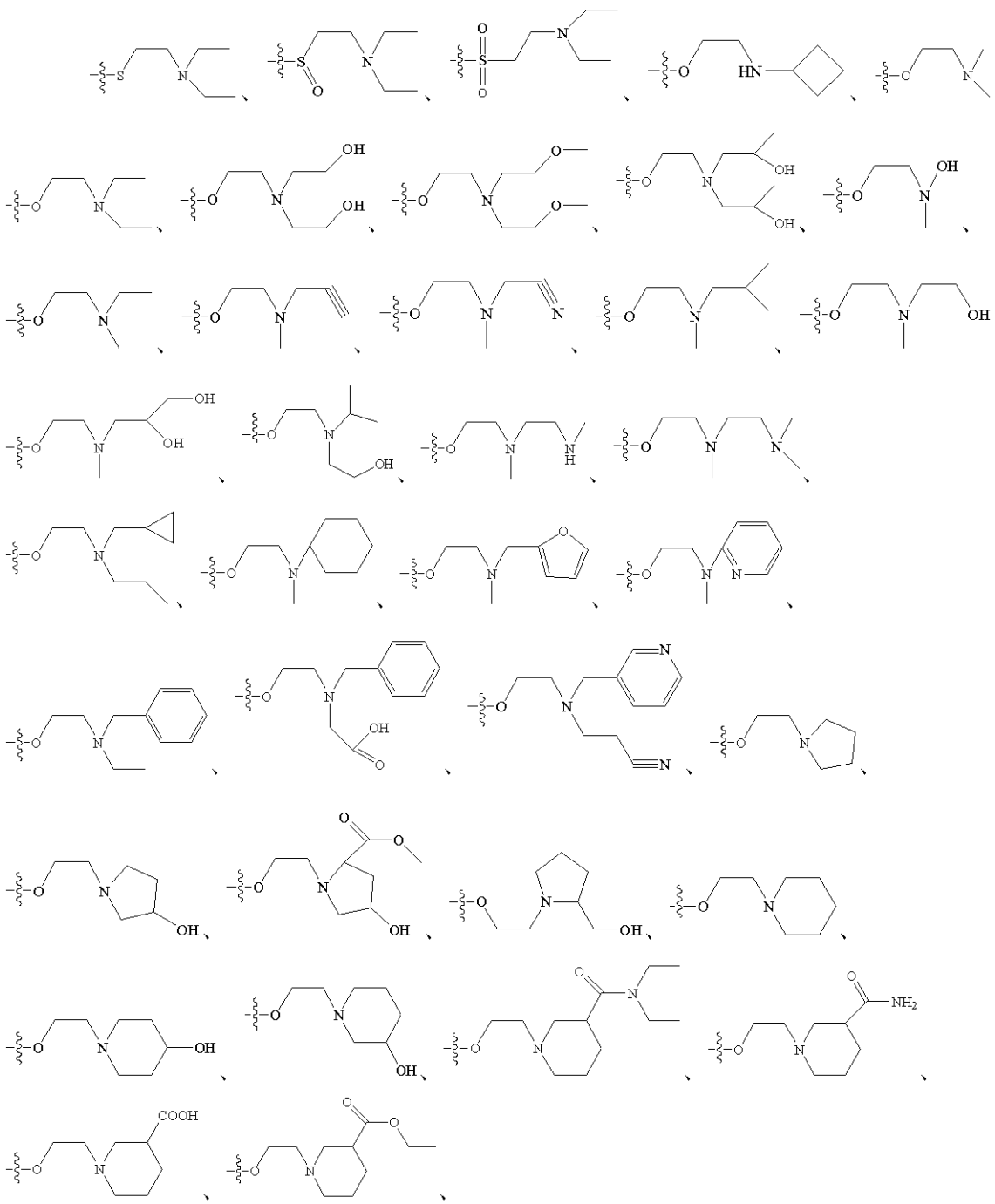


から成る群から選択される。

【０１３５】

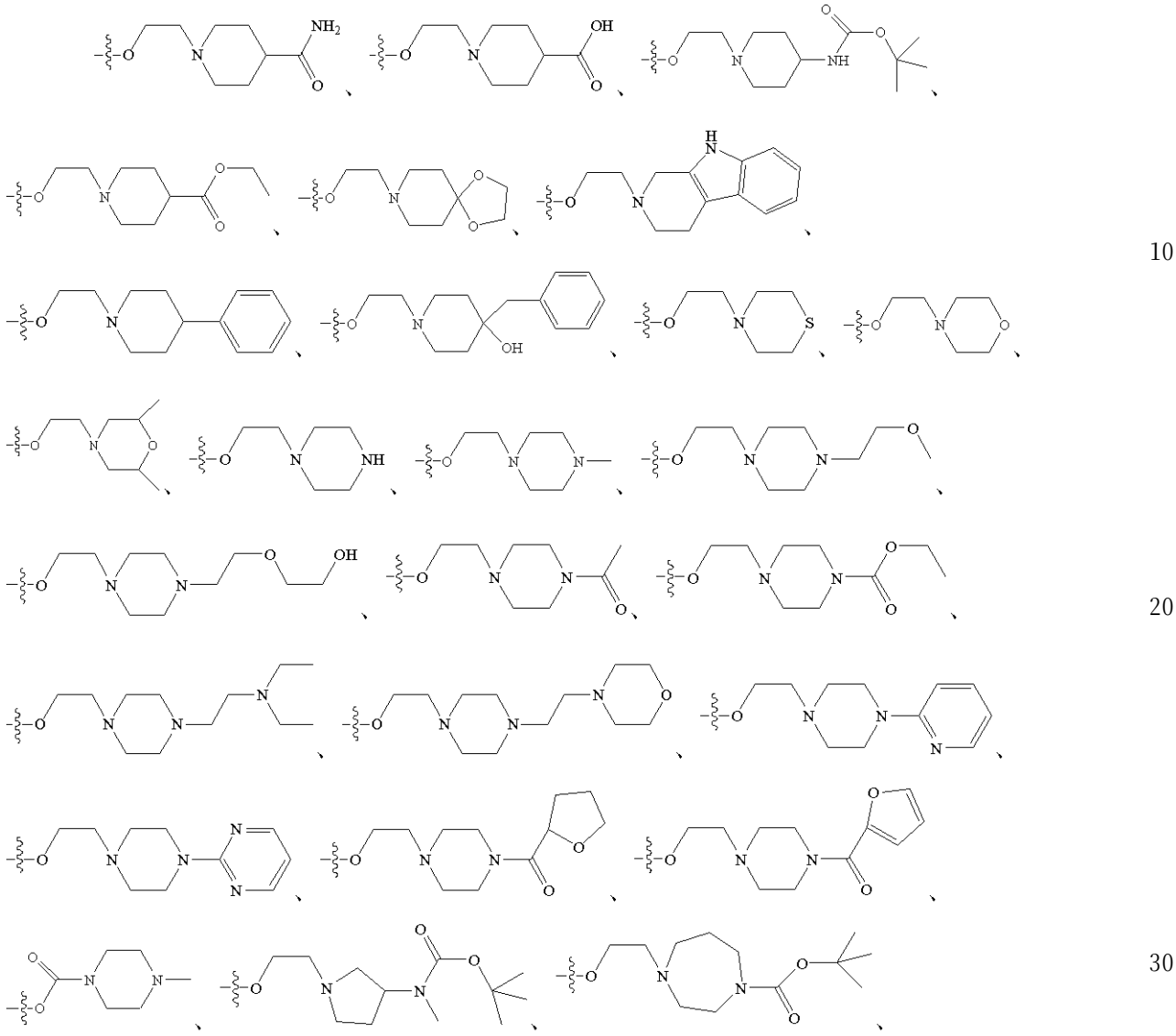
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化８４】



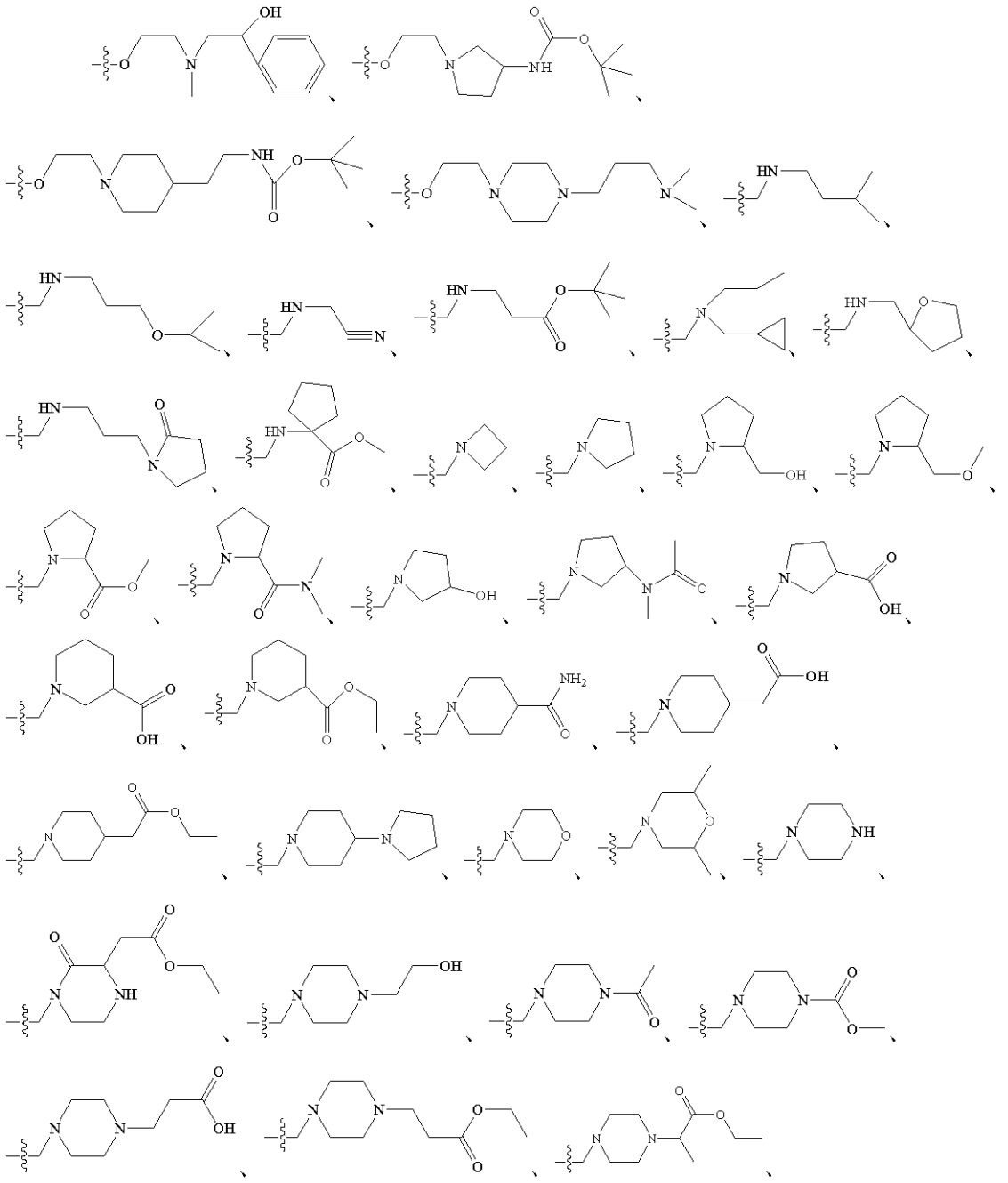
【０１３６】

【化８５】



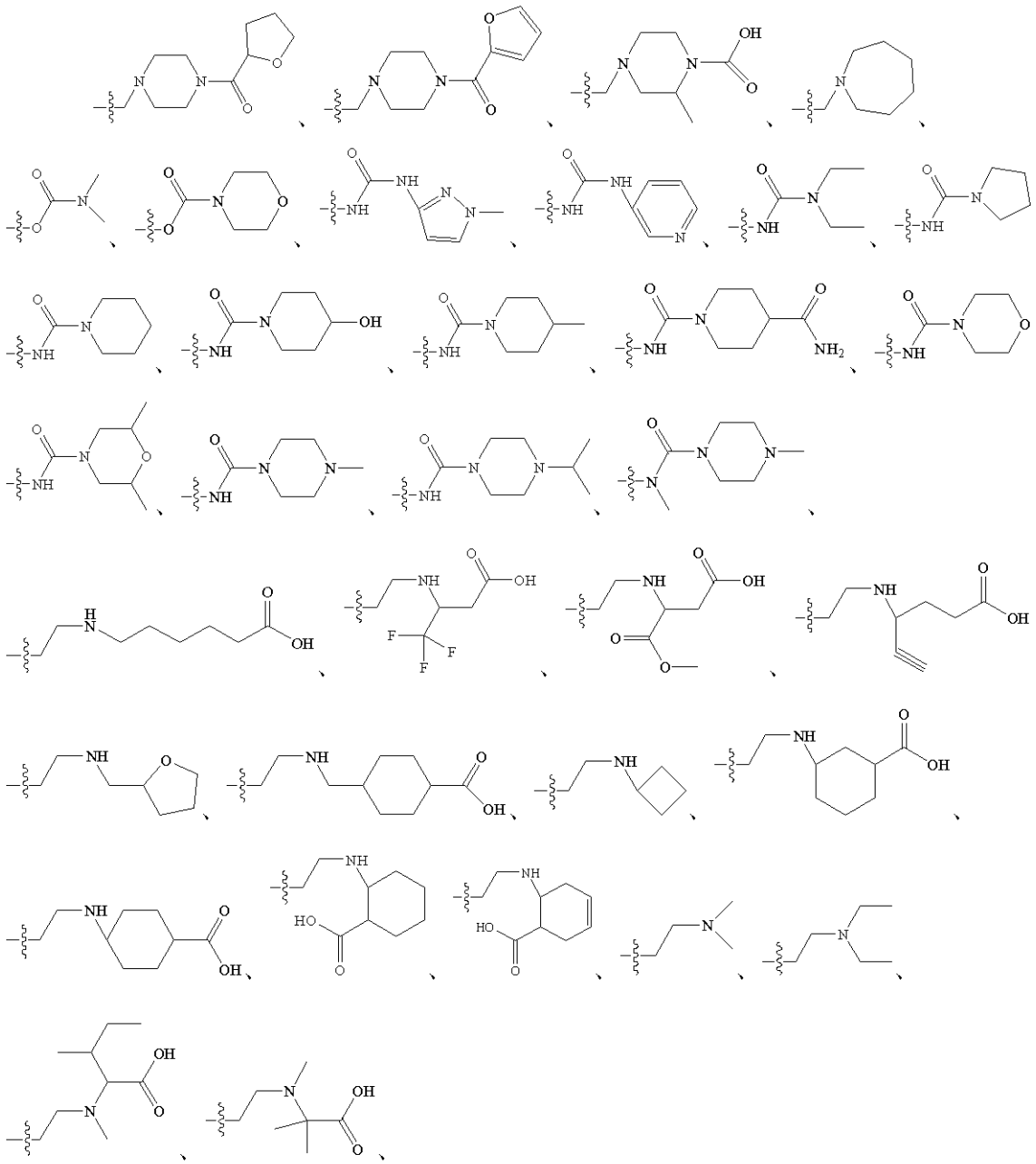
【０１３７】

【化８６】



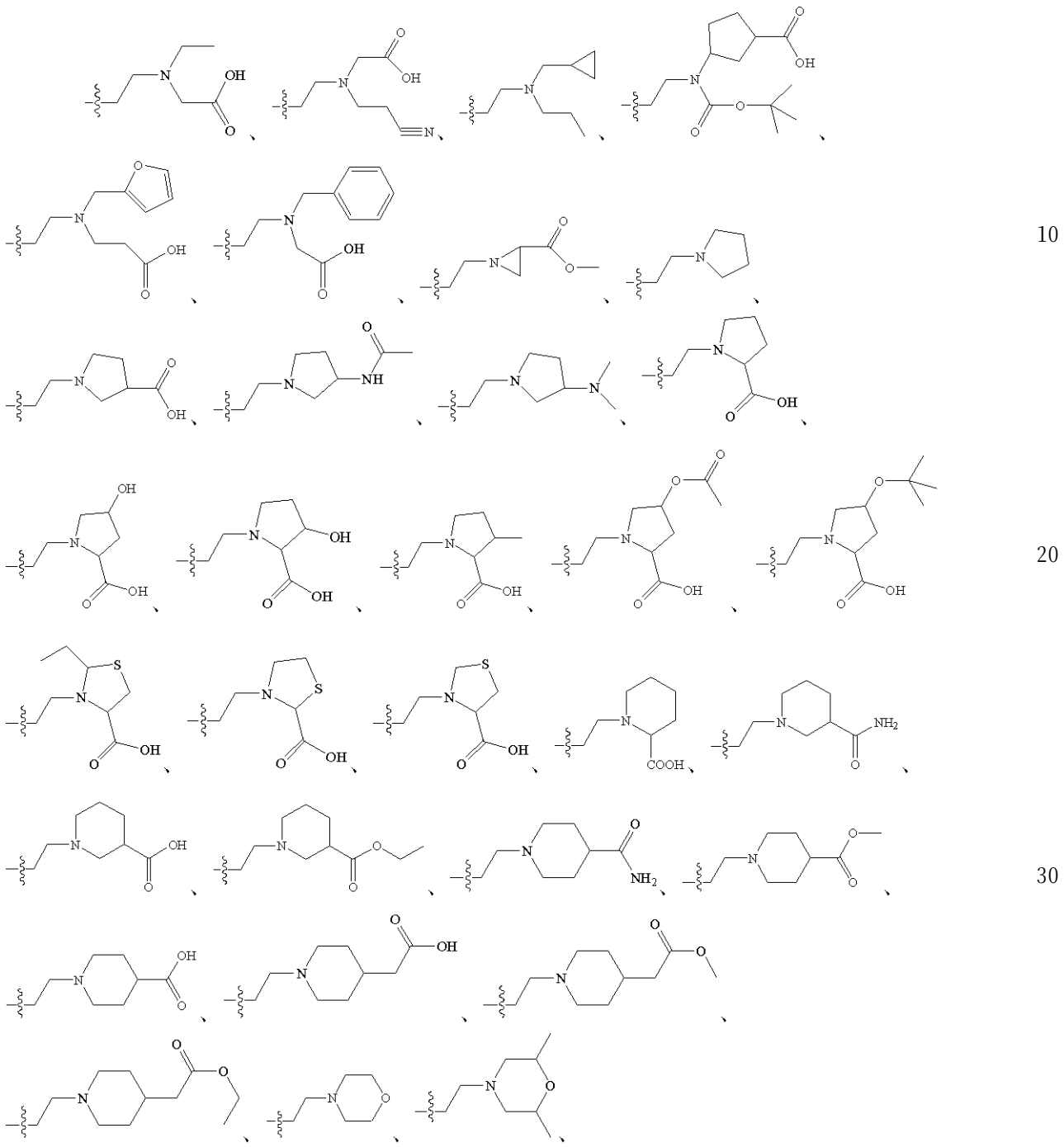
【０１３８】

【化８７】



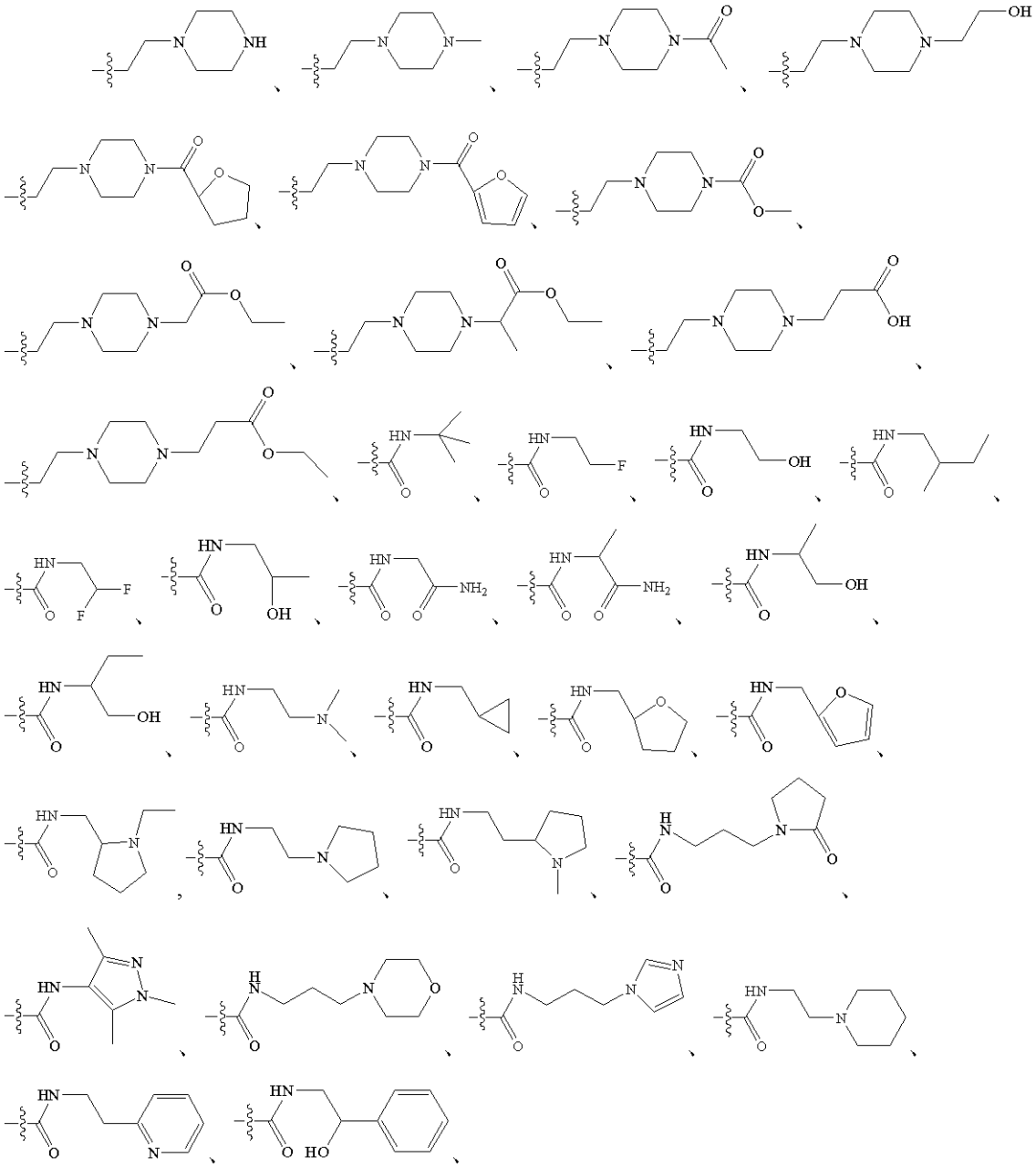
【０１３９】

【化８８】



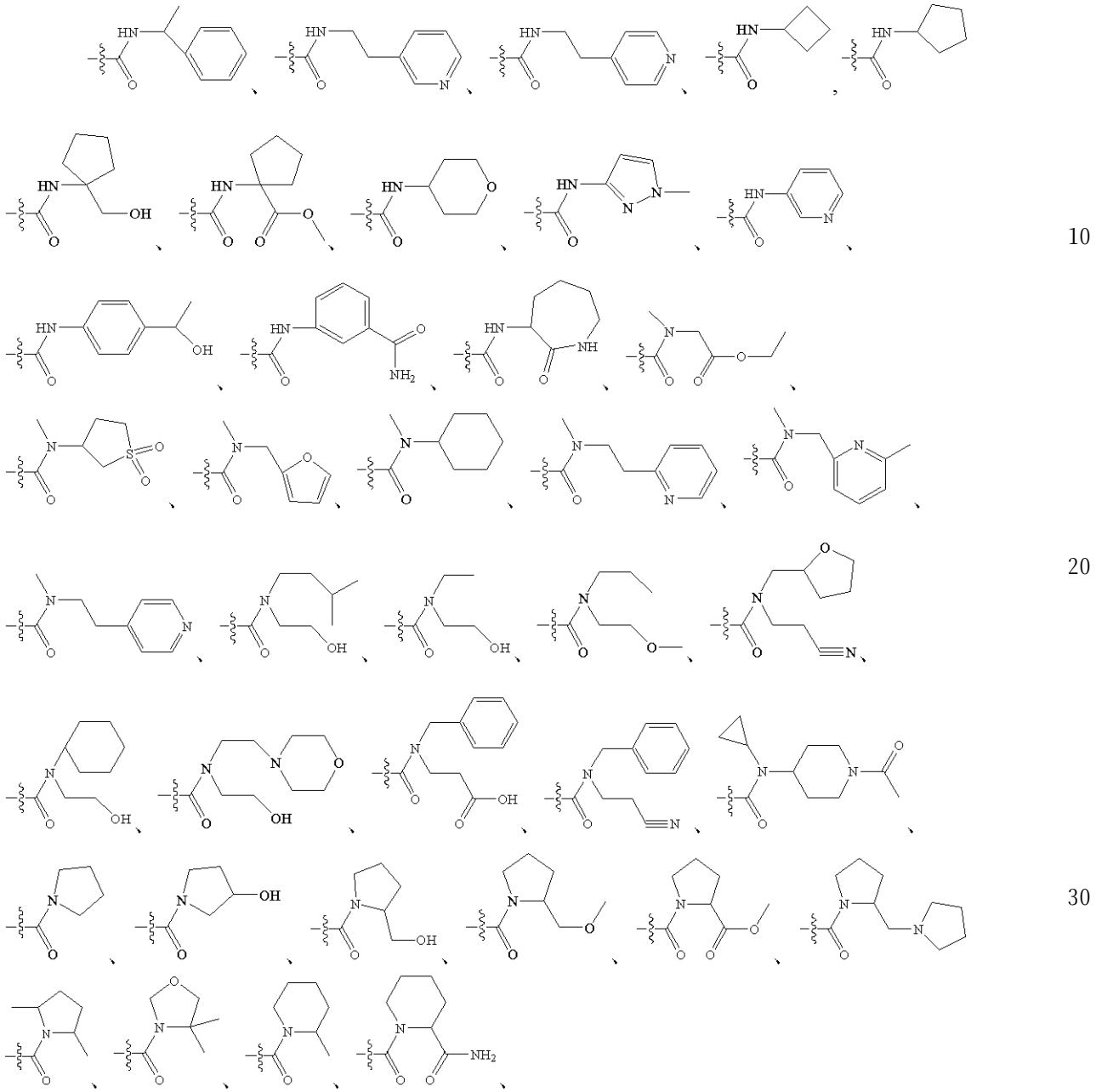
【０１４０】

【化８９】



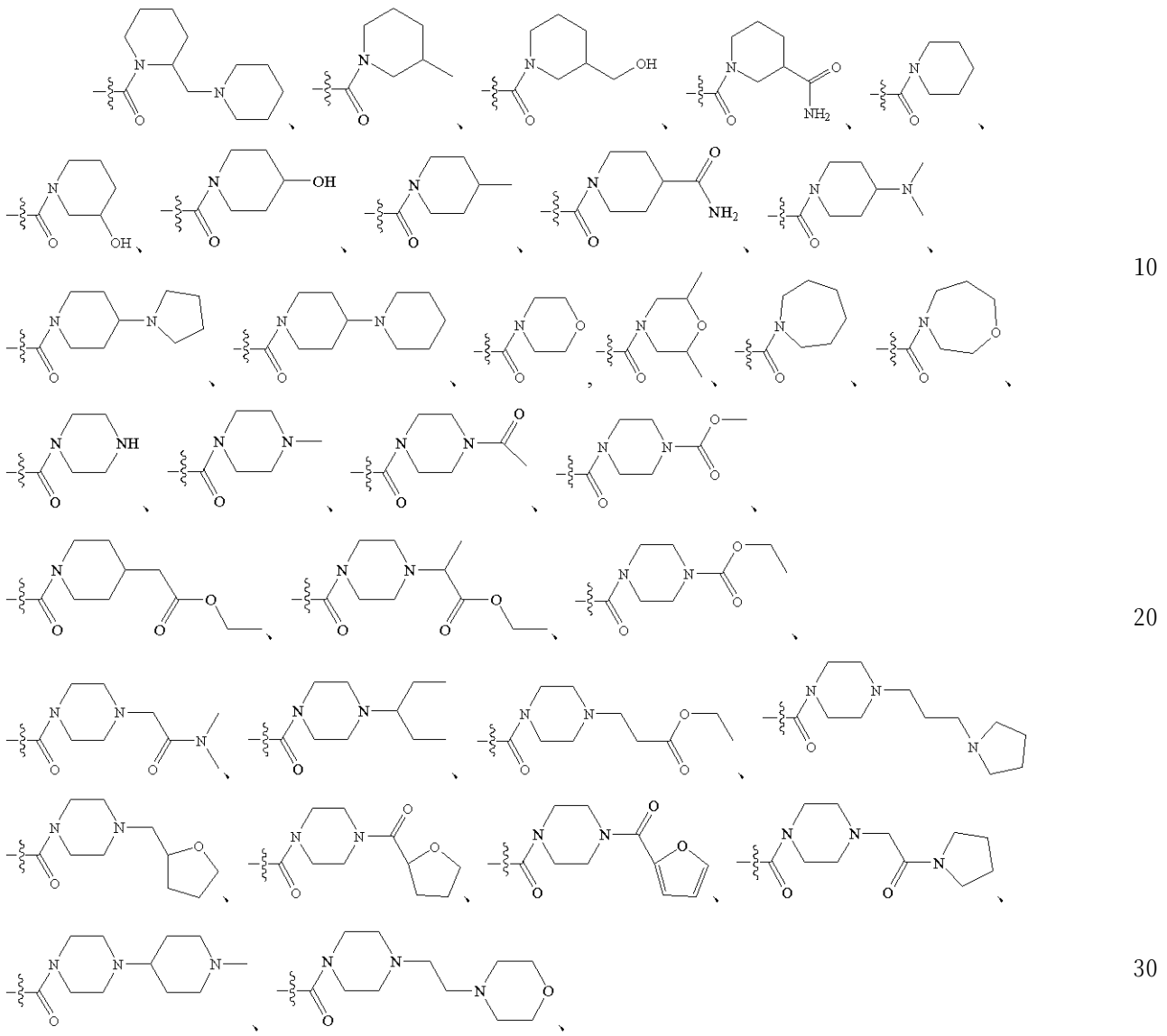
【０１４１】

【化９０】

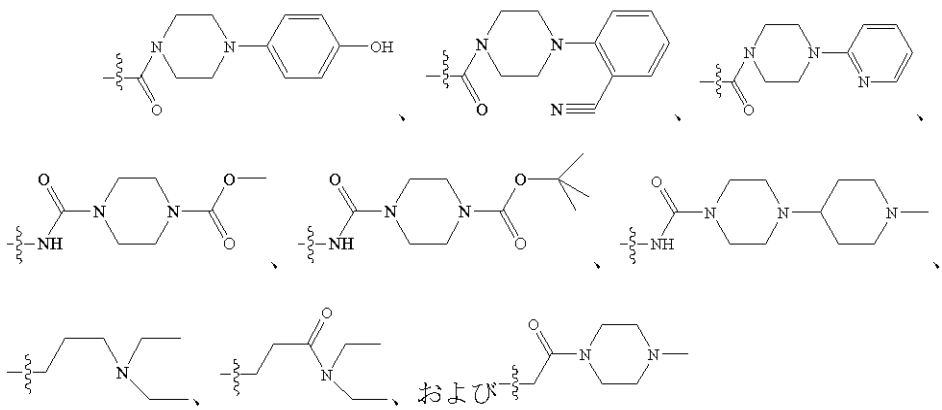


【０１４２】

【化９１】



【化９２】

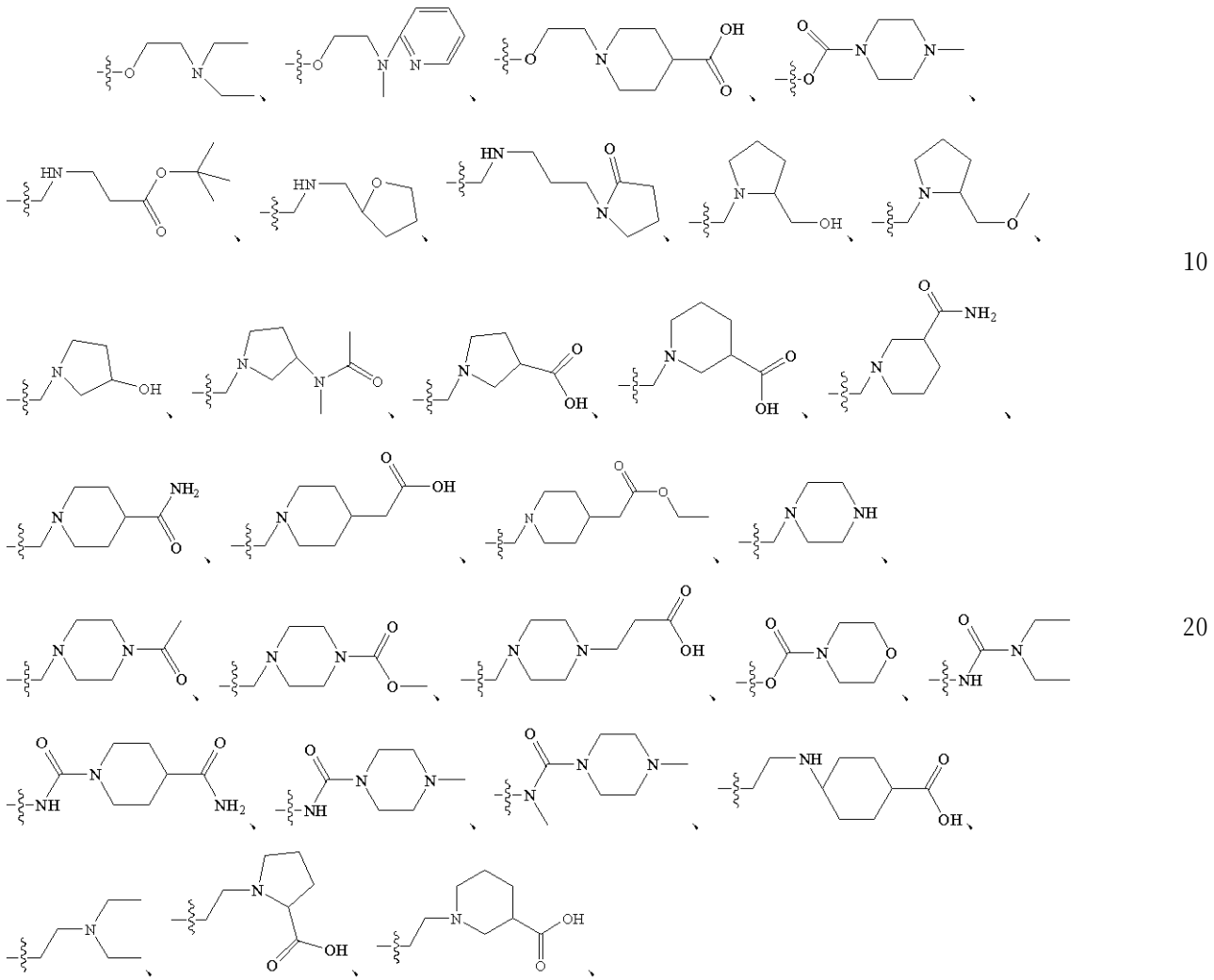


から成る群から選択される。

【０１４３】

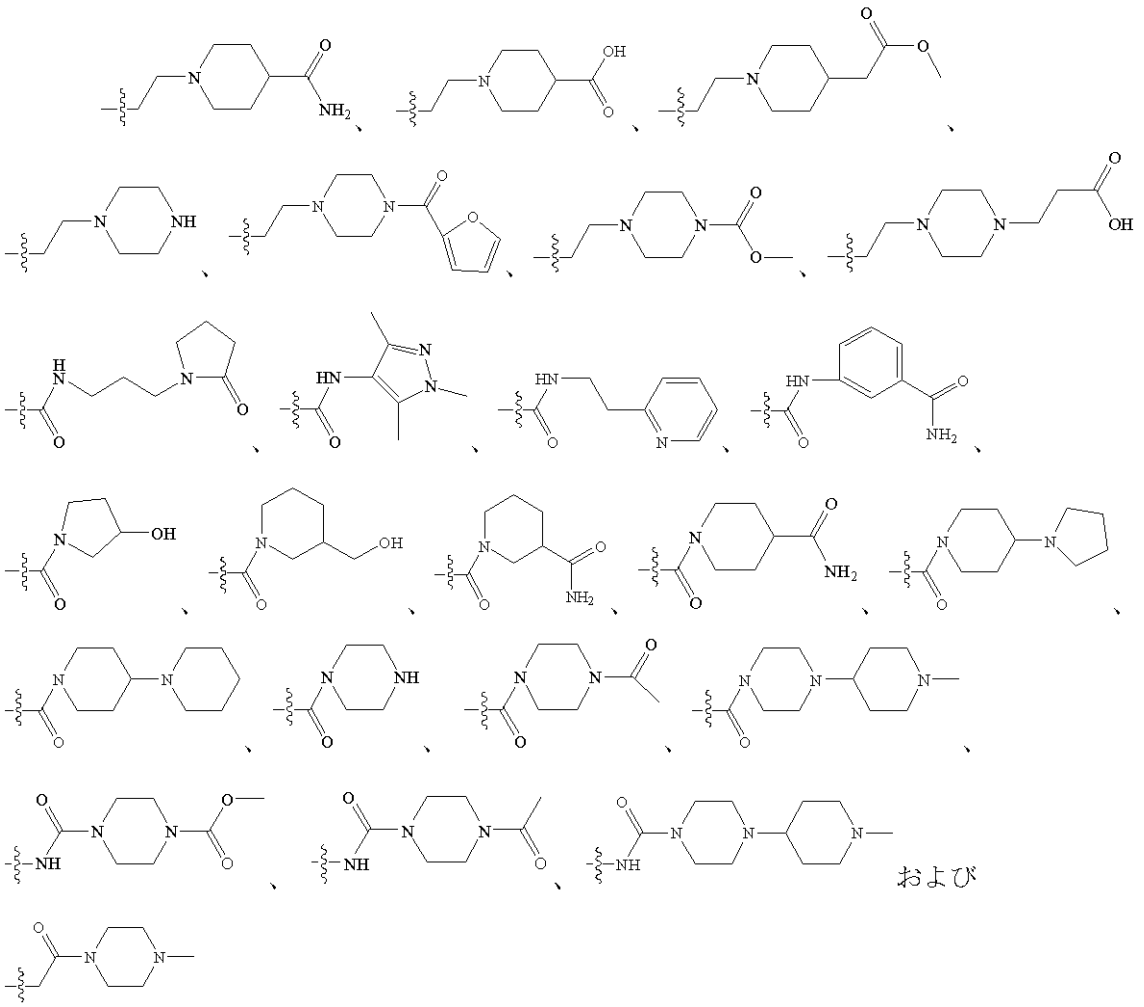
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化９３】



【０１４４】

【化９４】

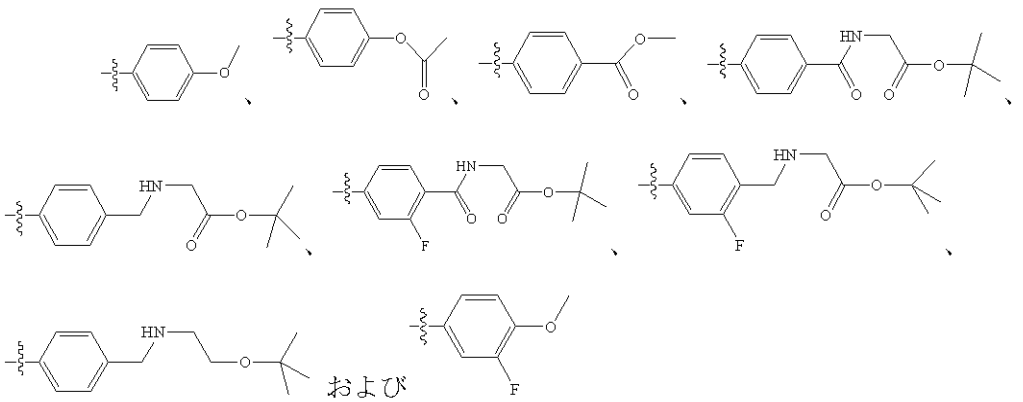


から成る群から選択される。

【０１４５】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化９５】



から成る群から選択される。

【０１４６】

さらなるまたは別の態様において、本化合物が、以下から成る群から選択される：２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエ

チルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２,２'－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチラザンジイル)ジエタノール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチル)ピペリジン－４－カルボン酸、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(４－(２－(４－(２－モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(４－カルバモイルピペリジン－１－イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)フェニルアセテート、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸エチル、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(メチル(ピリジン－２－イル)アミノ)エトキシ)フェニル)ピリミジン－２－アミン、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)安息香酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(３－フルオロ－４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸メチル、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボキサミド、３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチル、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(ピペラジン－１－イルメチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)エタノン、

【０１４７】

(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)(テトラヒドロフラン－２－イル)メタノン、１－(３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピル)ピロリジン－２－オン、(Ｓ)－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－２－イル)メタノール、(Ｒ)－Ｎ－(４－((２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル)メチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－オール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５

－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸エチル、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－カルボン酸、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルモルホリン－４－カルボキシレート、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、３－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、４－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン、Ｎ１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１,４－ジカルボキサミド、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－ヒドロキシ－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１－カルボキサミド、Ｎ－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボキサミド、フラン－２－イル(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)メタノン、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(ピペラジン－１－イル)エチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、

【０１４８】

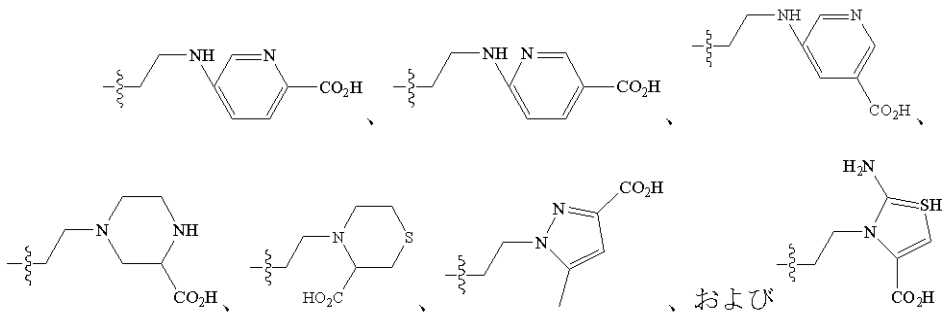
Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－Ｎ,４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸メチル、(３－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－４－カルボキサミド、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、(Ｓ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピロリジン－２－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(３－(２－オキソピロリジン－１－イル)プロピル)ベンズアミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－カルバモイルフェニル)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンズアミド、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミ

ジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(２－(ピリジン－２－イル)エチル)ベンズアミド、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(４－(フラン－２－カルボニル)ピペラジン－１－イル)(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－イル)メタノン、１－(４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボキサミド、４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、(Ｒ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン、４－アセチル－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペラジン－１－カルボキサミド、および(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン。

【０１４９】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化９６】

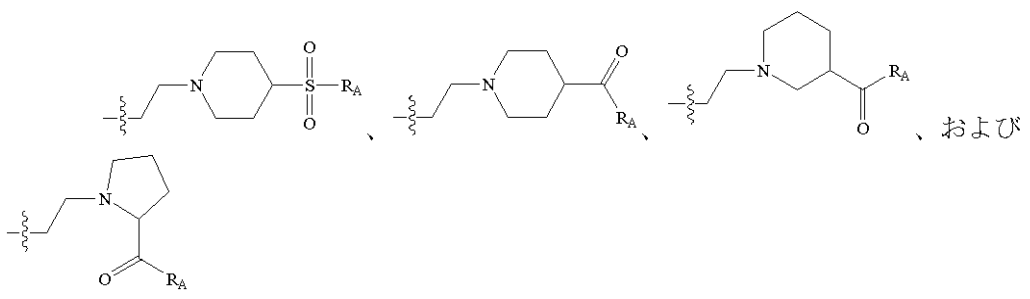


から成る群から選択される。

【０１５０】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化９７】

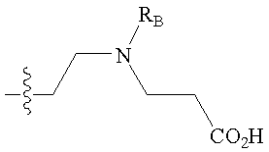


から成る群から選択され、ここで、R_Aが－NH_2、－NEt_2、および－$NH(CH_2)_nOH$から選択され；そしてｎが１から６である。

【０１５１】

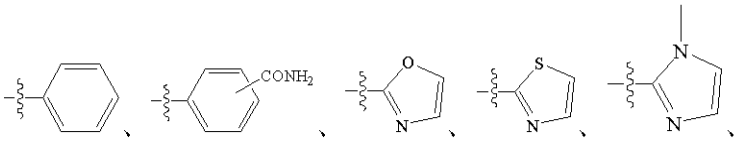
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化９８】



であり、ここで、R_Bが、

【化９９】

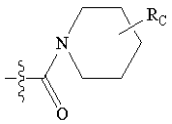


－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、および－$CH_2CH_2CH_2OH$から成る群から選択される。

【０１５２】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１００】

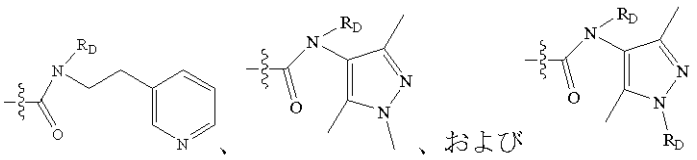


であり、ここで、R_Cがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Cが－C(O)NHＥｔ、－C(O)NEt_2、ｃ－ブチル、ｃ－ペンチル、－C(O)NH－チアゾール、オキサゾール、チアゾール、－$S(O)_2NH_2$、－$S(O)_2$NHＥｔ、および－$S(O)_2NEt_2$から成る群から選択される。

【０１５３】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１０１】

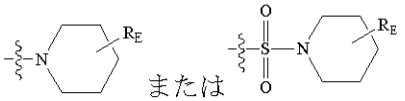


から成る群から選択され、ここで、各R_Dが、独立して、－$(CH_2)_kOH$または－$(CH_2)_kCO_2H$から選択され；そして、ｋが１から６である。

【０１５４】

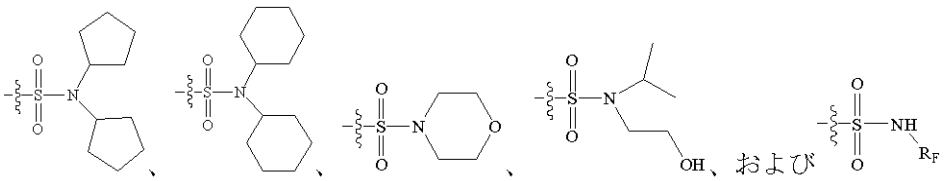
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが

【化１０２】

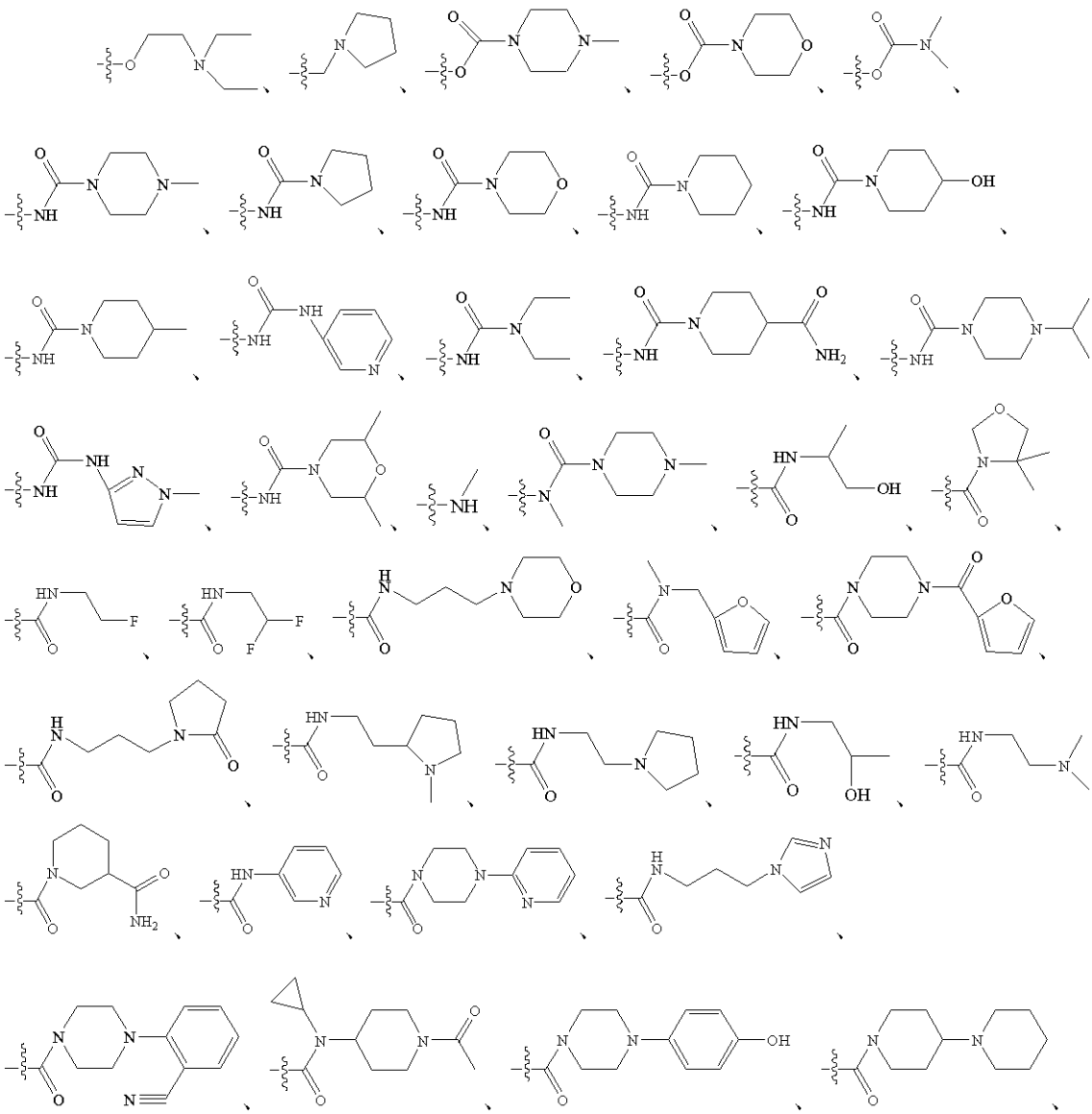


であり、ここで、R_Eがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Eが、－C(O)NH_2、－C(O)NHＥｔ、および－C(O)NEt_2から成る群から選択される。

【０１５５】
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、
【化１０３】

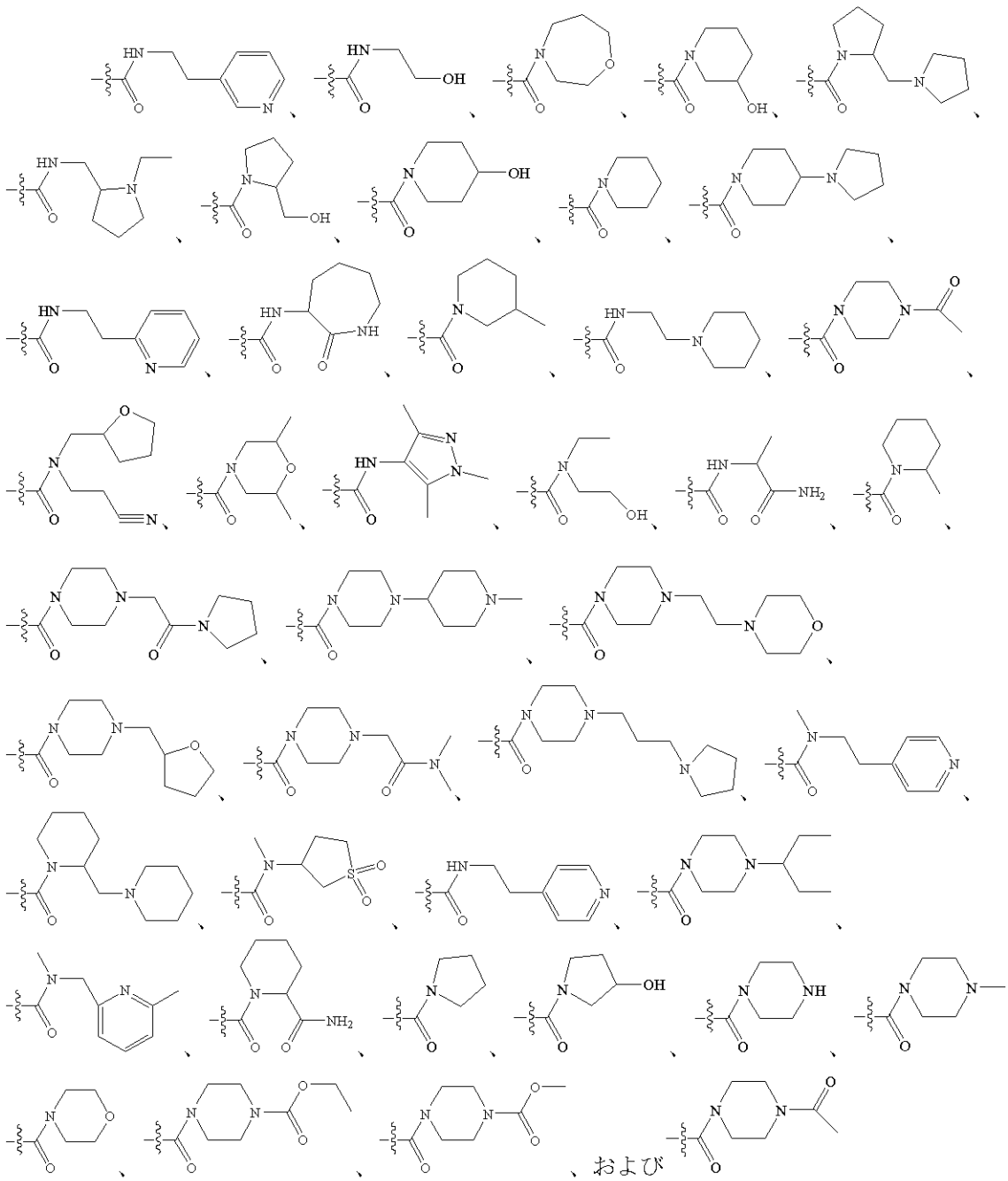


から成る群から選択され、ここで、R_Fがチアゾール、ピラゾール、またはイソオキサゾールである。
【０１５６】
さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが、
【化１０４】



【０１５７】

【化１０５】

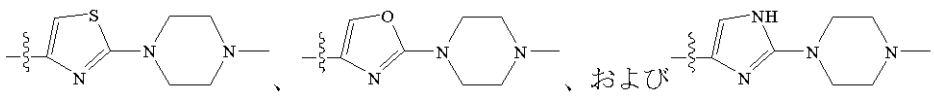


から成る群から選択される。

【０１５８】

さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが、

【化１０６】

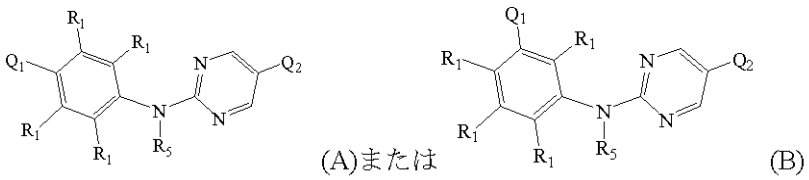


から成る群から選択される。

【０１５９】

他の局面は、動物におけるｃ－ｋｉｔ受容体活性の調節が、疾患または状態の病状および／または症状を予防、阻止または軽減できる疾患または状態の処置方法であって、該動物に、治療的有効量の式(Ａ)または式(Ｂ)：

【化１０７】



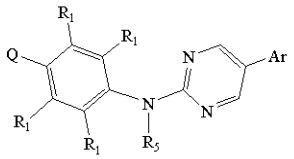
〔式中；
Q_1は、H、ハロゲン、非芳香族性３級アミンを含む基、非芳香族性２級アミンを含む基、または：－Ｌ－アルキル、－Ｌ－シクロアルキル、－Ｌ－ヘテロアルキル、－Ｌ－ハロアルキル、－Ｌ－アリール、－Ｌ－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ－ヘテロアリールから成る群から選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”ＹＣ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙは、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
各R_1は、H、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ'は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
Q_2は、H、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_6$－アルキル、－Ｌ$_6$－シクロアルキル、－Ｌ$_6$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_6$－ハロアルキル、－Ｌ$_6$－芳香族性炭素環、－Ｌ$_6$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_6$－芳香族性ヘテロ環から選択される所望により置換されていてよい部分を含む基から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_6$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ”は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
いずれかの２個のR_1基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R_5は、H、ならびに－Ｌ$_5$－Ｈ、－Ｌ$_5$－アルキル、－Ｌ$_5$－シクロアルキル、－Ｌ$_5$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_5$－ハロアルキル、－Ｌ$_5$－アリール、－Ｌ$_5$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_5$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され、ここで、Ｌ$_5$は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリー

レン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして
いずれかのR_1およびR_5は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物を投与することを含む、方法である。

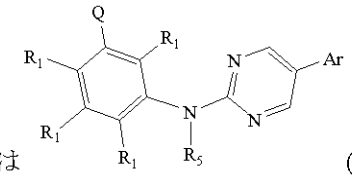
【０１６０】

この局面のさらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物が、式(１)または式(４６)：

【化１０８】



(1)または



(46)

〔式中：
Ａｒは、所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性炭素環から選択される部分を含む基であり；
Ｑは、非芳香族性３級アミンまたは非芳香族性２級アミンを含む基である。ただし、ＱＱは－NR_aR_bまたは－$SO_2NR_aR_b$ではなく；ここで、R_aおよびR_bの各々は、独立して、Ｈまたは所望によりモノ－またはジ－アルキル(Ｃ$_{1-6}$)アミノで置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキルであり；
各R_1は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－L_1－アルキル、－L_1－シクロアルキル、－L_1－ヘテロアルキル、－L_1－ハロアルキル、－L_1－アリール、－L_1－ヘテロシクロアルキル、および－L_1－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_1が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているR_1基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R_5は、Ｈ、ならびに－L_5－Ｈ、－L_5－アルキル、－L_5－シクロアルキル、－L_5－ヘテロアルキル、－L_5－ハロアルキル、－L_5－アリール、－L_5－ヘテロシクロアルキル、および－L_5－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_5は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして、

いずれかのR_1およびR_5は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物である。

【０１６１】

この局面のさらなるまたは別の態様において、本方法は、治療的有効量の第二物質を投与することをさらに含み、ここで、該第二物質は、新生物疾患、アレルギー疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、移植片対宿主病、メタボリック症候群、ＣＮＳ関連障害、神経変性疾患、疼痛状態、物質乱用障害、プリオン病、癌、心臓疾患、線維性疾患、特発性肺動脈高血圧(ＩＰＡＨ)、および原発性肺高血圧(ＰＰＨ)から成る群から選択される疾患または状態の処置に使用される。

【０１６２】

さらなるまたは別の態様において、該第二物質は、気管支拡張剤、抗炎症剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、およびＩｇＥブロッカーから成る群から選択される。さらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を該第二物質の前に投与する。さらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を該第二物質の前に投与する。さらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を該第二物質と共に投与する。さらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物該第二物質の後に投与する。さらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物および該第二物質を、同じ医薬組成物で投与する。

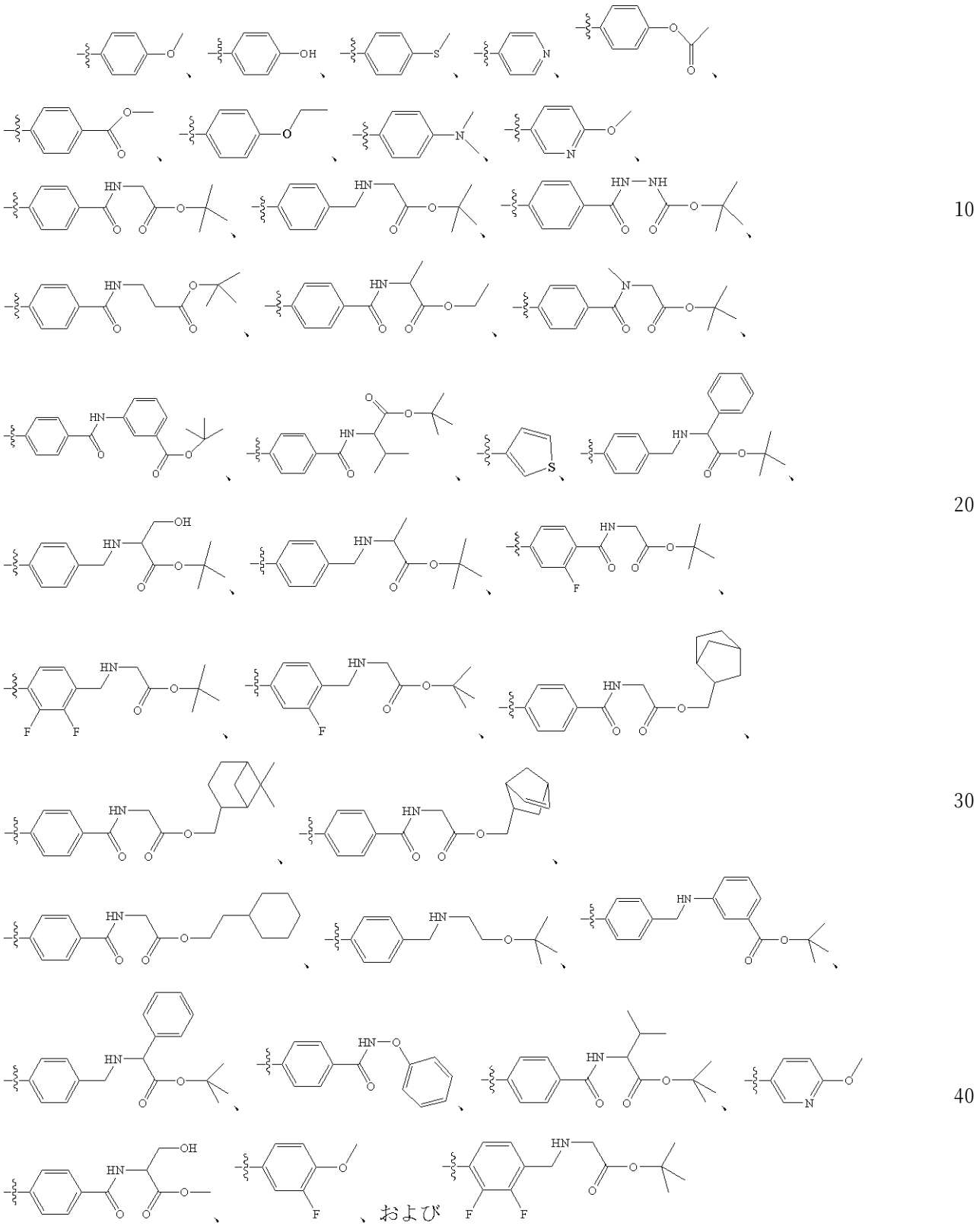
【０１６３】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環である。さらなるまたは別の態様において、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールから選択される。さらなるまたは別の態様において、本化合物は、上記の種々の態様における式(１)から式(５４)のいずれかの化合物である。

【０１６４】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化１０９】

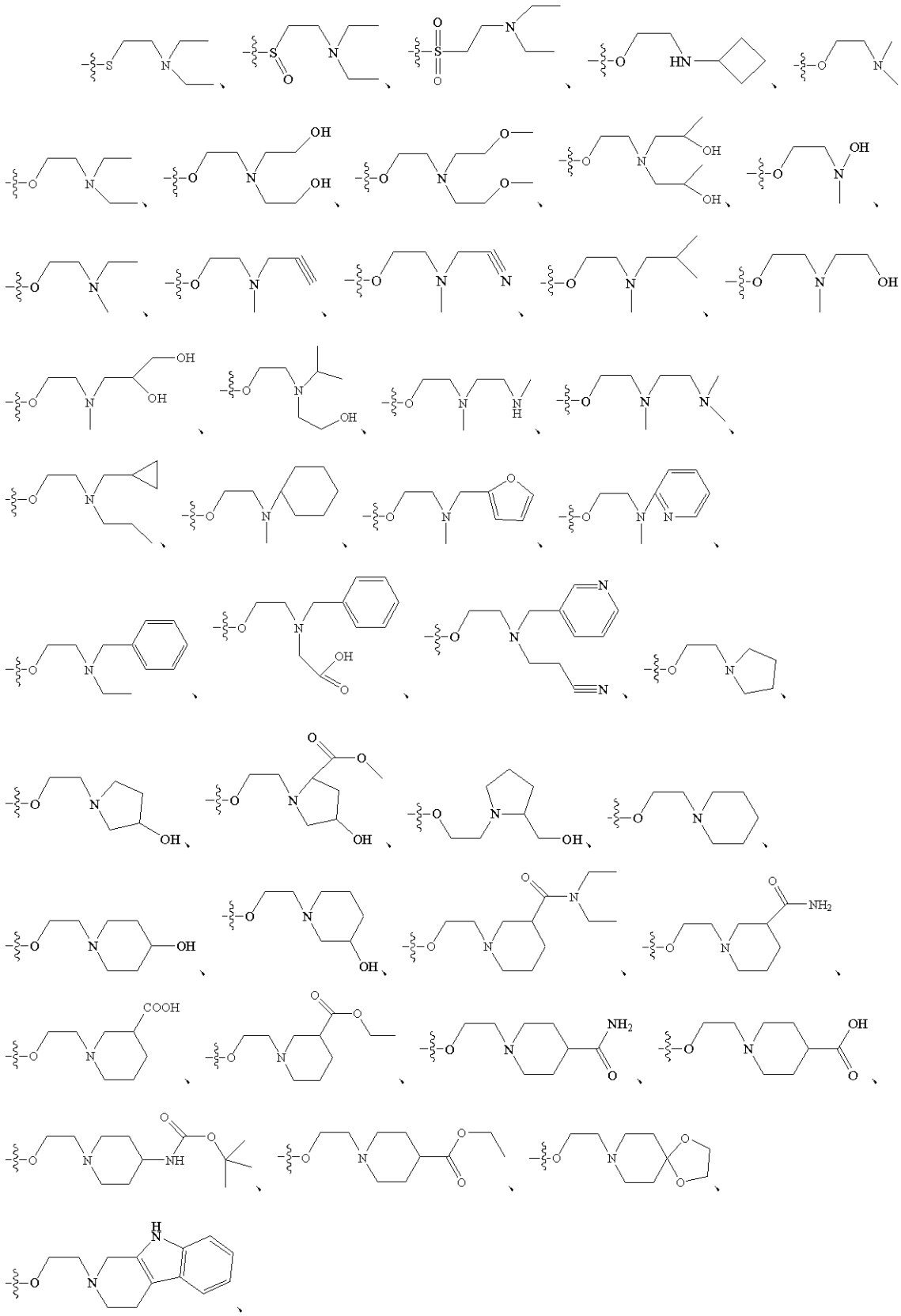


から成る群から選択される。

【０１６５】

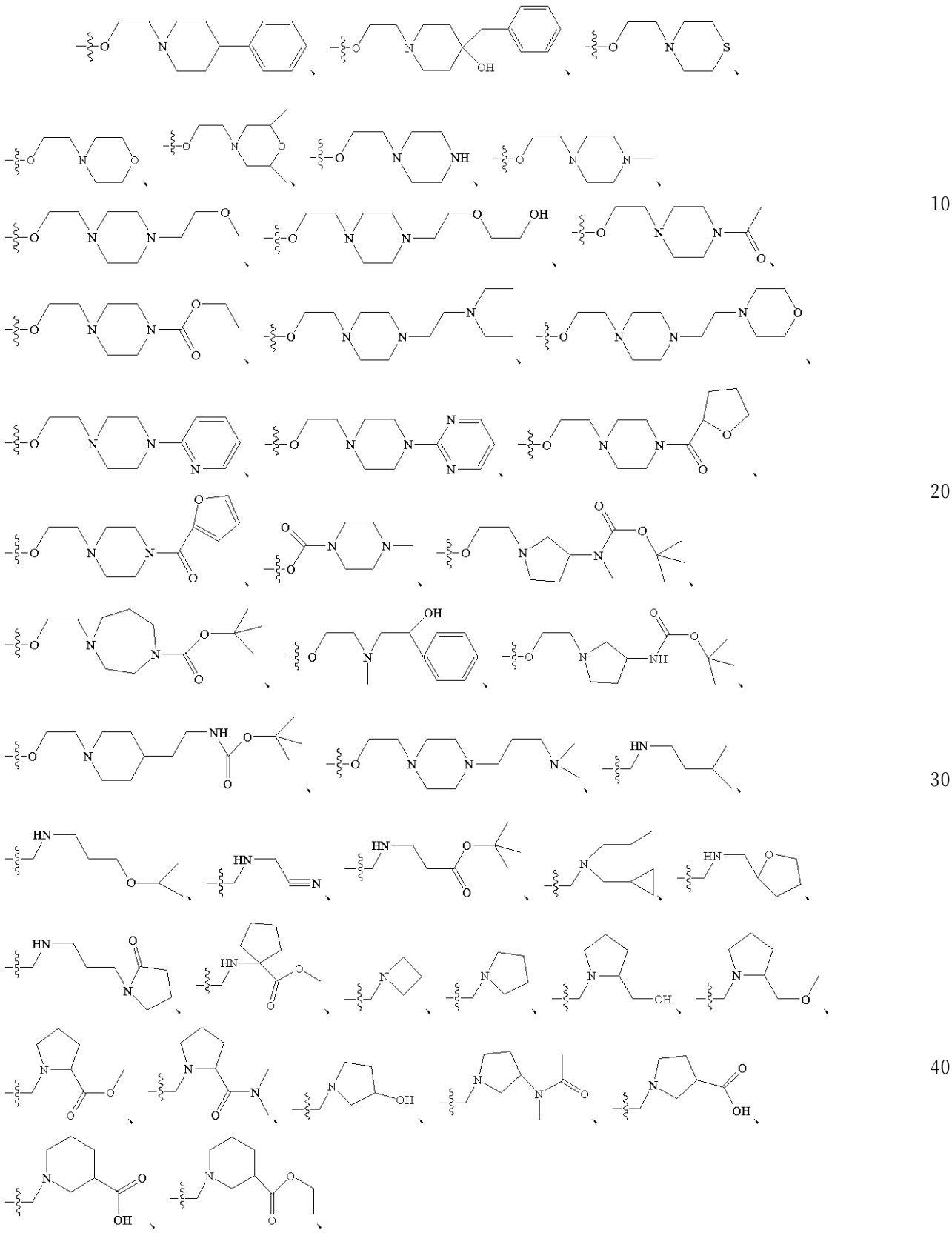
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化１１０】



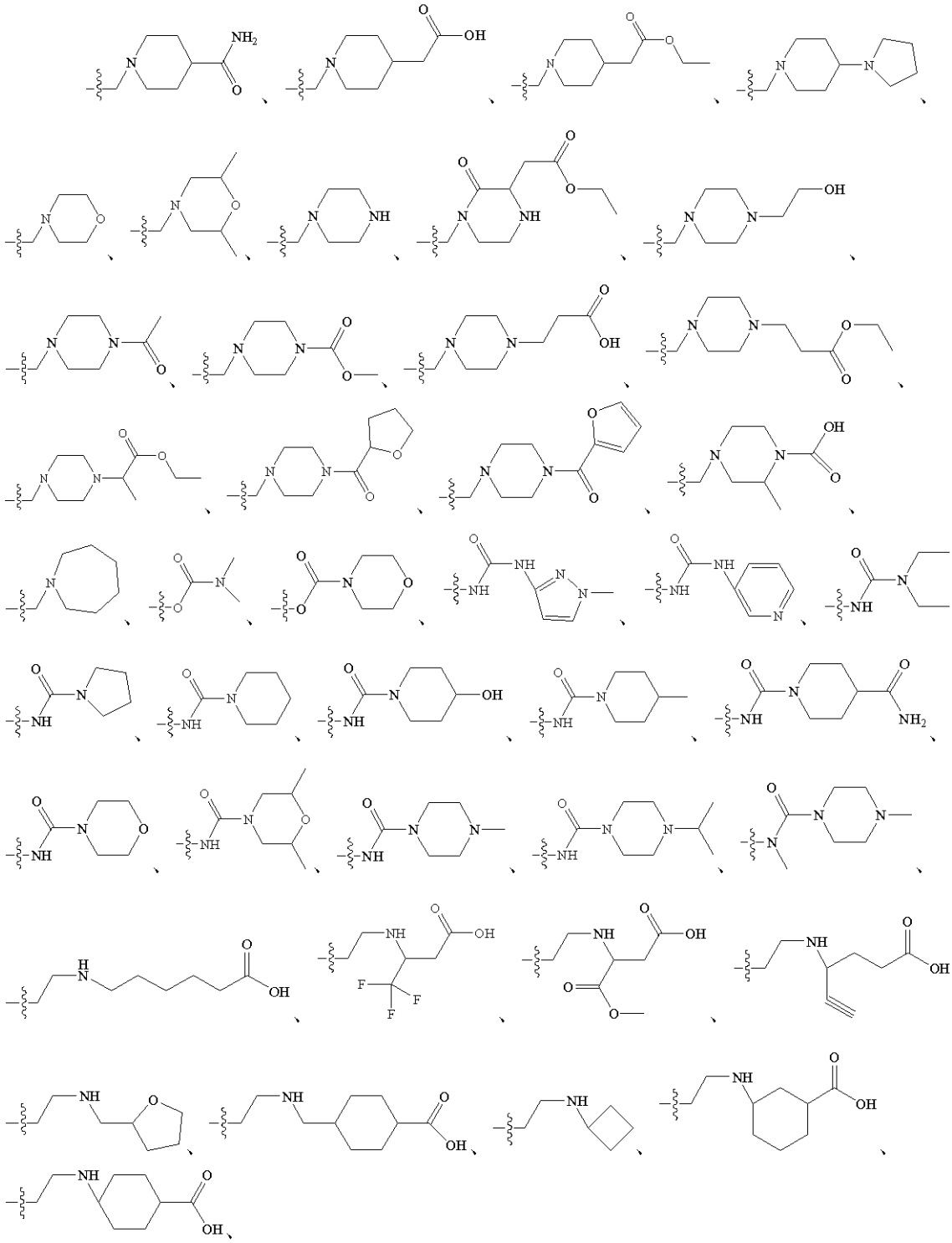
【０１６６】

【化１１１】



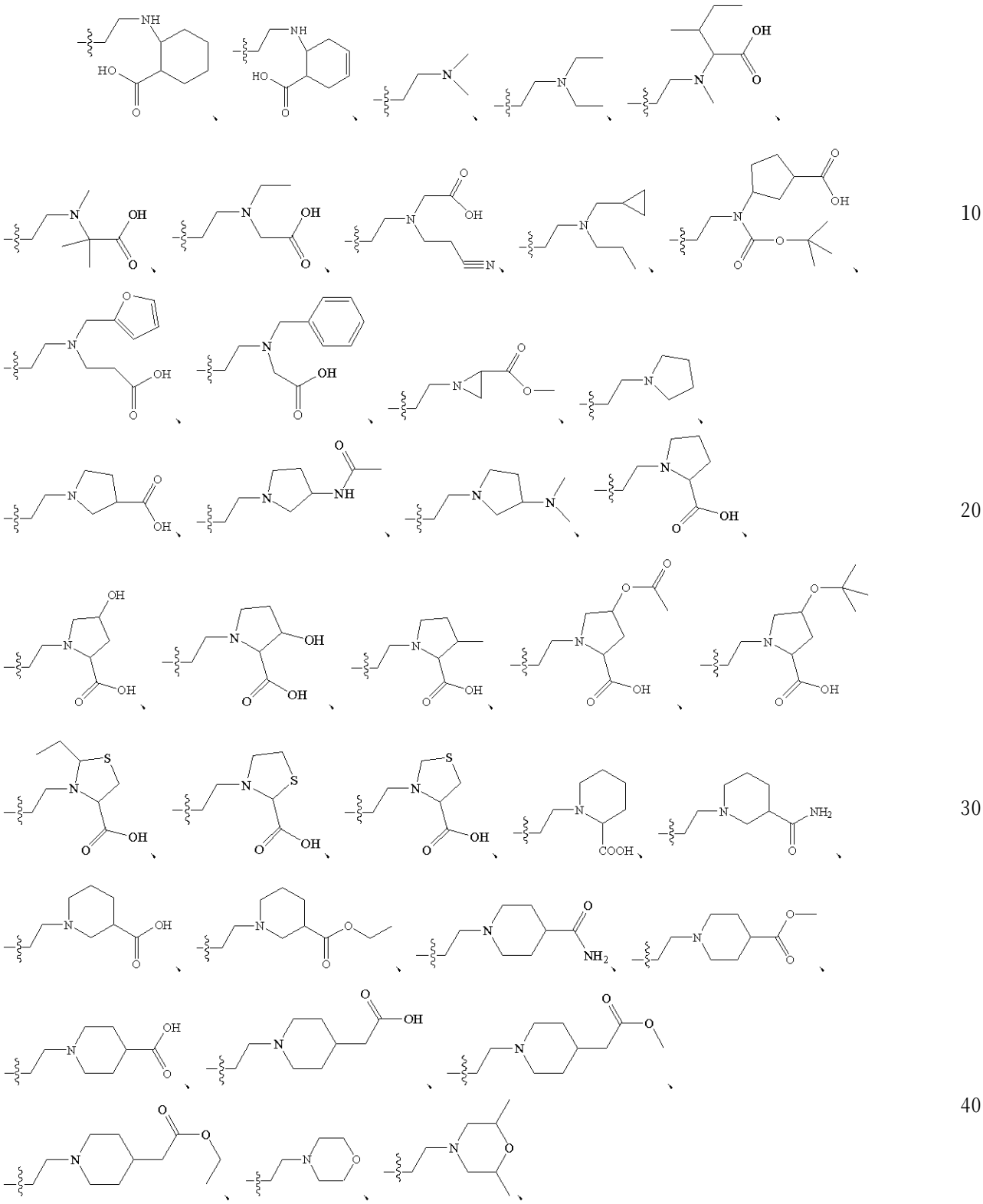
【０１６７】

【化１１２】



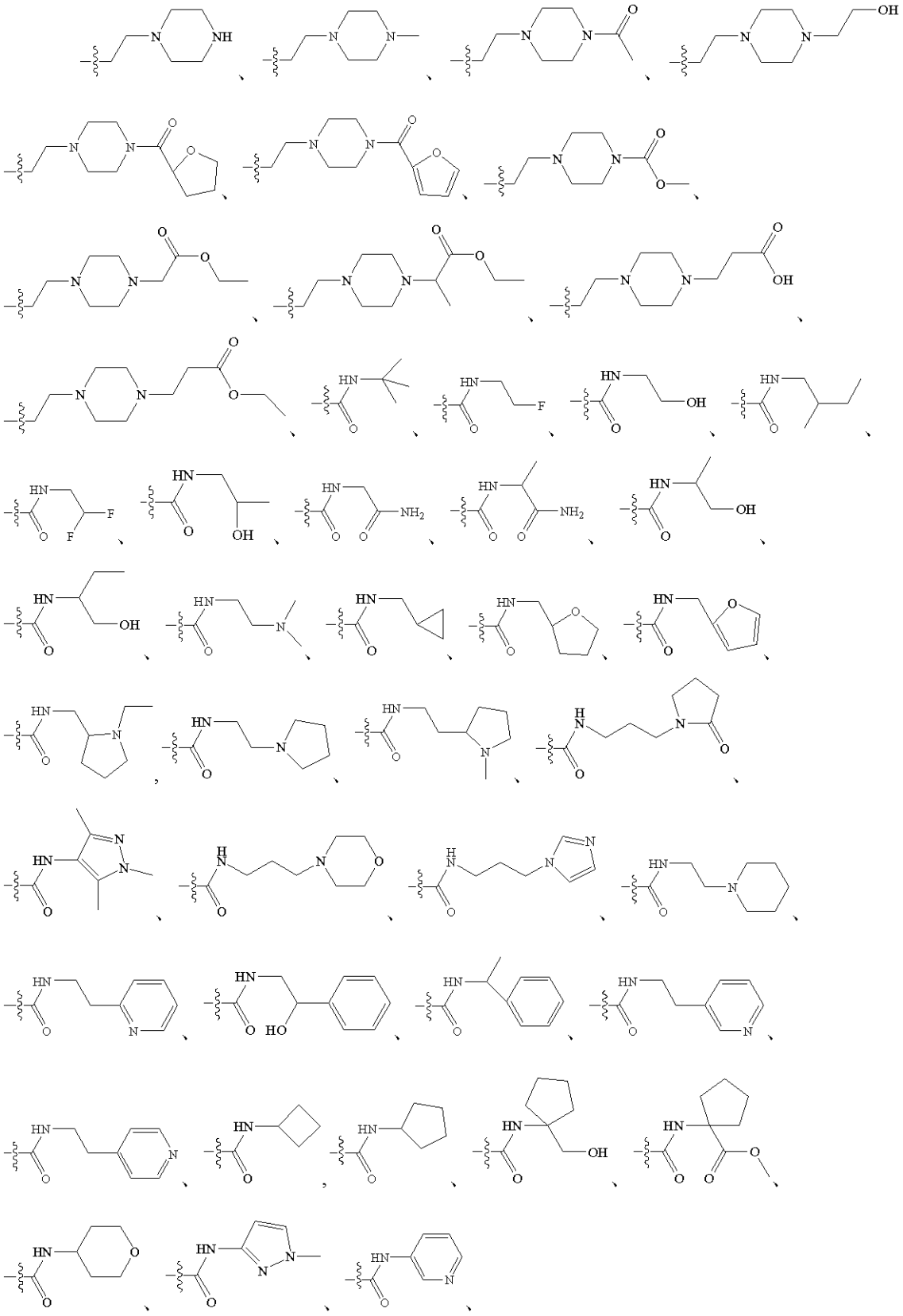
【０１６８】

【化１１３】



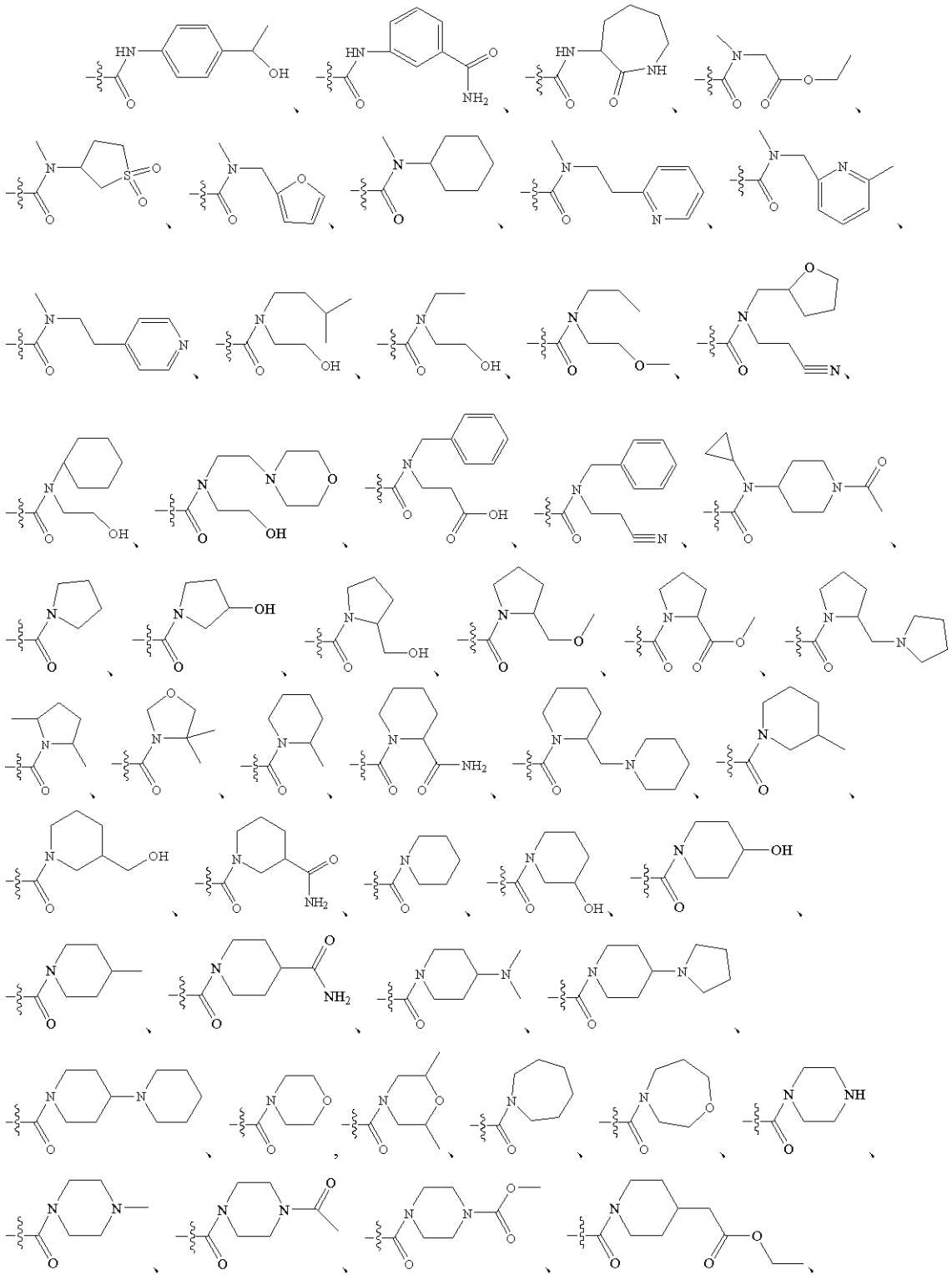
【０１６９】

【化１１４】



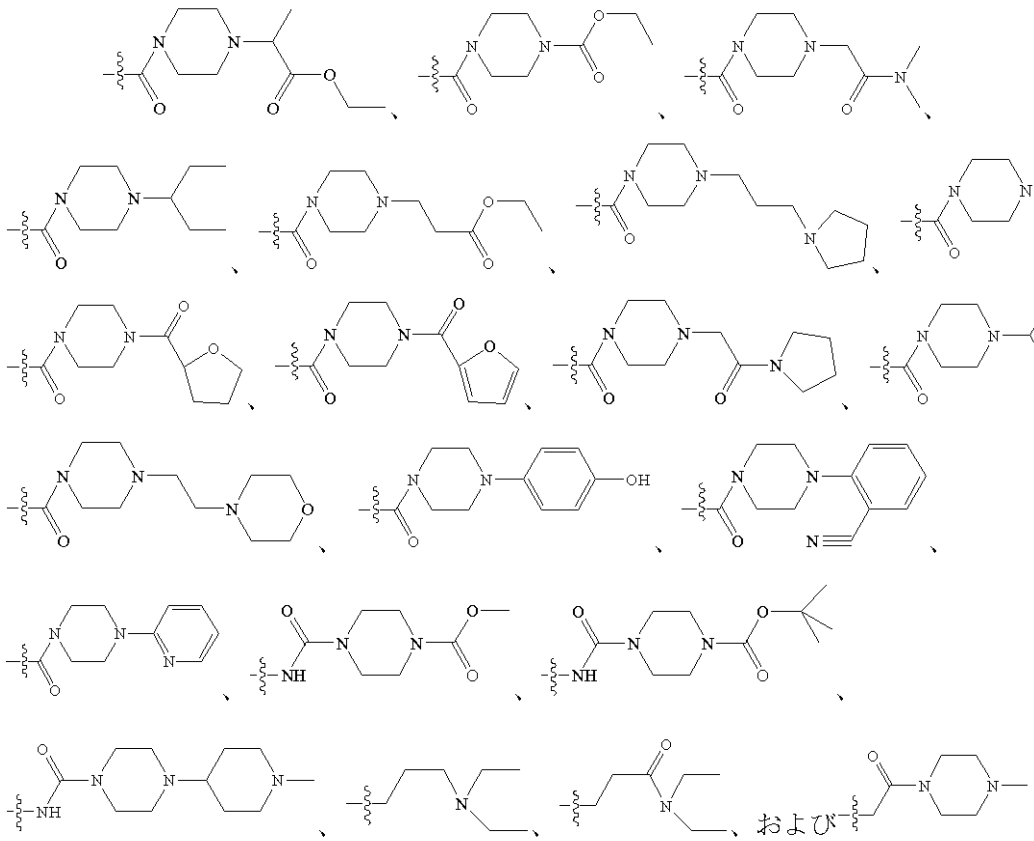
【０１７０】

【化１１５】



【０１７１】

【化１１６】

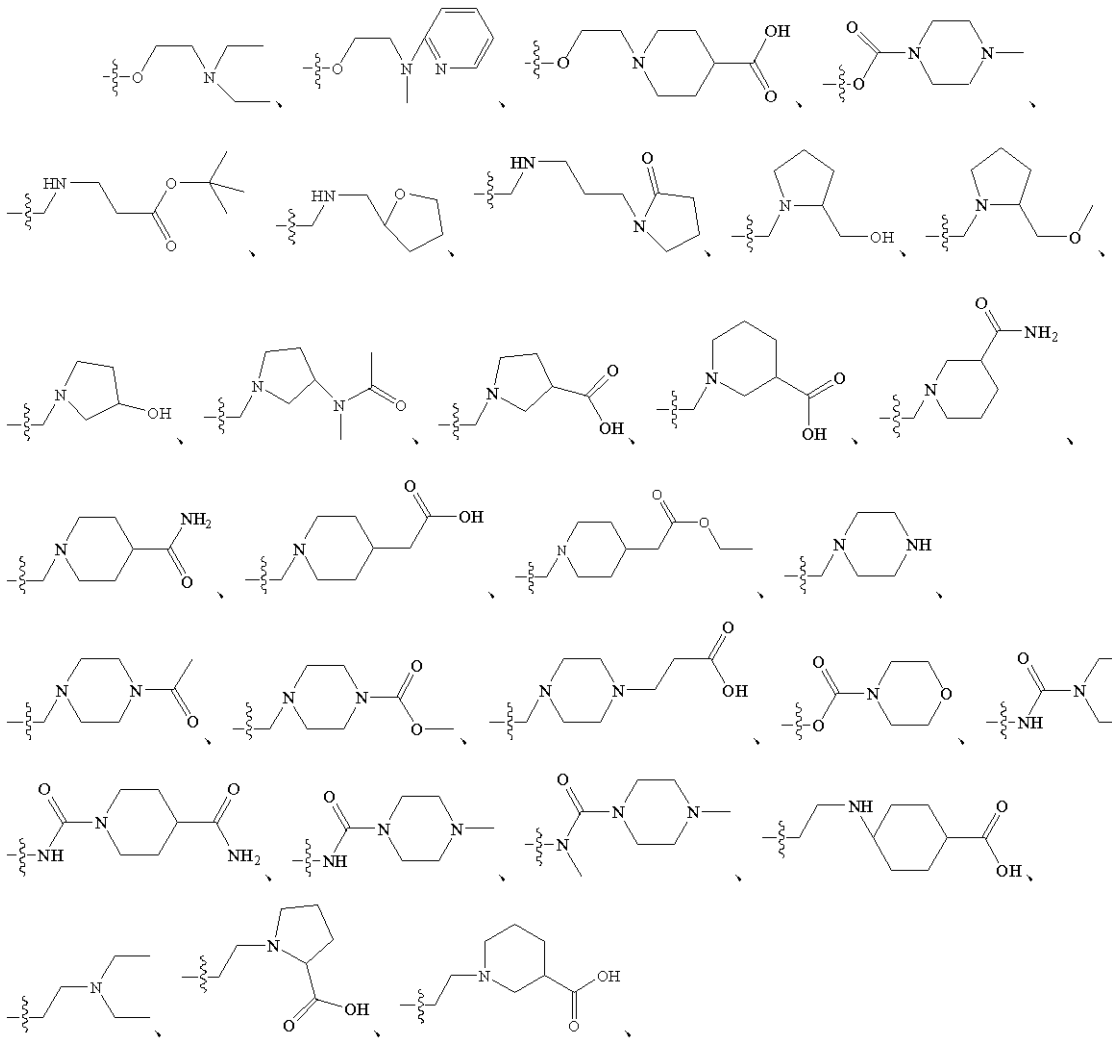


から成る群から選択される。

【０１７２】

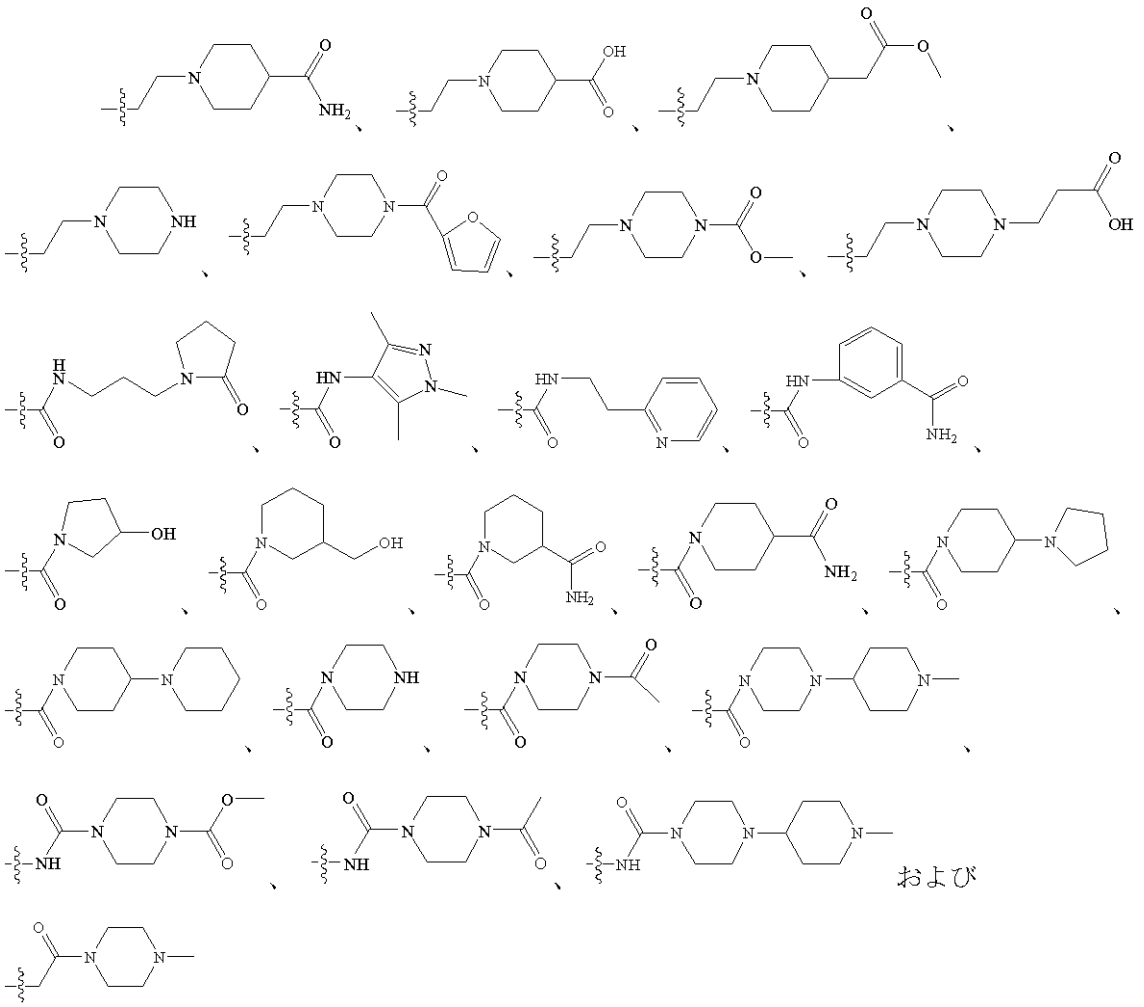
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化１１７】



【０１７３】

【化１１８】

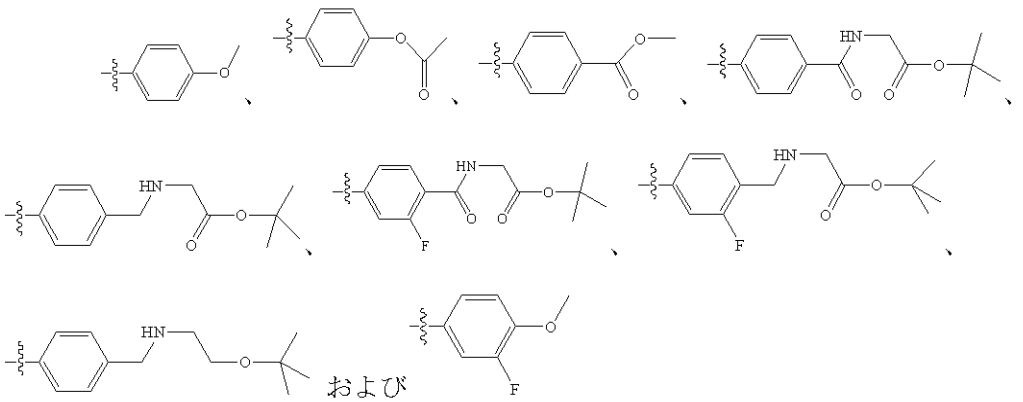


から成る群から選択される。

【０１７４】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化１１９】



から成る群から選択される。

【０１７５】

さらなるまたは別の態様において、本化合物が、以下から成る群から選択される：２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエ

チルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２,２'－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチラザンジイル)ジエタノール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチル)ピペリジン－４－カルボン酸、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(４－(２－(４－(２－モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(４－カルバモイルピペリジン－１－イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)フェニルアセテート、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸エチル、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(メチル(ピリジン－２－イル)アミノ)エトキシ)フェニル)ピリミジン－２－アミン、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)安息香酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(３－フルオロ－４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸メチル、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボキサミド、３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチル、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(ピペラジン－１－イルメチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)エタノン、

【０１７６】

(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)(テトラヒドロフラン－２－イル)メタノン、１－(３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピル)ピロリジン－２－オン、(Ｓ)－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－２－イル)メタノール、(Ｒ)－Ｎ－(４－((２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル)メチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－オール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５

－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸エチル、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－カルボン酸、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルモルホリン－４－カルボキシレート、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、３－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、４－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン、Ｎ１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１,４－ジカルボキサミド、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－ヒドロキシ－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１－カルボキサミド、Ｎ－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボキサミド、フラン－２－イル(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)メタノン、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(ピペラジン－１－イル)エチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－Ｎ,４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸メチル、(３－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－４－カルボキサミド、

【０１７７】

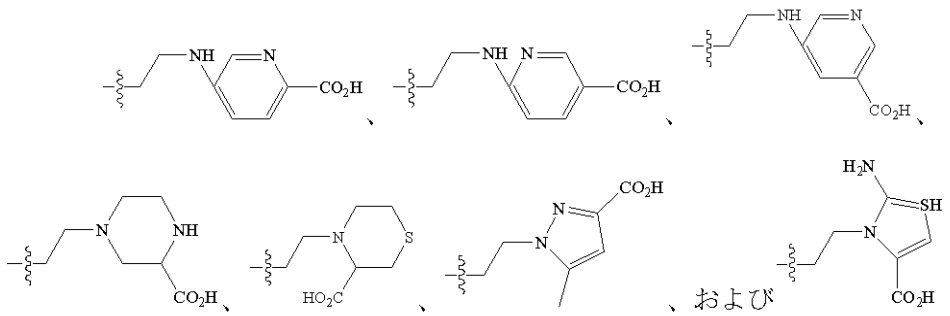
３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、(Ｓ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピロリジン－２－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(３－(２－オキソピロリジン－１－イル)プロピル)ベンズアミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－カルバモイルフェニル)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンズアミド、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(４－(５－(４－メトキシ

フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(２－(ピリジン－２－イル)エチル)ベンズアミド、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(４－(フラン－２－カルボニル)ピペラジン－１－イル)(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－イル)メタノン、１－(４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボキサミド、４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、(Ｒ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン、４－アセチル－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペラジン－１－カルボキサミド、および(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン。

【０１７８】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１２０】

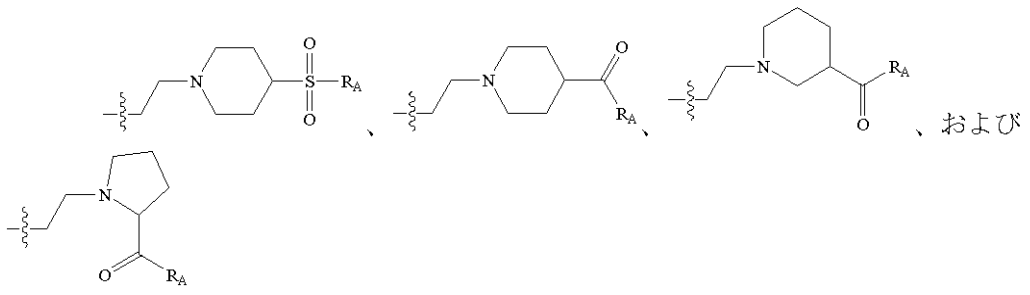


から成る群から選択される。

【０１７９】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１２１】

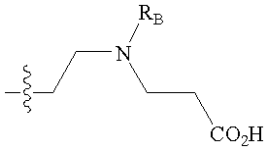


から成る群から選択され、ここで、R_Aが－NH_2、－NEt_2、および－$NH(CH_2)_nOH$から選択され；そしてｎが１から６である。

【０１８０】

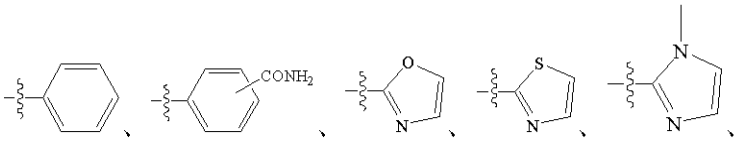
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１２２】



であり、ここで、R_Bが、

【化１２３】

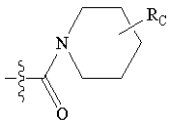


－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、および－$CH_2CH_2CH_2OH$から成る群から選択される。

【０１８１】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１２４】

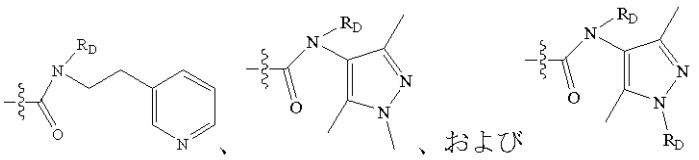


であり、ここで、R_Cがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Cが－C(O)NHＥｔ、－C(O)NEt_2、ｃ－ブチル、ｃ－ペンチル、－C(O)NH－チアゾール、オキサゾール、チアゾール、－$S(O)_2NH_2$、－$S(O)_2$NHＥｔ、および－$S(O)_2NEt_2$から成る群から選択される。

【０１８２】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１２５】

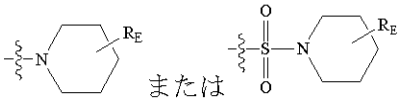


から成る群から選択され、ここで、各R_Dが、独立して、－$(CH_2)_kOH$または－$(CH_2)_kCO_2H$から選択され；そして、ｋが１から６である。

【０１８３】

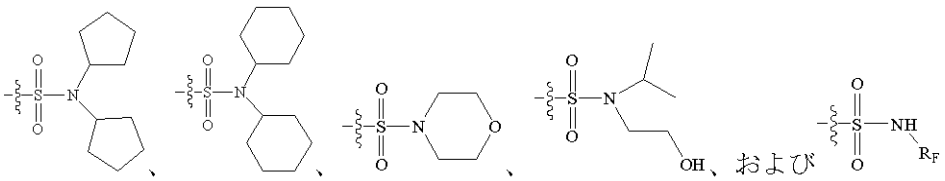
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが

【化１２６】



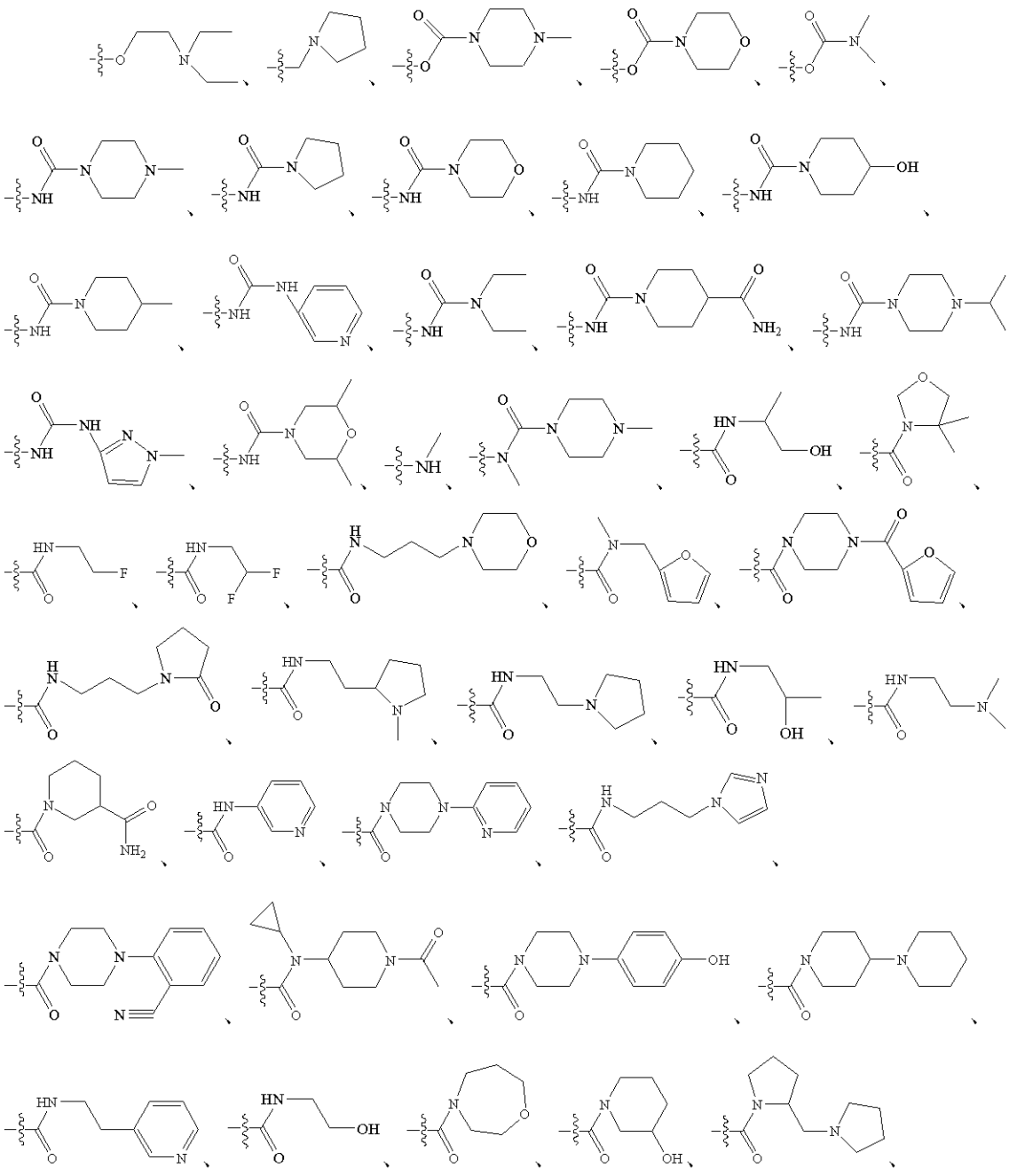
であり、ここで、R_Eがピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてR_Eが、－C(O)NH_2、－C(O)NHＥｔ、および－C(O)NEt_2から成る群から選択される。

【０１８４】
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、
【化１２７】

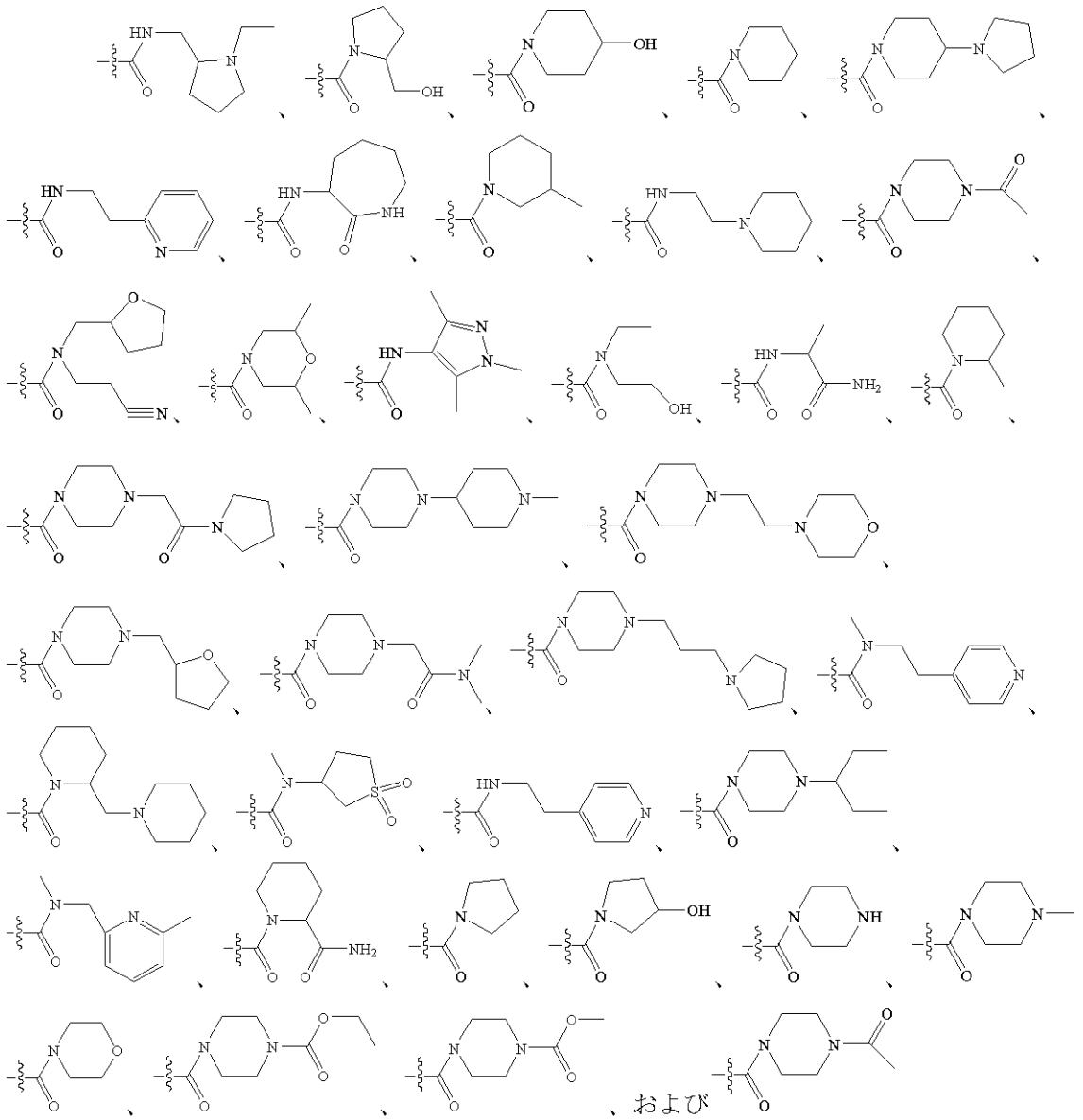


から成る群から選択され、ここで、R_Fがチアゾール、ピラゾール、またはイソオキサゾールである。

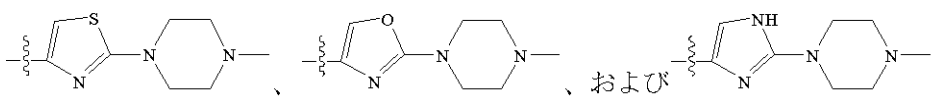
【０１８５】
さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが、
【化１２８】



【０１８６】
【化１２９】

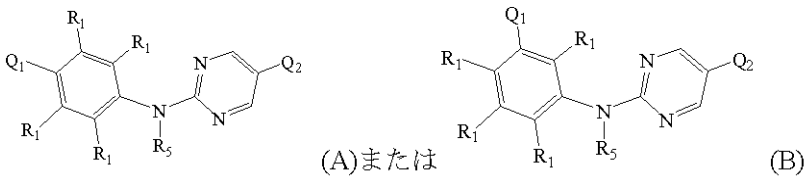


から成る群から選択される。
【０１８７】
さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが、
【化１３０】



から成る群から選択される。
【０１８８】
他の局面は、動物におけるｃ－ｋｉｔ受容体活性が疾患または状態の病状および／または症状に関与する疾患または状態の処置用薬剤の製造において、式(Ａ)または式(Ｂ)：

【化１３１】



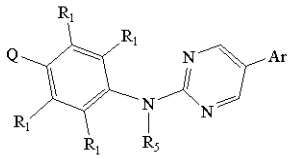
〔式中；
Q_1は、H、ハロゲン、非芳香族性３級アミンを含む基、非芳香族性２級アミンを含む基、または：－Ｌ－アルキル、－Ｌ－シクロアルキル、－Ｌ－ヘテロアルキル、－Ｌ－ハロアルキル、－Ｌ－アリール、－Ｌ－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ－ヘテロアリールから成る群から選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”ＹＣ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙは、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
各R_1は、H、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ'は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
Q_2は、H、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_6$－アルキル、－Ｌ$_6$－シクロアルキル、－Ｌ$_6$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_6$－ハロアルキル、－Ｌ$_6$－芳香族性炭素環、－Ｌ$_6$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_6$－芳香族性ヘテロ環から選択される所望により置換されていてよい部分を含む基から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_6$は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ”は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
いずれかの２個のR_1基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R_5は、H、ならびに－Ｌ$_5$－Ｈ、－Ｌ$_5$－アルキル、－Ｌ$_5$－シクロアルキル、－Ｌ$_5$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_5$－ハロアルキル、－Ｌ$_5$－アリール、－Ｌ$_5$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_5$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され、ここで、Ｌ$_5$は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリー

レン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして
いずれかのR_1およびR_5は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物を使用する方法である。

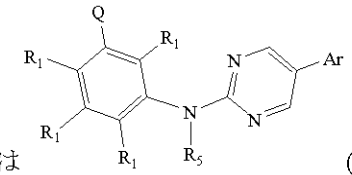
【０１８９】

この局面のさらなるまたは別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物が、式(１)または式(４６)：

【化１３２】



(1)または



(46)

〔式中：
Ａｒは、所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性炭素環から選択される部分を含む基であり；
Ｑは、非芳香族性３級アミンまたは非芳香族性２級アミンを含む基である。ただし、ＱＱは－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$または－ＳＯ$_2$ＮＲ$_a$Ｒ$_b$ではなく；ここで、Ｒ$_a$およびＲ$_b$の各々は、独立して、Ｈまたは所望によりモノ－またはジ－アルキル(Ｃ$_{1-6}$)アミノで置換されていてよいＣ$_{1-6}$アルキルであり；
各Ｒ$_1$は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－Ｌ$_1$－アルキル、－Ｌ$_1$－シクロアルキル、－Ｌ$_1$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_1$－ハロアルキル、－Ｌ$_1$－アリール、－Ｌ$_1$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_1$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_1$が、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、置換Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているＲ$_1$基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
Ｒ$_5$は、Ｈ、ならびに－Ｌ$_5$－Ｈ、－Ｌ$_5$－アルキル、－Ｌ$_5$－シクロアルキル、－Ｌ$_5$－ヘテロアルキル、－Ｌ$_5$－ハロアルキル、－Ｌ$_5$－アリール、－Ｌ$_5$－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ$_5$－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、Ｌ$_5$は、結合、－Ｒ'Ｏ－、－Ｒ'Ｎ(Ｈ)－、－Ｒ'Ｓ－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｓ)－、－Ｒ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｒ'Ｃ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；
各Ｒ'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして

いずれかのR_1およびR_5は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕
の構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物である。

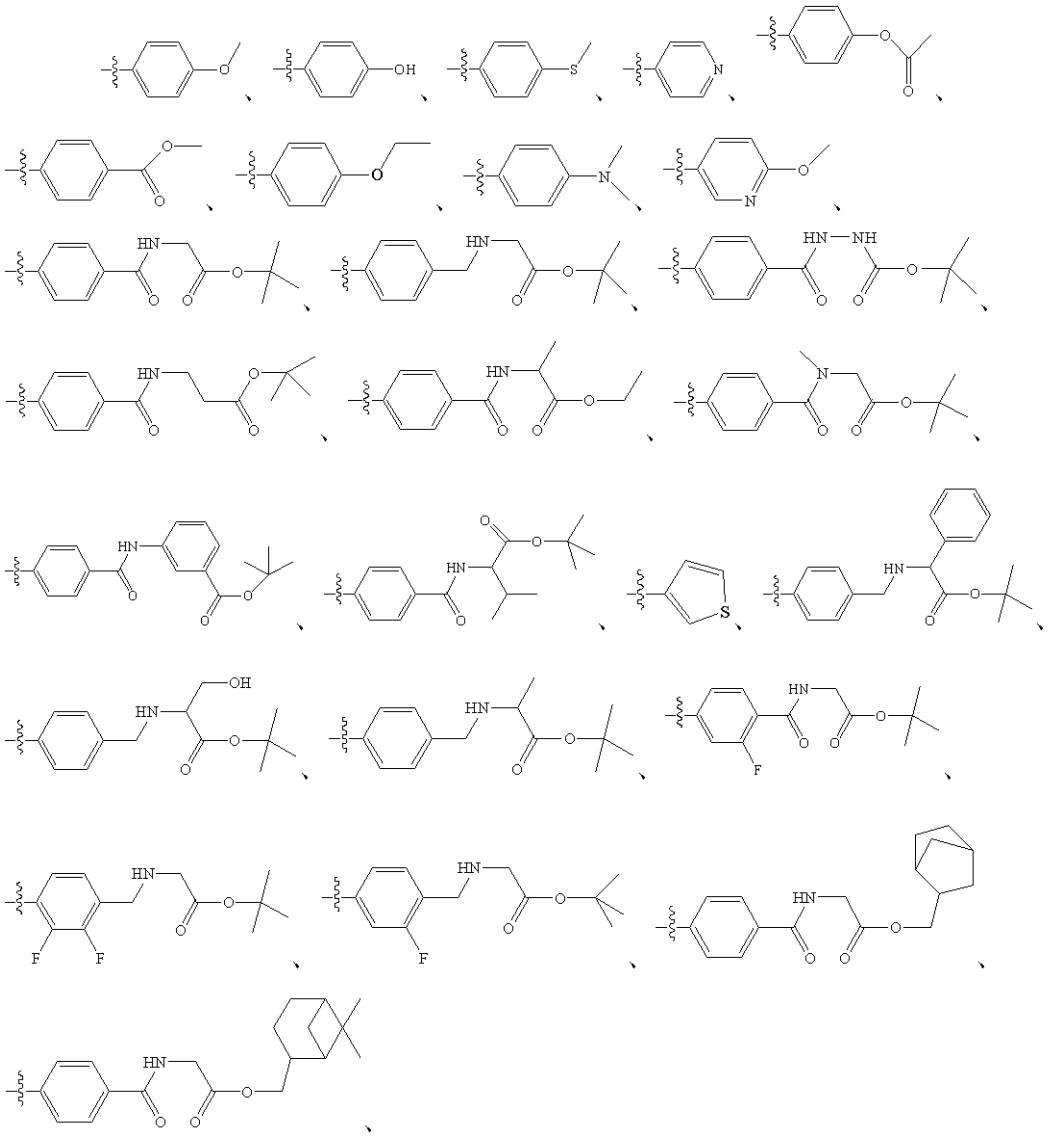
【０１９０】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環である。さらなるまたは別の態様において、該所望の置換基が、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールから選択される。さらなるまたは別の態様において、本化合物は、上記の種々の態様における式(１)から式(５４)のいずれかの化合物である。

【０１９１】

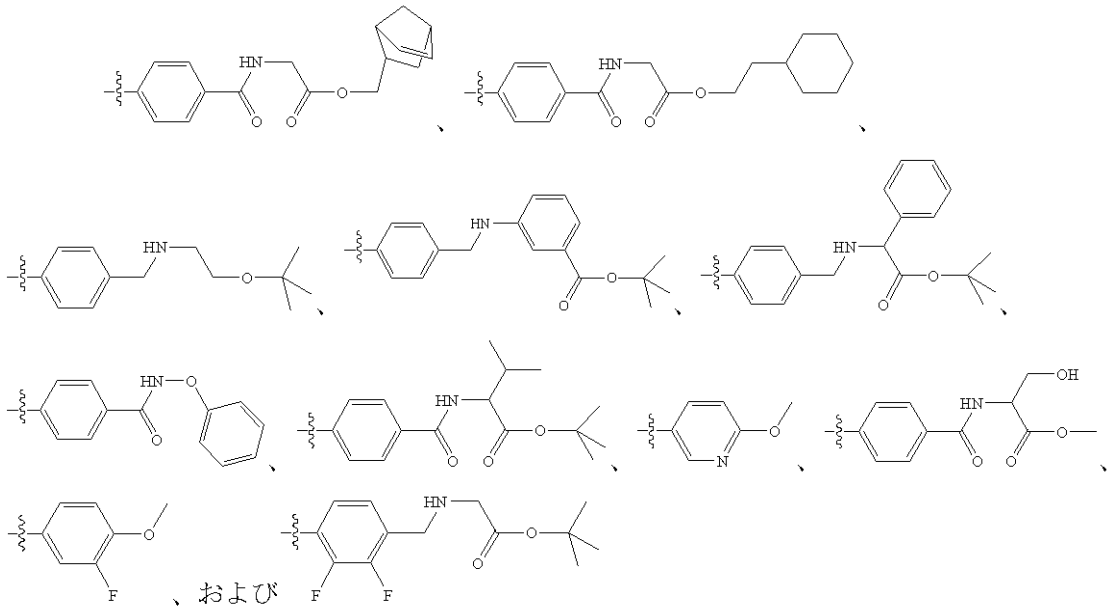
さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化１３３】



【０１９２】

【化１３４】

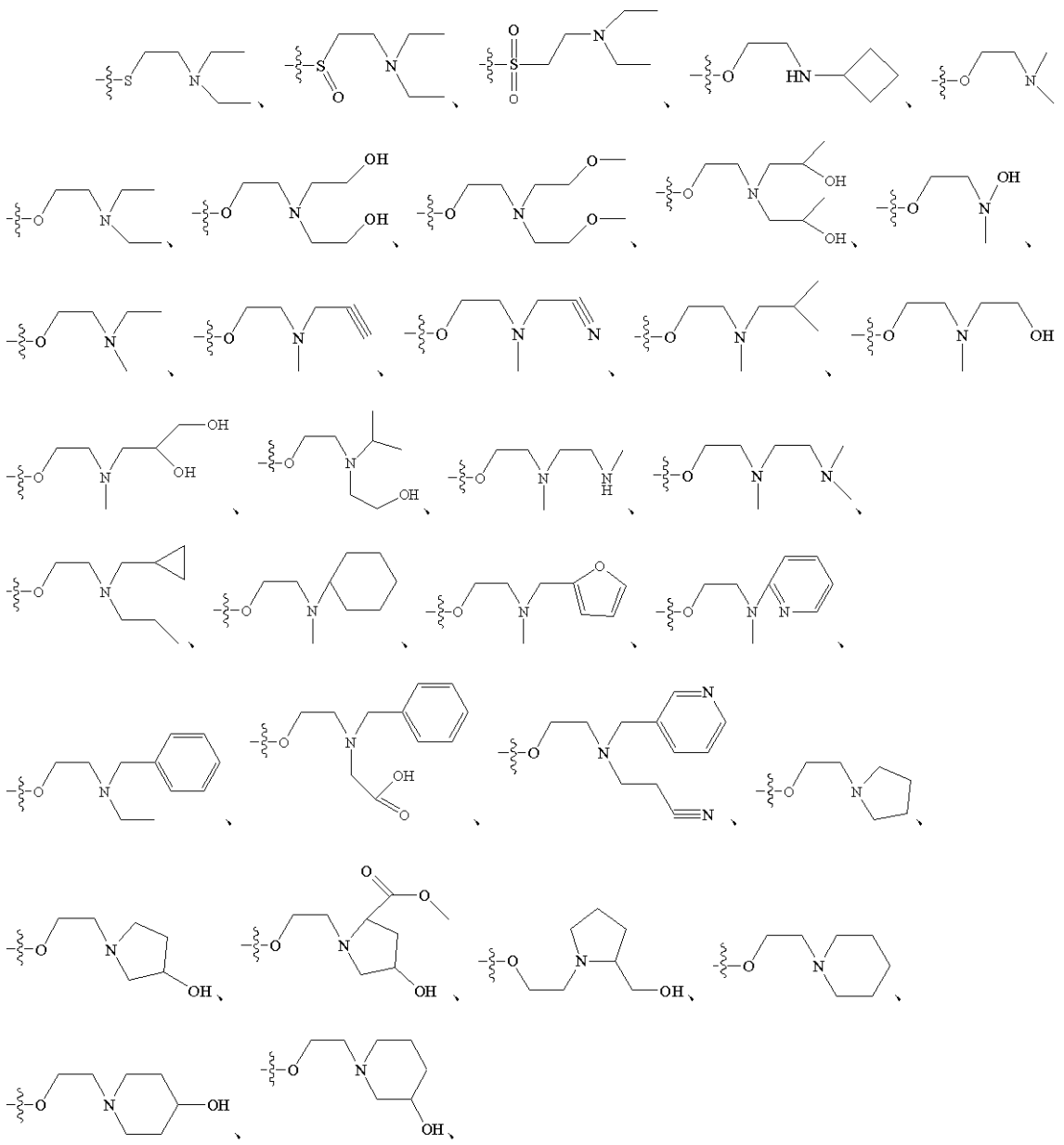


から成る群から選択される。

【０１９３】

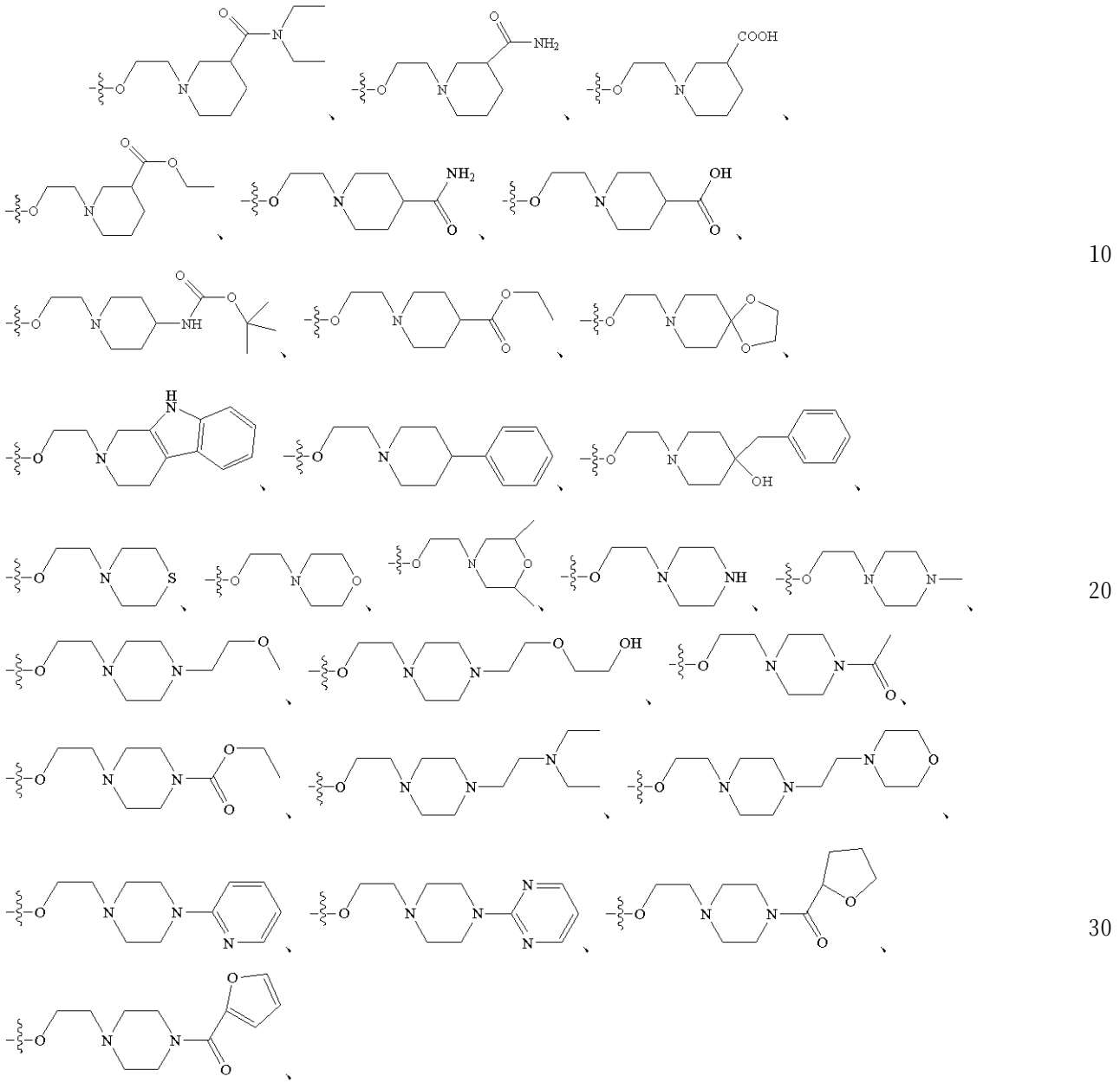
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化１３５】



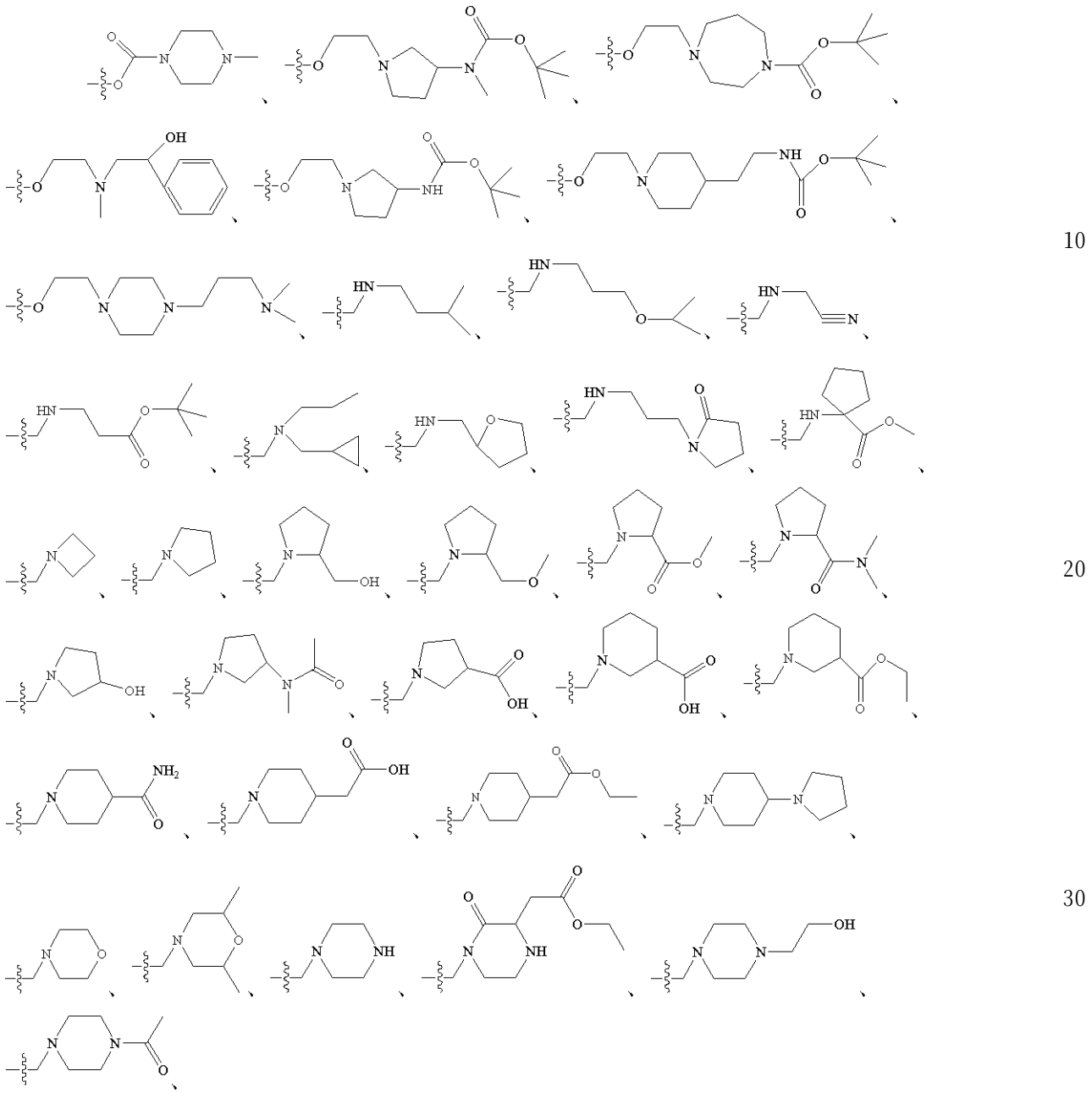
【０１９４】

【化１３６】



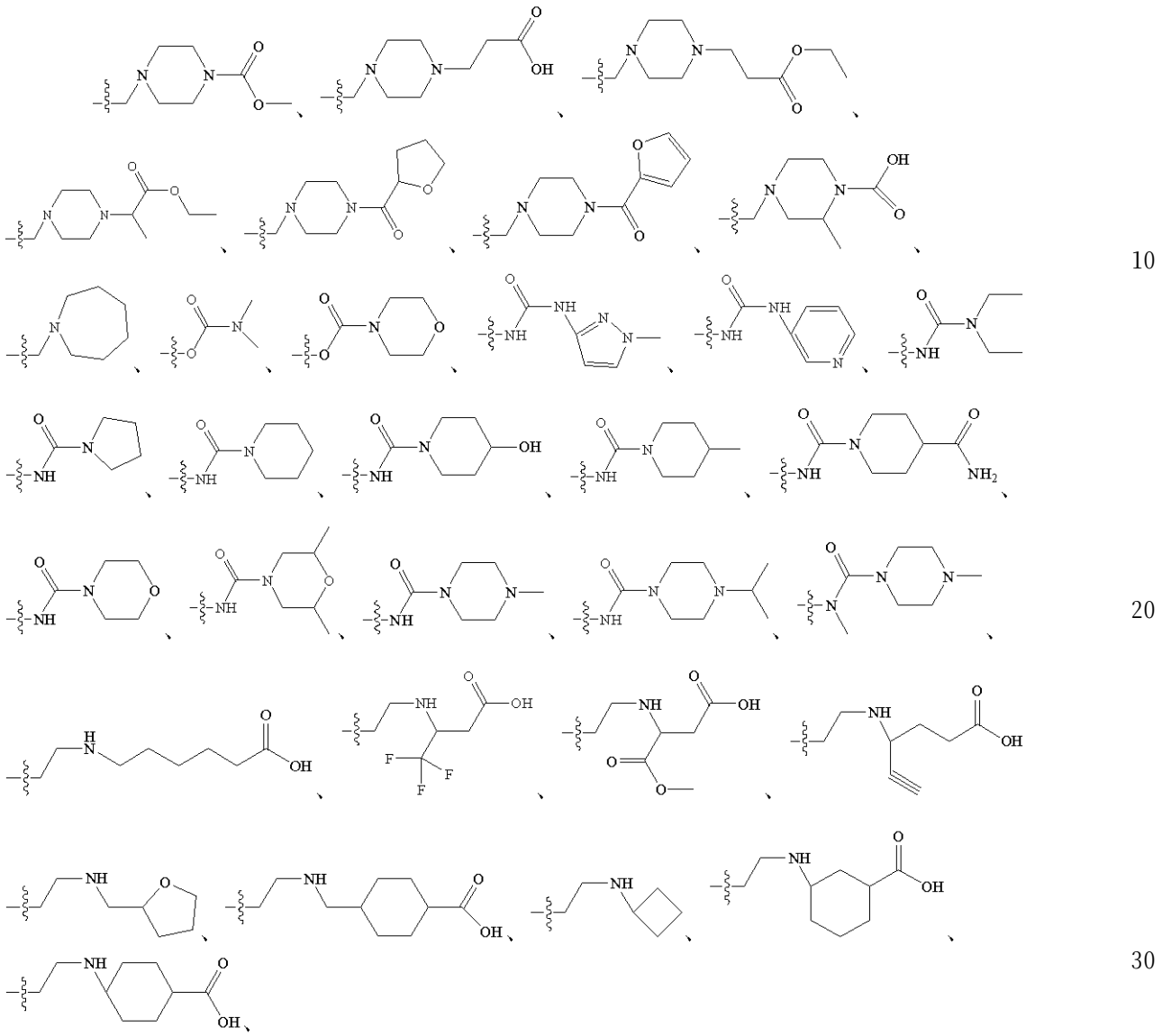
【０１９５】

【化１３７】



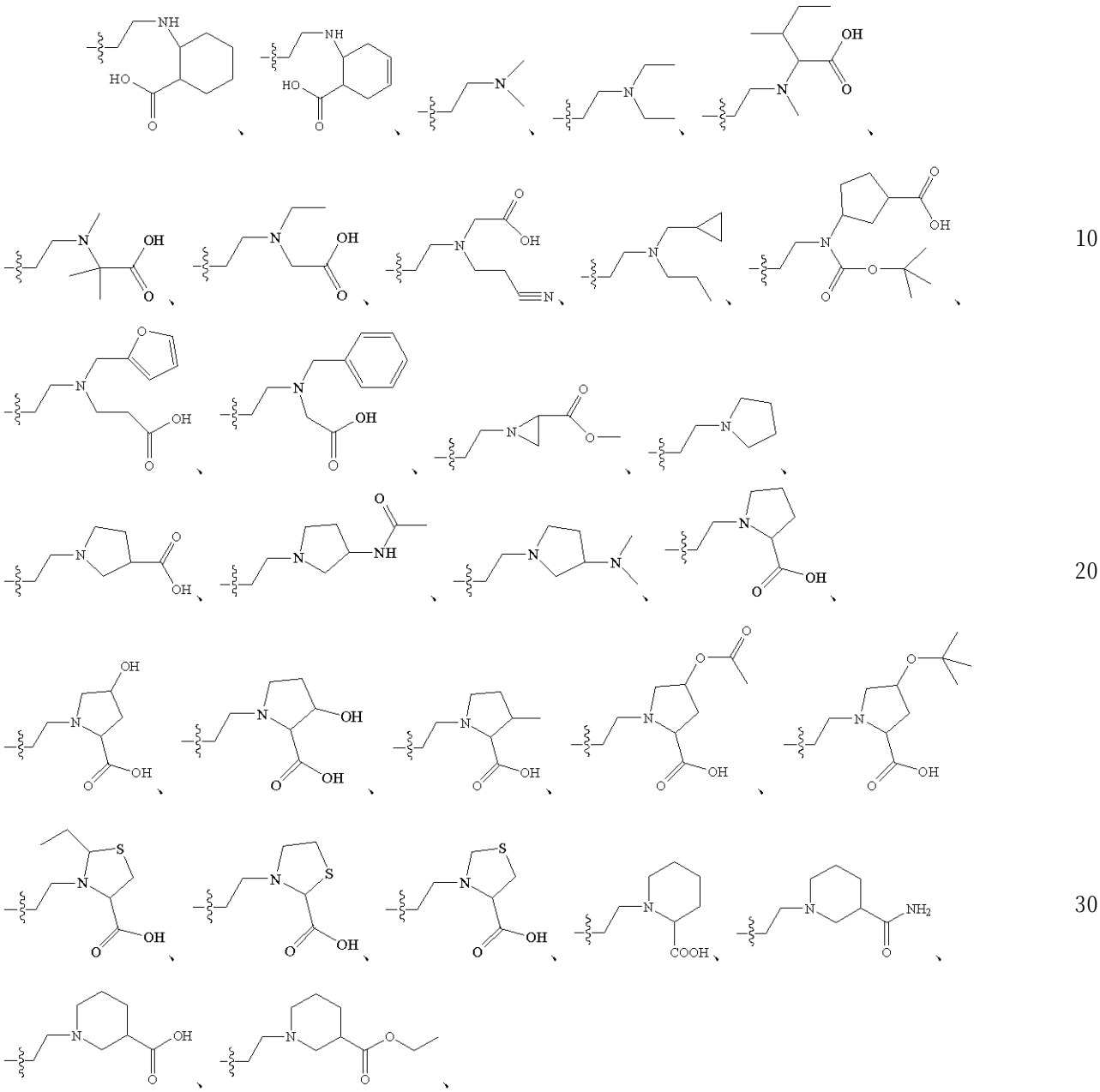
【０１９６】

【化１３８】



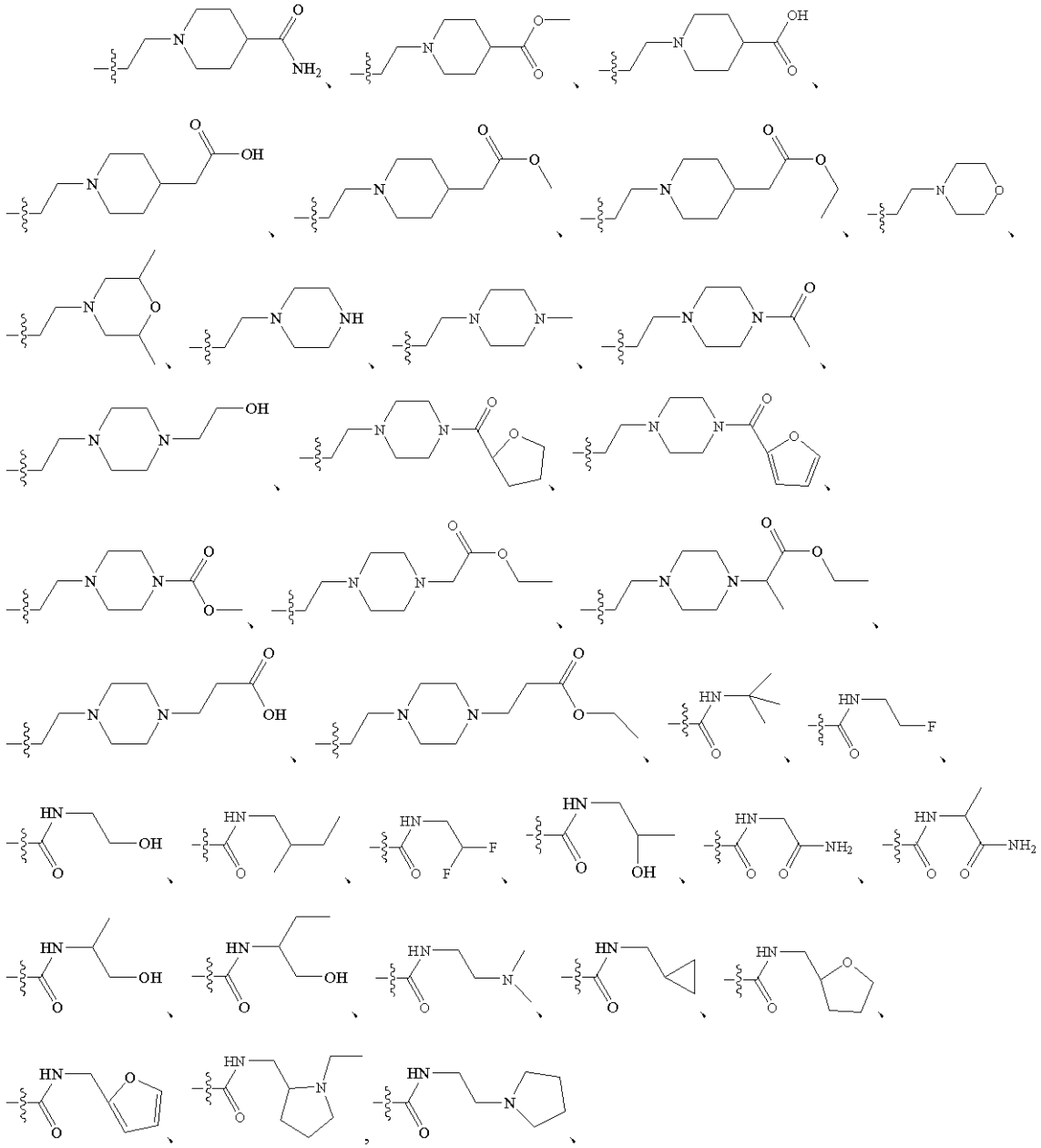
【０１９７】

【化１３９】



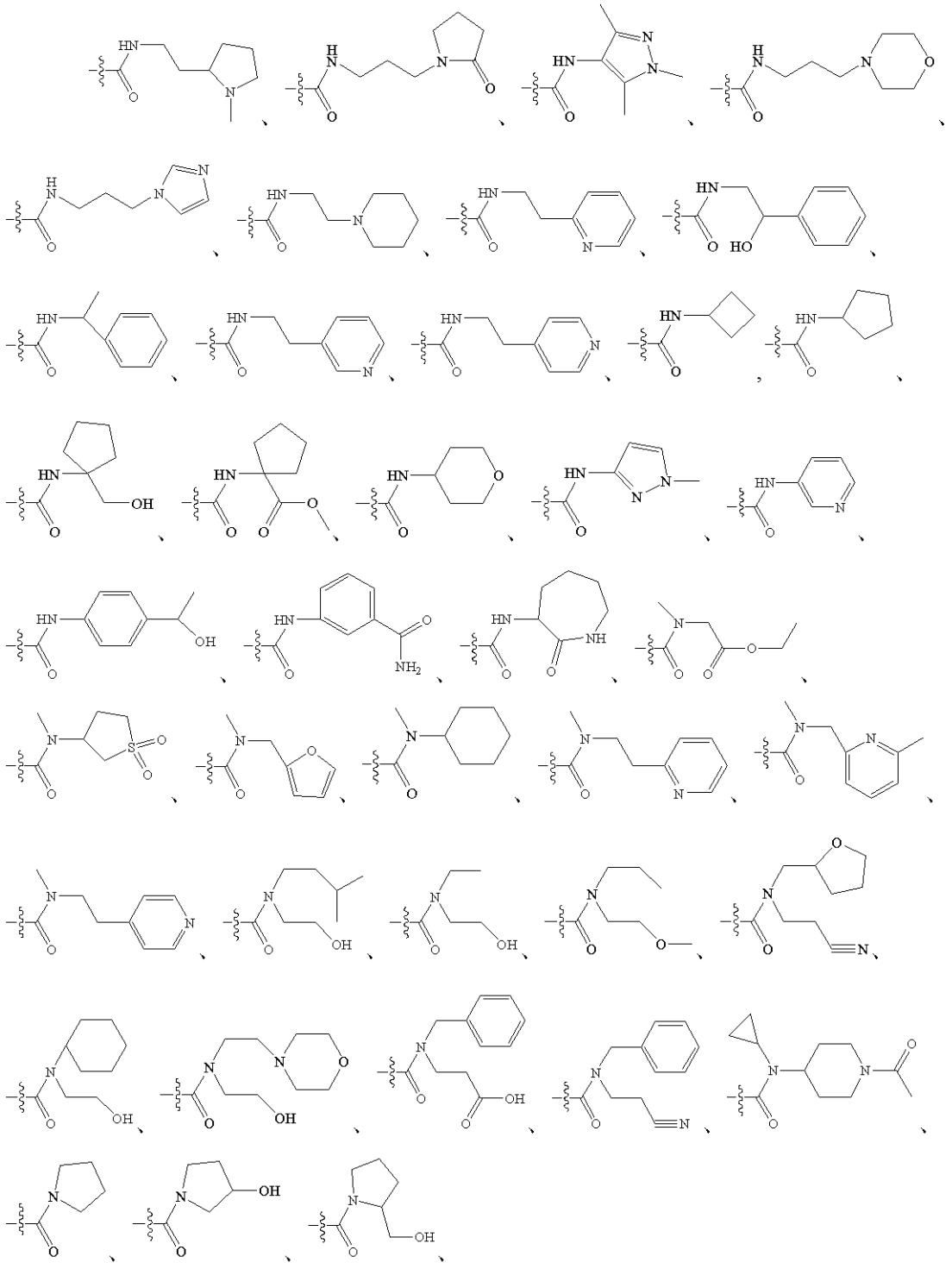
【０１９８】

【化１４０】



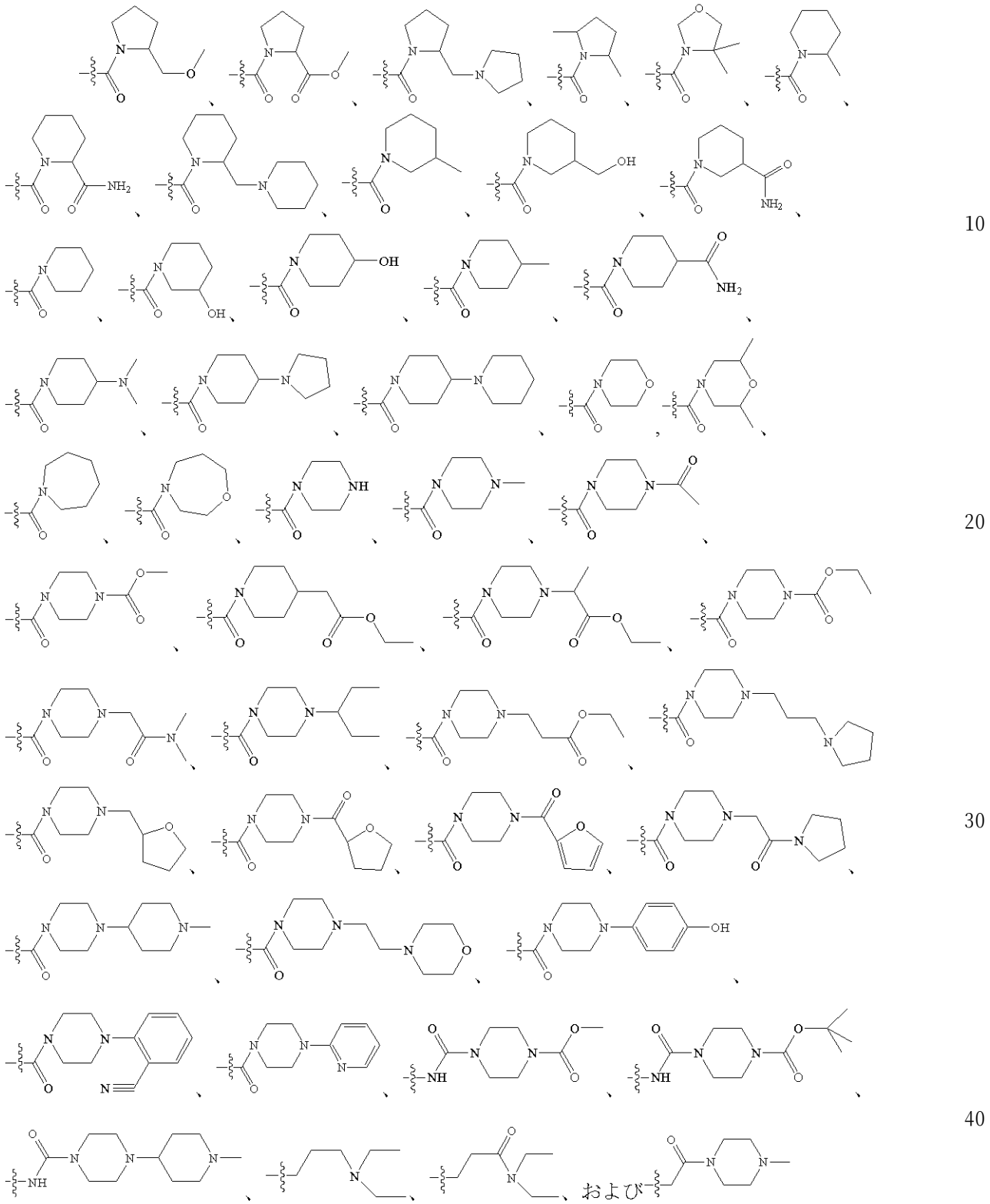
【０１９９】

【化１４１】



【０２００】

【化１４２】

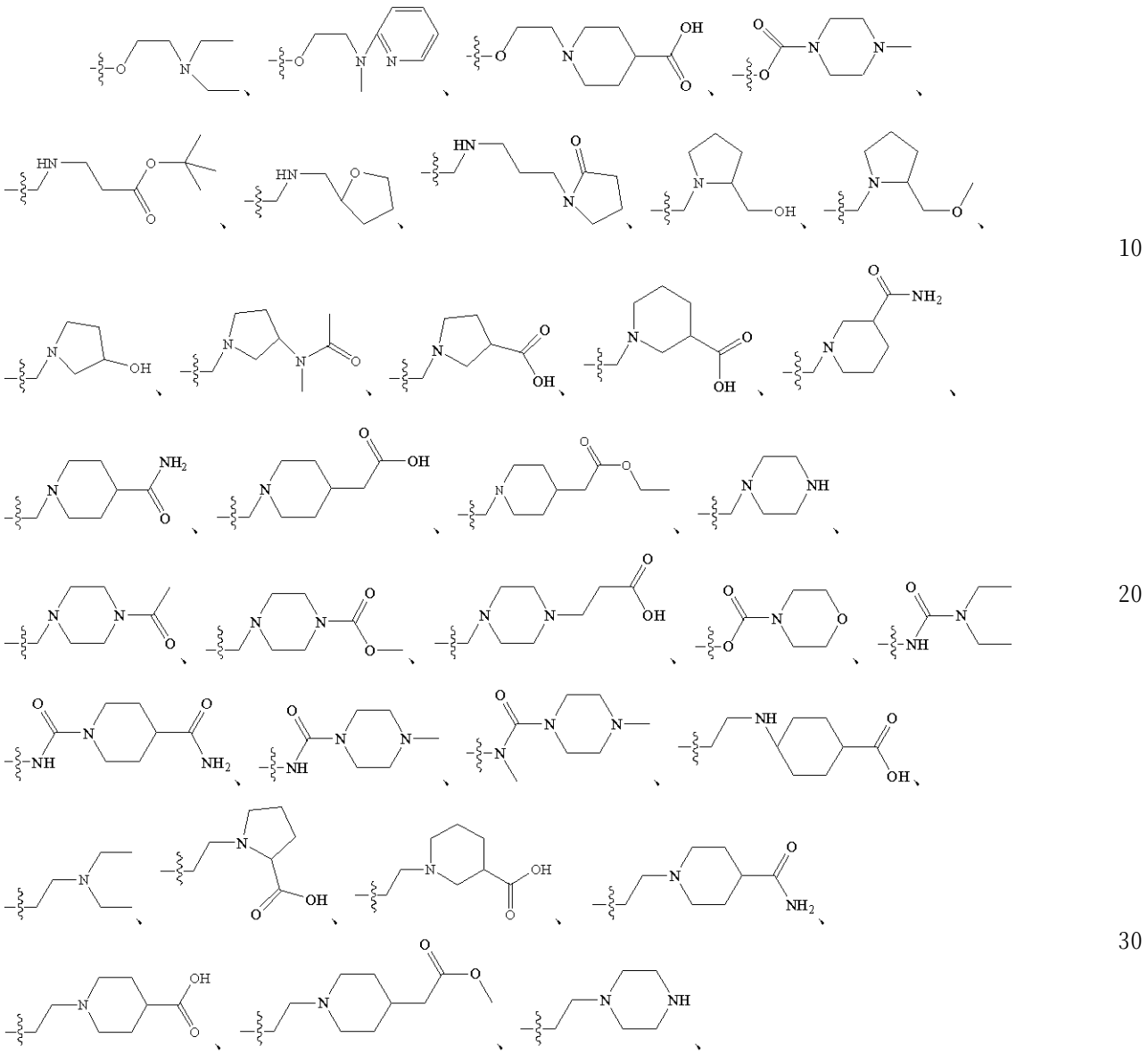


から成る群から選択される。

【０２０１】

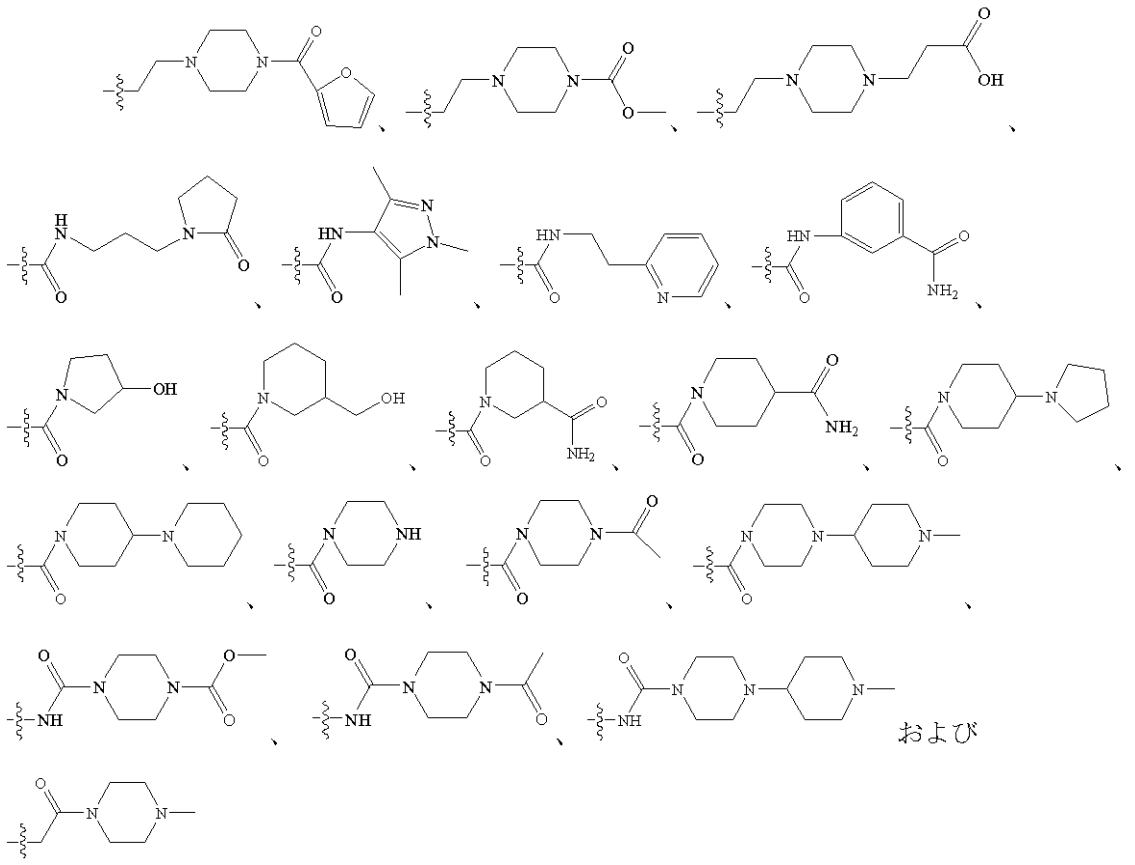
さらなるまたは別の態様において、Ｑが、

【化１４３】



【０２０２】

【化１４４】

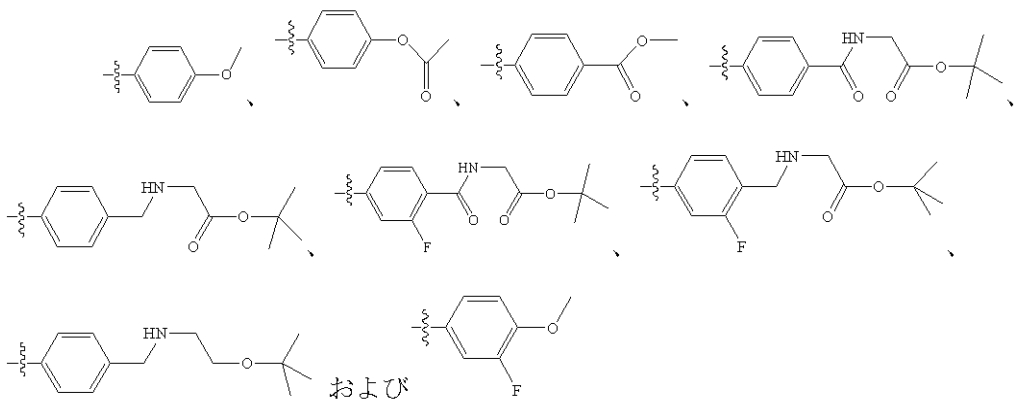


から成る群から選択される。

【０２０３】

さらなるまたは別の態様において、Ａｒが、

【化１４５】



から成る群から選択される。

【０２０４】

さらなるまたは別の態様において、本化合物が、以下から成る群から選択される：２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２,２'－(２

－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチラザンジイル)ジエタノール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸、２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェノキシ)エチル)ピペリジン－４－カルボン酸、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(４－(２－(４－(２－モルホリノエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、２－(４－(２－(４－(２－(４－カルバモイルピペリジン－１－イル)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)ベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)フェニルアセテート、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸エチル、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(メチル(ピリジン－２－イル)アミノ)エトキシ)フェニル)ピリミジン－２－アミン、４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)安息香酸メチル、Ｎ－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(３－フルオロ－４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸、２－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)安息香酸メチル、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボキサミド、３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチル、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(ピペラジン－１－イルメチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)(テトラヒドロフラン－２－イル)メタノン、１－(３－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)プロピル)ピロリジン－２－オン、(Ｓ)－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－２－イル)メタノール、(Ｒ)－Ｎ－(４－((２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル)メチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－オール、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸、

【０２０５】

３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸エチル、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)酢酸、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－

イルアミノ)ベンジル)ピロリジン－３－カルボン酸、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルモルホリン－４－カルボキシレート、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、３－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、４－(５－(４－((２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルアミノ)メチル)フェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、２－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン、Ｎ１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１,４－ジカルボキサミド、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、４－ヒドロキシ－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペリジン－１－カルボキサミド、Ｎ－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボキサミド、フラン－２－イル(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)メタノン、５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(４－(２－(ピペラジン－１－イル)エチル)フェニル)ピリミジン－２－アミン、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－Ｎ,４－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボキサミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸、２－(１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－イル)酢酸メチル、(３－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－４－カルボキサミド、３－(４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペラジン－１－イル)プロパン酸、(Ｓ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピロリジン－２－カルボン酸、４－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(３－(２－オキソピロリジン－１－イル)プロピル)ベンズアミド、１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－カルバモイルフェニル)－４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンズアミド、

【０２０６】

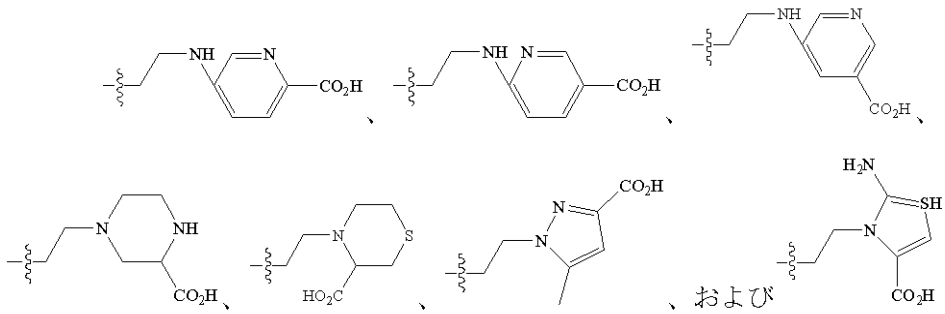
１,４'－ビピペリジン－１'－イル(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(２－(ピリジン－２－イル)エチル)ベンズアミド、４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルア

ミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(４－(フラン－２－カルボニル)ピペラジン－１－イル)(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)－Ｎ－(１,３,５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル)ベンズアミド、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－イル)メタノン、１－(４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン－１－イル)エタノン、(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(４－(ピロリジン－１－イル)ピペリジン－１－イル)メタノン、１,４'－ビピペリジン－１'－イル(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)メタノン、１－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンゾイル)ピペリジン－３－カルボキサミド、Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボキサミド、４－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニルカルバモイル)ピペラジン－１－カルボン酸メチル、(Ｒ)－１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－３－カルボン酸、(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン、４－アセチル－Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)ピペラジン－１－カルボキサミド、および(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)(ピペラジン－１－イル)メタノン。

【０２０７】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１４６】

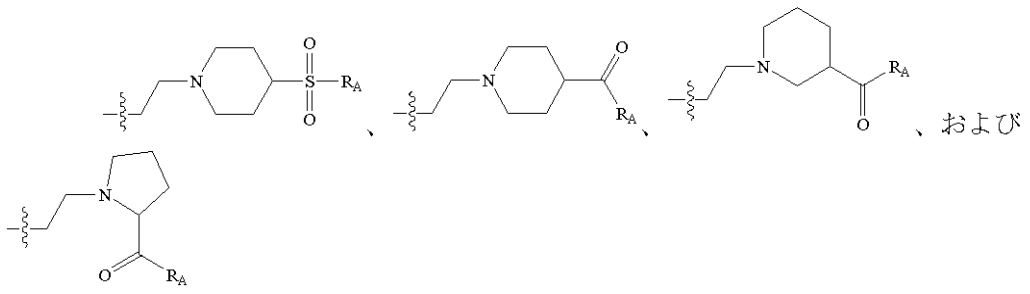


から成る群から選択される。

【０２０８】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１４７】

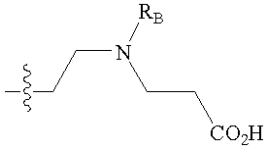


から成る群から選択され、ここで、R_Aが－NH_2、－NEt_2、および－$NH(CH_2)_nOH$から選択され；そしてｎが１から６である。

【０２０９】

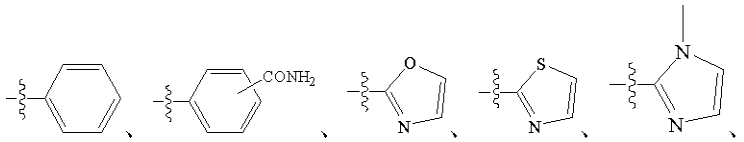
さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１４８】



であり、ここで、Ｒ Ｂ が、

【化１４９】

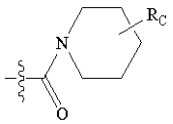


－ＣＨ ２ ＯＨ、－ＣＨ ２ ＣＨ ２ ＯＨ、および－ＣＨ ２ ＣＨ ２ ＣＨ ２ ＯＨから成る群から選択される。

【０２１０】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１５０】

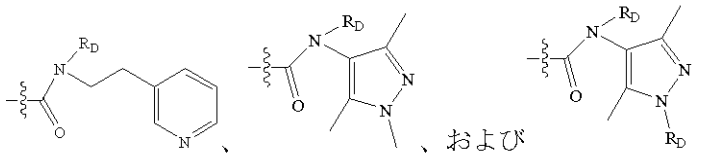


であり、ここで、Ｒ Ｃ がピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてＲ Ｃ が－Ｃ(Ｏ)ＮＨＥｔ、－Ｃ(Ｏ)ＮＥｔ ２ 、ｃ－ブチル、ｃ－ペンチル、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－チアゾール、オキサゾール、チアゾール、－Ｓ(Ｏ) ２ ＮＨ ２ 、－Ｓ(Ｏ) ２ ＮＨＥｔ、および－Ｓ(Ｏ) ２ ＮＥｔ ２ から成る群から選択される。

【０２１１】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１５１】

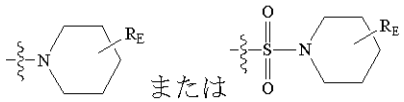


から成る群から選択され、ここで、各Ｒ Ｄ が、独立して、－(ＣＨ ２) ｋ ＯＨまたは－(ＣＨ ２) ｋ ＣＯ ２ Ｈから選択され；そして、ｋが１から６である。

【０２１２】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが

【化１５２】

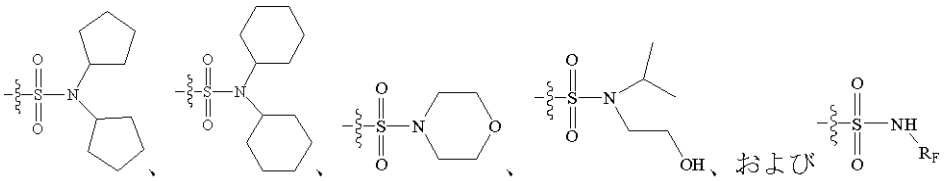


であり、ここで、Ｒ Ｅ がピペリジン環の２、３、または４位であり；そしてＲ Ｅ が、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ ２ 、－Ｃ(Ｏ)ＮＨＥｔ、および－Ｃ(Ｏ)ＮＥｔ ２ から成る群から選択される。

【０２１３】

さらなるまたは別の態様において、式(１)の構造を有する化合物のＱが、

【化１５３】

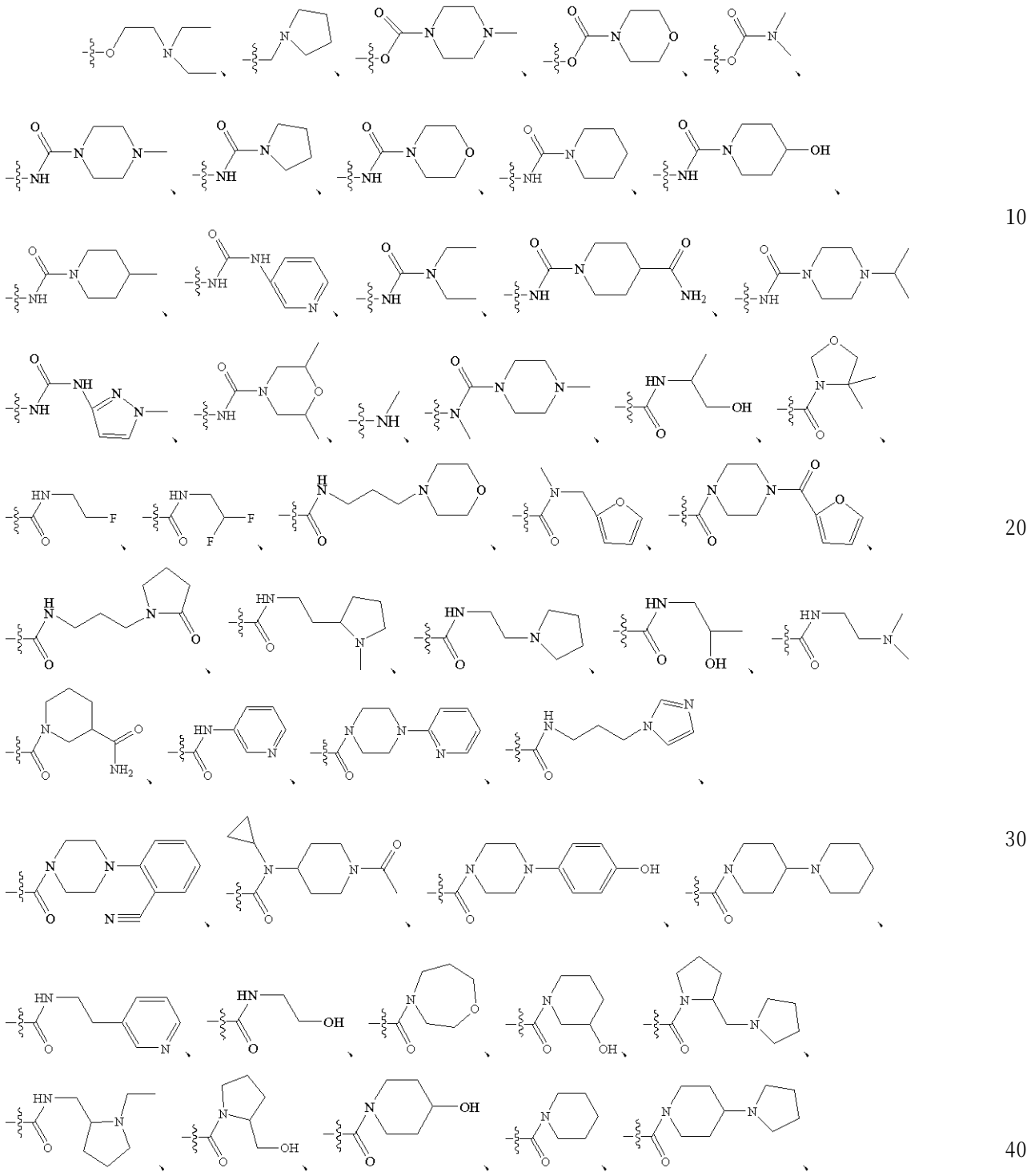


から成る群から選択され、ここで、R_Fがチアゾール、ピラゾール、またはイソオキサゾールである。

【０２１４】

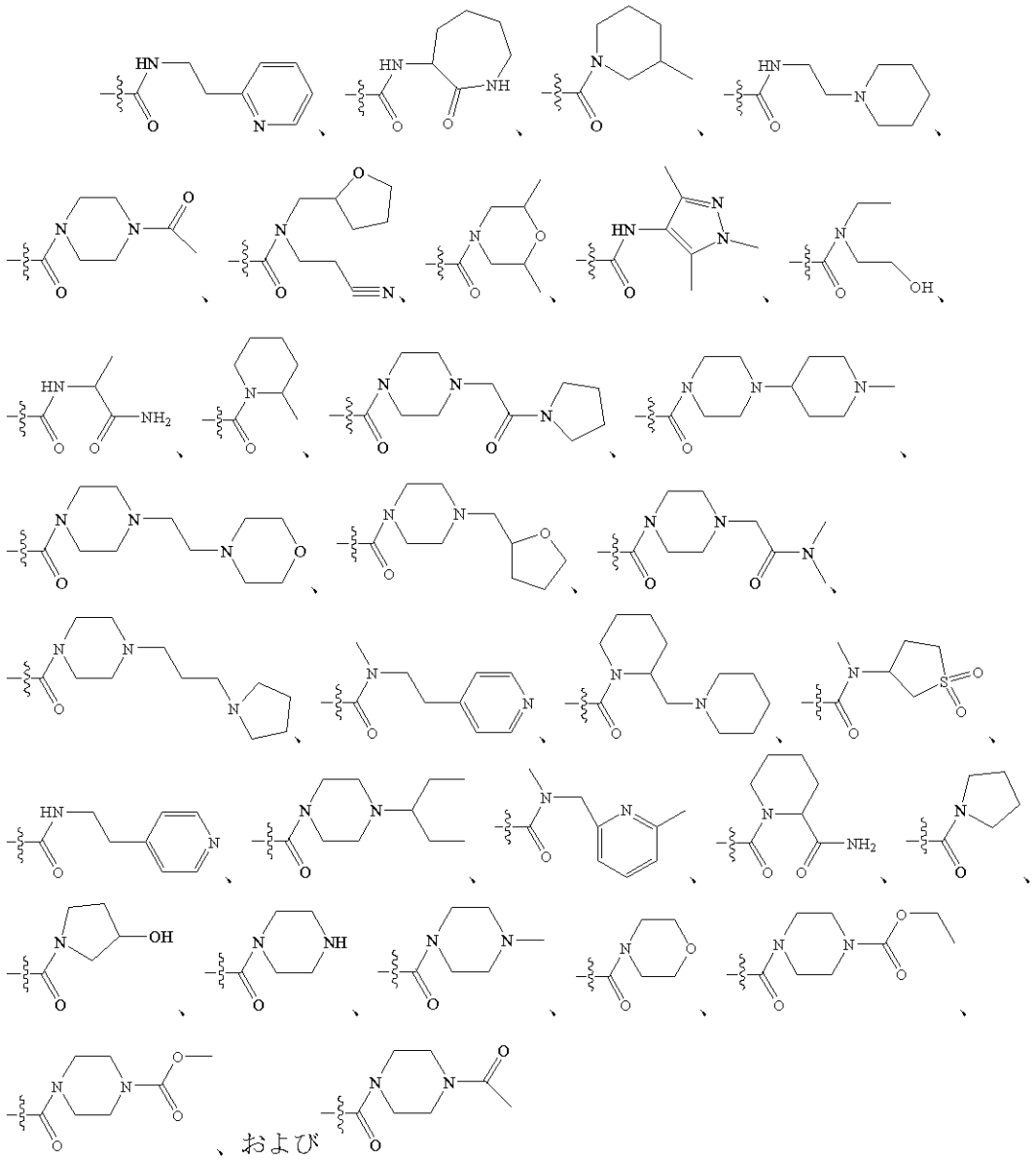
さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のQが、

【化１５４】



【０２１５】

【化１５５】



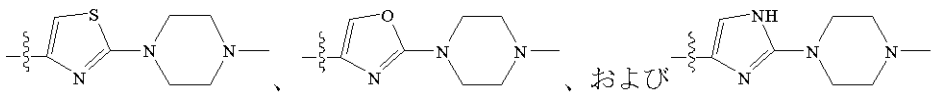
、および

から成る群から選択される。

【０２１６】

さらなるまたは別の態様において、式(４６)の構造を有する化合物のＱが、

【化１５６】



から成る群から選択される。

【０２１７】

さらなるまたは別の態様において、疾患が新生物疾患である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、肥満細胞症、イヌ肥満細胞腫、ヒト消化器間質腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌腫、胃癌腫、消化器間質腫瘍、精巣癌、神経膠芽腫、および星状細胞腫から成る群から選択される新生物疾患である。

【０２１８】

さらなるまたは別の態様において、疾患が、アレルギー疾患である。さらなるまたは別

の態様において、疾患が、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー症候群、蕁麻疹、血管浮腫、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、結節性紅斑、多形性紅斑(erythema multifonne)、皮膚壊死性静脈炎(cutaneous necrotizing venulitis)および虫刺され皮膚炎症および吸血性寄生虫侵襲から成る群から選択される、アレルギー性疾患である。

【０２１９】

さらなるまたは別の態様において、疾患が、炎症性疾患である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、リウマチ性関節炎、結膜炎、リウマチ性脊椎炎、骨関節症、痛風性関節炎および他の関節炎状態から成る群から選択される、炎症性疾患である。

【０２２０】

さらなるまたは別の態様において、疾患が、自己免疫性疾患である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、多発性硬化症、乾癬、腸炎症性疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、リウマチ性関節炎および多発性関節炎、局所および全身強皮症、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚狼瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、結節性汎動脈炎、自己免疫性腸疾患、および増殖性糸球体腎炎から成る群から選択される、自己免疫性疾患である。

【０２２１】

さらなるまたは別の態様において、疾患が、移植片対宿主病である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、臓器移植片拒絶反応である。さらなるまたは別の態様において、臓器移植が、腎臓移植、膵臓移植、肝臓移植、心臓移植、肺移植、または骨髄移植である。

【０２２２】

さらなるまたは別の態様において、疾患が、メタボリック症候群である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、Ｉ型糖尿病、II型糖尿病、または肥満から選択される、メタボリック症候群である。

【０２２３】

さらなるまたは別の態様において、状態が、ＣＮＳ関連障害である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、鬱病、気分変調性障害、気分循環性障害、双極性鬱病、重症または“メランコリー型”鬱病、非定型鬱病、難治性鬱病、季節性鬱病、摂食障害、過食症、月経前緊張症および閉経後症候群、精神緩徐化および集中力の低下、悲観的心配、激越、自己非難および性欲減退、過換気および心不整脈を伴う不安を含む不安障害、恐怖症障害、強迫神経症障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、および全般性不安障害、精神病を含むパニック発作のような精神医学的障害、妄想障害、転換性障害、恐怖症、躁病、譫妄、解離性健忘、解離性遁走および解離性自殺行動を含む解離性事象、自己無視、暴力的または攻撃的行動、トラウマ、境界性人格、および妄想性統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統合失調症、および未分化統合失調症を含む統合失調症のような急性精神病から成る群から選択される、ＣＮＳ関連障害である。

【０２２４】

さらなるまたは別の態様において、疾患が、神経変性疾患である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、運動神経疾患(ＭＮＤ)、および筋萎縮性側索硬化症(ＡＬＳ)から成る群から選択される、神経変性疾患である。

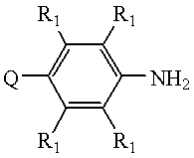
【０２２５】

さらなるまたは別の態様において、状態が、疼痛である。さらなるまたは別の態様において、疼痛のタイプが、急性疼痛、術後疼痛、慢性疼痛、侵害受容性疼痛、癌疼痛、神経障害性疼痛、および心因性疼痛症候群から成る群から選択される。

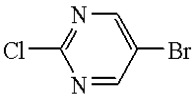
【０２２６】

さらなるまたは別の態様において、状態が、物質使用障害である。さらなるまたは別の態様において、状態が、薬物耽溺、薬物乱用、薬物嗜癖、薬物依存、退薬症候群および過量服用から成る群から選択される、物質使用障害である。

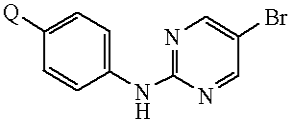
【０２２７】
さらなるまたは別の態様において、疾患が、プリオン病である。
【０２２８】
さらなるまたは別の態様において、疾患が、癌である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、黒色腫、消化器間質腫瘍(ＧＩＳＴ)、小細胞肺癌、および他の固形腫瘍から成る群から選択される、癌である。
【０２２９】
さらなるまたは別の態様において、疾患が、心臓疾患である。
【０２３０】
さらなるまたは別の態様において、疾患が、線維性疾患である。さらなるまたは別の態様において、疾患が、Ｃ型肝炎(ＨＣＶ)、肝臓線維症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、肝臓における硬変、肺線維症、および骨髄線維症から成る群から選択される、線維性疾患である。
【０２３１】
さらなるまたは別の態様において、疾患が、特発性肺動脈高血圧(ＩＰＡＨ)である。
【０２３２】
さらなるまたは別の態様において、疾患が、原発性肺高血圧(ＰＰＨ)である。
【０２３３】
他の局面は、式(１)の構造を有する化合物の製造方法であって：
【化１５７】



の構造を有する化合物と：
【化１５８】

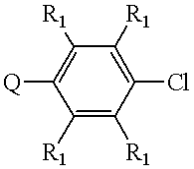


の構造を有する化合物を、を混合して、適当な反応条件下に反応させて式(Ｃ)：
【化１５９】



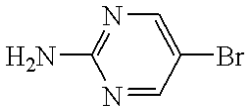
(C)

の構造を有する化合物を得て、さらに式(Ｃ)の構造を有する化合物と：ＡｒＢ(ＯＨ)$_2$を、適当な反応条件下に混合することを含む、方法である。
【０２３４】
他の局面は、式(１)の構造を有する化合物の製造方法であって：
【化１６０】



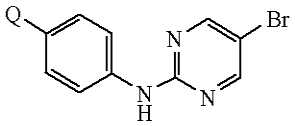
の構造を有する化合物と：

【化１６１】



の構造を有する化合物を混合して、適当な反応条件下に反応させて式(Ｃ)：

【化１６２】



(C)

の構造を有する化合物を得て、さらに式(Ｃ)の構造を有する化合物と：ＡｒＢ(ＯＨ)$_2$を、適当な反応条件下に混合することを含む、方法である。

【０２３５】

ここに記載の方法および組成物の他の目的、特性および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなるであろう。しかしながら、本発明の精神および範囲内の種々の変化および修飾が、この詳細な記載から当業者には明白となるため、詳細な記載および具体的実施例は、具体的態様を示しているが、説明の目的のみで記載することは理解すべきである。

【０２３６】

本発明のこれらおよび他の局面は、以下の詳細な記載を参照して明白となる。加えて、ある種の方法または組成物を詳細に記載する、ここに引用する全ての特許および他の文献は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０２３７】

発明の詳細な記載

一定の化学用語

特記しない限り、明細書および特許請求の範囲を含む本願において使用する以下の用語は、以下に示す定義を有する。明細書および添付の特許請求の範囲において使用されているとき、文脈から他のことが明らかに示されない限り、単数表現は複数表現を含む。標準化学用語の定義は、CareyおよびSundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.” Vols. (2000)およびB (2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考書に見ることができる。特記しない限り、当業者の技術の範囲内の質量分析、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ、タンパク質化学、生化学、組み換えＤＮＡ技術および薬理学の慣用法を用いる。

【０２３８】

ここで使用する用語“アルケニル基”は、鎖中に１個以上の二重結合を有する炭化水素鎖を意味する。アルケニル基の二重結合は、他の不飽和基に結合していなくても、結合していてもよい。適当なアルケニル基は、(Ｃ$_2$－Ｃ$_8$)アルケニル基、例えばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、２－エチルヘキセニル、２－プロピル－２－ブテニル、４－(２－メチル－３－ブテン)－ペンテニルを含むが、これらに限定されない。アルケニル部分は、分枝鎖、直鎖または環状(この場合、“シクロアルケニル”基としてもまた既知である)でよく、置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２３９】

ここで使用する用語“アルコキシ”は、－Ｏ－(アルキル)を含み、ここで、アルキルは本明細書で定義の通りである。単なる例として、Ｃ$_{1-6}$アルコキシは、メトキシ、エトキシなどを含むが、これらに限定されない。アルコキシ基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４０】

ここで使用する用語“アルキル”は、１から１０個の炭素原子を有する炭化水素基であり、直鎖、分枝鎖、環状、飽和および／または不飽和特性を含み得る。本明細書でそれが出てくるときは、“１から１０”のような数字の範囲は、記載の範囲内の各整数を意味す

る；例えば、“１から１０個の炭素原子”または“C_{1-10}”または“(C_1－C_{10})”は、アルキル基が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子など、１０個までおよび１０個を含む炭素原子を含み得ることを意味するが、本定義はまた数字範囲が記されていない用語“アルキル”の場合も包含する。アルキル部分は、“飽和アルキル”基であってよく、これは、アルケンまたはアルキン部分を含まないことを意味する。代表的飽和アルキル基は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－３－ブチル、２,２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２,２－ジメチル－１－ブチル、３,３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびｎ－ヘキシル、およびより長いアルキル基、例えばヘプチル、およびオクチルを含むが、これらに限定されない。アルキル部分はまた“不飽和アルキル”部分であってよく、これは、少なくとも１個のアルケンまたはアルキン部分を含むことを意味する。“アルケン”部分は、少なくとも２個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素二重結合から成る基を意味し、そして“アルキン”部分は、少なくとも２個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素三重結合から成る基を意味する。代表的不飽和アルキル基は、エテニル、プロペニル、ブテニルなどを含むが、これらに限定されない。アルキル基は置換されていなくても置換されていてもよい。置換アルキル基は、ハロゲン－置換アルキル基、例えば、単なる例として、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどを含むが、これらに限定されない。

【０２４１】

ここで使用する用語“アルキルアミン”は、－N(アルキル)$_x$H$_y$基(ここで、ｘおよびｙはｘ＝１、ｙ＝１およびｘ＝２、ｙ＝０から成る群から選択される)を意味する。ｘ＝２のとき、アルキル基は一緒になって、所望により環状環系を形成してよく、さらに、ｘ＝２であるとき、アルキル基は、同じでも異なってもよい。アルキルアミン基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４２】

ここで使用する用語“アルキニル”基は、鎖中に１個以上の三重結合を有する炭化水素鎖を意味する。アルキニル基の三重結合は、他の不飽和基に結合していなくても、結合していてもよい。適当なアルキニル基は、を含むが、これらに限定されない(C_2－C_6)アルキニル基、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、４－メチル－１－ブチニル、４－プロピル－２－ペンチニル、および４－ブチル－２－ヘキシニル。アルキニル部分は分枝鎖でも直鎖でもよく、置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４３】

ここで使用する用語“アミド”は、式－C(O)ＮＨＲまたは－ＮＨC(O)R(式中、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロ環(環炭素を介して結合)から成る群から選択される)を有する化学部分を意味する。アミドは、ここに記載の化合物上のアミンまたはカルボキシル側鎖から形成できる。このようなアミドを製造するための方法および具体的基は、当業者に既知であり、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999(その全体を引用により本明細書に包含させる)のような参考書に容易に見ることができる。アミド基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４４】

ここで使用する用語“芳香族性”または“アリール”は、結合したｐｉ電子系を有する少なくとも１個の環を有する閉環構造を意味し、炭素環式アリールおよびヘテロ環式アリール(または“ヘテロアリール”または“ヘテロ芳香族性”)基の両方を含む。炭素環式またはヘテロ環式芳香族基は、５から２０個の環原子を含み得る。本用語は、単環式または

縮合環多環式(すなわち、炭素原子隣接対を共有する環)基を含む。芳香族基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４５】

ここで使用する用語“アリールオキシ”は、－Ｏ－アリール基(ここで、アリールは本明細書で定義の通りである)を意味する。アリールオキシ基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４６】

ここで使用する用語“結合”または“単結合”は、一方がより大きな部分の一部であり得る２個の原子の間の共有結合を意味する。

【０２４７】

ここで使用する用語“炭素環式”または“シクロアルキル”は、１個以上の共有結合した閉環構造を含み、環の骨格を形成する原子が全て炭素原子である化合物を意味する。このような基は３個から２０個の環炭素原子を含んでよく、炭素および水素原子を含む、飽和、部分的不飽和、または完全不飽和単環式、縮合二環式、スピロ環式、架橋多環式または多環式環であり得る。炭素環式アルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。炭素環式芳香族基は、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、およびナフチル、ならびにベンゾ縮合炭素環式部分、例えば、単なる例として、ジベンゾスベレノン、およびジベンゾスベロンを含むが、これらに限定されない。炭素環式基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４８】

ここで使用する用語“エステル”は、式－ＣＯＯＲ(ここで、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロ環式(環炭素を介して結合)から成る群から選択される)の化学部分を意味する。ここに記載の化合物上の任意のヒドロキシまたはカルボキシル側鎖は、エステル化されていてよい。このようなエステルを製造するための方法および具体的基は、当業者に既知であり、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999(その全体を引用により本明細書に包含させる)のような参考書に容易に見ることができる。エステル基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２４９】

ここで使用する用語“ヘテロアルキル”、“ヘテロアルケニル”および“ヘテロアルキニル”は、所望により置換されていてよいアルキル、アルケニルおよびアルキニル部分を意味し、かつ、それは炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リンまたはこれらの組み合わせから選択される１個以上の骨格鎖原子を有する。“ヘテロアルキル”、“ヘテロアルケニル”および“ヘテロアルキニル”基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２５０】

ここで使用する用語“ヘテロアリール”、あるいは、“ヘテロ芳香族性”は、窒素、酸素、硫黄から選択される１個以上の環ヘテロ原子を含む、アリール基を意味する。例として、Ｎ含有“ヘテロ芳香族性”または“ヘテロアリール”部分は、環の骨格原子の少なくとも１個が窒素原子である芳香族基を意味する。多環式ヘテロアリール基は、縮合していても、縮合していなくてもよい。ヘテロアリール基は置換されていなくても置換されていてもよい。

【０２５１】

ここで使用する用語“ヘテロ環式”は、環主鎖が、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも１個の原子を含む、環構造を意味する。ヘテロ環式芳香族基の例は、アクリジニル、ベンゾ[１,３]ジオキソール、ベンゾイミダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[ｂ]チエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シ

ンノリニル、フラニル、フラザニル、フロピリジニル、フリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インドリジニル(indolidinyl)、インドリジニル(indolizinyl)、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアンスレニル、フェナスリジニル、フェナスロリニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、プテリジニル、ピラジル、ピラゾリル、ピリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、(１,２,３)－および(１,２,４)－トリアゾリルなどを含むが、これらに限定されない。加えて、ヘテロ環式基は置換されていなくても置換されていてもよい。非芳香族性ヘテロ環式基の例は、アゼピニル、アゼパン－２－オニル、アゼチジニル、ジアゼピニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、１,４－ジオキサ－８－アザ－スピロ[４.５]デク－８－イル、ジチアニル、ジチオラニル、ホモピペリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、インドリニル、インドリル、モルホリニル、オキサゼピニル、オキセパニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペリジノニル、ピペラジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、キノリジニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゼピニル、チエパニル、チオモルホリニル、チオラニル、チオキサニルなどを含むが、これらに限定されない。ヘテロ環式基は、縮合していても、縮合していなくてもよい。本基を言及する本用語はまた、全ての可能な互変異性体を含む。

【０２５２】

ここで使用する用語“ハロゲン”は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。好ましいハロゲン基は、フルオロ、クロロおよびブロモである。

【０２５３】

用語“ハロアルキル”、“ハロアルケニル”、“ハロアルキニル”および“ハロアルコキシ”は、１個以上のハロゲン基またはこれらの組み合わせで置換されている、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシ構造を意味する。

【０２５４】

ここで使用する用語“員環”は、全ての環状構造を包含し得る。用語“員”は、環を構成する骨格原子の数を示すことを意味する。故に、例えば、シクロヘキシル、ピリジン、ピランおよびチオピランは、６員環およびシクロペンチル、ピロール、フラン、およびチオフェンは５員環である。

【０２５５】

ここで使用する用語“部分”は、分子の特異的セグメントまたは官能基を意味する。化学部分は、分子内に含まれる、または分子に結合している、化学物を意味する。

【０２５６】

ここで使用する用語“保護基”は、反応性部分のいくつかまたは全てを遮断し、本保護基が除去されるまで、このような基が化学反応に参加することを防止する、化学部分を意味する。

【０２５７】

ここで使用する用語“反応体”は、共有結合を作るために使用する求核基または求電子基を意味する。

【０２５８】

用語“スルホニル”は硫黄原子の存在を意味し、これは、所望によりアルキル基、アリール基、またはヘテロ環式基のような他の部分に結合している。アリールまたはアルキルスルホニル部分は、式－SO_2R'(ここで、R'は、本明細書で定義のアルキルまたはアリールである)を有し、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびフェニルスルホニル

基を含むが、これらに限定されない。スルホニル基は置換されていなくても置換されていてもよい。フェニルスルホニルは、所望によりハロゲン、アルキル、およびアルコキシから独立して選択される１～３個の置換基で置換されていてよい。

【０２５９】

特記しない限り、置換基が“所望により置換されている”と考えられるとき、該置換基が、例えば、アルケニル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミン、アルキルチオ、アルキニル、アミド、モノ－およびジ－置換アミノ基を含むアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボニル、炭素環式、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロ環式、ヒドロキシ、イソシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、ニトロ、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｓ－スルホンアミド、Ｎ－スルホンアミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、過ハロアルキル、過フルオロアルキル、シリル、スルホニル、チオカルボニル、チオシアナト、トリハロメタンスルホニル、およびそれらの保護された化合物から個々に、そして独立して選択される、１個以上の基で置換されていてよいことを意味する。上記置換基の保護された化合物を形成し得る保護基は、当業者に既知であり、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, およびKocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994(これらは、引用によりその全体を本明細書に包含させる)のような参考書に見ることができる。

【０２６０】

一定の薬学用語

製剤、組成物または成分に関連してここで使用される用語“許容される”は、処置する対象の一般的な健康に持続した有害作用がないことを意味する。

【０２６１】

ここで使用する用語“アゴニスト”は、他の分子の活性または受容体部位の活性を状況する、化合物、薬剤、酵素アクティベーターまたはホルモンモジュレーターのような分子を意味する。

【０２６２】

ここで使用する用語“アンタゴニスト”は、他の分子の作用または受容体部位の活性を低下させる、または妨げる、化合物、薬剤、酵素阻害剤、またはホルモンモジュレーターのような分子を意味する。

【０２６３】

ここで使用する用語“担体”は、化合物の細胞または組織への取り込みを促進する、相対的に非毒性の化学化合物または試薬を意味する。

【０２６４】

ここで使用する用語“併用投与”などは、選択した複数治療剤の単独患者への投与を包含することを意味し、これらの薬剤を同じもしくは異なる経路で、または同時にもしくは異なる時点で投与する、処置レジメンを包含することを意図する。

【０２６５】

ここで使用する用語“有効量”または“治療的有効量”は、処置する疾患または状態の症状の一つ以上をある程度軽減する、投与される薬剤または化合物の十分な量である。結果は、徴候、症状、または疾患の原因の減少および／または軽減、または生物学的系の何らかの他の改変であり得る。例えば、治療的使用のための“有効量”は、疾患の臨床的に顕著な低下を提供するために必要な、ここに記載の化合物を含む組成物の量である。何らかの個々の場合の適当な“有効”量は、用量漸増試験のような技術を使用して決定できる。

【０２６６】

ここで使用する用語“増強”または“増強する”は、所望の効果の効力または期間のいずれかの増加または延長を意味する。故に、複数治療剤の効果の増強に関連して、用語“増強する”は、系における他の治療剤の効果の、効力または期間のいずれかを増加または

延長する能力を意味する。“ここで使用する増強有効量”は、望む系における他の治療剤の効果を増強するのに適した量を意味する。

【０２６７】

用語“キット”および“製品”は、同意語として使用する。

【０２６８】

ここで使用する用語“代謝物”は、化合物が代謝されたときに形成される化合物の誘導体を意味する。

【０２６９】

ここで使用する用語“活性な代謝物は、化合物が代謝されたときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を意味する。

【０２７０】

ここで使用する用語“代謝された”は、特定の物質が生物により変えられる、工程(加水分解反応および酵素により触媒される反応を含むが、これらに限定されない)の合計である。故に、酵素は、化合物に特異的な構造変化をもたらし得る。例えば、チトクロームＰ４５０は、種々の酸化的および還元的反応を触媒し、一方ウリジンジホスフェートグルクロニルトランスフェラーゼは、活性化されたグルクロニック－酸分子の、芳香族性アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミンおよび遊離スルフヒドリル基への変形を触媒する。代謝についてのさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)から得ることができる。

【０２７１】

ここで使用する用語“調節”は、単なる例として、標的の活性を増強する、標的の活性を阻害する、標的の活性を限定する、または標的の活性を拡張することを含む、標的の活性の改変をするために、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【０２７２】

ここで使用する用語“モジュレーター”は、標的と直接的または間接的に相互作用する分子を意味する。本相互作用は、アゴニストおよびアンタゴニストの相互作用を含むが、これらに限定されない。

【０２７３】

ここで使用する“薬学的に許容される”は、化合物の生物学的活性または特性を無くさず、そして相対的に非毒性である、物質、例えば担体または希釈剤を意味し、すなわち、本物質は、望まない生物学的作用をもたらすことなく、またはそれが含まれる組成物中の何らかの成分と有害な方法で相互作用することなく、個体に投与できる。

【０２７４】

ここで使用する用語、化合物の“薬学的に許容される塩”は、薬学的に許容される塩を意味する。

【０２７５】

ここで使用する用語“医薬組み合わせ”は、１個を越える活性成分の混合または組み合わせによりもたらされる製品を意味し、活性成分の固定されたおよび固定されていない組み合わせの両方を含む。用語“固定された組み合わせ”は、複数活性成分、例えば式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物および併用剤を、患者に、同時に一つの物または用量の形で両方とも投与することを意味する。用語“固定されていない組み合わせ”は、複数活性成分、例えば式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物および併用剤を、患者に別々の物として、同時に、一緒にまたは具体的な間隔の制限なく患者に投与し、ここで、このような投与が患者体内に２化合物の有効レベルを提供することを意味する。後者はまたカクテル療法、例えば３種以上の活性成分の投与にも適用される。

【０２７６】

ここで使用する用語“医薬組成物”は、活性化合物と他の化学成分、例えば担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または賦形剤との混合物を意味する。

【０２７７】

ここで使用する“プロドラッグ”は、体内での代謝過程が薬剤または化合物を薬理学的活性変える、薬剤または化合物を意味する。

【０２７８】

用語“対象”または“患者”は、哺乳動物および非哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、哺乳動物クラス：ヒト、非ヒト霊長類、例えばチンパンジー、および他の類人猿およびサル種；家畜、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ；家庭用動物、例えば、ウサギ、イヌ、およびネコ；齧歯類、例えばラット、マウスおよびモルモットを含む実験動物などの全てのメンバーを含むが、これらに限定されない。非哺乳動物の例は、鳥類、魚類などを含むが、これらに限定されない。ここに提供する方法および組成物の一つの態様において、哺乳動物はヒトである。

【０２７９】

ここで使用する用語“処置”、“処置する”または“処置し”は、疾患または状態症状の軽減、減弱または改善、さらなる症状の予防、症状の根底の代謝的原因の軽減または予防、疾患または状態の阻止、例えば、疾患または状態の発症の阻止、疾患または状態の軽減、疾患または状態の緩解の惹起、疾患または状態により引き起こされる状態の軽減、または疾患または状態の症状の停止を含む。

【０２８０】

説明的生物学的活性

ここで提供されるのは、細胞増殖性、代謝性、アレルギー性、および退行性障害のような種々のヒトおよび動物疾患に関与するある種の天然および／または変異体チロシンキナーゼが仲介するシグナル伝達を選択的に調節、制御、および／または阻害する、５－置換－２－アミノピリミジン化合物である。単なる例として、これらの化合物は、強力で選択的なｃ－ｋｉｔ阻害剤である。

【０２８１】

ｃ－Ｋｉｔ受容体

肥満細胞は、ＣＤ３４、ｃ－ｋｉｔおよびＣＤ１３抗原を発現する造血幹細胞の特定のサブセット由来の組織要素である。肥満細胞は、組織位置および構造だけでなく、機能的および組織化学的レベルでの、それらの不均一性により特徴付けられる。未成熟肥満細胞前駆細胞は血流中を循環し、種々の組織に分化する。これらの分化および増殖過程は、サイトカインの影響下にあり、その最も重要なものの一つはＫｉｔリガンド、スチール因子または肥満細胞増殖因子とも呼ばれる幹細胞因子(ＳＣＦ)である。幹細胞因子受容体は、癌原遺伝子、ｃ－ｋｉｔによりコードされ、それは、造血前駆細胞、肥満細胞、生殖細胞、カハール介在細胞(ＩＣＣ)、およびある種のヒト腫瘍中に発現し、また非造血細胞により発現される。

【０２８２】

チロシンキナーゼは、受容体型または非受容体型タンパク質であり、これは、ＡＴＰの末端リン酸を、タンパク質のチロシン残基に変換し、それにより、シグナル伝達経路を活性化または不活性化する。幹細胞因子受容体、ｃ－ｋｉｔは、ＳＣＦ結合に応答して細胞増殖および増殖シグナル伝達カスケードを開始させる、III型膜貫通受容体タンパク質チロシンキナーゼである。ｃ－ｋｉｔ受容体のＳＣＦによるライゲーションは、その二量体化、続くそのトランスリン酸化(transphorilation)を誘発し、種々の細胞質内基質の集合および活性化に至る。これらの活性化基質は、細胞増殖および活性化の原因である複数の細胞内シグナル伝達経路を誘発する。これらのタンパク質は多くの細胞機構に関与することが知られており、それは崩壊した場合、異常細胞増殖および遊走、ならびに炎症のような障害に至る。

【０２８３】

ｃ－ｋｉｔ受容体タンパク質チロシンキナーゼの活性は、正常細胞では制御されており、ｃ－ｋｉｔ遺伝子産物の正常機能活性は、正常な造血、メラニン形成、配偶子形成(genetogensis)および成長の維持、ならびに肥満細胞の分化に必須である。正常な細胞生理的活性におけるその重要さに加えて、ｃ－ｋｉｔは、ある種のヒト癌の生物学的局面におい

て役割を有し、制御されていないｃ－ｋｉｔキナーゼ活性がヒト癌、およびある腫瘍型の病因に関与する。ｃ－ｋｉｔが仲介する腫瘍細胞増殖の増加は、リガンド無関係な活性化をもたらすｃ－ｋｉｔポリペプチドの特異的変異により、または本受容体の自己分泌刺激により起こり得る。前者の場合、ＳＣＦ結合非存在下でｃ－ｋｉｔキナーゼ活性の構成的活性化の原因となる変異は、生殖細胞腫瘍、肥満細胞腫瘍、消化器間質腫瘍、小細胞肺癌、黒色腫、乳癌、急性骨髄性白血病、神経芽腫および肥満細胞症を含む、悪性ヒト癌に関与する。

【０２８４】

患者組織に存在する肥満細胞は、自己免疫性疾患(多発性硬化症、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患(ＩＢＤ))、アレルギー性疾患(アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎および喘息)、腫瘍血管形成、炎症性疾患、および間質性膀胱炎のような疾患に関与するか、または寄与する。これらの疾患において、肥満細胞は、種々のプロテアーゼのカクテル、ならびにヒスタミン、中性プロテアーゼ、脂質由来メディエーター(プロスタグランジン、トロンボキサンおよびロイコトリエン)、および種々のサイトカイン(ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＴＮＦ－Ａ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＭＩＰ－ＬＡ、ＭＩＰ－ｌｂ、ＭＩＰ－２およびＩＦＮ－ｙ)のようなメディエーターの遊離により、組織の破壊に参加する。

【０２８５】

ヒトは、現代社会において、ますますアレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎および喘息のようなアレルギー性障害の影響を受けている。例えば、米国単独で、８７００万人を越える人々が、何らかの形のアレルギー性疾患に立ち向かっていると概算される。処置のための経済的負担は総額数十億ドルにも登り、それはこれらの疾患の再発のためである。これらのアレルギー性疾患の中で、我々はアレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー症候群、蕁麻疹、血管浮腫、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、結節性紅斑、多形性紅斑、皮膚壊死性静脈炎(cutaneous necrotizing venulitis)および虫刺され皮膚炎症を特記し得るが、気管支喘息がヒト集団に酷く影響する、最も多く、そして再発性の疾患である。

【０２８６】

喘息は、気流閉塞、気管支応答性亢進および気道炎症により特徴付けられる。気道炎症は、喘息の発症および永続の主要な因子である。とりわけ子供において最も頻繁であり、この疾患のよく研究されている形態であるアレルギー性喘息において、アレルゲンが、Ｔリンパ球仲介応答(ＴＨ２)の誘発により炎症性過程を開始し、それがアレルゲン特異的ＩｇＥの産生をもたらすと考えられている。ＩｇＥは、肺肥満細胞上のその高親和性受容体ＦＣＥＲＩに結合し、Ｉ型(ＩｇＥ仲介)即時型アレルギー性応答の引き金を引く。

【０２８７】

肥満細胞活性化は、アレルギー性メディエーター、プロテアーゼ、ＭＣＰ－１およびＲＡＮＴＥＳのようなケモカイン、ロイコトリエン、プロスタグランジン、ニューロトロフィンの分泌、サイトカイン遺伝子転写(ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＴＮＦＡおよびＧＭ－ＣＳＦ)の誘導のような別のエフェクター応答を誘発する。これらのメディエーターは、内皮細胞、平滑筋細胞および線維芽細胞ならびに細胞外マトリクスに対するそれらの作用により、および他の炎症性細胞を集めることにより、喘息様表現型を作るのに関与する。

【０２８８】

アレルギー性疾患に関連する症状を軽減するために利用可能な種々の方法がある。例えば、喘息のような重症アレルギー性疾患の処置は、ヒスタミンH_1受容体アンタゴニストと、ロイコトリエン受容体または５－リポキシゲナーゼ阻害剤のアンタゴニストの組み合わせを含む。しかしながら、抗ヒスタミン化合物はあまり有効ではないことが判明しており、喘息の再発の解決を提供せず、そして後者の治療はアレルギー性疾患に関連する炎症症状のみを軽減し、長期間の治癒とは見なすことができない。この問題への応答として、インターロイキン－２(ＩＬ－２)がアレルギー性障害の抑制に使用されているが、Ｔリン

パ球の亜集団のアポトーシスによる死の誘導は多くの副作用を有し、このような治療をアレルギー性疾患の最も重症な形態に限定する。

【０２８９】

肥満細胞は、ヒト化抗ＩｇＥモノクローナル抗体処置で示される通り、喘息において役割を有しうる。抗ＩｇＥ治療の原理は、特にＩｇＥを標的とし、遊離抗ＩｇＥの不活性化およびさらなるＩｇＥ産生を止める結果を有する。加えて、ＩｇＥレベルがＩｇＥ受容体ＦｃｅＲＩの発現のレベルの主要なレギュレーターであるため、この治療の一つの目的は、肥満細胞および好塩基球上のＦｃｅＲＩ発現の減少、および、その結果として、これらの細胞が活性化する能力の減少である。抗ＩｇＥ治療がＦｃｅＲＩ発現を減少する能力は、好塩基球上で証明されている。好塩基球上のＦｃｅＲＩ発現の減少が、好塩基球が活性化によりメディエーターを分泌する能力の減少と関連する。それにもかかわらず肺性(pulmonary)肥満細胞に対する抗ＩｇＥ治療の効果は、これらの細胞の回収が困難であるため、試験されていない。これらの試験は、抗ＩｇＥ治療が、喘息のいくつかのパラメータ、例えば、コルチコステロイド使用の改善ができることを示すはずである。それにも係わらず、抗体を利用した治療は、アレルギー性疾患のほとんどの再発性形態の反復処置には適しない。加えて、肥満細胞仲介状態のためのトリプターゼ阻害剤を含む組成物は使用できるが、活性化肥満細胞から放出される遊離トリプターゼの活性の低下は、他の肥満細胞放出因子によりもたらされる連鎖反応の遮断には十分ではない。故に、長期間でより有効であり、とりわけ反復投与の観点で十分に耐容性である、アレルギー性疾患および／または状態の代替処置の必要性がある。

【０２９０】

II型糖尿病としても既知の非インスリン依存性真性糖尿病(ＮＬＤＤＭ)は、インスリンが、細胞によるグルコース取り込みの促進に有効ではないときに発現する慢性疾患であり、血中のグルコースレベルの増加に至る。この疾患は、世界中で約１億人が罹患しており、その７５％が診断時は肥満である。

【０２９１】

細胞がインスリンに適切に応答する能力の低下は、しばしばインスリン抵抗性と呼ばれる。過剰な体重および肉体的活動の欠如が、インスリン抵抗性の誘発の原因であると見なされている。長年にわたり、グルコース取り込み制御の減退は、II型糖尿病に至り、血中グルコースレベルを医薬品で制御しなければならなかった。最終的に、制御されない血中グルコースレベルは、血管、腎臓および眼損傷、ならびに心血管疾患の原因である。この組織損傷は、糖尿病における死亡率に関与する。

【０２９２】

スルホニルウレアのような血糖低下剤は、膵臓がよりインスリンを作ることを誘発することにより働き、これが血中グルコースを低下させる。スルホニルウレアの副作用は低血糖、腎臓および肝疾患、消化器障害、増加した心血管死亡率、皮膚科学的反応、眠気および頭痛である。ビグアナイドは、血中グルコースレベルを、腸グルコース吸収および肝臓グルコースの低下により低下させるが、インスリン分泌は刺激しない。ビグアニジンの主な副作用は、乳酸アシドーシスおよび増加した心血管死亡率である。アルファ－グルコシダーゼ阻害剤は、消化管からの炭水化物吸収を低下させ、それにより食後グルコースを低下させるが、消化器副作用および低血糖が観察される。チアゾリジンジオン、例えばロシグリタゾンはＰＰＡＲガンマアゴニストであり、インスリンに対する細胞の感受性を高める。しかしながら、それらは水貯留、肝臓疾患、心血管疾患、赤血球異常、および頭痛を担い得る。

【０２９３】

II型糖尿病の処置が、血中グルコースレベルを低下させる化合物の長期投与を必要とするため、改善されたそしてより安全な方法に対する大きな要求がまだある。Ｃ－ｋｉｔ阻害剤はまたII型糖尿病の処置に使用され得る。ｃ－ｋｉｔ活性の阻害は細胞増殖を低下させ、アレルギー性疾患のような疾患および／または状態の原因である肥満細胞を涸渇させ、それにより糖尿病のようなｃ－ｋｉｔ依存性疾患および／または状態の処置におけるｃ

－ｋｉｔの阻害剤の使用の役割を示唆する。ここに記載するのは、強力かつ選択的ｃ－ｋｉｔ阻害剤であり、単なる例として、糖尿病のような種々のヒトおよび動物疾患に関与するある種の天然および／または変異体チロシンキナーゼが仲介するシグナル伝達を選択的に調節、制御、および／または阻害する、ジアリールアミン化合物、このようなジアリールアミン化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物および薬剤である。

【０２９４】

ニューロンは、他のニューロンまたはエフェクター細胞へのその軸索に沿って、活動電位の形のシグナルを伝搬する。多くの正または負シグナルがニューロン間で交換され、そして統合して、意味のある発火パターンを製造する。２個のニューロン間の連絡は、シナプスに位置する特異的受容体上の多くの神経伝達物質の作用に基づく。神経伝達の制御の崩壊が、神経性および精神医学的疾患の原因である。さらに、神経伝達物質のそれら各々の受容体上での活性は、通常、該受容体が次ぎの刺激の波に繰り返し応答できるように、時間制限がある。この点から、種々の機構が、神経伝達物質の作用を完全に破壊し、例えばそれらは、活性過程によりシナプス前神経末端に戻され(再取り込み)、それらは酵素により破壊され得て、またはそれらは周辺領域に単に拡散する。

【０２９５】

神経伝達物質合成、貯蔵、放出もしくは分解の変化、または受容体の数および親和性の変化が神経伝達に影響し得て、臨床障害の原因となる。神経伝達物質の中で、グルタメートおよびアスパルテートが主要な興奮性神経伝達物質であり、一方、アミノ酪酸(ＧＡＢＡ)が、脳内の主要な阻害性神経伝達物質である。鬱病に関する最初の理論はノルアドレナリン系(ＮＳ)に関係した(Shildkraut J. et al. 1965, Am J. Psychiat. 12:,509-522)。その時点で、三環式化合物(ＡＤＴ)およびモノアミンオキシダーゼ阻害剤がノルアドレナリンのレベルを変えることが観察された。その後、１９７８年に、Sulser F. et al., Biochem Pharmacol. 27:257-261は、これらの抗鬱剤が、シナプス後(３－アドレナリン受容体の数の減少を導くことを示した。故に、鬱病は、ノルアドレナリンシナプス前刺激ならびにシナプス後受容体の脱制御によるもとと考えられた(Siever LJ. et AL. (1985), Am. J. Psychiat. 142, 1017-1031)。

【０２９６】

１９８６年に、Rasmussen et aL., Brain Res. 385:395-400は、ＮＡニューロン中のセロトニン(５－ヒドロキシトリプタミン、５－ＨＴ)受容体の存在を証明した。ＡＤＴでの処置がまた、５－ＨＴ$_2$受容体の下方制御を引き起こすことが、Sugrue M. F. et al, 1981, Pharmacol. Ther. 13:219-247で示された。結果として、ＮＡおよび５－ＨＴ系が気分および行動の制御に重要な役割を有するように見える。９０年代には、研究は、特異的セロトニン再取り込み阻害剤(ＳＳＲＩ)、例えばフルオキセチン、パロキセチン(parxetin)またはセルトラリンの発見に絞られた(Pinder R. M. et al., 1993, Med. Res. Rev. 13:259-325)。セロトニン(５－ヒドロキシトリプタミン、または５－ＨＴ)は、トリプトファンの取り込みおよび神経細胞内モノアミンオキシダーゼ活性により制御されている。同時に、ドーパミン(ＤＡ)の主異化であるＨＶＡレベルの低下が、抑鬱患者で観察された(Kapur S. et al., 1992, Biol. Psychiat. 32:1-17)。ＧＡＢＡはまた、(ｉ)単極性(unpolar)患者がＧＡＢＡのレベルの低下を示し、(ii)ある抗鬱剤が、インビボでのＧＡＢＡ放出を誘発し、そして(iii)ＧＡＢＡ受容体のアゴニストが抗鬱効果を有するため、鬱病の病因に関与することが示された(Lloyd K. G. et al., 1989, Prog. Neuro-Psycopharmacol. Biol. Psychiat. 13:341-351)。

【０２９７】

より最近、他の因子がＣＮＳ障害に関連し得ることが報告されている。例えば、鬱病に罹患している患者の３０から７０％が高レベルの血漿コルチゾルを有し、デキサメサゾンでの試験で逸脱する(escape)ことが、Caroll B. J. et al., 1981, Arch. Gen. Psychiat. 38:15に記載されている。加えて、コルチコステロイドは、(ｉ)セロトニン作動性受容体の発現、および(ii)５－ＨＴ合成の鍵となる酵素であるトリプトファンヒドロキシラー

ゼの活性を変える(Biegon A. , 1990, Ann. NY Acad. Sci. 600:427-431)。

【０２９８】

産後または閉経後鬱病に関して、エストロゲンの反復投与が、ドーパミン作動性D_2受容体の下方制御を誘発する(Munemura M. et al., 1989, Endocrinology 124:346-355およびRoy E. J. et al., 1990, Brain. Res. Bull. 25:221-227)。

【０２９９】

他の神経伝達物質は、既知の、アセチルコリン、アドレナリン受容体と相互作用し、チロシンヒドロキシラーゼおよびモノアミンオキシダーゼにより制御されるノルエピネフリン、多くの中枢ニューロンにより活性化され、オピオイド受容体と相互作用するポリペプチドであるエンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィン、ヒスタミン、バゾプレシン、血管作用性小腸ペプチド、カルノシン、ブラジキニン、コレシストキニン、ボンベシン、ソマトスタチン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子、ニューロテンシン、およびアデノシンを含む。

【０３００】

上記の通り、これらの神経伝達物質の何らかの不均衡、または関連受容体の何らかの脱制御が、精神医学的疾患から偏頭痛、疼痛、記憶喪失および神経細胞縮重の範囲にわたるＣＮＳ障害の発症に導き得る。

【０３０１】

今日まで、利用可能な処置は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(ＳＳＲＩＳ)、例えばフルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、およびフルボキサミンを含む。他の化合物は、５－HT_2受容体を遮断し、そして５－ＨＴおよびノルエピネフリンの再取り込みを阻害するネファゾドン(nefaxodone)、５－HT_2受容体ブロッカーおよび１－ノルアドレナリンブロッカーであるトラゾドン、２－アドレナリン自己受容体ならびに５－HT_2、５－HT_3およびＨＩ受容体を遮断するミルタザピン、イミプラミンおよびデシプラミンのような三環式化合物、遊離ノルエピネフリンおよび５－ＨＴのレベルを増加させる四環式化合物、ならびに、ノルエピネフリン、ドーパミン、および５－ＨＴの酸化的脱アミノ化を阻害するモノアミンオキシダーゼ阻害剤(ＭＡＯＩ)を含む。我々はまた、双極性障害の処置のためにリチウム－抗鬱剤を特記し得る。

【０３０２】

しかしながら、上記の化合物は、頻脈、鎮静および体重増加のような多くの副作用を示す。加えて、これらの化合物は、抑鬱患者の約６５％にしか有効ではなく、いわゆる“難治性鬱病”に罹患している大きな集団を暗示する。ある場合、患者の命が、入院および電撃治療を必要とするほど危うく、故に、これらの疾患の深刻さを示す。

【０３０３】

統合失調症はまた、西洋人口の約１％に影響する、深刻な精神障害である。抗精神病(神経遮断)薬剤が利用可能であり、ドーパミン２受容体に親和性を示すクロルプロマジンおよびハロペリドールを含む。しかし、鎮静、ジストニア、振戦およびアカシジアのような有害な副作用が一般的に観察され、かなりの割合の患者が本処置に応答しない。

【０３０４】

故に、これらの疾患を患っている多くの人々に軽減および治癒を提供するための、代替解決法の発見が課題である。ストレス、外傷、感染ならびに神経伝達物質のような種々の刺激による肥満細胞の活性化は、ＣＮＳ障害の原因となる化学的不均衡の増悪に関与し得る。より具体的に、肥満細胞脱顆粒は、ニューロテンシン、ソマトスタチン、サブスタンスＰおよびアセチルコリンのような一般的神経伝達物質により、成長または生存因子、特にＮＧＦ、ＴＧＦβＬにより刺激される。このような刺激に対する応答に関与する肥満細胞は、脳肥満細胞であり得るが、他の肥満細胞もまたそれらの顆粒の中身を血流中に放出し、それは最終的に知覚、運動または脳ニューロンに到達する。脳肥満細胞染色は、ＣＴＭＣ染色様であるが、ＭＭＣの分泌パターンを示し、それらが特異性を提示する肥満細胞の特定のサブセットを構成することを暗示する。

【０３０５】

肥満細胞活性化に続き、放出された顆粒は、神経伝達およびニューロン生存を調節および変更できる種々の因子を遊離する。このような因子の中で、抑鬱患者において遊離セロトニンレベルの増加が観察されているため、セロトニンが重要である。あるいは、セロトニンの突然のバーストの後にセロトニン不足が続き、疼痛および偏頭痛に至る。結果として、我々は、肥満細胞が自己分泌または傍分泌方法で、神経伝達の脱制御を悪化させると考える。例えば、セロトニンのような神経伝達物質の不安またはストレス誘発放出が肥満細胞を活性化し、それが次ぎにその顆粒の中身を放出し、脳における化学不均衡にさらに貢献し、ＣＮＳ障害に至る。

【０３０６】

肥満細胞により放出される他のメディエーターは、血管作動性、侵害受容性、炎症促進性およびその他の神経伝達物質に分類される。一緒に考えて、これらの因子は、知覚、運動、またはＣＮＳニューロンのいずれであれ、ニューロンの活性における大きな混乱を誘発できる。

【０３０７】

加えて、肥満細胞症に罹患している患者は、正常集団よりもＣＮＳ障害を発症する傾向にある。これは、ｃ－ｋｉｔ受容体における活性化変異の存在により説明でき、これが肥満細胞の脱顆粒ならびに化学不均衡および神経伝達の変更に関与する因子のバーストを誘発する。

【０３０８】

ある場合、活性化肥満細胞が、３群：予め形成された顆粒関連メディエーター(ヒスタミン、プロテオグリカン、および中性プロテアーゼ)、脂質由来メディエーター(プロスタグランジン、トロンボキサンおよびロイコトリエン)、および種々のサイトカイン(ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＴＮＦ－Ａ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＭＩＰ－ＬＡ、ＭＩＰ－ｌｂ、ＭＩＰ－２およびＩＦＮ－ｙ)に分類される種々のプロテアーゼおよびメディエーターのカクテルの放出により神経組織の破壊にも関与し得る。活性化肥満細胞によるメディエーター(ＴＮＦ－Ａ、ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンなど)ならびにプロテアーゼの放出は、ｉ)炎症および血管拡張を誘発し得て、そしてii)神経組織破壊過程に関与し得る。

【０３０９】

ｃ－ｋｉｔ活性の阻害は細胞増殖を減少させ、アレルギー性疾患のような疾患および／または状態の原因である肥満細胞を涸渇させ、それによりｃ－ｋｉｔ依存性疾患および／または状態、例えばＣＮＳ障害の処置におけるｃ－ｋｉｔの阻害剤の使用が示唆される。ここに記載するのは、強力かつ選択的ｃ－ｋｉｔ阻害剤であり、単なる例として、ＣＮＳ障害のような種々のヒトおよび動物疾患に関与するある種の天然および／または変異体チロシンキナーゼが仲介するシグナル伝達を選択的に調節、制御、および／または阻害する、ジアリールアミン化合物、そのようなジアリールアミン化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物および薬剤である。

【０３１０】

薬剤依存は、耐性(その完全な効果を維持するためには薬剤の増量を必要とする)、および身体的依存(身体の薬剤に対する慣れである)の結果である。薬剤の摂取を中断したとき、個体は、不快な退薬症候群を経験し得る。この症候群は定性または定量が困難であるが、要求が満たされていないとの強い感情により説明し得る。

【０３１１】

このエピソードは、以前薬剤に耽溺していた個体により“体から発せられる強い悲鳴および不平”として記載されており、これは重篤さ、およびこれらの個体が遭遇した困難さを示す。加えて、薬物耽溺は、不安、鬱病、および統合失調症のような精神医学的障害が付随する、または後に続き得ることを強調しなければならない。

【０３１２】

依存に至る薬剤は２タイプに分類され得る。一つのタイプは、コカイン、マリファナ、アンフェタミン、および幻覚剤のような心理学的依存の原因である。他方のタイプは身体

的依存の傾向がより強いが、心理学的依存を無視できず、ヘロイン、アルコールおよびニコチンのような薬剤が例である。

【０３１３】

もちろん、ＣＮＳに作用する全ての薬剤が依存の危険性を伴う。例えば、ベンゾジアゼピン誘導体の副作用の一つは依存である。動物モデルにおいて、オピオイド、コカイン、アンフェタミン、ニコチン、およびベンゾジアゼピンのような薬剤の投与が、ドーパミン作動性伝達の増強に関連することが観察されている。問題は、ＤＡの増加したレベルが、ＤＡ受容体の下方制御に続き得ることである。これは、時々鬱病、気分障害、不眠症および他の望まない依存障害と関連することがある、観察される退薬症状を一部説明する。

【０３１４】

薬剤耽溺は、仕事上のプレッシャーまたは家族の問題が原因であるか、またはそこから生じ、不安または鬱病をもたらす。そのスペクトルの極値では、過量服用、退薬エピソードおよび関連する物質使用障害のための入院に至り得る。

【０３１５】

最後に、ベンゾジアゼピンのような抗不安剤(anxyolitics)はだんだん多く消費されるようになっており、故に、薬物依存および退薬症状を予防し、そして管理するための解決法の発見が差し迫っている。信頼できる解決法の社会経済的結果は、耽溺がしばしばＨＩＶ感染および肝炎に対する感受性をすら伴うため、現代社会に多大な影響を有するであろう。結果として、薬物依存および退薬症状の軽減ができる化合物の開発を目標にした研究プログラムは奨励されるべきであり、最優先として考えられるべきである。

【０３１６】

物質乱用および薬物耽溺は、神経伝達物質合成、貯蔵、放出、または受容体の数および親和性に変化を誘発する。これは神経伝達に影響し得て、薬物依存および退薬症状の原因となる。神経伝達物質の中で、例は、グルタメートおよびアスパルテート(これらは主要な興奮性神経伝達物質である)、アミノ酪酸(ＧＡＢＡ)(これは、脳内の主要な阻害性神経伝達物質であり、鬱病の生理病理学に関連することが示されている)；セロトニン(５－ＨＴ)；ドーパミン(ＤＡ)(これは抑鬱患者で観察された)；アセチルコリン、ノルエピネフリン(これはチロシンヒドロキシラーゼおよびモノアミンオキシダーゼにより制御されるアドレナリン受容体と相互作用する)；エンドルフィン(これは、多くの中枢ニューロンを活性化し、オピオイド受容体と相互作用するポリペプチドである)、および他の神経伝達物質、例えば、エンケファリン、ダイノルフィン、ヒスタミン、バゾプレシン、血管作用性小腸ペプチド、カルノシン、ブラジキニン、コレシストキニン、ボンベシン、ソマトスタチン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子、ニューロテンシン、およびアデノシンを含むが、これらに限定されない。上記の通り、薬剤摂取によるこれらの神経伝達物質における何らかの不均衡または関連受容体の何らかの脱制御が、薬物依存および退薬症状の発症に至り得る。

【０３１７】

肥満細胞が、薬物依存および退薬症状に関与するまたは貢献することが同定されている。サリチル酸誘導体、モルヒネ誘導体、オピオイド、ヘロイン、アンフェタミン、アルコール、ニコチン、鎮痛剤、麻酔剤、および抗不安剤(anxyolitics)を含むが、これらに限定されない種々の薬剤による肥満細胞の活性化が肥満細胞の脱顆粒をもたらし、これが薬物嗜癖および退薬症候群の原因である化学不均衡の悪化に関与する。加えて、肥満細胞活性化に続き、放出された顆粒が神経伝達を調節し、改変する種々の因子を放出する。とりわけこのような因子は、肥満細胞顆粒と結合し、貯蔵されるモルヒネである。また、喫煙は、イヌ肥満細胞からのメディエーターの放出を誘発し、プロスタグランジン産生を調節して、喘息に至る。加えて、肥満細胞症に罹患している患者は、正常集団よりも物質使用障害の傾向がある。これは、ｃ－ｋｉｔ受容体における活性化変異の説明により説明でき、これが肥満細胞の脱顆粒ならびに化学不均衡および神経伝達の変更に関与する因子のバーストを誘発する。

【０３１８】

現在、個体の耽溺からの退薬を軽減し、助けを提供する処置は何もない。Ｃ－ｋｉｔ阻害剤は、物質乱用障害、特に薬物耽溺、薬物乱用、薬物嗜癖、薬物依存、退薬症候群および過量服用の処置に使用でき、そのような処置を必要とするヒトに肥満細胞の涸渇ができる化合物を投与することを含む。

【０３１９】

ｃ－ｋｉｔ活性の阻害は細胞増殖を軽減し、薬剤依存のような疾患および／または状態の原因である肥満細胞を涸渇させ、それにより薬剤依存のようなｃ－ｋｉｔ依存性疾患および／または状態の処置における、ｃ－ｋｉｔの阻害剤の役割を示唆する。ここに記載するのは、強力かつ選択的ｃ－ｋｉｔ阻害剤であり、単なる例として、薬剤依存のような種々のヒトおよび動物疾患に関与するある種の天然および／または変異体チロシンキナーゼが仲介するシグナル伝達を選択的に調節、制御、および／または阻害する、ジアリールアミン化合物、このようなジアリールアミン化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物医薬組成物および薬剤である。

【０３２０】

ここに記載するのは、動物におけるｃ－ｋｉｔ受容体活性が疾患または状態の病状および／または症状に関与する疾患および／または状態の処置のための、ジアリールアミン化合物、このようなジアリールアミン化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物および薬剤である。このような疾患および／または状態は、(ｉ)新生物疾患、例えば、非限定的に、肥満細胞症、イヌ肥満細胞腫、ヒト消化器間質腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌腫、胃癌腫、消化器間質腫瘍、精巣癌、神経膠芽腫、および星状細胞腫；(ii)アレルギー疾患、例えば、非限定的に、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー症候群、蕁麻疹、血管浮腫、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、結節性紅斑、多形性紅斑(erythema multifonne)、皮膚壊死性静脈炎および虫刺され皮膚炎症および吸血性寄生虫侵襲；(iii)炎症性疾患、例えば、非限定的に、リウマチ性関節炎、結膜炎、リウマチ性脊椎炎、骨関節症、痛風性関節炎および他の関節炎状態；(iv)自己免疫性疾患、例えば、非限定的に、多発性硬化症、乾癬、腸炎症性疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、リウマチ性関節炎および多発性関節炎、局所および全身強皮症、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚狼瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、結節性汎動脈炎、自己免疫性腸疾患、および増殖性糸球体腎炎；(ｖ)移植片対宿主病、例えば、非限定的に、臓器移植片拒絶反応(腎臓移植、膵臓移植、肝臓移植、心臓移植、肺移植、および骨髄移植を含むが、これらに限定されない)；(vi)メタボリック症候群、例えば、非限定的に、Ｉ型糖尿病、II型糖尿病、または肥満；(vii)ＣＮＳ関連障害、例えば、非限定的に、鬱病、気分変調性障害、気分循環性障害、双極性鬱病、重症または“メランコリー型”鬱病、非定型鬱病、難治性鬱病、季節性鬱病、摂食障害、過食症、月経前緊張症および閉経後症候群、精神緩徐化および集中力の低下、悲観的心配、激越、自己非難および性欲減退、過換気および心不整脈を伴う不安を含む不安障害、恐怖症障害、強迫神経症障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、および全般性不安障害、精神病を含むパニック発作のような精神医学的障害、妄想障害、転換性障害、恐怖症、躁病、譫妄、解離性健忘、解離性遁走および解離性自殺行動を含む解離性事象、自己無視、暴力的または攻撃的行動、トラウマ、境界性人格、および妄想性統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統合失調症、および未分化統合失調症を含む統合失調症のような急性精神病；(viii)神経変性疾患、例えば、非限定的に、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、運動神経疾患(ＭＮＤ)、および筋萎縮性側索硬化症(ＡＬＳ)、(ix)疼痛、例えば、非限定的に、急性疼痛、術後疼痛、慢性疼痛、侵害受容性疼痛、癌疼痛、神経障害性疼痛、および心因性疼痛症候群；(ｘ)物質使用障害、例えば、非限定的に、薬物耽溺、薬物乱用、薬物嗜癖、薬物依存、退薬症候群および過量服用；(xi)プリオン病；(xii)癌、例えば、非限定的に、黒色腫、消化器間質腫瘍(ＧＩＳＴ)、小細胞肺癌、生殖細胞腫瘍、肥満細胞腫瘍、乳癌、急性骨髄性白血病、神経芽腫、肥満細胞症、および他の固形腫瘍；(xiii)心臓疾患；(xiv)線

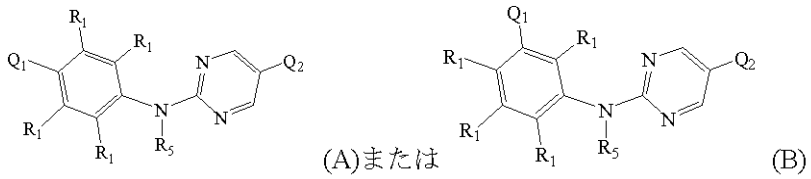
維性疾患、例えば、非限定的に、Ｃ型肝炎(ＨＣＶ)、肝臓線維症、非アルコール性脂肪性肝炎(ＮＡＳＨ)、肝臓における硬変、肺線維症、および骨髄線維症；(xv)特発性肺動脈高血圧(ＩＰＡＨ)；および(xvi)原発性肺高血圧(ＰＰＨ)を含むが、これらに限定されない。

【０３２１】

化合物

式(Ａ)または式(Ｂ)の構造を有する化合物、薬学的に許容される塩、それらの薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、および薬学的に許容される溶媒和物は、ｃ－ｋｉｔ受容体の活性を調節する；そして、それ自体、異常なｃ－ｋｉｔ受容体活性が疾患または状態の病状および／または症状に関与する疾患または状態の処置に有用である：

【化１６３】



〔式中：

Q_1は、Ｈ、ハロゲン、非芳香族性３級アミンを含む基、非芳香族性２級アミンを含む基、または：－Ｌ－アルキル、－Ｌ－シクロアルキル、－Ｌ－ヘテロアルキル、－Ｌ－ハロアルキル、－Ｌ－アリール、－Ｌ－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ－ヘテロアリールから成る群から選択される所望により置換されていてよい部分であり；ここで、Ｌは、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－ＯＣ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”ＹＣ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙは、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

各R_1は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－L_1－アルキル、－L_1－シクロアルキル、－L_1－ヘテロアルキル、－L_1－ハロアルキル、－L_1－アリール、－L_1－ヘテロシクロアルキル、および－L_1－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_1は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ'Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ'は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

Q_2は、Ｈ、ハロゲン、ならびに－L_6－アルキル、－L_6－シクロアルキル、－L_6－ヘテロアルキル、－L_6－ハロアルキル、－L_6－芳香族性炭素環、－L_6－ヘテロシクロアルキル、および－L_6－芳香族性ヘテロ環から選択される所望により置換されていてよい部分を含む基から成る群から選択され；ここで、L_6は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｓ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”(ＣＲ”$_2$)$_{1-6}$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＯＣ(Ｏ)－、－ＣＲ”$_2$ＮＲ”ＣＲ”$_2$Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ”Ｙ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ”ＮＲ”Ｃ(Ｏ)Ｏ－、および－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－から選択され；そして、Ｙ”は、所望により置換されていてよいアリーレンまたはヘテロアリーレンであり；

各Ｒ”は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；

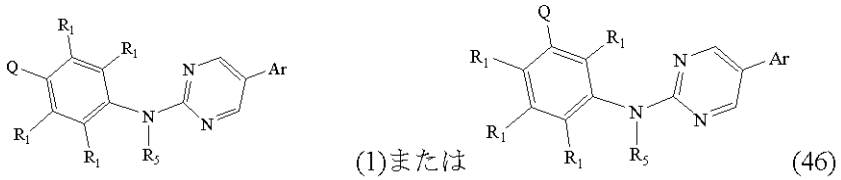
いずれかの２個のR_1基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテ

ロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；
R_5は、H、ならびに－L_5－H、－L_5－アルキル、－L_5－シクロアルキル、－L_5－ヘテロアルキル、－L_5－ハロアルキル、－L_5－アリール、－L_5－ヘテロシクロアルキル、および－L_5－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され、ここで、L_5は、結合、－R'O－、－R'N(H)－、－R'S－、－R'C(O)－、－R'C(S)－、－R'C(O)O－、および－R'C(O)NH－から選択され；
各R'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして
いずれかのR_1およびR_5は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕。

【０３２２】

式(A)または式(B)の構造を有する化合物は、式(１)または式(４６)の構造を有する化合物およびそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、および薬学的に許容される溶媒和物を含む。このような化合物もまたｃ－ｋｉｔ受容体の活性を調節し、それ自体、異常なｃ－ｋｉｔ受容体活性が疾患または状態が病状および／または症状に関与する疾患または状態の処置に有用である：

【化１６４】



〔式中：
Ａｒは、所望により置換されていてよい５員芳香族性ヘテロ環、所望により置換されていてよい５員芳香族性炭素環、所望により置換されていてよい６員芳香族性ヘテロ環、および一置換され、所望によりさらに置換されていてよい６員芳香族性炭素環から選択される部分を含む基であり；
Ｑは、非芳香族性３級アミンまたは非芳香族性２級アミンを含む基である。ただし、ＱＱは－NR_aR_bまたは－$SO_2NR_aR_b$ではなく；ここで、R_aおよびR_bの各々は、独立して、Ｈまたは所望によりモノ－またはジ－アルキル(C_{1-6})アミノで置換されていてよいC_{1-6}アルキルであり；
各R_1は、H、ハロゲン、ならびに－L_1－アルキル、－L_1－シクロアルキル、－L_1－ヘテロアルキル、－L_1－ハロアルキル、－L_1－アリール、－L_1－ヘテロシクロアルキル、および－L_1－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_1が、結合、－O－、－NH－、－S－、－C(O)－、－C(S)－、－C(O)O－、－C(O)NH－、－S(O)－、－$S(O)_2$－、－C(O)NH(CR''_2)$_{1-6}$C(O)O－、－C(O)NR''NR''C(O)O－、および－S(O)NH－から選択され；
各R''は、独立して、H、OH、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、置換C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルコキシ、アリール、ハロアリール、またはヘテロアリールであり；
または任意の隣接しているR_1基は、一緒になって所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよく；

R_5は、H、ならびに－L_5－H、－L_5－アルキル、－L_5－シクロアルキル、－L_5－ヘテロアルキル、－L_5－ハロアルキル、－L_5－アリール、－L_5－ヘテロシクロアルキル、および－L_5－ヘテロアリールから選択される所望により置換されていてよい部分から成る群から選択され；ここで、L_5は、結合、－R'O－、－R'N(H)－、－R'S－、－R'C(O)－、－R'C(S)－、－R'C(O)O－、および－R'C(O)NH－から選択され；

各R'は、独立して、結合、アルキレン、置換アルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、シクロアルキレン、置換シクロアルキレン、ヘテロアルキレン、置換ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、置換アリーレン、ヘテロアリーレン、置換ヘテロアリーレン、アルカリーレン、置換アルカリーレン、アラルキレン、および置換アラルキレンから成る群から選択され；そして

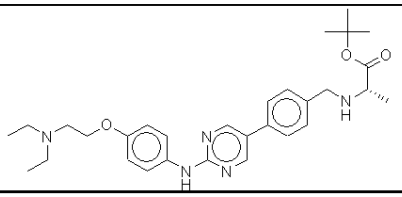
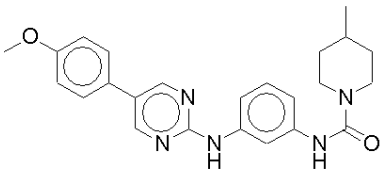
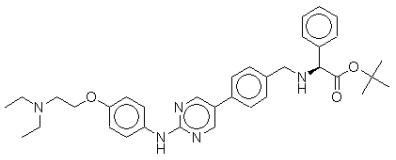
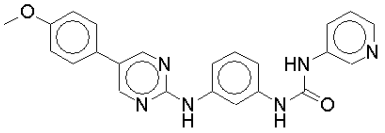
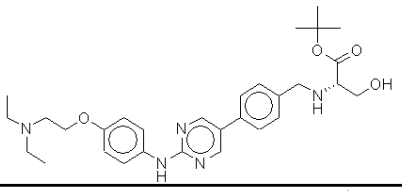
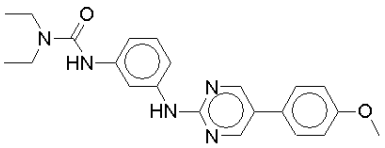
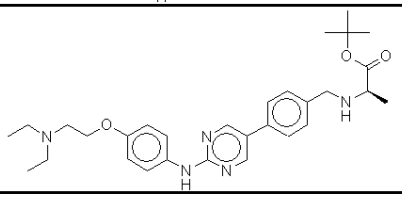
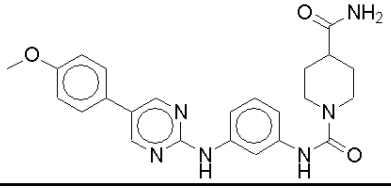
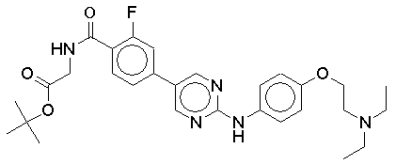
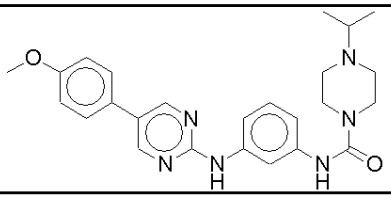
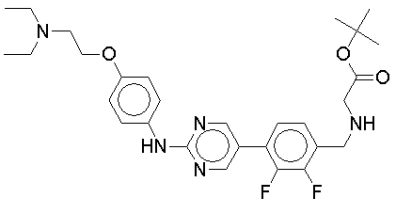
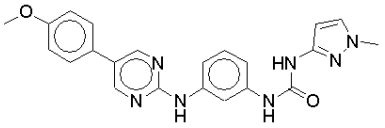
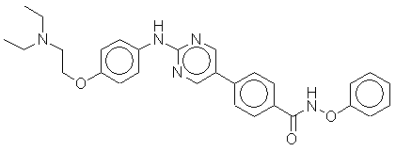
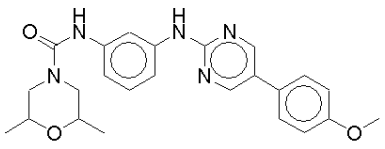
いずれかのR_1およびR_5は、一緒になって、所望により置換されていてよい５から８員ヘテロ環式、シクロアルキル、またはアリール環を形成してよい。〕。

【０３２３】

表１は、式(Ａ)または式(Ｂ)の構造を有し、ｃ－ｋｉｔ受容体の活性を調節する化合物の非限定的例を示す。

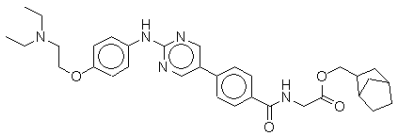
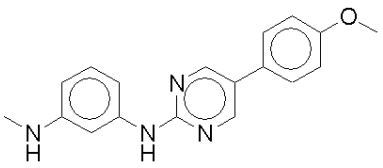
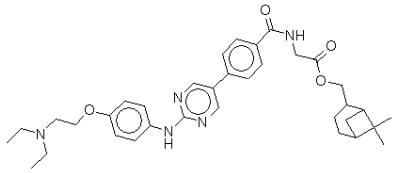
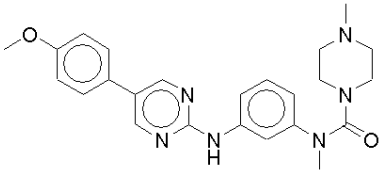
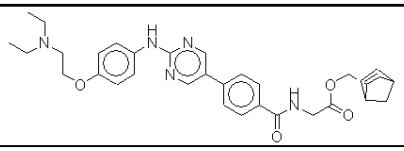
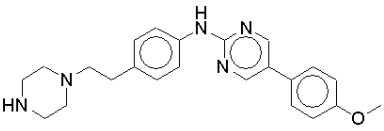
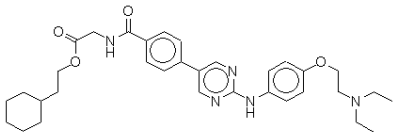
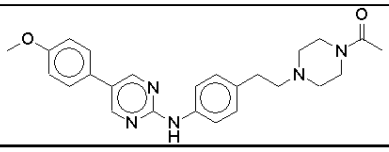
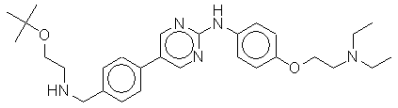
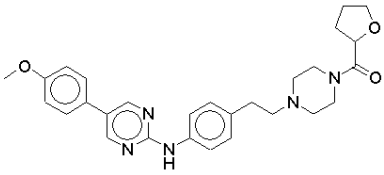
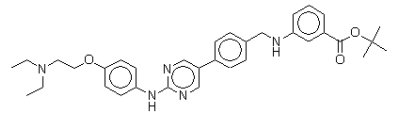
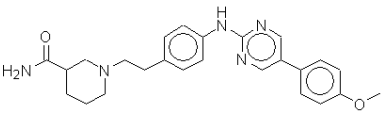
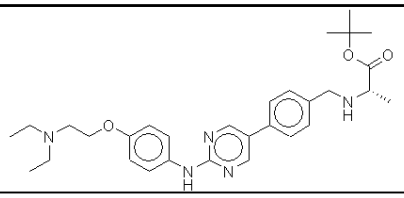
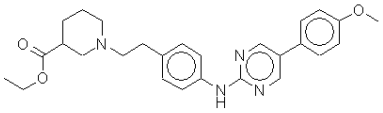
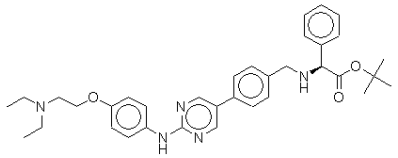
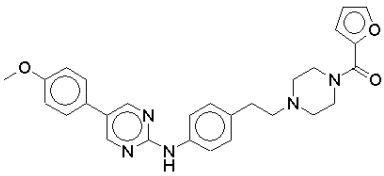
表１：ｃ－ｋｉｔ受容体の活性を調節する化合物の例。

【表１】

番号	構造	MS [M+1]+	番号	構造	MS [M+1]+
1		520.4	221		418.6
2		582.4	222		413.5
3		536.4	223		392.5
4		520.4	224		447.6
5		538.3	225		447.2
6		542.3	226		416.2
7		498.3	227		434.2

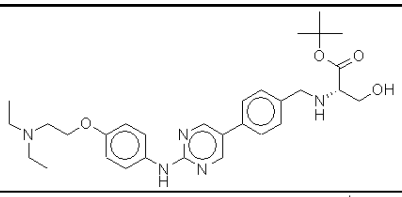
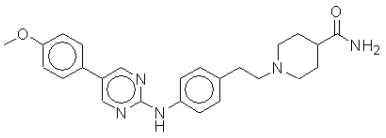
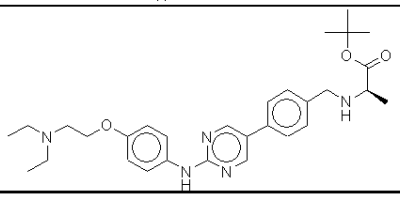
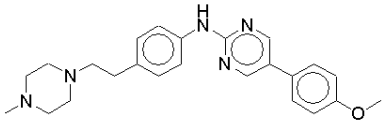
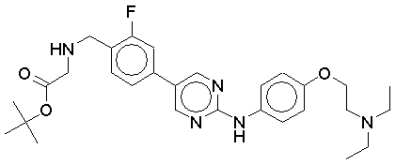
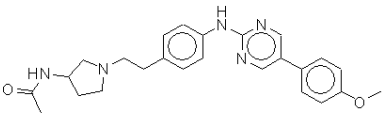
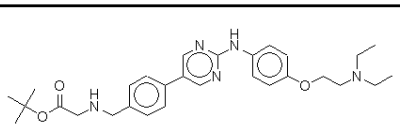
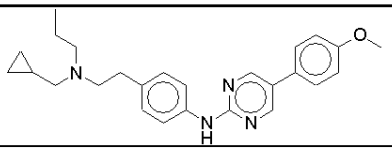
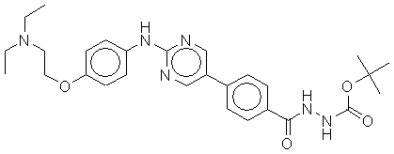
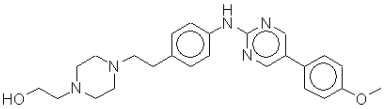
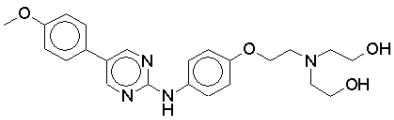
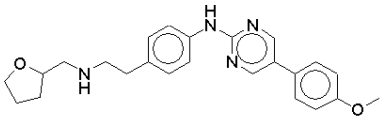
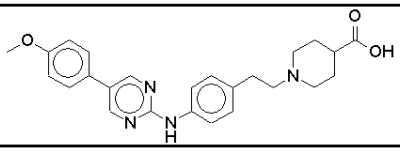
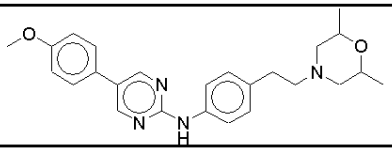
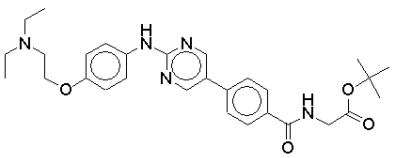
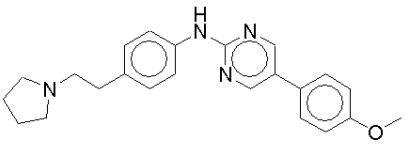
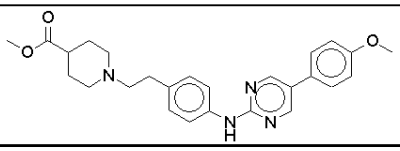
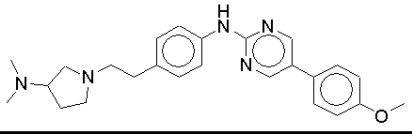
【０３２４】

【表２】

8		572.3	228		307.1
9		600.4	229		433.2
10		570.5	230		390.3
11		574.4	231		432.4
12		492.4	232		488.4
13		568.4	233		432.3
14		520.4	234		461.4
15		582.4	235		484.4

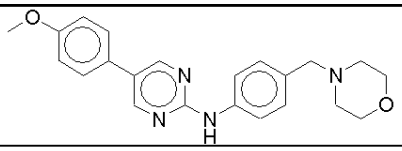
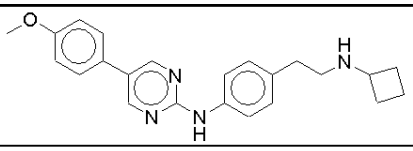
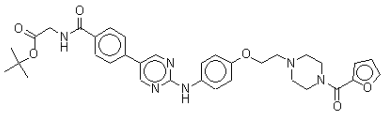
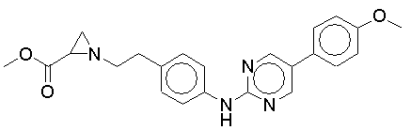
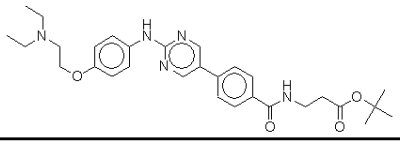
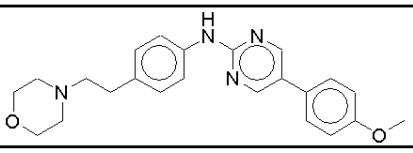
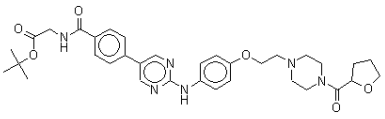
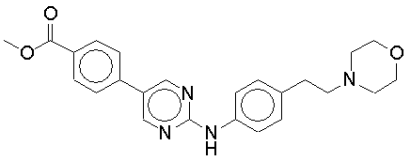
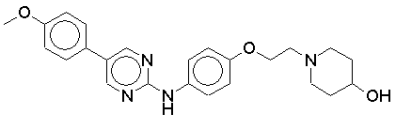
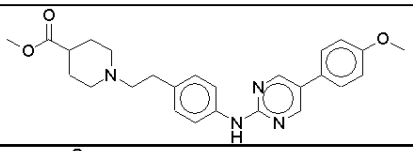
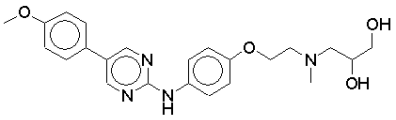
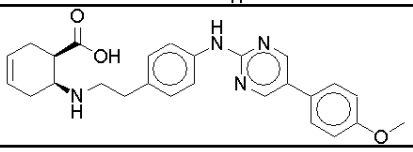
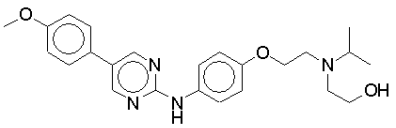
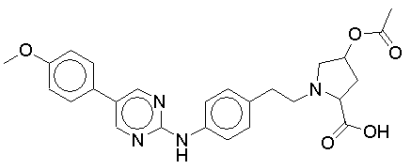
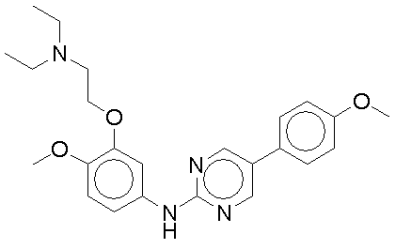
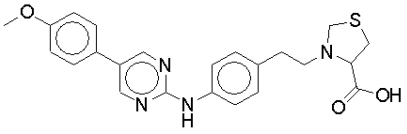
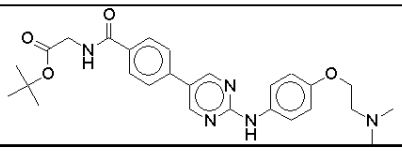
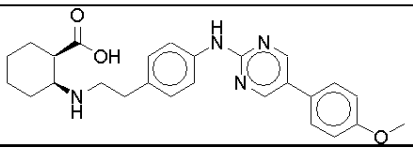
【０３２５】

【表３】

16		536.4	236		432.3
17		520.4	237		404.2
18		524.5	238		432.4
19		506.5	239		417.4
20		521.2	240		434.4
21		425.1	241		405.4
22		433.2	242		419.2
23		520.5	243		375.3
24		447.2	244		418.4

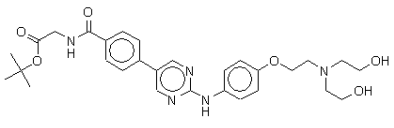
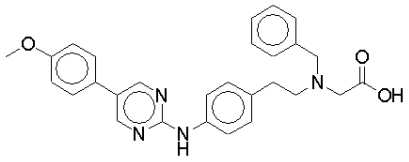
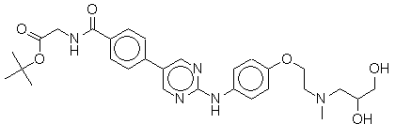
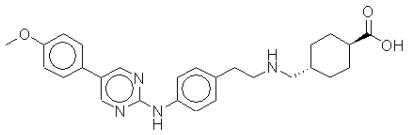
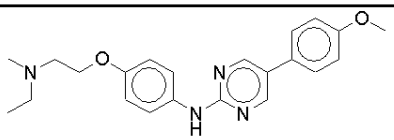
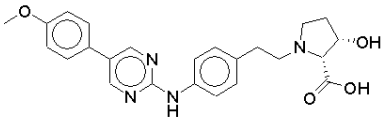
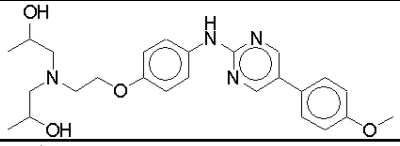
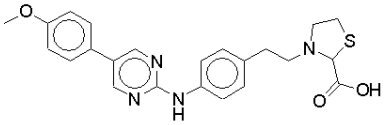
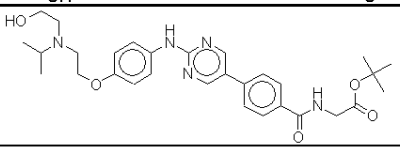
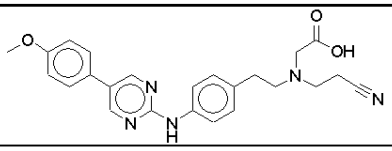
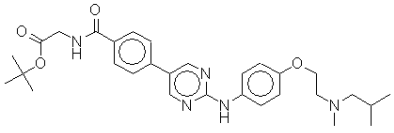
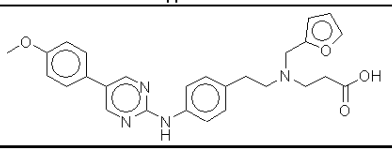
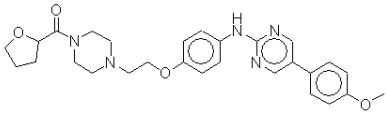
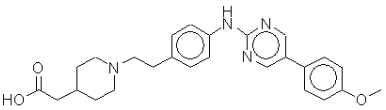
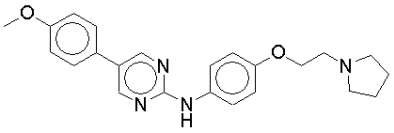
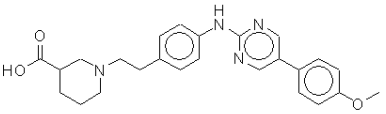
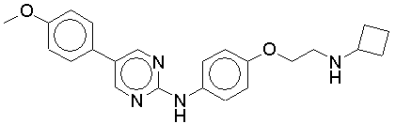
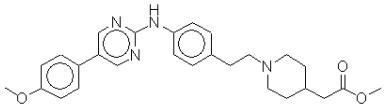
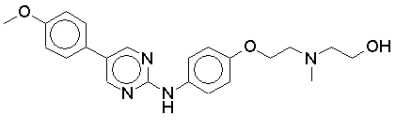
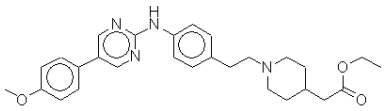
【０３２６】

【表４】

25		377.2	245		375.3
26		627.0	246		405.1
27		534.5	247		391.4
28		631.6	248		419.3
29		421.2	249		447.3
30		425.5	250		445.3
31		423.1	251		477.2
32		423.4	252		437.2
33		492.3	253		447.3

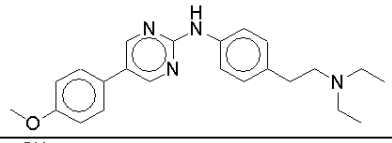
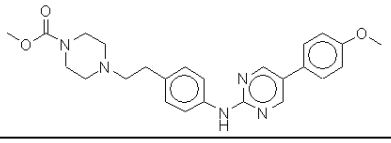
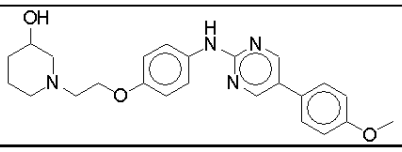
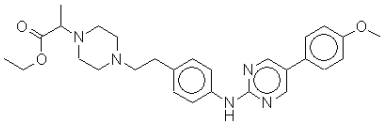
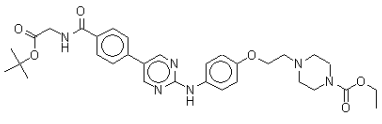
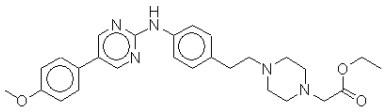
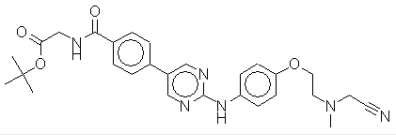
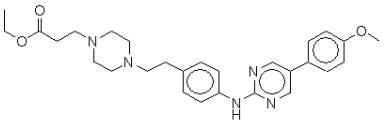
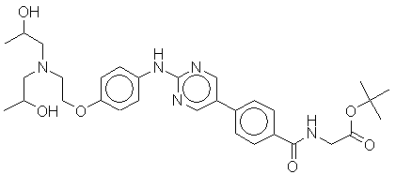
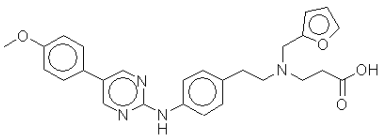
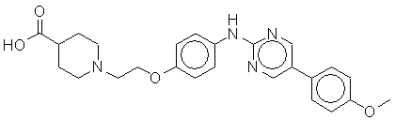
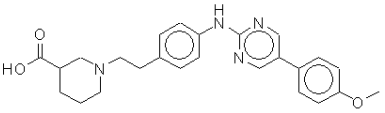
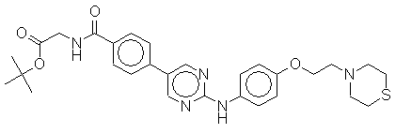
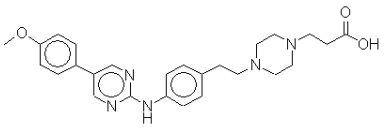
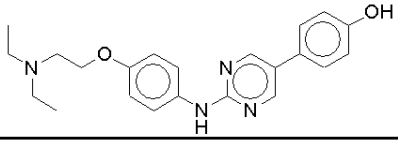
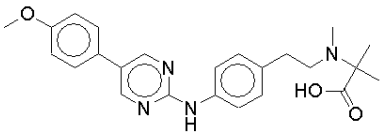
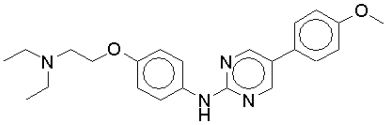
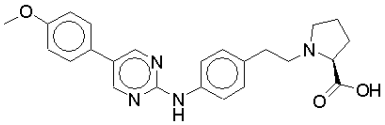
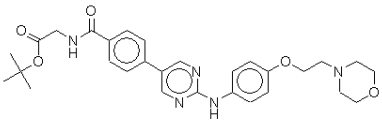
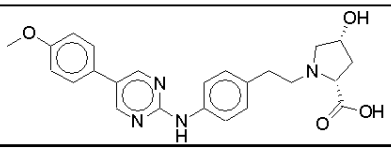
【０３２７】

【表５】

34		552.2	254		469.3
35		552.1	255		461.3
36		379.2	256		435.2
37		453.1	257		437.2
38		550.2	258		432.2
39		534.2	259		473.5
40		504.3	260		447.2
41		391.2	261		433.5
42		391.2	262		461.3
43		395.2	263		475.3

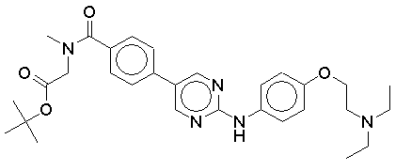
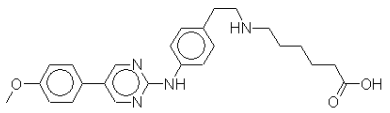
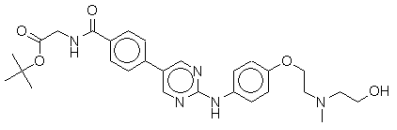
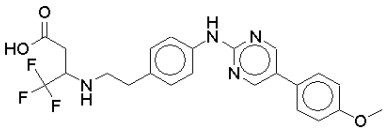
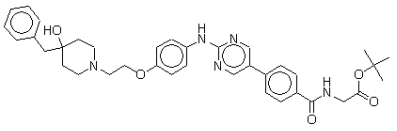
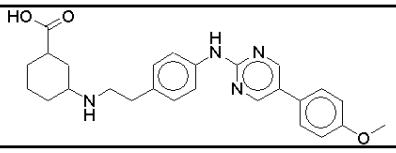
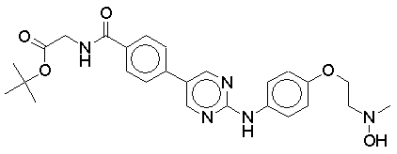
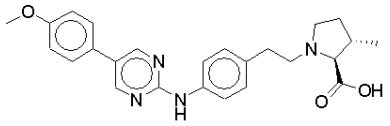
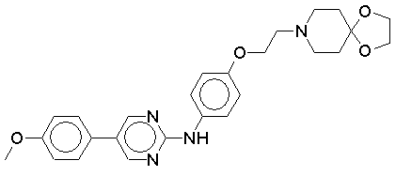
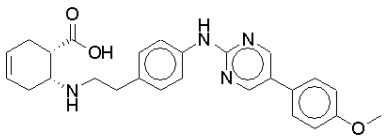
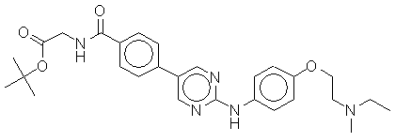
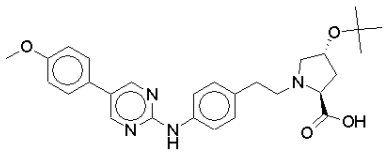
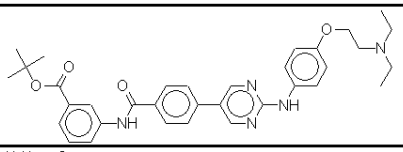
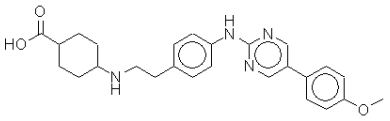
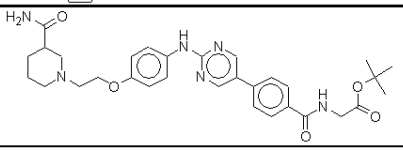
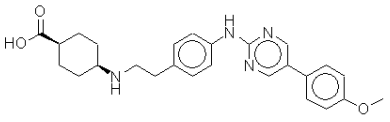
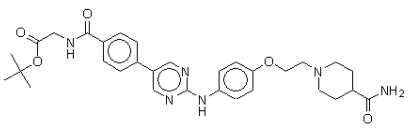
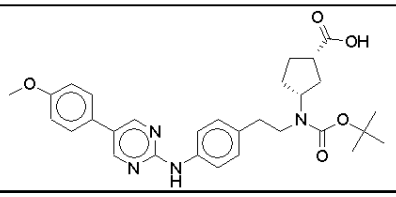
【０３２８】

【表６】

44		377.4	264		448.2
45		421.2	265		490.4
46		605.1	266		476.3
47		517.5	267		490.3
48		580.3	268		473.3
49		449.2	269		433.2
50		550.1	270		462.3
51		379.2	271		421.2
52		393.4	272		419.1
53		534.2	273		435.2

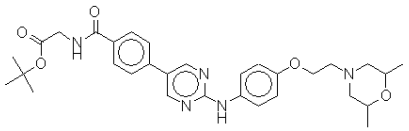
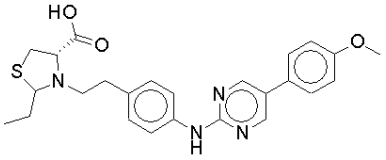
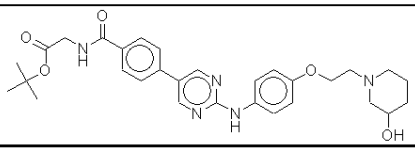
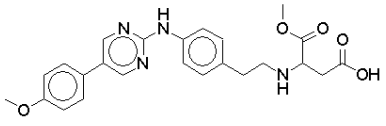
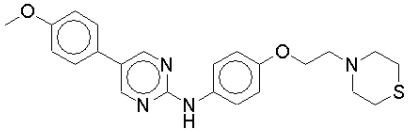
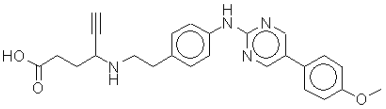
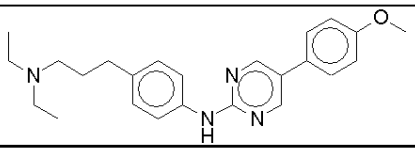
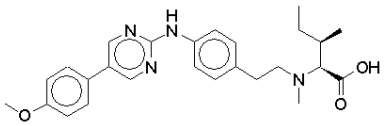
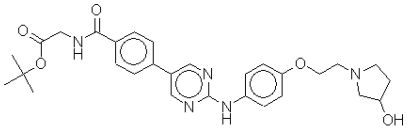
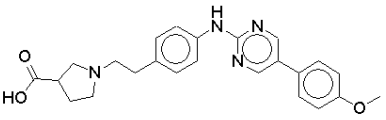
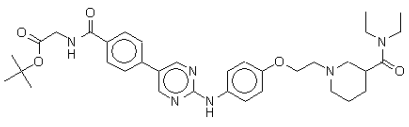
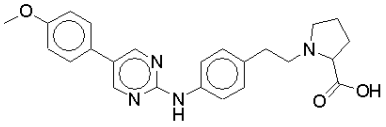
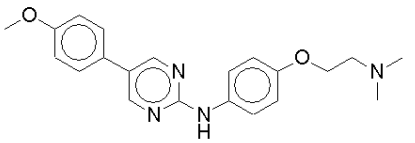
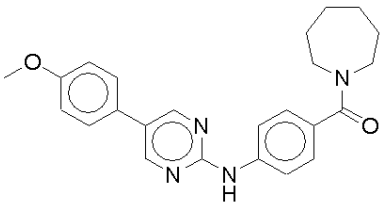
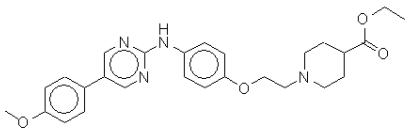
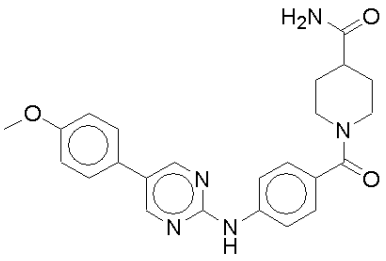
【０３２９】

【表７】

54		534.5	274		435.2
55		522.2	275		461.1
56		638.0	276		447.2
57		494.3	277		433.2
58		463.1	278		445.2
59		506.2	279		491.2
60		582.6	280		447.2
61		575.1	281		447.2
62		575.1	282		533.2

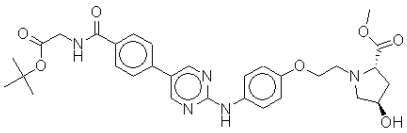
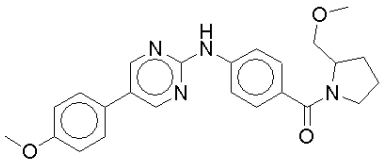
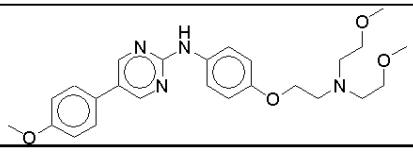
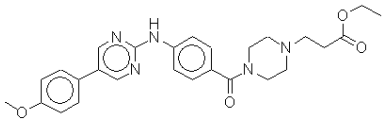
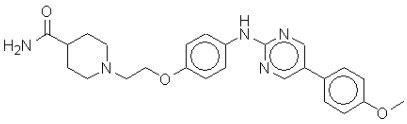
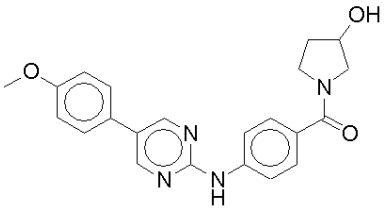
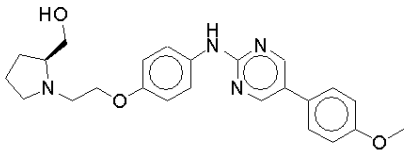
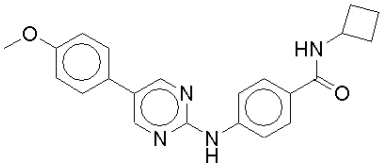
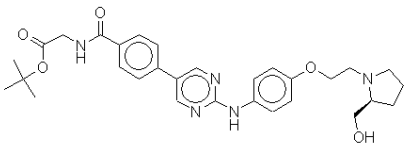
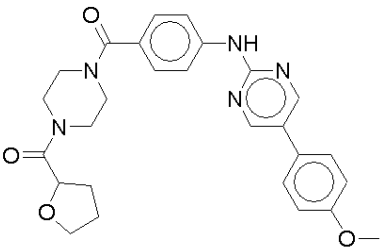
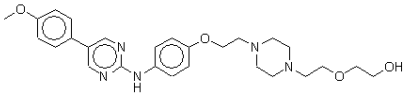
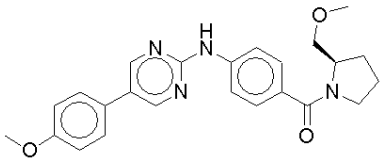
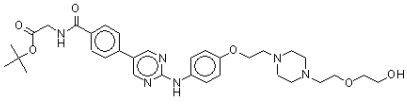
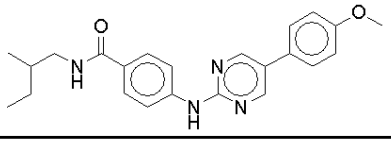
【０３３０】

【表８】

63		562.2	283		465.2
64		548.6	284		451.2
65		423.1	285		431.2
66		391.3	286		499.2
67		534.2	287		419.2
68		631.0	288		419.2
69		365.2	289		403.3
70		477.0	290		432.2

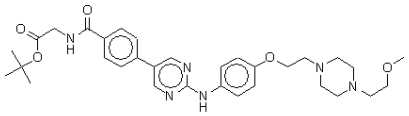
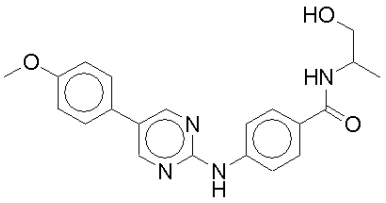
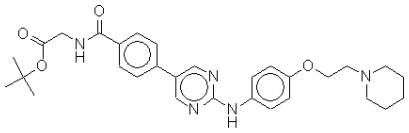
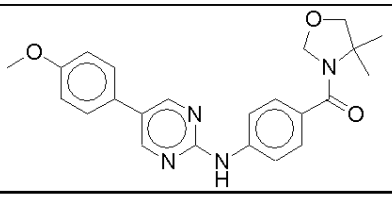
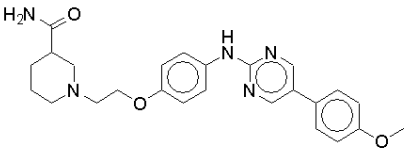
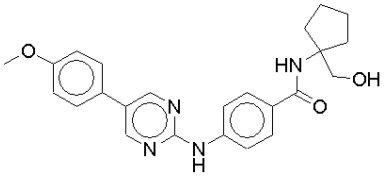
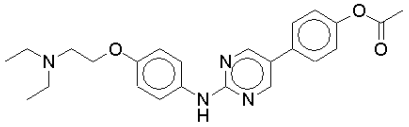
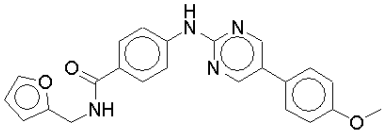
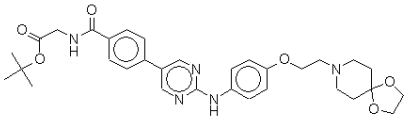
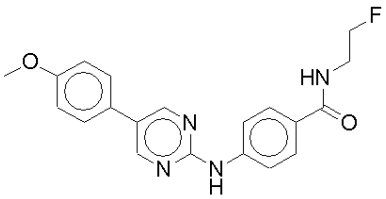
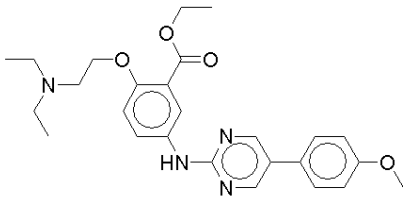
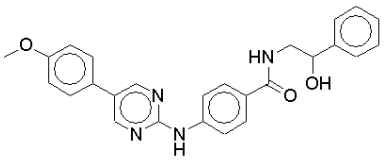
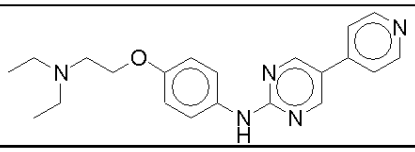
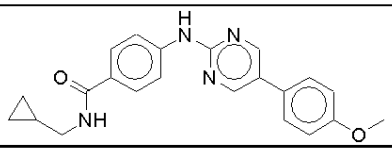
【０３３１】

【表９】

71		592.0	291		419.2
72		453.1	292		490.2
73		448.3	293		391.2
74		421.1	294		375.2
75		548.5	295		488.3
76		494.1	296		419.2
77		621.0	297		391.2

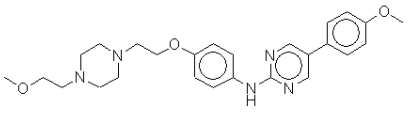
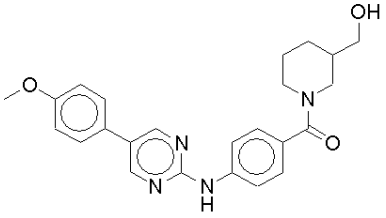
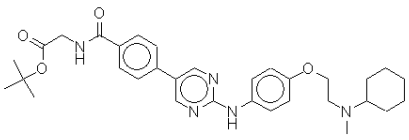
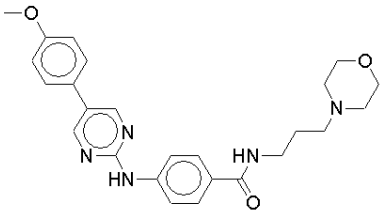
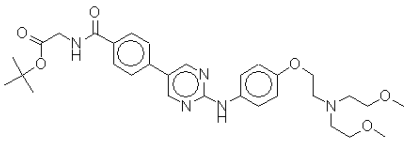
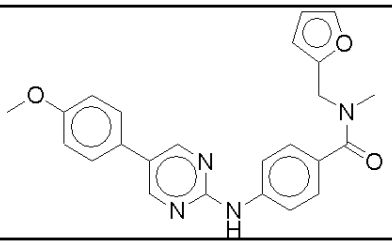
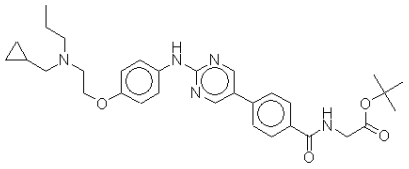
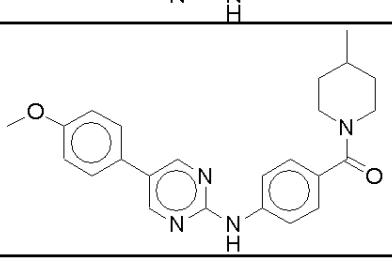
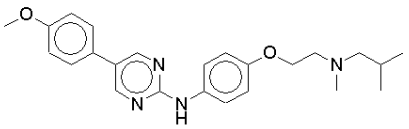
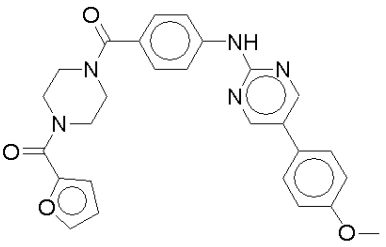
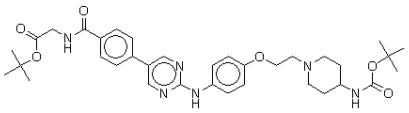
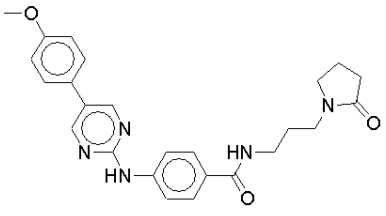
【０３３２】

【表１０】

78		591.1	298		379.3
79		532.3	299		405.1
80		448.3	300		419.2
81		421.2	301		401.2
82		590.1	302		367.1
83		465.5	303		441.2
84		364.2	304		375.2

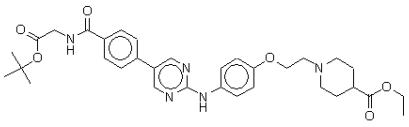
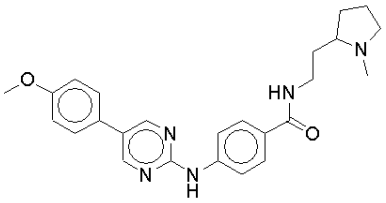
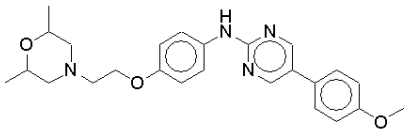
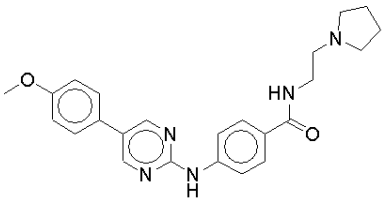
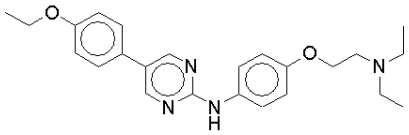
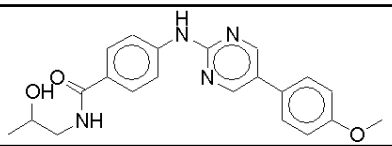
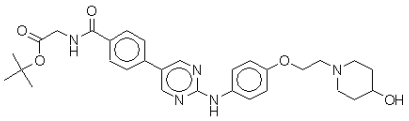
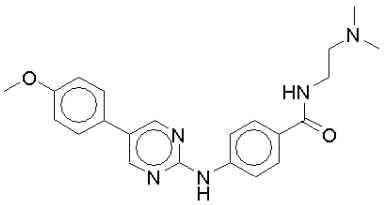
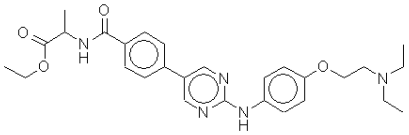
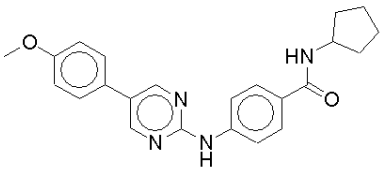
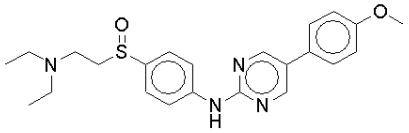
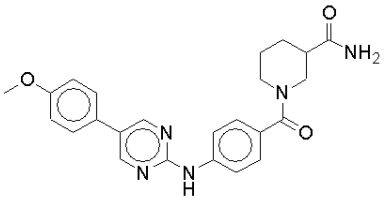
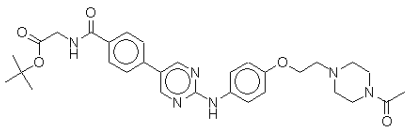
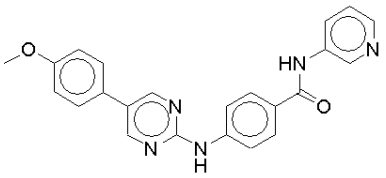
【０３３３】

【表１１】

85		464.3	305		419.2
86		560.2	306		448.3
87		580.1	307		415.2
88		560.5	308		403.2
89		407.2	309		484.3
90		647.0	310		446.2

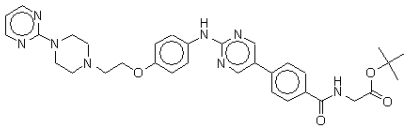
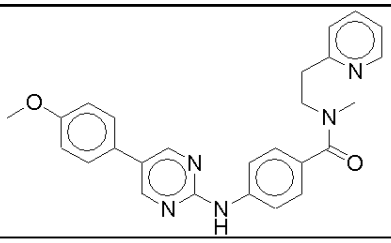
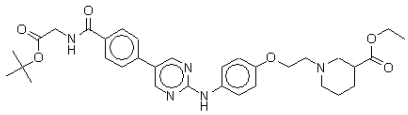
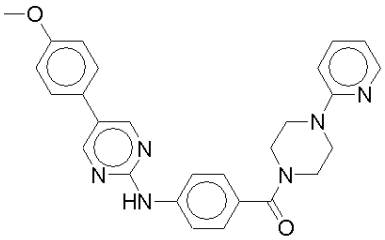
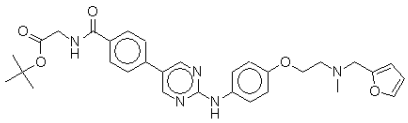
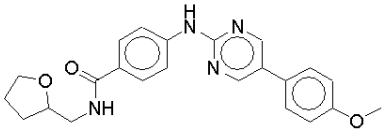
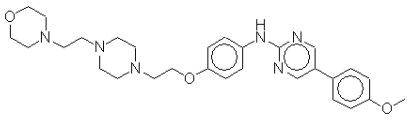
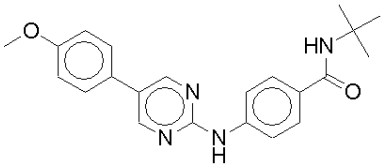
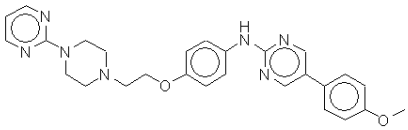
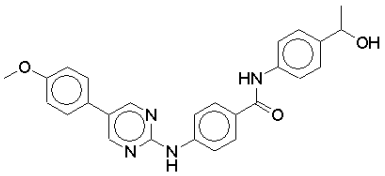
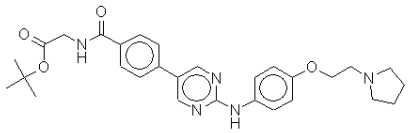
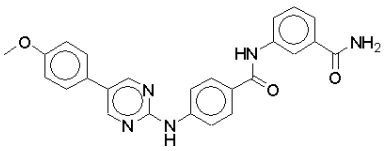
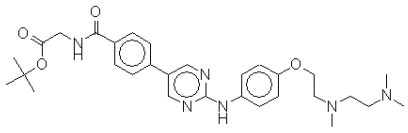
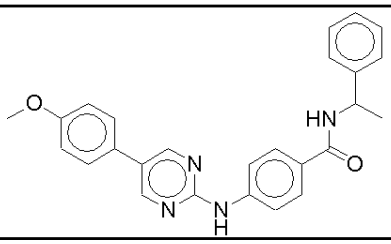
【０３３４】

【表１２】

91		604.0	311		432.3
92		435.0	312		418.3
93		407.2	313		379.2
94		548.1	314		392.2
95		506.2	315		389.2
96		425.2	316		432.2
97		575.1	317		398.2

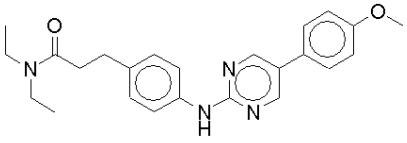
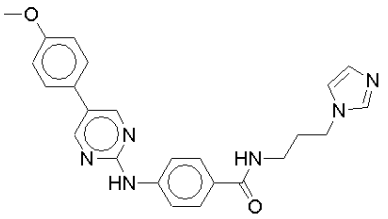
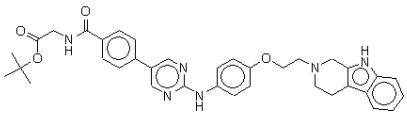
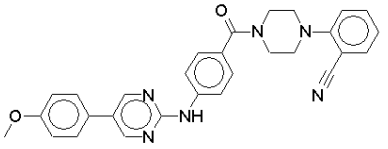
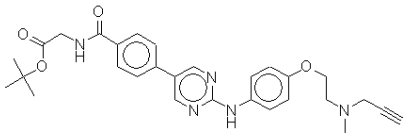
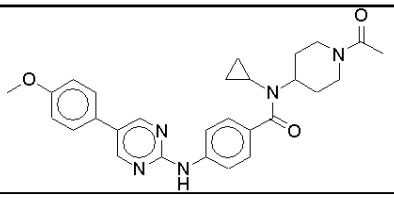
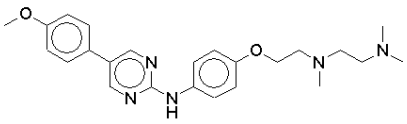
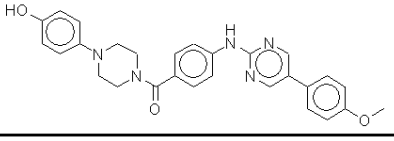
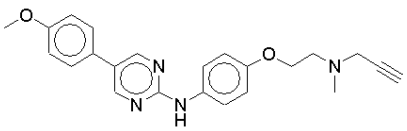
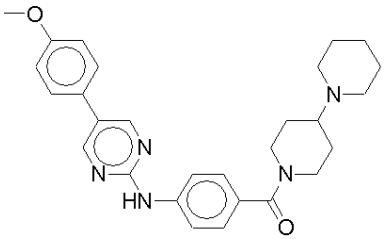
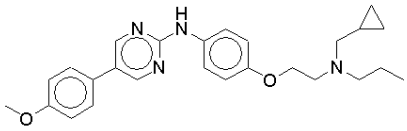
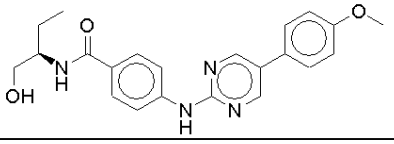
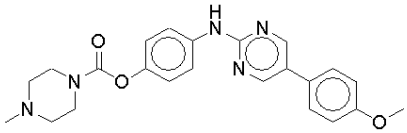
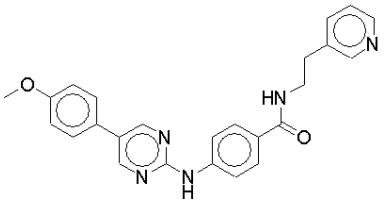
【０３３５】

【表１３】

98		611.0	318		440.2
99		604.1	319		467.2
100		558.1	320		405.2
101		519.2	321		377.2
102		484.3	322		441.2
103		518.3	323		440.2
104		549.2	324		425.2

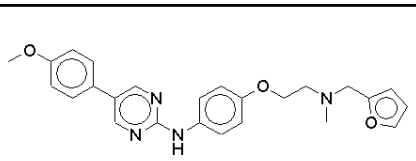
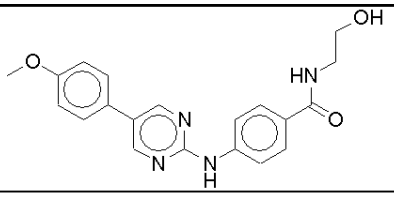
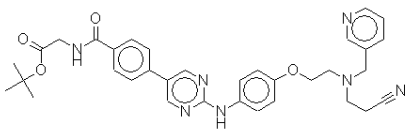
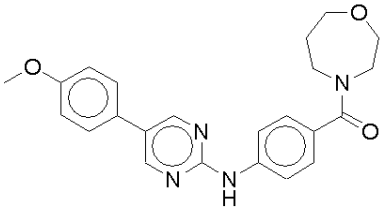
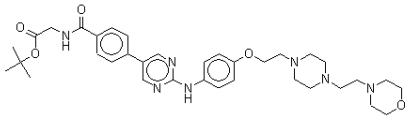
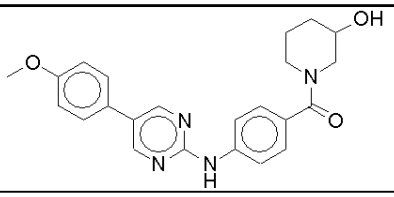
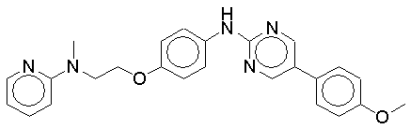
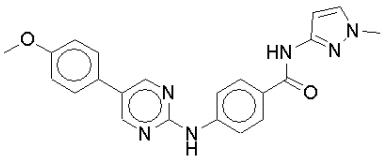
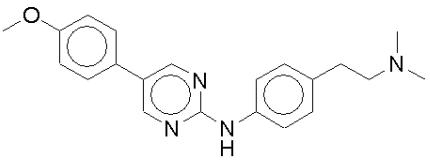
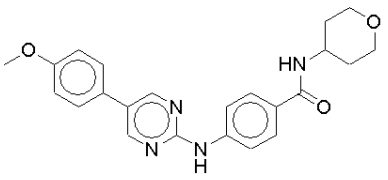
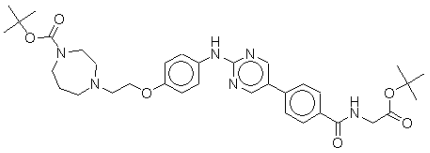
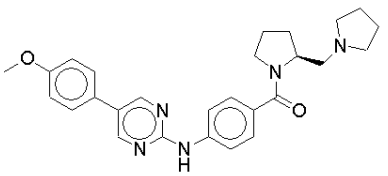
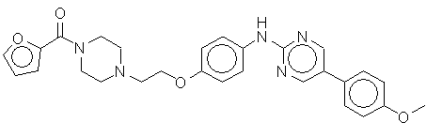
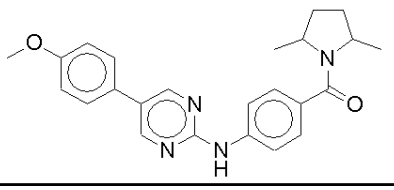
【０３３６】

【表１４】

105		406.4	325		429.3
106		619.0	326		491.2
107		516.2	327		486.3
108		422.3	328		482.2
109		389.2	329		472.4
110		433.3	330		393.1
111		420.4	331		426.3

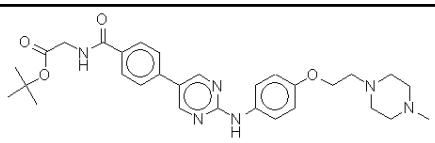
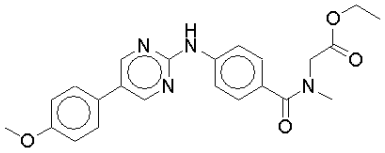
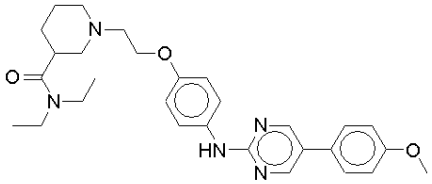
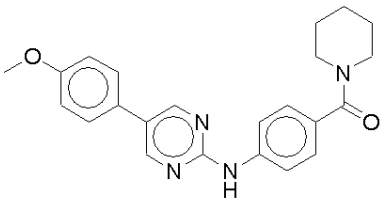
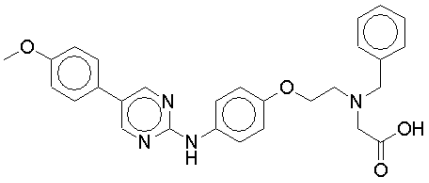
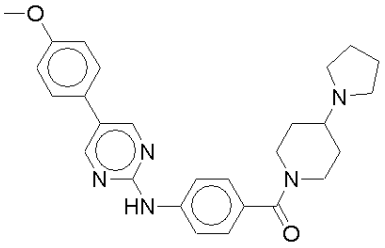
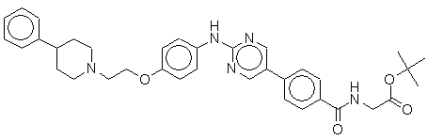
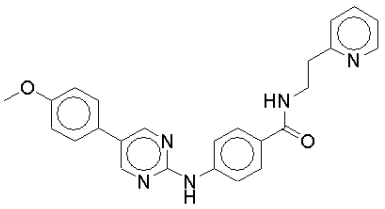
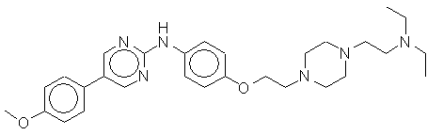
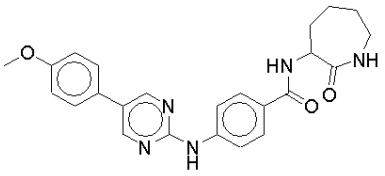
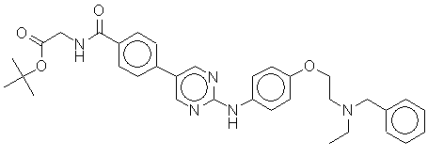
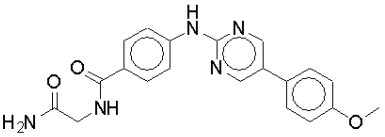
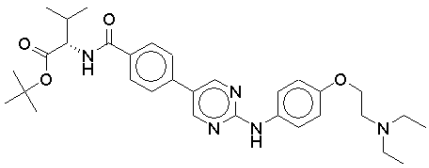
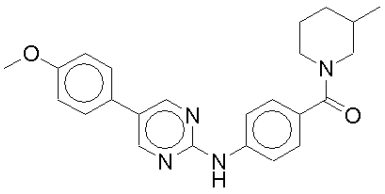
【０３３７】

【表１５】

112		431.1	332		365.2
113		608.0	333		405.2
114		646.0	334		405.2
115		428.1	335		401.2
116		349.1	336		405.2
117		647.0	337		458.4
118		500.3	338		403.2

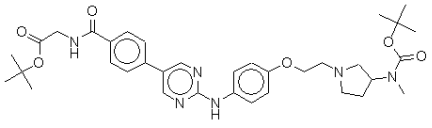
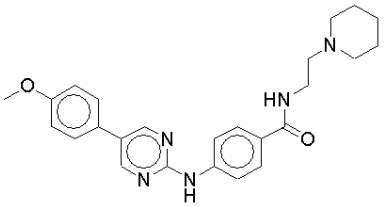
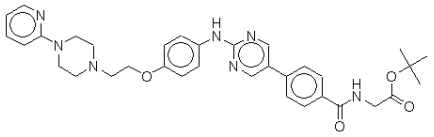
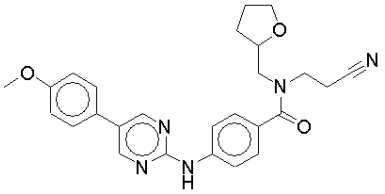
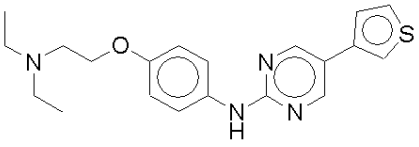
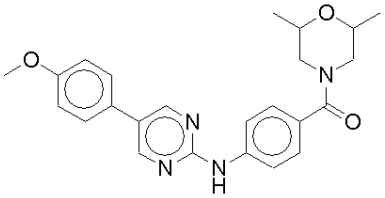
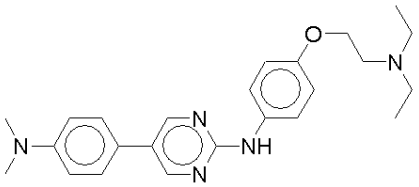
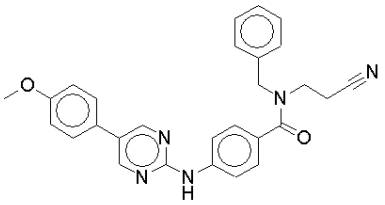
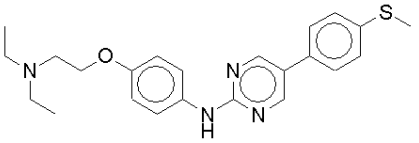
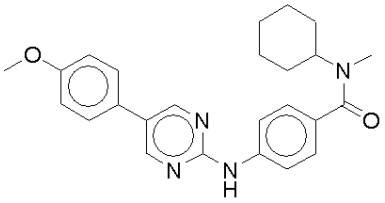
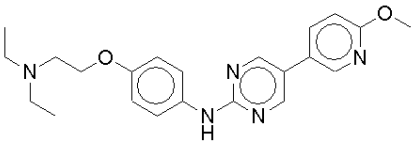
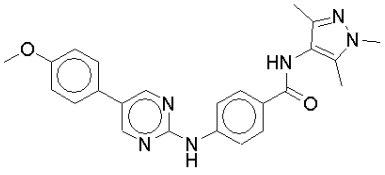
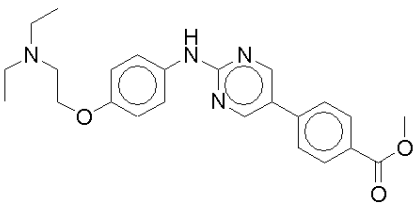
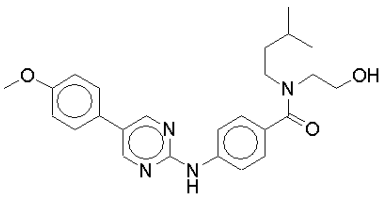
【０３３８】

【表１６】

119		547.1	339		421.2
120		504.3	340		389.2
121		485.2	341		458.4
122		608.3	342		426.2
123		505.3	343		432.2
124		582.3	344		378.2
125		562.5	345		403.2

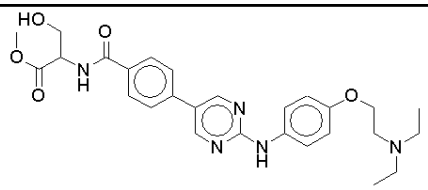
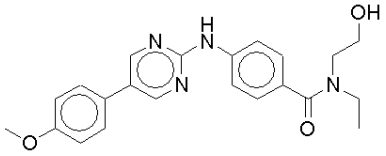
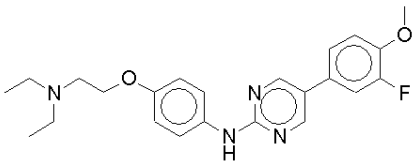
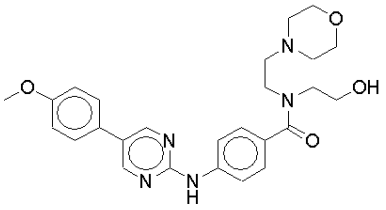
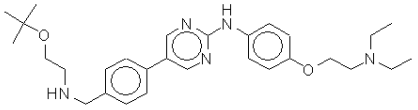
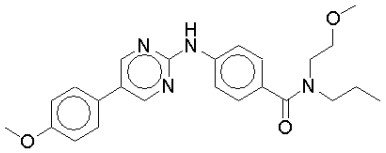
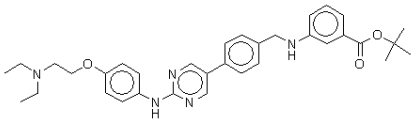
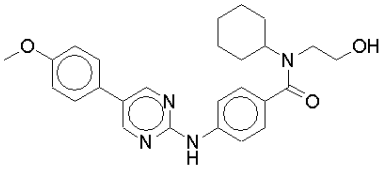
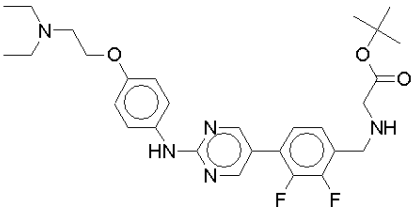
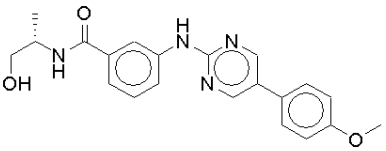
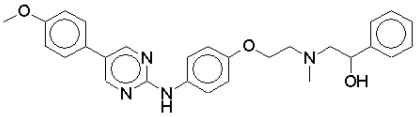
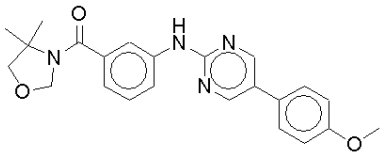
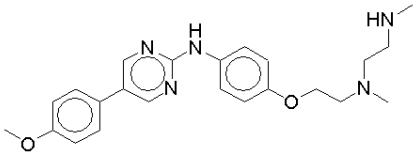
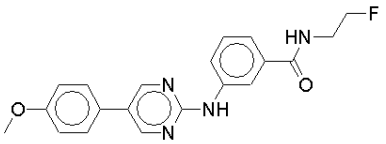
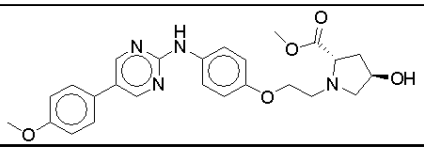
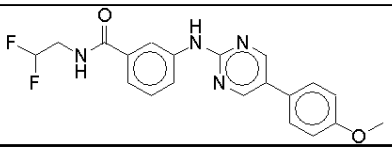
【０３３９】

【表１７】

126		647.4	346		432.2
127		610.0	347		458.5
128		369.1	348		419.5
129		406.4	349		464.2
130		409.4	350		417.3
131		394.2	351		429.2
132		421.2	352		435.3

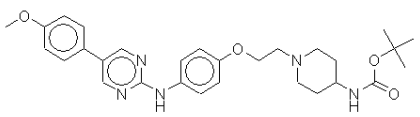
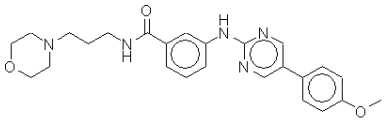
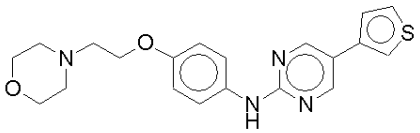
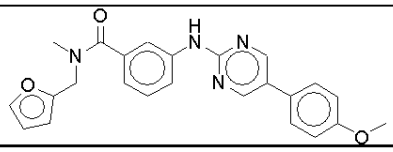
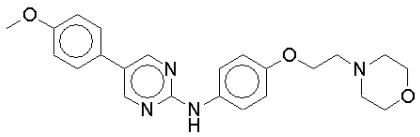
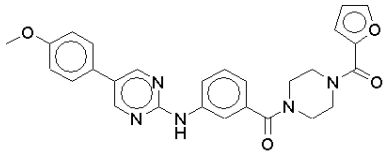
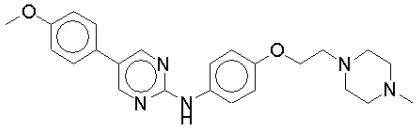
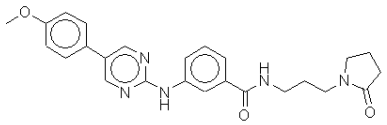
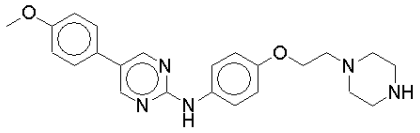
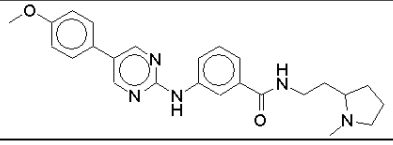
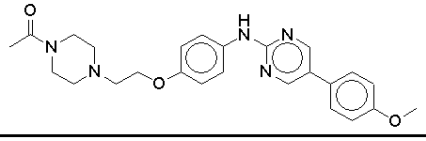
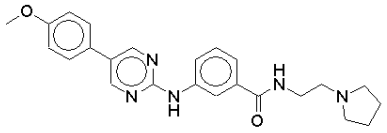
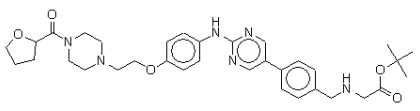
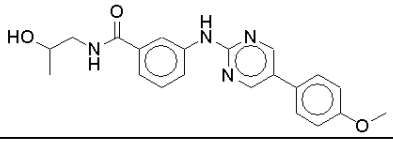
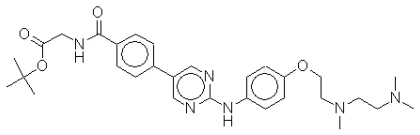
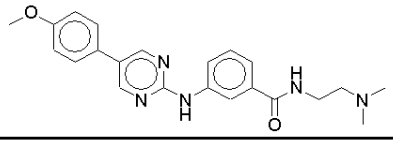
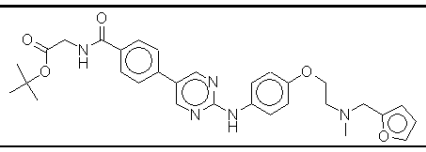
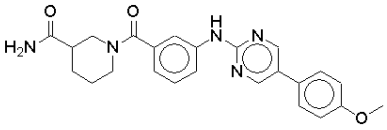
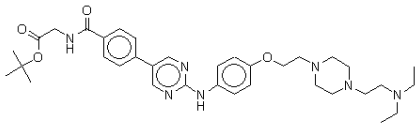
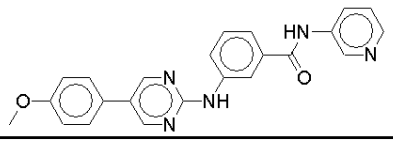
【０３４０】

【表１８】

133		508.2	353		393.2
134		411.2	354		478.3
135		492.4	355		421.3
136		568.4	356		447.3
137		542.3	357		379.2
138		471.3	358		405.2
139		408.3	359		367.2
140		465.0	360		385.2

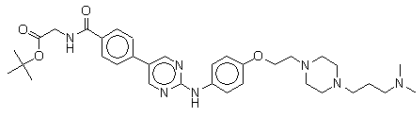
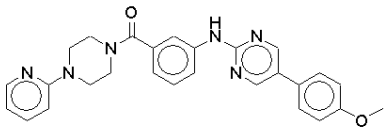
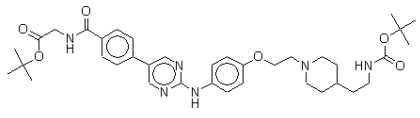
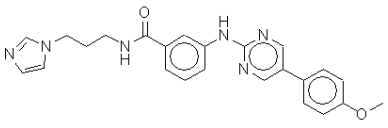
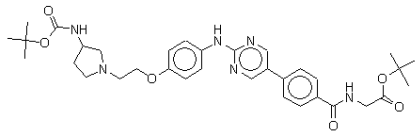
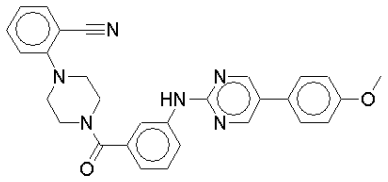
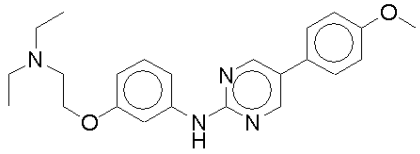
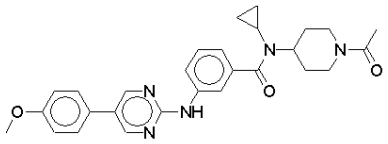
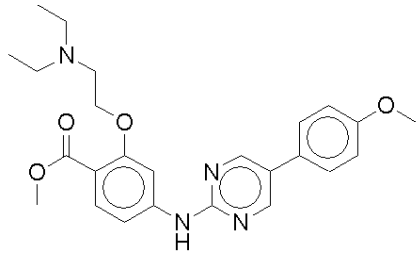
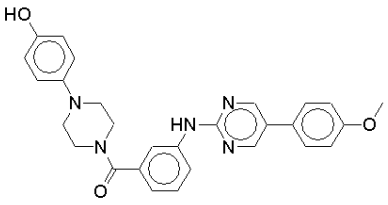
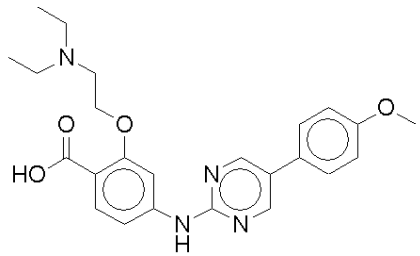
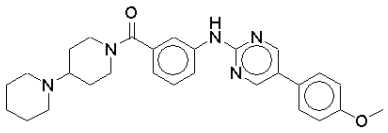
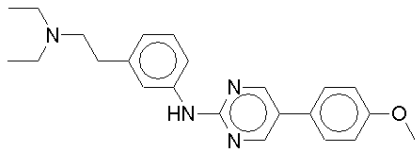
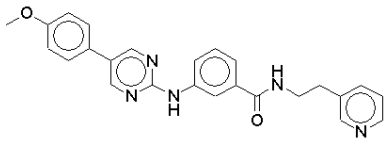
【０３４１】

【表１９】

141		520.3	361		448.3
142		383.1	362		415.3
143		407.1	363		484.3
144		420.3	364		446.3
145		406.2	365		432.3
146		448.3	366		418.3
147		617.5	367		379.2
148		549.4	368		392.3
149		558.3	369		432.2
150		632.4	370		398.2

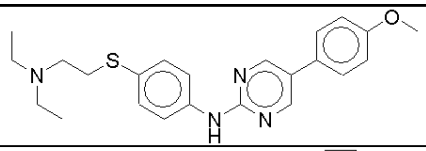
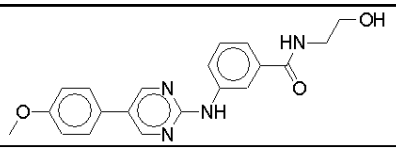
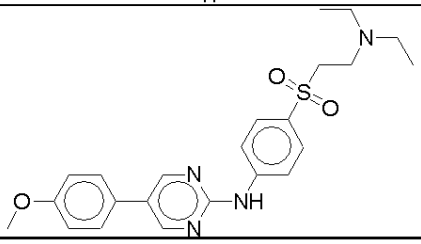
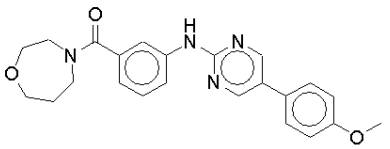
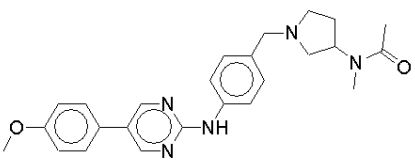
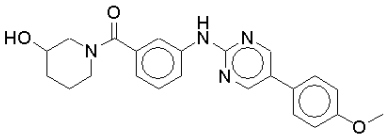
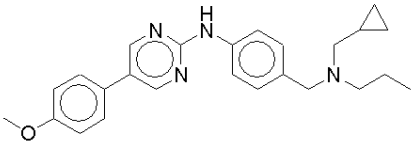
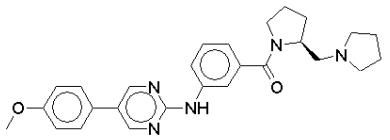
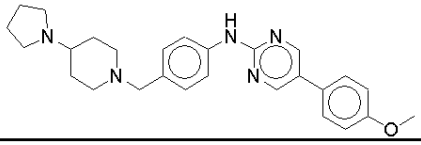
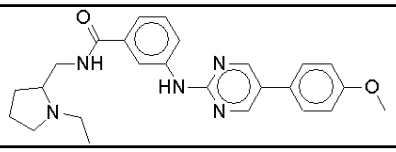
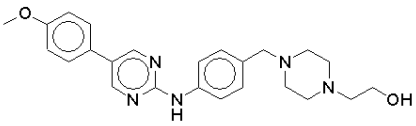
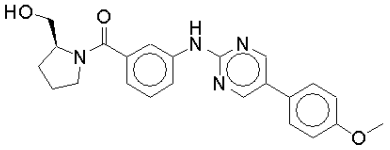
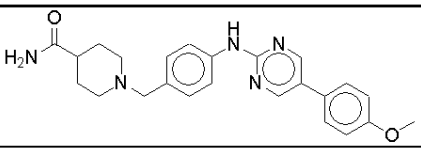
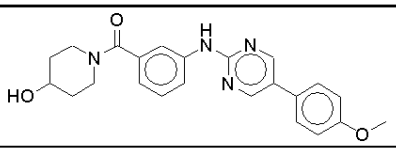
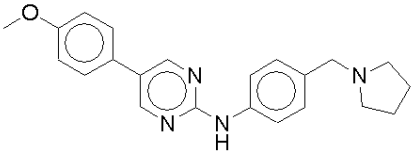
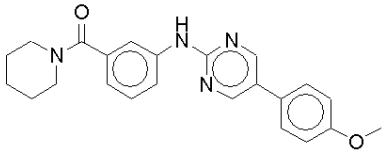
【０３４２】

【表２０】

151		618.4	371		467.3
152		675.5	372		429.2
153		633.4	373		491.3
154		393.2	374		486.3
155		451.3	375		482.5
156		437.2	376		472.3
157		377.3	377		426.3

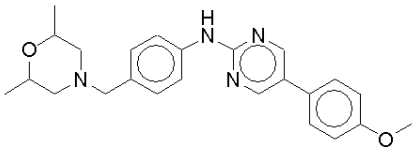
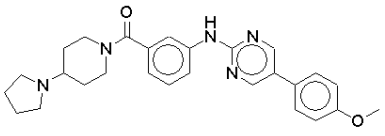
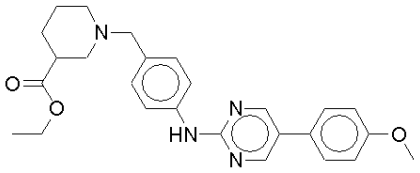
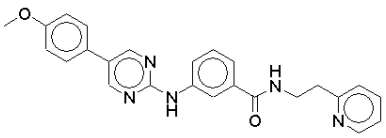
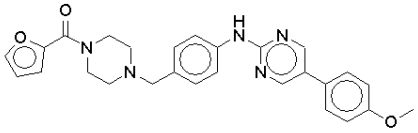
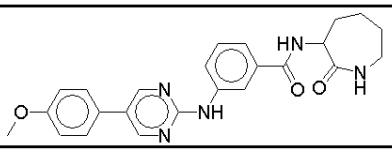
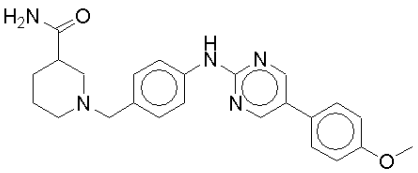
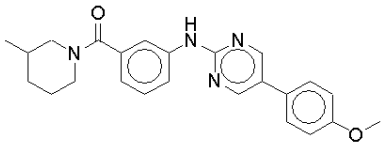
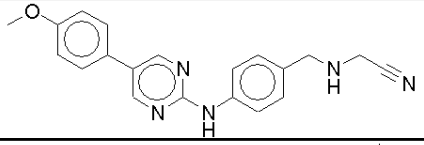
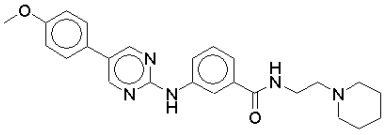
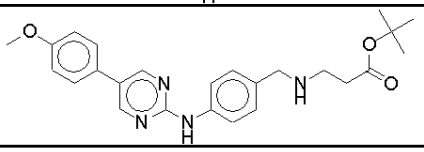
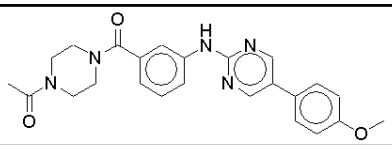
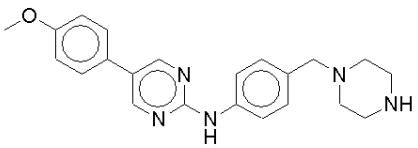
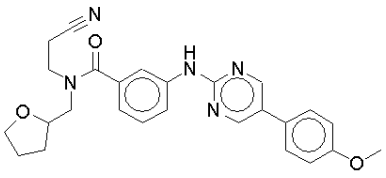
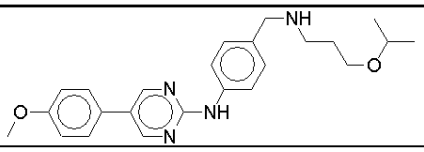
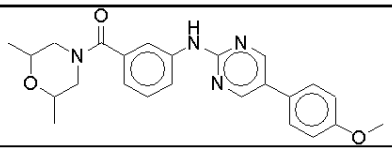
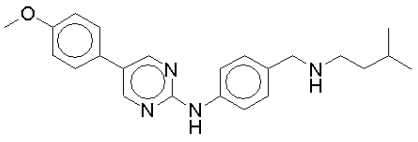
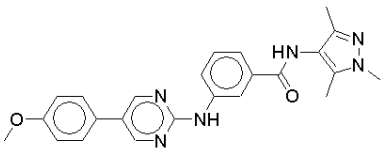
【０３４３】

【表２１】

158		409.2	378		365.2
159		441.2	379		405.3
160		432.3	380		405.3
161		403.0	381		458.2
162		444.3	382		432.2
163		420.0	383		405.3
164		418.5	384		405.2
165		361.3	385		389.3

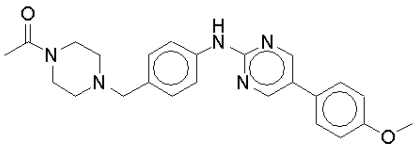
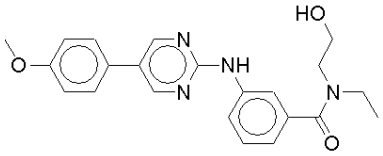
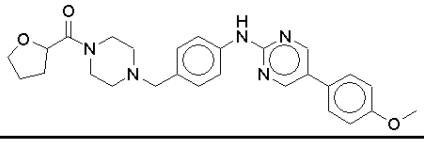
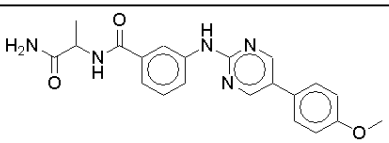
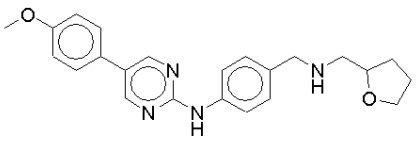
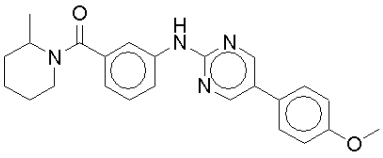
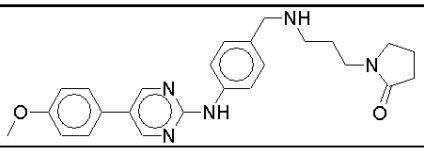
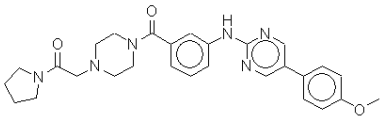
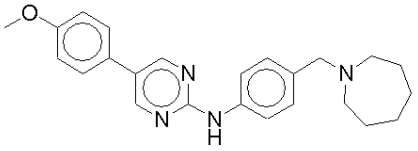
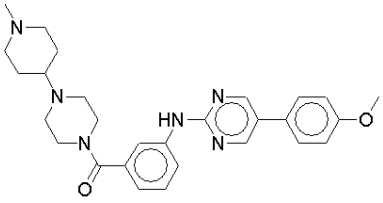
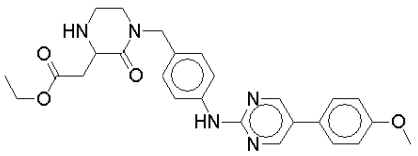
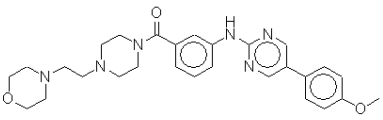
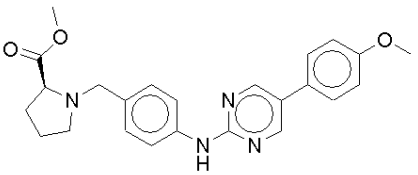
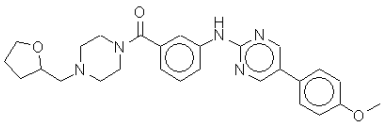
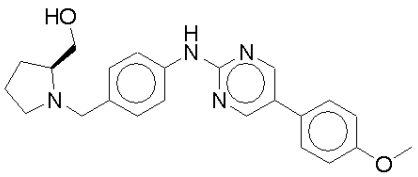
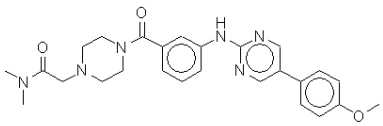
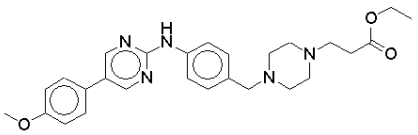
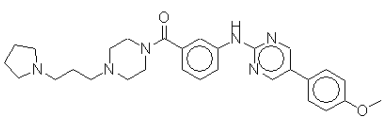
【０３４４】

【表２２】

166		405.2	386		458.4
167		447.3	387		426.3
168		470.0	388		432.3
169		418.2	389		403.3
170		346.2	390		432.3
171		435.0	391		432.3
172		376.0	392		458.3
173		407.2	393		419.3
174		462.0	394		429.5

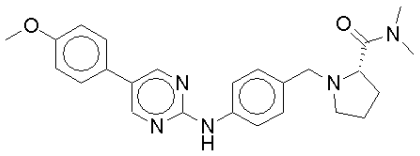
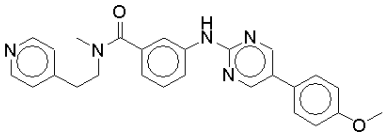
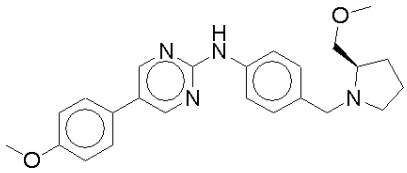
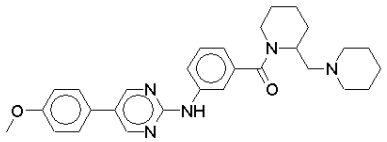
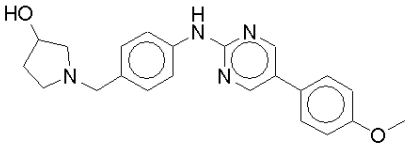
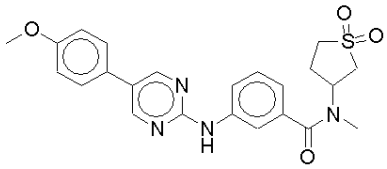
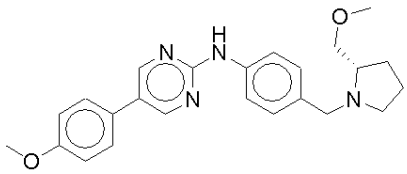
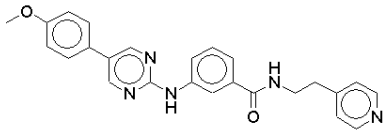
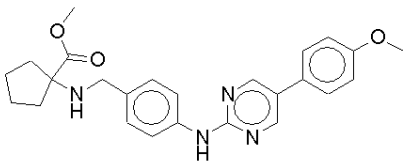
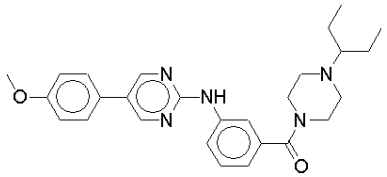
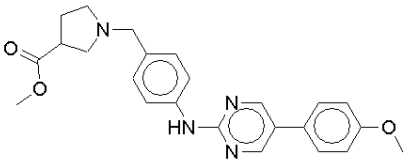
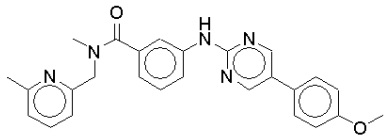
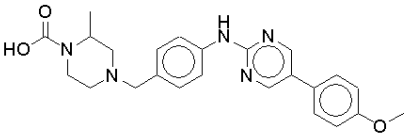
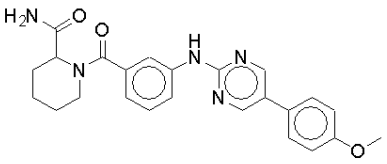
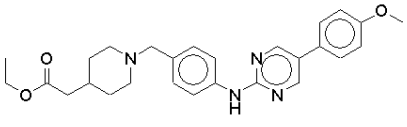
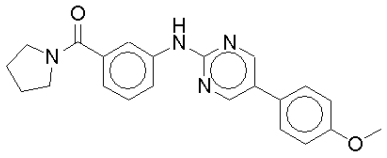
【０３４５】

【表２３】

175		418.3	395		393.3
176		474.3	396		392.1
177		391.3	397		403.6
178		432.3	398		501.6
179		389.4	399		487.3
180		476.3	400		503.3
181		419.0	401		474.6
182		391.0	402		475.5
183		476.3	403		501.5

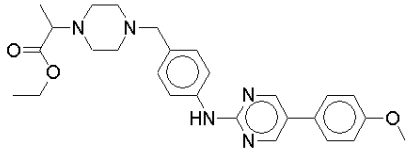
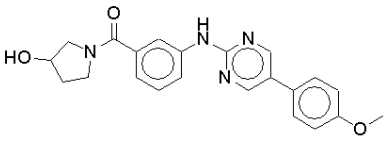
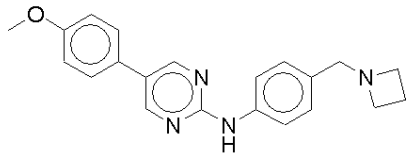
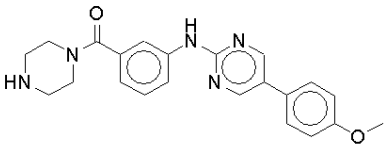
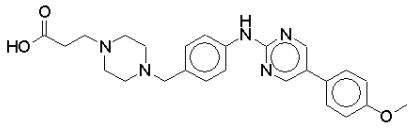
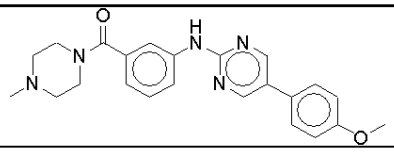
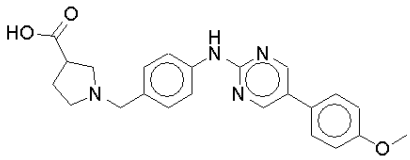
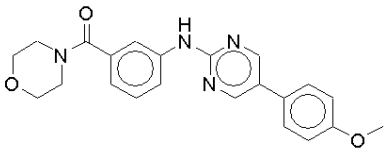
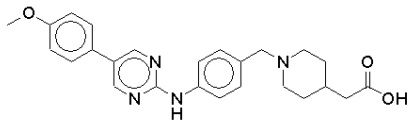
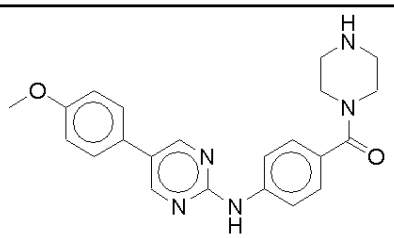
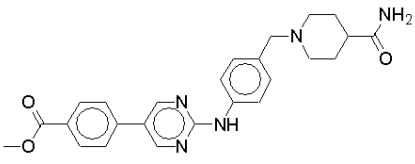
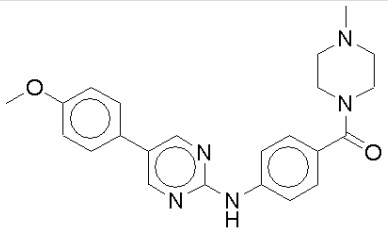
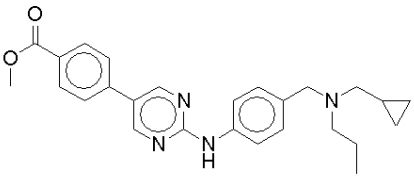
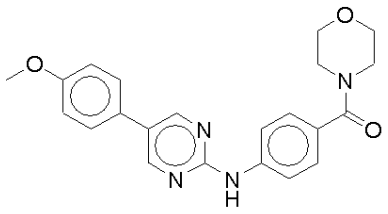
【０３４６】

【表２４】

184		432.3	404		440.3
185		405.3	405		486.6
186		377.3	406		453.1
187		405.3	407		426.3
188		433.0	408		460.4
189		419.0	409		440.7
190		434.3	410		432.5
191		461.3	411		375.5

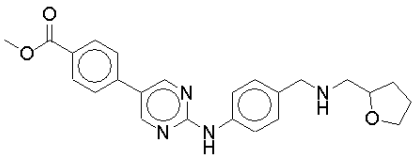
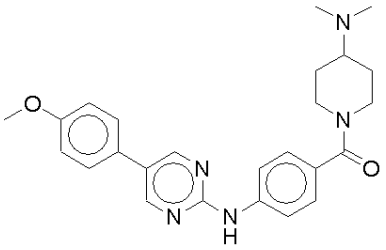
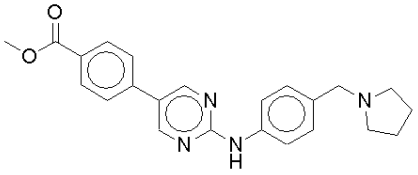
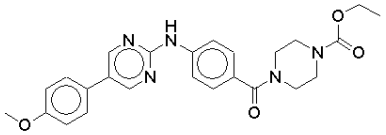
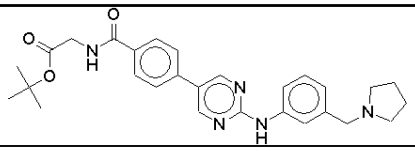
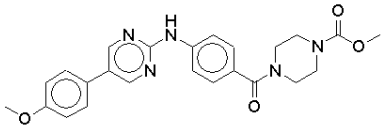
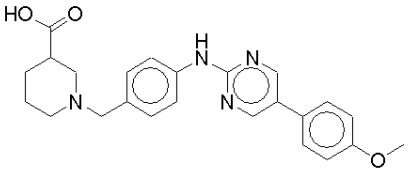
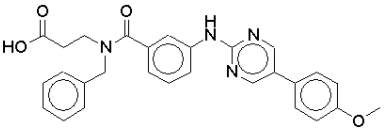
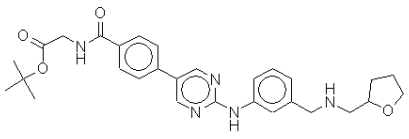
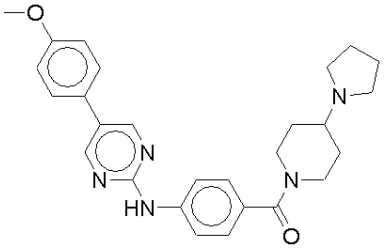
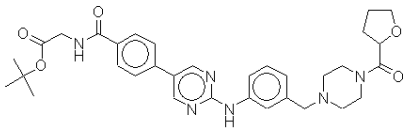
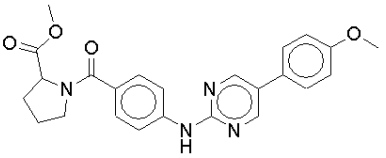
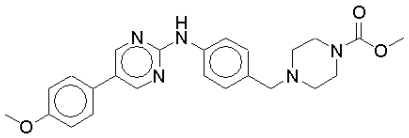
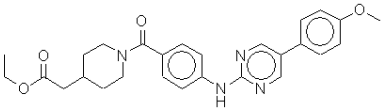
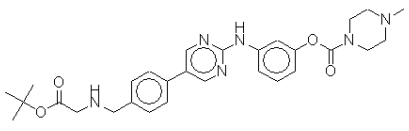
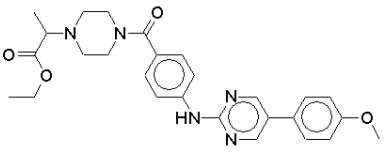
【０３４７】

【表２５】

192		476.3	412		391.3
193		347.3	413		390.1
194		448.3	414		404.2
195		405.0	415		391.2
196		433.0	416		390.1
197		446.2	417		404.2
198		431.2	418		391.2

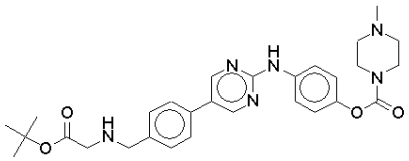
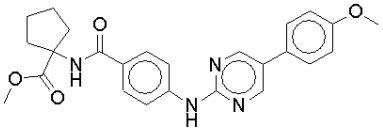
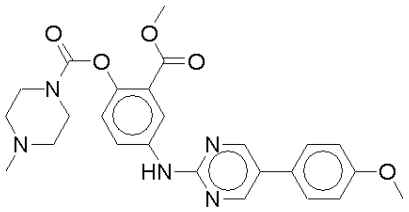
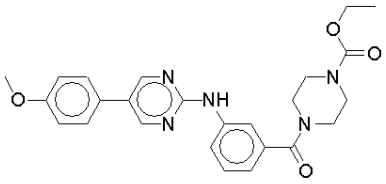
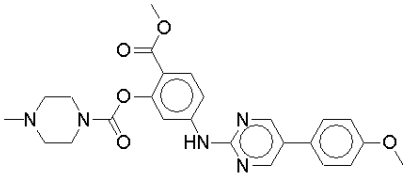
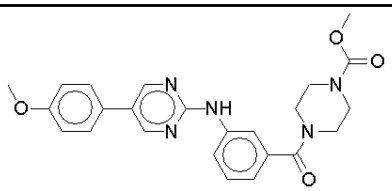
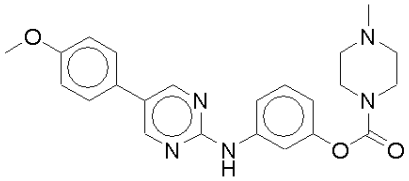
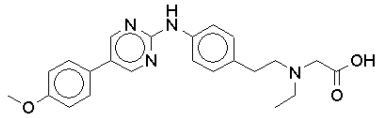
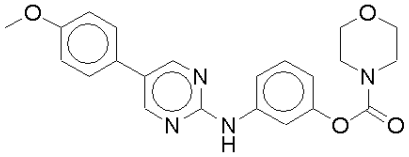
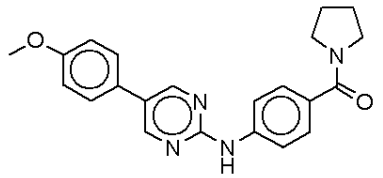
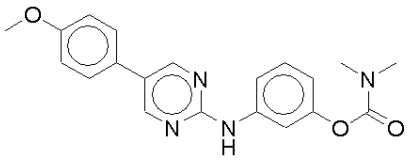
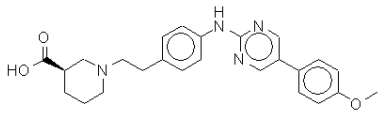
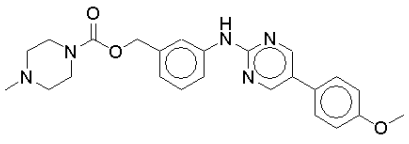
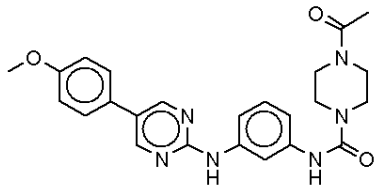
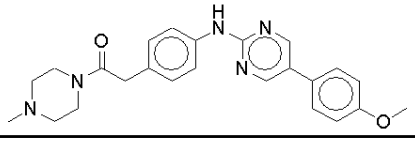
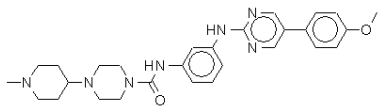
【０３４８】

【表２６】

199		419.2	419		432.2
200		389.2	420		462.2
201		488.3	421		448.2
202		419.2	422		483.2
203		518.3	423		458.2
204		601.3	424		433.2
205		434.0	425		475.2
206		533.0	426		490.2

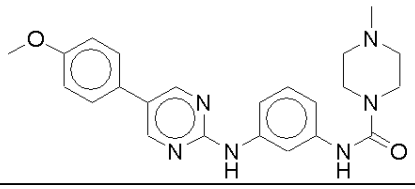
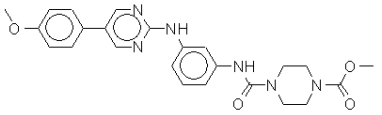
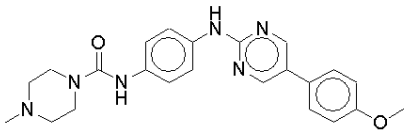
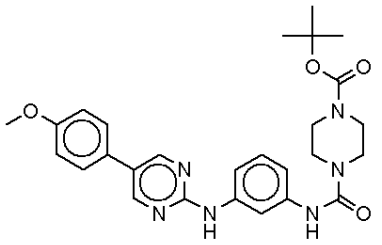
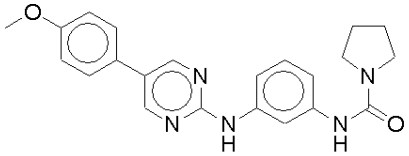
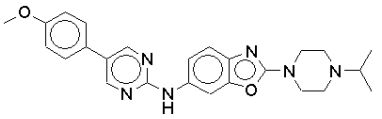
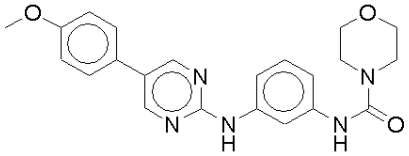
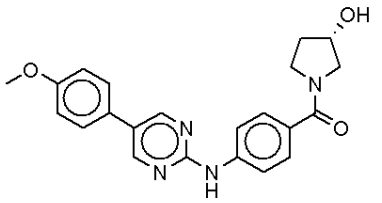
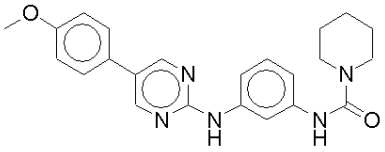
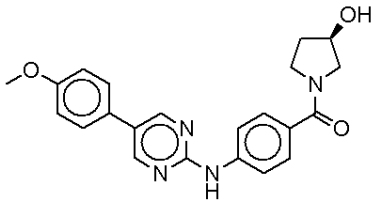
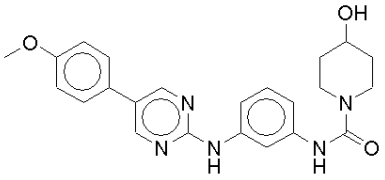
【０３４９】

【表２７】

207		533.1	427		447.2
208		478.3	428		462.2
209		478.2	429		448.2
210		420.5	430		407.1
211		407.2	431		375.1
212		365.2	432		433.3
213		434.3	433		447.2
214		418.3	434		502.4

【０３５０】

【表２８】

215		419.3	435		463.2
216		419.1	436		505.3
217		390.5	437		445.2
218		406.2	438		391.2
219		404.2	439		391.2
220		420.2			

【０３５１】

化合物の合成

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物および前の章で記載の構造を有する化合物を、当業者に既知の標準合成法を使用して、または、当業者に記載の方法をここに記載の方法と組み合わせて使用して、合成できる。加えて、ここに記載の溶媒、温度および他の反応条件は、当業者の手腕および知識に従い変更し得る。

【０３５２】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物および前の章で記載の構造を有する化合物の合成に使用する出発物質を、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)のような市販供給源から得ることができ、出発物質を合成できる。ここに記載の化合物、および異なる置換基を有する他の関連化合物を、例えば、３月に、ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992);Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. and B(Plenum 2000, 2001)、およびGreen and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)(これらは全てその全体を引用によ

り本明細書に包含させる)に例えば記載のような、当業者に既知の方法および材料を使用して合成できる。ここに記載の化合物の製造のための一般法は、この分野で既知の反応に由来し得て、該反応を、ここに提供される式に見られる種々の部分の導入のために、当業者により認識される通り、適当な試薬および条件の使用により改変してよい。指針として、以下の合成法を使用できる。

【０３５３】

求電子基と求核基の反応による、共有結合の形成

ここに記載の化合物は、新規官能基または置換基を形成するために、種々の求電子基または求核基を使用して修飾できる。“共有結合およびその前駆体の例”という表題の表２は、利用可能な種々の求電子基および求核基組み合わせを作り、そして指針として使用できる、選択した共有結合および前駆体官能基の例を記載する。前駆体官能基は、求電子基および求核基として示す。

【表２９】

表２：共有結合およびその前駆体の例

共有結合産物	求電子基	求核基
カルボキサミド	活性化エステル	アミン／アニリン
カルボキサミド	アシルアジド	アミン／アニリン
カルボキサミド	アシルハライド	アミン／アニリン
エステル	アシルハライド	アルコール／フェノール
エステル	アシルニトリル	アルコール／フェノール
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン／アニリン
イミン	アルデヒド	アミン／アニリン
ヒドラゾン	アルデヒドまたはケトン	ヒドラジン
オキシム	アルデヒドまたはケトン	ヒドロキシルアミン
アルキルアミン	アルキルハライド	アミン／アニリン
エステル	アルキルハライド	カルボン酸
チオエーテル	アルキルハライド	チオール
エーテル	アルキルハライド	アルコール／フェノール
チオエーテル	アルキルスルホネート	チオール
エステル	アルキルスルホネート	カルボン酸
エーテル	アルキルスルホネート	アルコール／フェノール
エステル	無水物	アルコール／フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン／アニリン
チオフェノール	アリールハライド	チオール
アリールアミン	アリールハライド	アミン
チオエーテル	アジンジン(Azindines)	チオール
ボロン酸エステル	ボロネート	グリコール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン／アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジド	カルボン酸
Ｎ－アシルウレアまたは無水物	カルボジイミド	カルボン酸

【表３０】

エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エポキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド	チオール
アモトリアジン	ハロトリアジン	アミン／アニリン
トリアジニルエーテル	ハロトリアジン	アルコール／フェノール
アミジン	イミドエステル	アミン／アニリン
ウレア	イソシアネート	アミン／アニリン
ウレタン	イソシアネート	アルコール／フェノール
チオウレア	イソチオシアネート	アミン／アニリン
チオエーテル	マレイミド	チオール
亜燐酸エステル	ホスホロアミダイト	アルコール
シリルエーテル	シリルハライド	アルコール
アルキルアミン	スルホン酸エステル	アミン／アニリン
チオエーテル	スルホン酸エステル	チオール
エステル	スルホン酸エステル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸エステル	アルコール
スルホンアミド	スルホニルハライド	アミン／アニリン
スルホン酸エステル	スルホニルハライド	フェノール／アルコール

【０３５４】

保護基の使用

記載の反応において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基を、これらが最終産物に望まれるとき、反応への望まない参加を避けるために、保護する必要があるかもしれない。保護基は、反応性部分のいくつかまたは全てを遮断し、このような基が、該保護基が除去されるまで化学反応に参加することを防止する。各保護基が異なる手段により除去できるのが好ましい。完全に異なる反応条件で開裂される保護基は、異なる除去の要求を満たす。保護基は、酸、塩基、および水素化分解により除去できる。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタールおよびｔ－ブチルジメチルシリルは、酸不安定であり、水素化分解により除去されるＣｂｚ基、および塩基不安定であるＦｍｏｃで保護されたアミノ基の存在下、カルボキシおよびヒドロキシ反応性部分の保護に使用できる。カルボン酸およびヒドロキシ反応性部分は、ｔ－ブチルカルバメートのような酸不安定基またはカルバメート(これらは両方とも酸および塩基に安定であるが、加水分解により除去可能である)で遮断されたアミンの存在下、メチル、エチル、およびアセチルを含むが、これらに限定されない塩基不安定基で遮断できる。

【０３５５】

カルボン酸およびヒドロキシ反応性部分はまた、加水分解により除去可能なベンジル基のような保護基で遮断でき、一方、酸と水素結合できるアミン基は、Ｆｍｏｃのような塩基不安的基で遮断できる。カルボン酸反応性部分はまた、ここに例示のような単純なエステル化合物への変換により保護でき、またはそれらは、２,４－ジメトキシベンジルのような酸化的に除去できる保護基で遮断でき、一方共存するアミノ基は、フッ化物不安定シリルカルバメートで遮断できる。

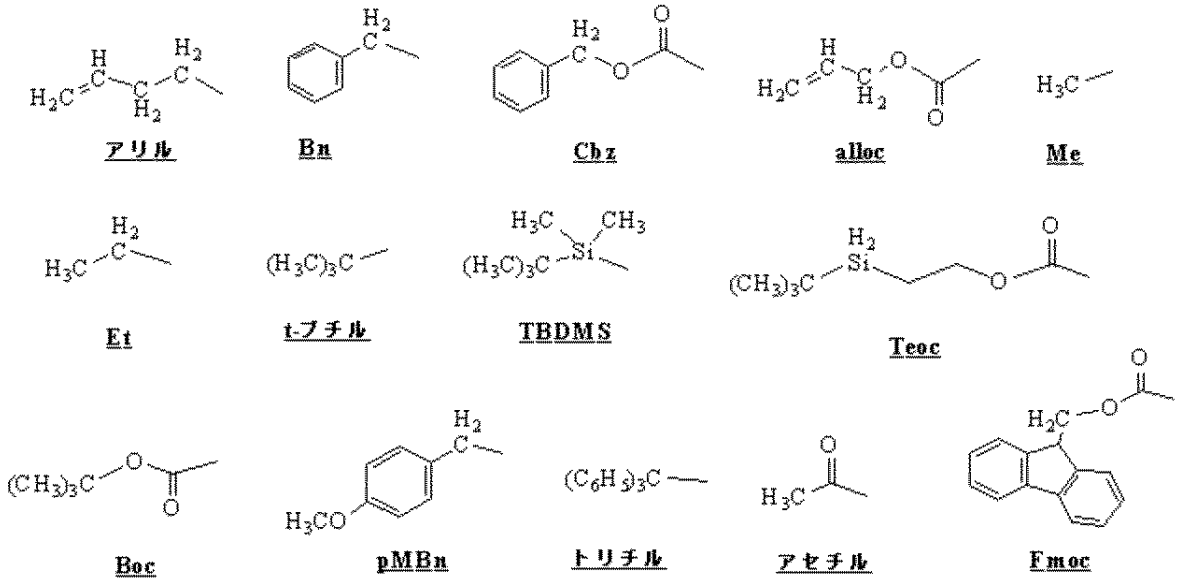
【０３５６】

アリル遮断基は、酸および塩基保護基の存在下で有用であり、なぜなら、前者が安定であり、その後、金属またはパイ酸触媒により除去できるからである。例えば、アリル遮断されたカルボン酸を、酸不安定ｔ－ブチルカルバメートまたは塩基不安定アセテートアミン保護基の存在下、Pd_0触媒反応で脱保護できる。保護基のさらに別の形は、化合物または中間体が結合できる樹脂である。残基が樹脂に結合している限り、その官能基は遮断され、反応できない。樹脂から遊離されると、該官能基は反応に利用できる。

【０３５７】

典型的な遮断／保護基は以下から選択できる：

【化１６５】



【０３５８】

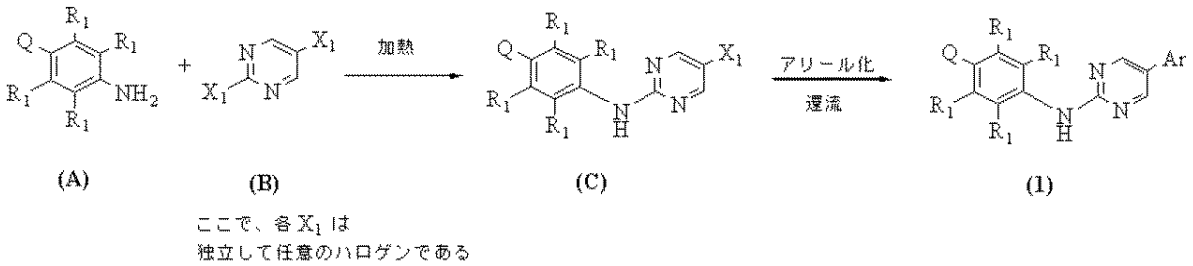
他の保護基と、保護基の創成およびそれらの除去に適用できる技術の詳細な記載は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999およびKocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994(これらは、引用によりその全体を本明細書に包含させる)に記載されている。

【０３５９】

式(１)の化合物は、スキーム１ａに従って合成でき、ここで、アミン化合物(Ａ)をジハロゲン化合物(Ｂ)と反応させて、ジアリール化合物(Ｃ)を得る。化合物(Ｃ)のアリール化により化合物(１)を得る。

スキーム１ａ

【化１６６】



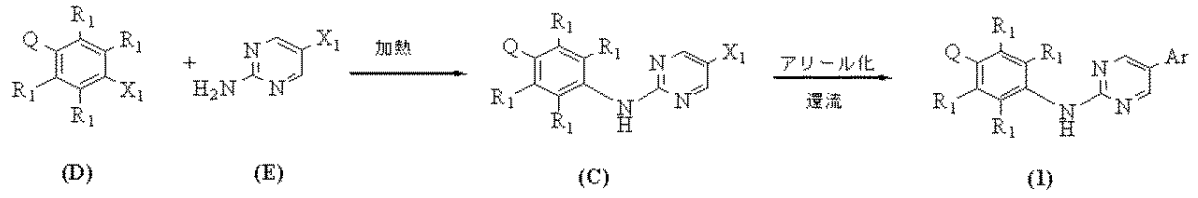
アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性と、アリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。

【０３６０】

あるいは、式(１)の化合物は、スキーム１ｂに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(Ｄ)を、アミン化合物(Ｅ)と反応させて、(Ｃ)のジアリール化合物を得る。化合物(Ｃ)のアリール化により化合物(１)を得る。

スキーム１ｂ

【化１６７】

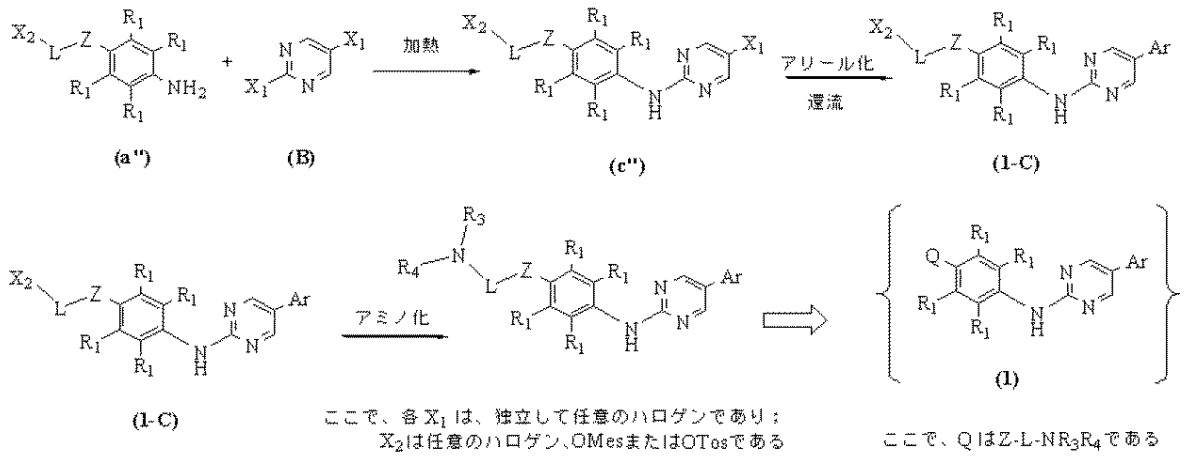


【０３６１】

あるいは、式(１)の化合物は、スキーム１ｃに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(Ｂ)をアミン化合物(ａ”)と反応させて、ジアリール化合物(ｃ”)を得る。化合物(ｃ”)のアリール化により化合物(１－Ｃ)を得て、その後のアミノ化により化合物(１)を得る。

スキーム１ｃ

【化１６８】



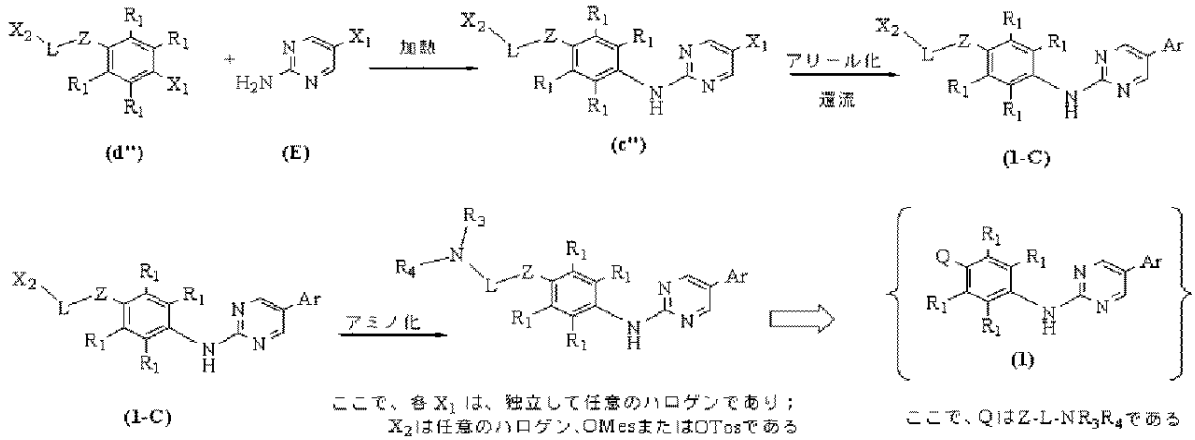
ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。アミノ化は、単なる例として、ハロゲン官能性と適当なアミンの反応により達成できる。

【０３６２】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム１ｄに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(ｄ”)をアミン化合物(Ｅ)と反応させて、ジアリール化合物(ｃ”)を得る。化合物(ｃ”)のアリール化により化合物(１－Ｃ)を得て、その後のアミノ化により化合物(１)を得る。

スキーム１ｄ

【化１６９】



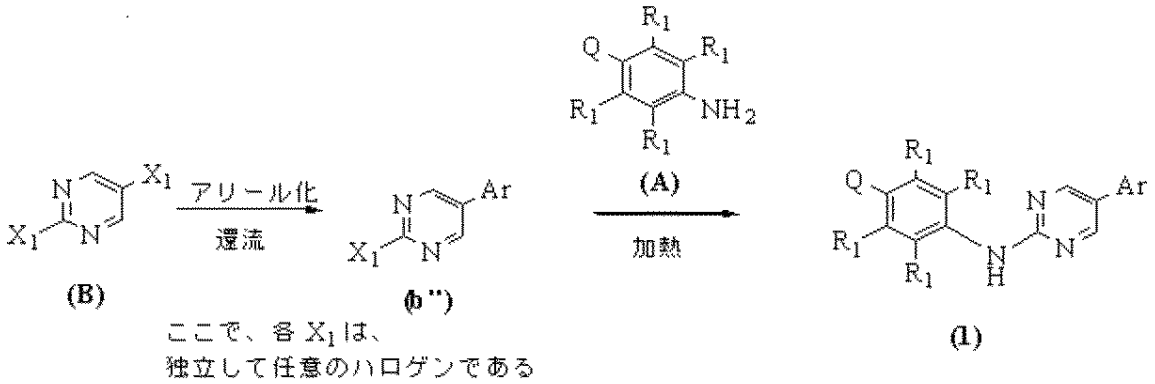
ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。

【０３６３】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム１ｅに従って合成でき、ここで、ジハロゲン化合物(Ｂ)をアリール化して、化合物(ｂ”)を得る。化合物(ｂ”)を次いでアミン化合物(Ａ)と反応させて、化合物(１)を得る。

スキーム１ｅ

【化１７０】



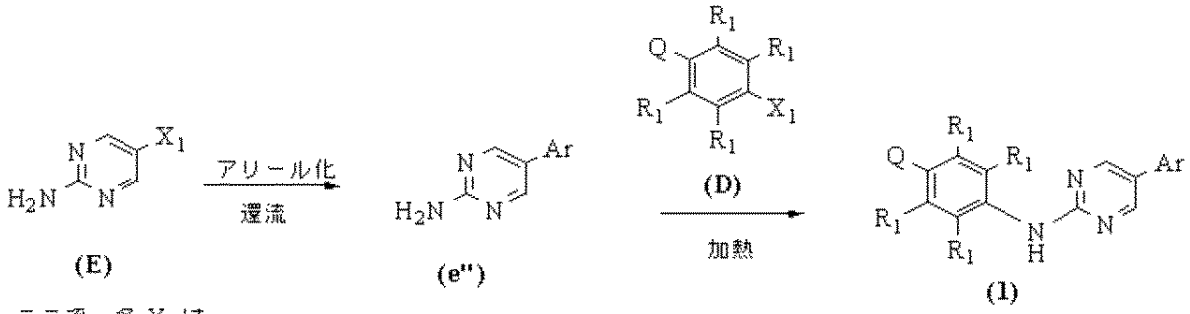
アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性と、アリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。

【０３６４】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム１ｆに従って合成でき、ここで、化合物(Ｅ)ａｒｅアリール化して、化合物(ｅ”)。化合物(ｅ”)を次いでアミン化合物(Ｄ)と反応させて、化合物(１)を得る。

スキーム１ｆ

【化１７１】



ここで、各X_1は、
独立して任意のハロゲンである

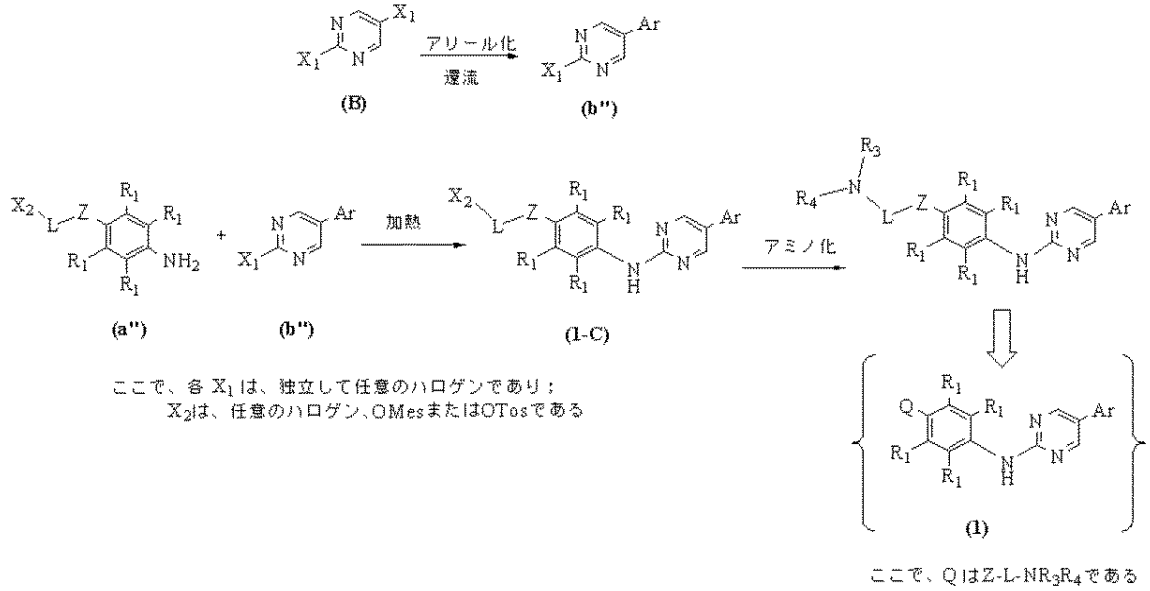
アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性とアリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。

【０３６５】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム１ｇに従って合成でき、ここで、ジハロゲン化合物(Ｂ)をアリール化して、化合物(ｂ”)を得て、次いで、それをアミン化合物(ａ”)と反応させて、化合物(１－Ｃ)を得る。化合物(１－Ｃ)のその後のアミノ化により、化合物(１)を得る。

スキーム１ｇ

【化１７２】



ここで、各X_1は、独立して任意のハロゲンであり；
X_2は、任意のハロゲン、OMesまたはOTosである

ここで、QはZ-L-NR_3R_4である

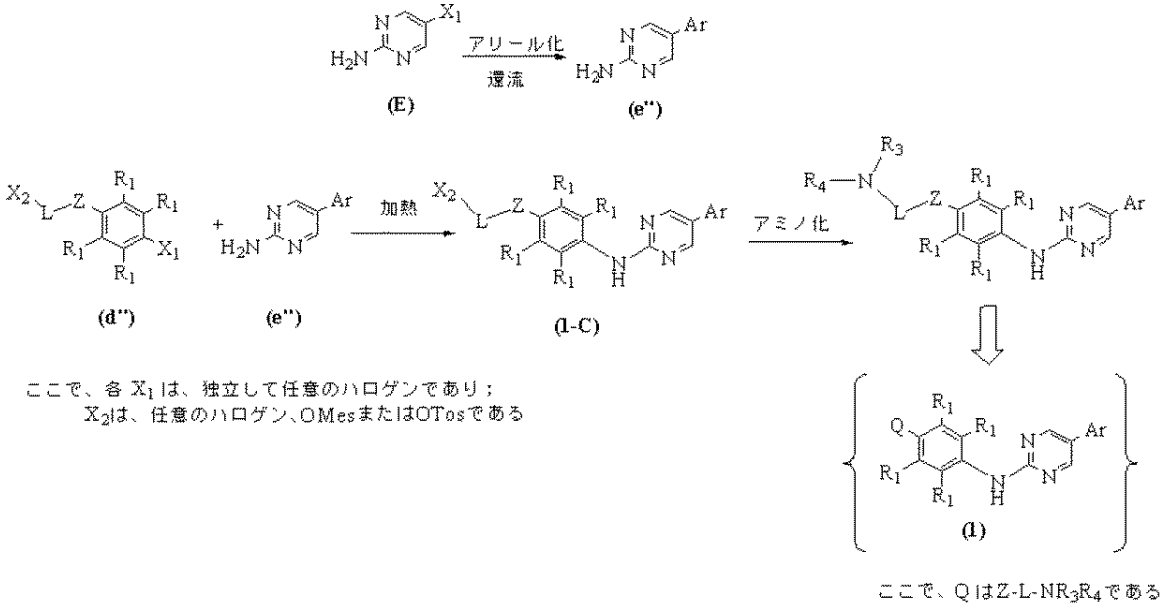
ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性とアリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。アミノ化は、単なる例として、ハロゲン官能性と適当なアミンの反応により達成できる。

【０３６６】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム１ｈに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(Ｅ)をアリール化して、化合物(ｅ”)を得て、次いで、それをアミン化合物(ｄ”)と反応させて、化合物(１－Ｃ)を得る。化合物(１－Ｃ)のその後のアミノ化により、化合物(１)を得る。

スキーム１ｈ

【化１７３】



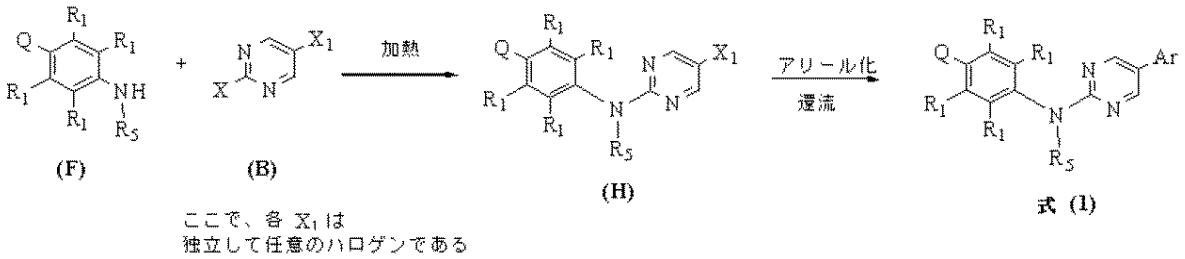
ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性とアリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。アミノ化は、単なる例として、ハロゲン官能性と適当なアミンの反応により達成できる。

【０３６７】

同様に、式(１)の化合物は、反応スキーム２ａに従って合成でき、ここで、置換アミン化合物(Ｆ)をジハロゲン化合物(Ｂ)と反応させて、ジアリール化合物(Ｈ)を得る。化合物(Ｈ)のアリール化により、化合物(１)を得る。

スキーム２ａ

【化１７４】

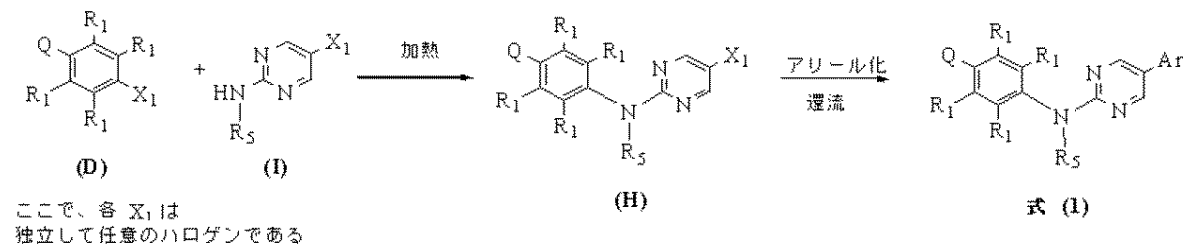


【０３６８】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム２ｂに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(Ｄ)を置換アミン化合物(Ｉ)と反応させて、ジアリール化合物(Ｈ)を得る。化合物(Ｈ)のアリール化により、式(１)の化合物を得る。

スキーム２ｂ

【化１７５】

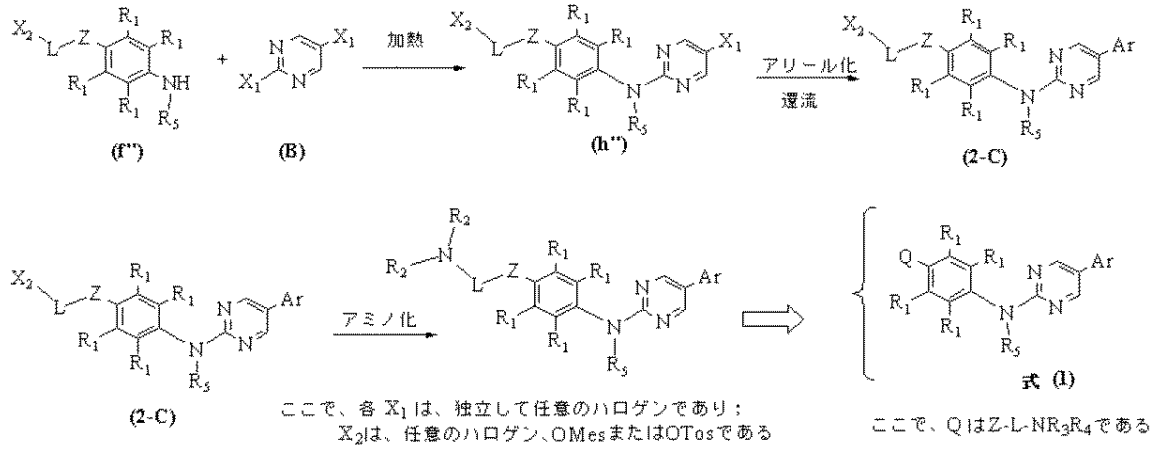


【０３６９】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム２ｃに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(Ｂ)をアミン化合物(ｆ”)と反応させて、ジアリール化合物(ｈ”)を得る。化合物(ｈ”)のアリール化により化合物(２－Ｃ)を得て、続くアミノ化により式(１)の化合物を得る。

スキーム２ｃ

【化１７６】



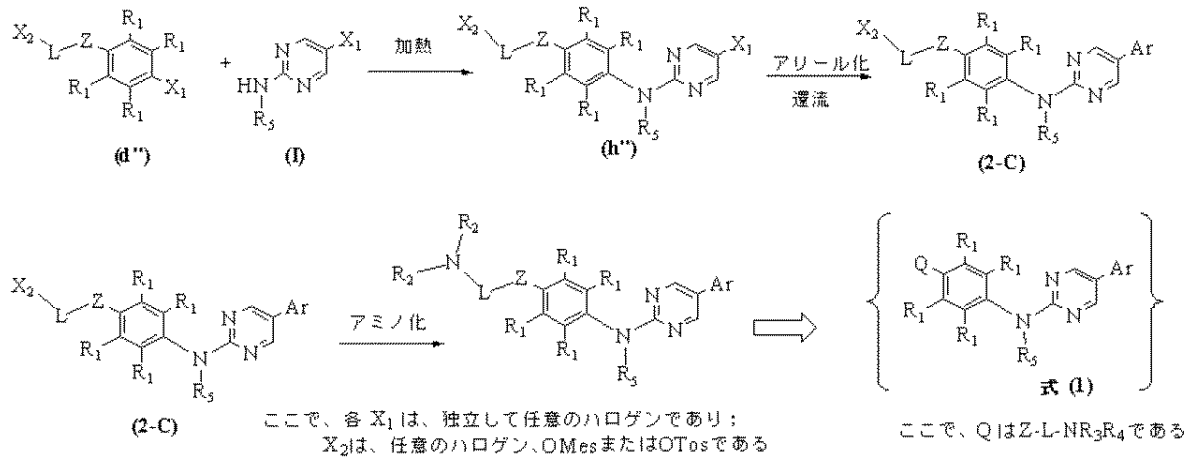
ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。

【０３７０】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム２ｄに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(ｄ”)をアミン化合物(Ｅ)と反応させて、ジアリール化合物(ｃ”)を得る。化合物(ｃ”)のアリール化により化合物(１－Ｄ)を得て、続くアミノ化により式(１)の化合物を得る。

スキーム２ｄ

【化１７７】



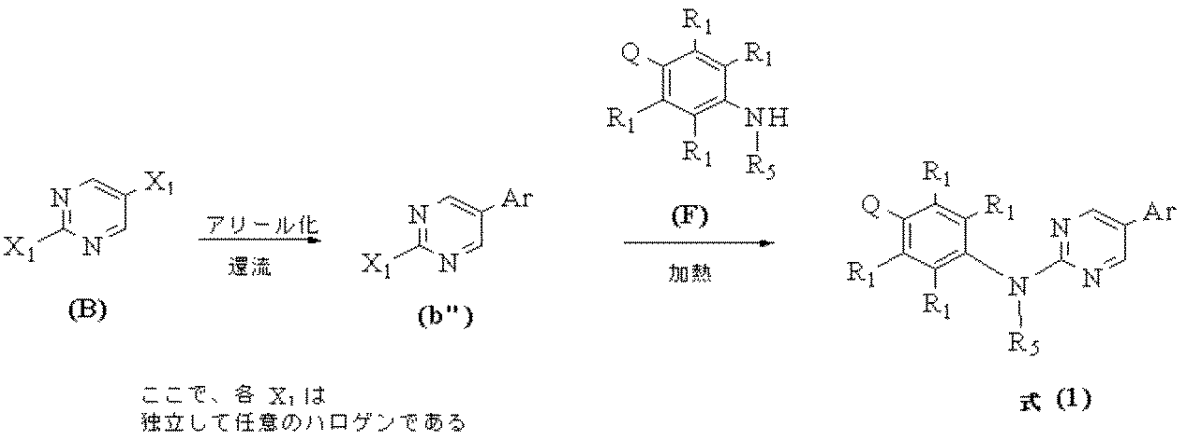
ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。

【０３７１】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム２ｅに従って合成でき、ここで、ジハロゲン化合物(Ｂ)をアリール化して、化合物(ｂ”)を得て、それを置換アミン化合物(Ｆ)と反応させて、式(１)の化合物を得る。

スキーム２ｅ

【化１７８】



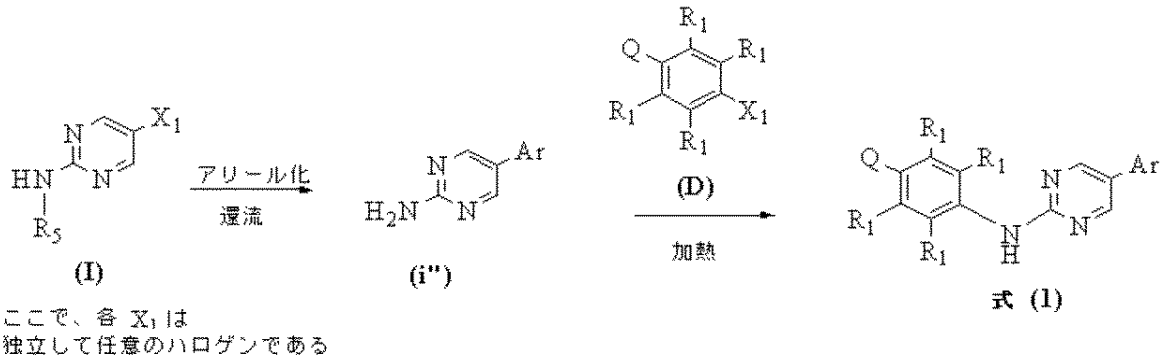
アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性とアリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。

【０３７２】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム２ｆに従って合成でき、ここで、化合物(Ｉ)をアリール化して、化合物(ｉ”)を得る。化合物(ｉ”)を次いでアミン化合物(Ｄ)と反応させて、式(１)の化合物を得る。

スキーム２ｆ

【化１７９】



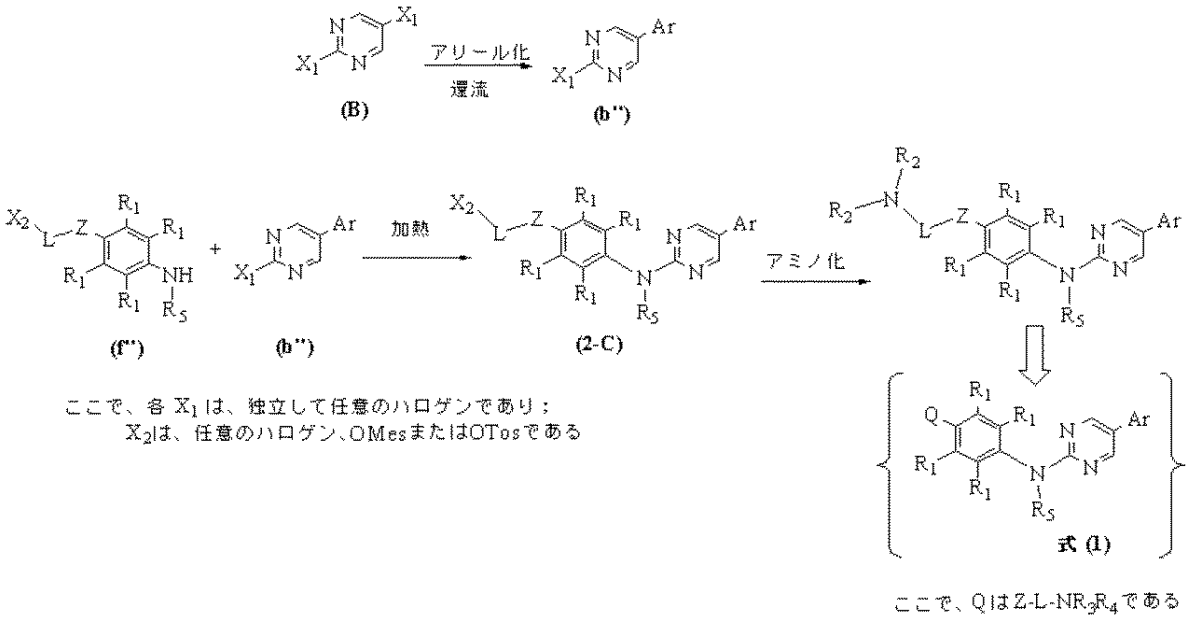
アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性とアリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。

【０３７３】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム２ｇに従って合成でき、ここで、ジハロゲン化合物(Ｂ)をアリール化して、化合物(ｂ”)を得て、次いで、それをアミン化合物(ｆ”)と反応させて、化合物(２－Ｃ)を得る。その後の化合物(２－Ｃ)のアミノ化により、式(１)の化合物を得る。

スキーム２ｇ

【化１８０】



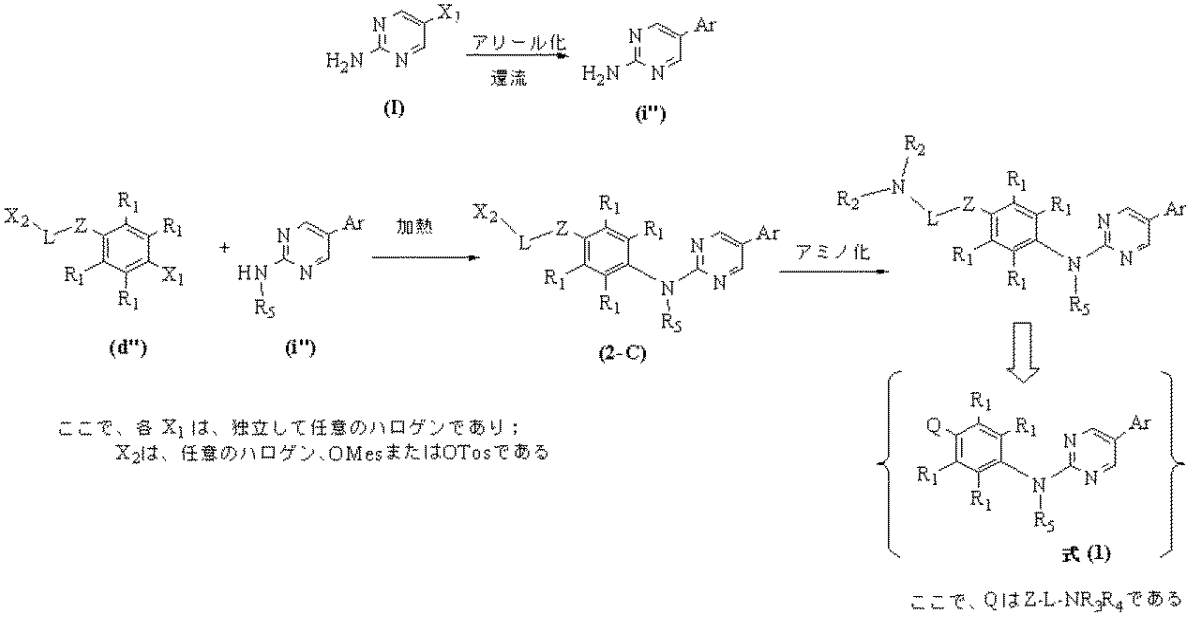
ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。アリール化は、単なる例として、ハロゲン官能性とアリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。アミノ化は、単なる例として、ハロゲン官能性と適当なアミンの反応により達成できる。

【０３７４】

あるいは、式(１)の化合物は、反応スキーム２ｈに従って合成でき、ここで、ハロゲン化合物(Ｉ)をアリール化して、化合物(ｉ”)を得て、次いで、それをアミン化合物(ｄ”)と反応させて、化合物(２－Ｃ)を得る。その後の化合物(２－Ｃ)のアミノ化により、式(１)の化合物を得る。

スキーム２ｈ

【化１８１】



ここで、ＺはＣＲ１Ｒ１、Ｏ、またはＳであり、そしてＬはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。アリール化は、単なる例として、ハロゲ

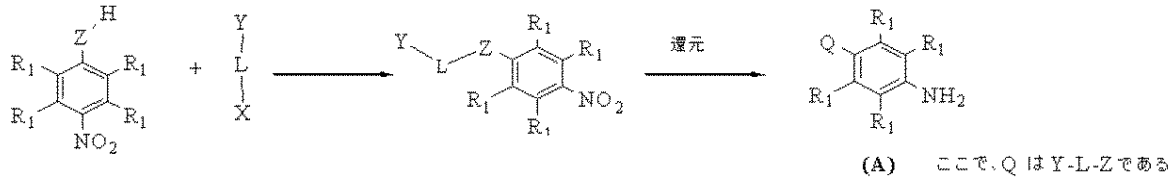
ン官能性とアリール誘導体化ボロン酸の、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム存在下での反応により達成できる。アミノ化は、単なる例として、ハロゲン官能性と適当なアミンの反応により達成できる。

【０３７５】

アミン化合物(Ａ)、化合物(ａ”)、化合物(Ｆ)および化合物(ｆ”)の合成は、アミン含有化合物を得るために使用される当業者に既知の反応スキームおよび方法に従い、達成できる。単なる例として、アミン化合物(Ａ)の合成を反応スキーム３ａに示し、ここで、パラ－置換ニトロベンゼンの形成は、ハロゲン含有化合物と反応性ニトロベンゼンの付加の結果である。このようなパラ－置換ニトロベンゼン化合物のその後の還元により、アミン化合物(Ａ)を得る。

スキーム３ａ

【化１８２】



(A)　ここで、Ｑは Ｙ-Ｌ-Ｚである

ここで、Ｚは ＯまたはＳであり；Ｘはハロゲンであり Ｙは３級アミンである

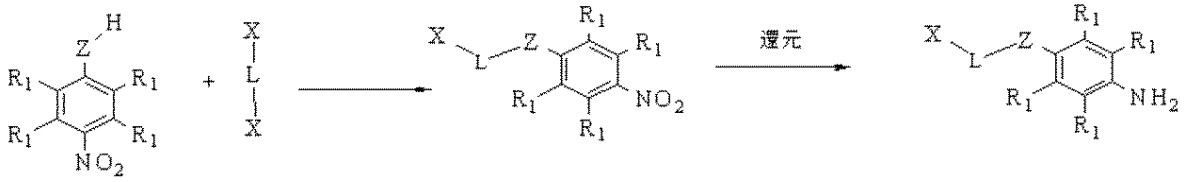
ここで、Ｌはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。還元は、単なる例として、水素と、触媒としてのパラジウム炭素の使用により達成できる。

【０３７６】

単なる例として、アミン化合物(ａ”)の合成を反応スキーム３ｂに示し、ここで、末端ハロゲン含有パラ－置換ニトロベンゼン化合物の形成は、ジ－ハロゲン含有化合物の反応性ニトロベンゼンへの付加の結果である。このようなパラ－置換ニトロベンゼン化合物のその後の還元により、化合物(ａ”)を得る。

スキーム３ｂ

【化１８３】



(a")

ここで、Ｚは ＯまたはＳであり；Ｘはハロゲンである

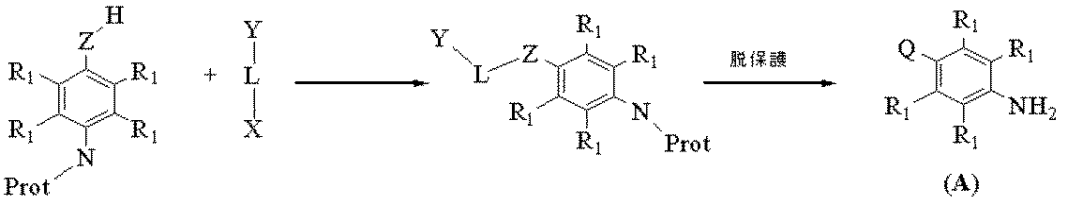
ここで、Ｌはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。

【０３７７】

単なる例として、アミン化合物(Ａ)の合成を反応スキーム３ｃに示し、ここで、パラ－置換保護アニリンの形成は、ハロゲン含有化合物と反応性保護アニリンの付加の結果である。このようなパラ－置換保護アニリン化合物のその後の脱保護により、アミン化合物(Ａ)を得る。

スキーム３ｃ

【化１８４】



ここで、ＺはＯまたはＳであり；Ｘはハロゲンであり；Ｙは３級アミンであり；
Prot is は任意のアミン保護基である

ここで、Ｑは Y-L-Zである

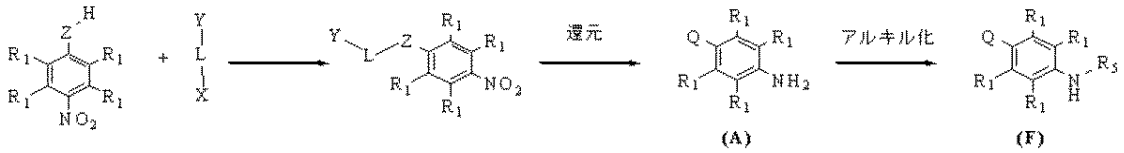
ここで、Ｌはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。

【０３７８】

単なる例として、アミン化合物(Ｆ)の合成を反応スキーム３ｄに示し、ここで、パラ－置換ニトロベンゼンの形成は、ハロゲン含有化合物と反応性ニトロベンゼンの付加の結果である。このようなパラ－置換ニトロベンゼン化合物の還元によりアミン化合物(Ａ)を得て、その後のアルキル化により、置換アミン化合物(Ｆ)を得る。

スキーム３ｄ

【化１８５】



ここで、ＺはＯまたはＳであり；Ｘはハロゲンであり；Ｙは３級アミンである

ここで、QはY-L-Zである

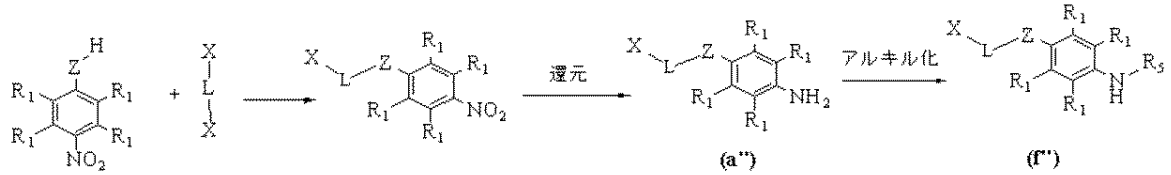
ここで、Ｌはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。

【０３７９】

単なる例として、アミン化合物(ｆ”)の合成を反応スキーム３ｅに示し、ここで、末端ハロゲン含有パラ－置換ニトロベンゼン化合物の形成は、ジ－ハロゲン含有化合物と反応性ニトロベンゼンの付加の結果である。このようなパラ－置換ニトロベンゼン化合物の還元により化合物(ａ”)を得て、その後のアルキル化により置換アミン化合物(ｆ”)を得る。

スキーム３ｅ

【化１８６】



ここで、ＺはＯまたはＳであり；Ｘはハロゲンであり；Ｙは３級アミンである

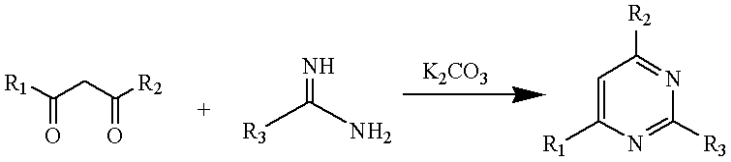
ここで、Ｌはアルキレン(置換または非置換)、アルケニレン(置換または非置換)、ヘテロアルキレン(置換または非置換)、またはヘテロアルケニレン(置換または非置換)である。

【０３８０】

ピリミジン化合物(Ｂ)、化合物(Ｅ)および化合物(Ｉ)を、当業者に既知の反応スキームおよび方法に従い合成でき、あるいはそれらを購入できる。単なる例として、種々のピリミジン化合物を、反応スキーム４ａに示す、Pinnerピリミジン合成を使用して、得ることができる。

スキーム４ａ

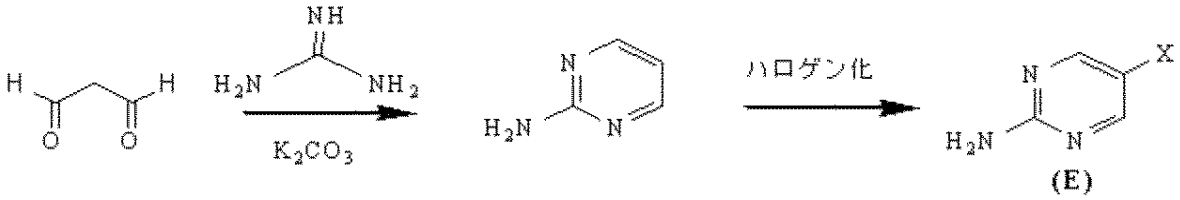
【化１８７】



ここで、Ｒ１およびＲ２は、互いに独立してＨ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；Ｒ３はＮＨ２、ＳＨ、アルキル、またはハロゲンであるか、またはＮ－Ｃ－Ｎ型試薬はウレアであり得る。この方法は、反応スキーム４ｂに示す、アミン化合物(Ｅ)の合成に使用でき、

スキーム４ｂ

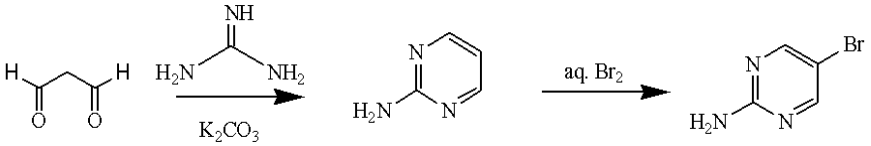
【化１８８】



そして、この方法は、反応スキーム４ｃに示す２－アミノ－５－ブロモピリミジンの合成に使用できる；

スキーム４ｃ

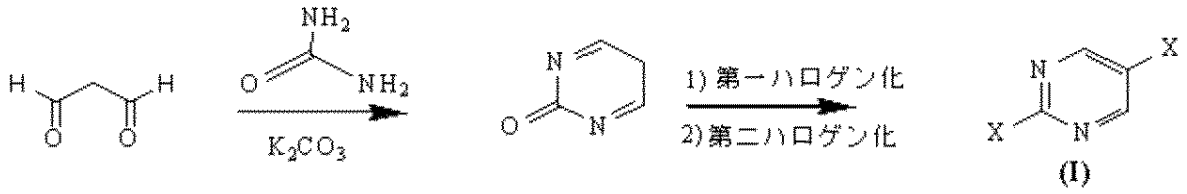
【化１８９】



同様に、アミン化合物(Ｉ)を、反応スキーム４ｄおよび反応スキーム４ｅに示す通り合成でき、

スキーム４ｄ

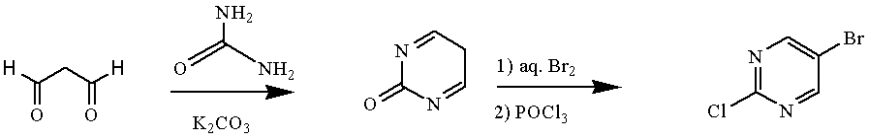
【化１９０】



そして、反応スキーム４ｃに示す通り、２－クロロ－５－ブロモピリミジンの合成に使用できる；

スキーム４ｅ

【化１９１】



【０３８１】

化合物のさらなる形態

簡便のために、この章および他の部分に記載の化合物の形態および他の特徴は、一つの式、例えば例として“式(Ａ)または式(Ｂ)”を使用する。しかしながら、ここに記載の化合物の形態および他の特徴は、式(Ａ)または式(Ｂ)の範囲内に入るここに記載の全ての式

に等しく適用する。例えば、ここに記載の化合物の形態および他の特徴を、式(１)から式(５４)の構造を有する化合物に、ならびにこれらの一般式の範囲内に入る全ての具体的化合物に適用する。

【０３８２】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンにより置換されているか；または有機塩基と配位しているときに形成される、薬学的に許容される塩として製造できる。加えて、記載の化合物の塩形態は、出発物質または中間体の塩を使用して製造できる。

【０３８３】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、化合物の遊離塩基形態と、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸など；および有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、Ｑ－トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、３－(４－ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－メチルビシクロ－[２．２．２]オクト－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４'－メチレンビス－(３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸)、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、３級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、およびムコン酸を含むが、これらに限定されない薬学的に許容される無機または有機酸を反応させることにより、薬学的に許容される酸付加塩(薬学的に許容される塩の一つのタイプである)として製造できる。

【０３８４】

あるいは、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物と、化合物の遊離酸形態を、有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどおよび無機塩基、例えば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含むが、これらに限定されない薬学的に許容される無機または有機塩基を反応させることにより、薬学的に許容される塩基付加塩(薬学的に許容される塩の一つのタイプである)として製造できる。

【０３８５】

薬学的に許容される塩への言及は、それらの溶媒付加形態または結晶形態、特に溶媒和物または多形を含むことは理解すべきである。溶媒和物は、化学量論または非化学量論量の溶媒を含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容される溶媒との結晶化の過程中に形成され得る。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、またはアルコラートは、溶媒がアルコールであるときに形成される。式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物の溶媒和物は、簡便には、ここに記載の方法中に製造または形成され得る。単なる例として、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物の水和物を、簡便には、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールを含むが、これらに限定されない有機溶媒を使用する水性／有機溶媒混合物からの歳結晶により製造できる。加えて、ここに記載の化合物は、溶媒和されていないならびに溶媒和された形で存在できる。一般に、ここに記載の化合物および方法の目的で、溶媒和された形態は、溶媒和されていない形態と同等であると見なされる。

【０３８６】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、多形としても既知の結晶形態を含む。多形は、同じ元素組成の化合物の、異なる結晶パッキング配置を含む。多形は、通常、異なる線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形、光学的および電気的特性、安定性、および溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、および貯蔵温度のような種々の因子が、一つの結晶形を命名する原因となり得る。

【０３８７】

酸化されていない形の式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物のＮ－オキシドから、還元剤、例えば、限定されないが、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、リチウムボロハイドライド、水素化ホウ素ナトリウム、リントリクロライド、トリブロマイドなどでの、適当な不活性有機溶媒、例えば、限定されないが、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなどの中での、０～８０℃での処理により製造できる。

【０３８８】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物はプロドラッグとして製造できる。プロドラッグは、一般に、対象への投与および続く吸収の後に、活性な、またはより活性な化学種に、何らかの工程、例えば代謝経路による変換により変換される、薬剤前駆体である。いくつかのプロドラッグは、それを低い活性にし、／または薬剤に溶解性または何らかの他の特性を付与する、化学基をプロドラッグ上に有する。該化学基がプロドラッグから開裂および／または修飾されたら、活性薬剤が産生される。プロドラッグは、ある状況下で、それらが親薬剤よりも投与が容易であるため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与により生体利用可能であるが、親は違う。本プロドラッグはまた、医薬組成物中で親薬剤を越える溶解性も有し得る。プロドラッグの例は、限定するものではないが、水溶解性が移動性にとって有害である細胞膜の通過を促進するためにエステル(“プロドラッグ”)として投与されるが、次いで、水－溶解性が有益である細胞内で、それは活性物であるカルボン酸に代謝的に加水分解される、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物である。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが活性部分を暴露するために代謝される場所である、酸基に結合した短ペプチド(ポリアミノ酸)であるはずである。

【０３８９】

プロドラッグは、部位特異的組織への薬剤の輸送を増強する修飾剤として使用するために、可逆性薬剤誘導体として設計される。今日までのプロドラッグの設計は、水が主要な溶媒である領域へターゲティングするために、治療化合物の有効水溶解性を増加させている。例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218(1995);McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413(1994);Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286(1992);J. LarsenおよびH. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87(1987);J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103(1988);Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210(1975);T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series;and Edward B. Roche, Bioreversible in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987(全てその全体を引用により本明細書に包含させる)参照。

【０３９０】

加えて、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に既知の方法で製造できる(例えば、さらなる詳細についてはSaulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985参照)。単なる例として、適当なプロドラッグは、非誘導体化式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物と、適当なカルバミル化剤、例えば、限定はしないが、１,１－アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、パラ－ニトロフェニルカーボネートなどを反応させることにより製造できる。ここに記載の化合物のプロドラッグ形態(ここで、本プロドラッグは、インビボで代謝されて、ここで明示の通りの誘導体を形成する)は、特許請求の範囲内である。実際、ここに記載の化合物のいくつかは、他の誘導体または活性化合物のプロドラッグであり得る。

【０３９１】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物の芳香環部分上の位置は、種々の代謝反応に感受性であり、故に芳香環構造上の適当な置換基、例えば、単なる例として、ハロゲンの導入は、この代謝経路を減少、最小化または除去できる。

【０３９２】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、光学的に純粋なエナンチオマーまたはラセミ混合物であり得る。式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反

応させて、ジアステレオ異性体化合物の対を形成させ、該ジアステレオマーを分割し、そして光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、それらの個々の立体異性体として製造できる。

【０３９３】

ここに記載の化合物は、同位体(例えば放射性同位体)で、またはクロモフォアまたは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識を含むが、これらに限定されない他の手段で標識されていてよい。式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、１個以上のキラル中心を有し得て、各中心はＲまたはＳ配置で存在し得る。ここに記載の化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー形態、ならびにそれらの適当な混合物を含む。式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて、ジアステレオ異性体化合物の対を形成させ、該ジアステレオマーを分割し、そして光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、それらの個々の立体異性体として製造できる。エナンチオマーの分割は、ここに記載の化合物の電子対を共有するジアステレオマー誘導体を使用して行うことができるが、解離可能な複合体が好ましい(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)。ジアステレオマーは、異なる物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解性、反応性など)などを有し、これらの差異を利用して容易に分割できる。ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解性の差異に基づく分離／分割技術により分離できる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーを、分割剤と共に、ラセミ化をもたらさない何らかの実際的な手段により回収する。ラセミ混合物からの立体異性体の分割に適用できる技術のより詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resokutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981(その全体を引用により本明細書に包含させる)に見ることができる。

【０３９４】

加えて、ここに記載の化合物および方法は、幾何異性体として存在できる。ここに記載の化合物および方法は、全てのｃｉｓ、ｔｒａｎｓ、ｓｙｎ、ａｎｔｉ、ｅｎｔｇｅｇｅｎ(Ｅ)、およびｚｕｓａｍｍｅｎ(Ｚ)異性体、ならびにそれらの適当な混合物を含む。ある状況においては、化合物は互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体がここに記載の式の中に含まれ、それは、ここに記載の化合物および方法により提供される。ここに記載の化合物および方法のさらなる態様において、一つの製造工程、組み合わせ、または相互交換によりもたらされる、エナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体の混合物も、ここに記載の適用に有用であり得る。

【０３９５】

医薬組成物／製剤／投与

簡便のために、この章および他の部分に記載の化合物の形態および他の特徴は、一つの式、例えば例として“式(Ａ)または式(Ｂ)”を使用する。しかしながら、ここに記載の化合物の形態および他の特徴は、式(Ａ)または式(Ｂ)の範囲内に入るここに記載の全ての式に等しく適用する。例えば、ここに記載の化合物の形態および他の特徴を、式(１)から式(５４)の構造を有する化合物に、ならびにこれらの一般式の範囲内に入る全ての具体的化合物に適用する。

【０３９６】

ここで使用する医薬組成物は、少なくとも１個の式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物と他の化学成分、例えば担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または賦形剤の混合物である。本医薬組成物は、化合物の生物への投与を促進する。式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を含む医薬組成物は：静脈内、経口、直腸、エアロゾル、非経腸、眼、肺、経皮、膣、耳、経鼻、および局所投与を含むが、これらに限定されない、当分野で既知の慣用の形態および経路により、医薬組成物として治療的有効量を投与できる。

【０３９７】

本化合物を、全身的方法よりも局所に、例えば、本化合物の、しばしばデポまたは持続放出型製剤での、臓器への直接の注入を介して投与できる。さらに、(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を含む医薬組成物を、標的化薬剤送達系で、例えば、臓器特異的抗体で被覆された

リポソーム中で投与できる。本リポソーは、臓器に標的化され、選択的に取りこまれる。加えて、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を含む医薬組成物は、即時放出型製剤の形、持続放出型製剤の形、または中間放出型製剤の形で提供し得る。

【０３９８】

経口投与のために、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、活性化合物と、当分野で既知の薬学的に許容される担体または賦形剤の組み合わせにより容易に製剤できる。このような担体は、ここに記載の化合物を、処置すべき患者による経口摂取のための、錠剤、粉末、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、懸濁液などへの製剤を可能にする。

【０３９９】

経口使用のための医薬製剤は、１種以上の固体賦形剤と、１種以上のここに記載の化合物を混合し、所望により得られた混合物を粉砕し、そして、該混合物の顆粒を、所望により適当な助剤の添加後に加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより、製造する。適当な賦形剤は、特に、増量剤、例えばラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖：例えば、メイズデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース；またはその他、例えば：ポリビニルピロリドン(ＰＶＰまたはポビドン)またはリン酸カルシウムである。所望により、崩壊剤、例えば架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムのようなその塩を添加できる。

【０４００】

糖衣錠コアは、適当なコーティングを施す。この目的のために、濃縮糖溶液を使用でき、これは、所望によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る。染料または色素を、同定のために、または、活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに添加し得る。

【０４０１】

経口で使用できる医薬製剤は、ゼラチン製の押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールから成る軟、密封カプセルを含む。押し込み型カプセルは、活性成分を、増量剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン、および／または滑剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムおよび、所望により、安定化剤との混合物で含む。軟カプセルにおいて、活性化合物は適当な液体、例えば脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁し得る。加えて、安定化剤を添加できる。経口投与のための全ての製剤は、このような投与に適当な用量であるべきである。

【０４０２】

バッカルまたは舌下投与のために、本組成物は慣用の方法で製剤された錠剤、ロゼンジ、またはゲルの形を取り得る。非経腸注射は、ボーラス注射または連続輸液を含み得る。式(Ａ)または式(Ｂ)の医薬組成物は、油性または水性媒体中の滅菌懸濁液、溶液またはエマルジョンとしての非経腸注射であり、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤のような製剤用薬剤(formulatory agents)を含み得る。非経腸投与用医薬製剤は、水溶性形態の活性化合物の水性溶液を含む。加えて、活性化合物の懸濁液を、適当な油性注射懸濁液として製剤できる。適当な親油性溶媒または媒体は、脂肪油、例えばゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルまたはトリグリセリド、またはリポソームを含む。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘性を増加させる物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、またはデキストランを含み得る。所望により懸濁液はまた、非常に濃縮された溶液の製造を可能にするため、適当な安定化剤または化合物の溶解性を増加させる薬剤も含み得る。あるいは、活性成分は、使用前に適当な媒体、例えば、滅

菌無発熱源水で構成するための粉末形であり得る。

【０４０３】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は局所的に投与でき、種々の局所投与可能な組成物、例えば溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香油、クリームまたは軟膏に製剤できる。このような医薬化合物は、可溶化剤、安定化剤、張性増強剤、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

【０４０４】

式(Ａ)または式(Ｂ)の構造を有する化合物の経皮投与に適当な製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを用い、ポリマーまたは接着剤に溶解および／または分散された、親油性エマルジョンまたは緩衝化、水性溶液であり得る。このようなパッチは、薬剤の連続的、パルス状、または必要時送達のために作成できる。なおさらに、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物の経皮送達は、イオン泳動的(iontophoretic)パッチなどの手段により達成できる。加えて、経皮パッチは、化合物式(Ａ)または式(Ｂ)の制御された送達を提供できる。吸収速度は、速度制御膜の使用により、または化合物をポリマーマトリクスまたはゲルに包含させることにより、遅くできる。逆に、吸収の増加のために吸収促進剤を使用できる。吸収促進剤または担体は、皮膚を通る通過を助けるための薬学的に許容される溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、裏打ち材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により化合物を宿主の皮膚に長期間にわたり制御され、かつ予定された速度で送達させるための速度制御バリア、および皮膚にデバイスを固定するための手段を含む、バンデージの形である。

【０４０５】

吸入による投与のために、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物はエアロゾル、霧または粉末の形であり得る。式(Ａ)または式(Ｂ)の医薬組成物は、簡便には、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスを使用して、加圧パックまたはネブライザーから現れるエアロゾルスプレーの形で送達される。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、定量を送達するためのバルブを備えることにより決定できる。吸入器または吹き入れ器(insufflator)で使用するための、例えば、単なる例として、ゼラチン製のカプセルおよびカートリッジを、化合物およびラクトースまたはデンプンのような適当な粉末基剤の粉末混合物を含んで製剤できる。

【０４０６】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物はまた、カカオ脂または他のグリセリド、ならびにポリビニルピロリドン、ＰＥＧなどの合成ポリマーのような通常の坐薬基剤を含む、浣腸剤、直腸ゲル、直腸泡状物、直腸エアロゾル、坐薬、ゼリー状坐薬、または停留浣腸剤のような直腸組成物に製剤できる。本組成物の坐薬形態において、所望によりカカオ脂と組み合わせた、脂肪酸グリセリドの混合物を含むが、これらに限定されない低融点蝋が最初に融解する。

【０４０７】

ここに記載の処置方法または使用の実施に際して、治療的有効量のここに記載の式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を、医薬組成物で、処置すべき疾患または状態を有する哺乳動物に投与する。好ましくは、哺乳動物はヒトである。治療的有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、使用する化合物の効力および他の因子に依存して広く変化し得る。本化合物は単独で、または混合物の成分として１種以上の治療剤と組み合わせて使用できる。

【０４０８】

医薬組成物は、薬学的に使用できる、活性化合物の製剤への加工を容易にする賦形剤および助剤を含む、１種以上の生理学的に許容される担体を使用して、慣用法で製剤できる。適当な製剤は、選択した投与経路に依存する。既知の技術、担体、および賦形剤の全て、適当に、そして当分野で理解される通りに使用できる。式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を含む医薬組成物は慣用法で、例えば、単なる例として、慣用の混合、溶解、造粒、糖衣製

造、粉砕、乳化、カプセル封入、封入または圧縮行程により製造できる。

【０４０９】

本医薬組成物は、少なくとも１個の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤および、活性成分としてここに記載の式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を、遊離酸または遊離塩基形態で、または薬学的に許容される塩形態で含む。加えて、ここに記載の方法および医薬組成物は、Ｎ－オキシド、結晶形態(多形としても既知)、ならびに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性な代謝物の使用を含む。ある状況において、化合物は互変異性体として存在できる。全ての互変異性体はここに記載の化合物の範囲内に含まれる。加えて、ここに記載の化合物は、溶媒和されていないならびに水、エタノールなどのような薬学的に許容される溶媒で溶媒和された形で存在できる。ここに記載の化合物の溶媒和された形は、ここに開示されていると見なす。加えて、本医薬組成物は、他の医薬または薬剤、担体、アジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩、および／または緩衝剤を含み得る。加えて、本医薬組成物はまた他の治療的に価値ある物質を含み得る。

【０４１０】

ここに記載の化合物を含む組成物の製造は、本化合物と、１種以上の不活性な、薬学的に許容される賦形剤または担体を、固体、半固体または液体に製剤することを含む。固体組成物は、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤、および坐薬を含むが、これらに限定されない。液体組成物は、化合物が溶解している溶液、化合物を含むエマルジョン、またはここに記載の化合物を含むリポソーム、ミセルもしくはナノ粒子を含む溶液を含む。半固体組成物は、ゲル、懸濁液およびクリームを含むが、これらに限定されない。本組成物は、液体溶液または懸濁液、使用前に液体中で溶液または懸濁液とするのに適当な固体形態、またはエマルジョンであり得る。これらの組成物はまた小量の非毒性、補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝化剤などを含み得る。

【０４１１】

ここに記載の医薬組成物の概要は、例えば、Remington:The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.:Mack Publishing Company, 1995);Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975;Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980;およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)(その全体を引用により本明細書に包含させる)に見ることができる。

【０４１２】

投与方法および処置方法

簡便のために、この章および他の部分に記載の化合物の形態および他の特徴は、一つの式、例えば例として“式(Ａ)または式(Ｂ)”を使用する。しかしながら、ここに記載の化合物の形態および他の特徴は、式(Ａ)または式(Ｂ)の範囲内に入るここに記載の全ての式に等しく適用する。例えば、ここに記載の化合物の形態および他の特徴を、式(１)から式(５４)の構造を有する化合物に、ならびにこれらの一般式の範囲内に入る全ての具体的化合物に適用する。

【０４１３】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、ｃ－ｋｉｔ受容体活性が疾患の病状および／または症状に関与する疾患または状態の処置用薬剤の製造のために使用できる。加えて、ここに記載の疾患または状態のいずれかの、そのような処置を必要とする対象における処置方法は、治療的有効量で少なくとも１個の式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物を含む医薬組成物を該対象に投与することを含む。

【０４１４】

ここに記載の化合物(複数もある)を含む組成物は、予防的および／または治療的処置の

ために投与できる。治療的適用において、本組成物を、既に疾患または状態に罹患している患者に、該疾患または状態の治癒に、または症状の少なくとも部分的阻止に十分な量で投与する。この使用のための有効量は、該疾患または状態の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬剤に対する応答、および処置している医師の判断に依存する。このような治療的有効量を日常的な実験(用量漸増臨床試験を含むが、これに限定されない)により決定することは、当業者の技術の範囲内であると見なされる。

【０４１５】

ここに記載の化合物(複数もある)を含む組成物は、処置を必要とする患者における：肥満細胞症、イヌ肥満細胞腫、ヒト消化器間質腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌腫、胃癌腫、消化器間質腫瘍、精巣癌、神経膠芽腫、および星状細胞腫を含むが、これらに限定されない新生物疾患；喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、アナフィラキシー症候群、蕁麻疹、血管浮腫、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、結節性紅斑、多形性紅斑(erythema multifonne)、皮膚壊死性静脈炎および虫刺され皮膚炎症および吸血性寄生虫侵襲を含むが、これらに限定されないアレルギー性疾患；リウマチ性関節炎、結膜炎、リウマチ性脊椎炎、骨関節症、痛風性関節炎および他の関節炎状態を含むが、これらに限定されない炎症性疾患；多発性硬化症、乾癬、腸炎症性疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、リウマチ性関節炎および多発性関節炎、局所および全身強皮症、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚狼瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、結節性汎動脈炎、自己免疫性腸疾患、および増殖性糸球体腎炎を含むが、これらに限定されない自己免疫性疾患；臓器移植片拒絶反応、例えば、限定されないが、腎臓移植、膵臓移植、肝臓移植、心臓移植、肺移植、または骨髄移植を含むが、これらに限定されない移植片対宿主病；Ｉ型糖尿病、II型糖尿病、または肥満を含むが、これらに限定されないメタボリック症候群；鬱病、気分変調性障害、気分循環性障害、双極性鬱病、重症または“メランコリー型”鬱病、非定型鬱病、難治性鬱病、季節性鬱病、摂食障害、過食症、月経前緊張症および閉経後症候群、精神緩徐化および集中力の低下、悲観的心配、激越、自己非難および性欲減退、過換気および心不整脈を伴う不安を含む不安障害、恐怖症障害、強迫神経症障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、および全般性不安障害、精神病を含むパニック発作のような精神医学的障害、妄想障害、転換性障害、恐怖症、躁病、譫妄、解離性健忘、解離性遁走および解離性自殺行動を含む解離性事象、自己無視、暴力的または攻撃的行動、トラウマ、境界性人格、および妄想性統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統合失調症、および未分化統合失調症を含む統合失調症のような急性精神病を含むが、これらに限定されないＣＮＳ関連障害；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、運動神経疾患(ＭＮＤ)、および筋萎縮性側索硬化症(ＡＬＳ)を含むが、これらに限定されない神経変性疾患；急性疼痛、術後疼痛、慢性疼痛、侵害受容性疼痛、癌疼痛、神経障害性疼痛、および心因性疼痛症候群を含むが、これらに限定されない疼痛；薬物耽溺、薬物乱用、薬物嗜癖、薬物依存、退薬症候群および過量服用を含むが、これらに限定されない物質使用障害、プリオン病、癌、心臓疾患、線維性疾患、特発性肺動脈高血圧(ＩＰＡＨ)、および原発性肺高血圧(ＰＰＨ)；から選択される疾患状態または状態の処置に使用でき、該方法は、該患者に有効量のここに記載の化合物、またはそれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、または塩を投与することを含む。

【０４１６】

患者の状態が改善されない場合、医師の判断により、本化合物を、患者の疾患または状態の症状を軽減するために、または他の方法で管理または限定するために、慢性的に、すなわち、患者の生きている間、投与してよい。患者の状態が改善した場合、医師の判断により、本化合物を連続的に、または一定の間隔で一時的に中断して(すなわち、“休薬日”)投与してよい。

【０４１７】

患者の状態が改善されたら、必要に応じて維持量を投与する。その後、投与量または投

与頻度、もしくは両方を、症状の関数として、改善された疾患または状態が維持される徐津愛まで減少できる。患者は、しかしながら、何らかの症状の再発により、長期ベースの間欠的処置を必要とし得る。

【０４１８】

ある場合、ここに記載の化合物の少なくとも１個(またはそれらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるＮ－オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、および薬学的に許容される溶媒和物の治療的有効量を、他の治療剤と組み合わせて投与することが適当であり得る。単なる例として、ここに記載の化合物の一つを摂取することにより患者が経験する副作用の一つが炎症であるならば、この最初の治療剤と組み合わせて抗炎症剤を投与するのが適当である。または、単なる例として、ここに記載の化合物の一つの治療有効性がアジュバントの投与により増強され得る(すなわち、アジュバントそれ自体、ほとんど治療効果を有しないかもしれないが、他の治療剤と組み合わせて、患者に対する全体的治療利点を増強する)。または、単なる例として、患者により経験される利益が、ここに記載の化合物と、治療的利益も有する他の治療剤(これもまた治療レジメンに含まれる)の投与により増強され得る。いずれの場合も、処置する疾患または状態に係わらず、患者が経験する全体的利益は、単に２種の治療剤の相加効果であってよく、または患者が相乗的利益を経験してもよい。例えば、相乗効果は、新生物疾患、アレルギー疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、移植片対宿主病、メタボリック症候群、ＣＮＳ関連障害、神経変性疾患、疼痛、物質乱用障害、プリオン病、癌、心臓疾患、線維性疾患、特発性肺動脈高血圧(ＩＰＡＨ)、または原発性肺高血圧(ＰＰＨ)の処置に使用される式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物および他の物質で起こり得る。このような気管支拡張剤の例は、β_2－アゴニスト、メチルキサンチンおよび抗コリン作用剤；コルチコステロイドおよびクロモリンを含むが、これらに限定されない抗炎症剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、およびオマリズマブ(ゾーレアとしても既知)を含むが、これらに限定されないＩｇＥブロッカーを含むが、これらに限定されない。ここに記載の化合物を他の治療と併用して投与するとき、併用投与される化合物の量は、もちろん用いる併用剤のタイプ、用いる具体的薬剤、処置する疾患または状態などに依存して変化する。加えて、１種以上の生物学的活性剤と併用投与するとき、ここに記載の化合物は、該生物学的活性剤(複数もある)と同時に、または連続的に投与してよい。連続的に投与するとき、担当医は生物学的活性剤(複数もある)と組み合わせたタンパク質の投与の適当な順番を決定できる。

【０４１９】

いずれの場合も、複数の治療剤(その１個がここに記載の化合物である)を任意の順番で、または同時にさえ投与してよい。同時ならば、複数の治療剤は、一つの、単一化形態で、または複数形態で提供してよい(単なる例として、１個のピルまたは２個の別々のピルとして)。治療剤の一方を複数投与量で与えてよく、または両方を複数投与量で与えてよい。同時でないとき、複数投与の間のタイミングは、０週間から最大４週間まで変わり得る。加えて、本組み合わせ方法、組成物および製剤は２剤のみに限定されない；我々は、複数治療剤組み合わせの使用を構想する。

【０４２０】

加えて、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物はまた、患者に相加的もしくは相乗的利益を提供し得る方法で組み合わせて使用してもよい。単なる例として、患者は、式(Ａ)または式(Ｂ)の医薬組成物および／または他の治療剤との組み合わせを、個体がある種の疾患または状態との関連が知られている変異遺伝子の保持者であるか否かを決定する遺伝子試験と組み合わせる、ここに記載の方法において治療的および／または予防的利益が見られることを期待する。

【０４２１】

式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物および組み合わせ治療は、疾患または状態の発症前、発症中または発症後に投与してよく、そして、化合物含有組成物の投与のタイミングは変わり得る。故に、例えば、本化合物を予防剤として使用してよく、疾患または状態の発症を予防するために該状態または疾患の傾向のある患者に投与してよい。本化合物および組成物

を、症状の発生中または発生からできるだけ直ぐに投与してよい。本化合物の投与は、症状発生から４８時間以内に、好ましくは症状発生から４８時間以内に、より好ましくは症状発生から６時間以内に、そして最も好ましくは症状発生から３時間以内に開始してよい。最初の投与は実際的な任意の経路、例えば、静脈内注射、ボーラス注射、５分から約５時間にわたる点滴、ピル、カプセル、経皮パッチ、バッカル送達など、またはそれらの組み合わせを介し得る。化合物は、好ましくは疾患または状態の発症が検出されたらまたは疑われたら直ぐに、そして該疾患の処置に必要な期間、例えば、例えば、約１ヶ月から約３ヶ月投与する。処置の長さは各対象で異なり得て、該長さは既知の基準を使用して決定し得る。例えば、本化合物または本化合物含有製剤を、少なくとも２週間、好ましくは約１ヶ月から約５年、およびより好ましくは約１ヶ月から約３年投与し得る。

【０４２２】

ここに記載の医薬組成物は、正確な量の単一投与に適当な単位投与形態であり得る。単位投与形態において、本製剤は、１種以上の化合物の適当量を含む単位量に分ける。本単位用量は、本製剤の個別の用量を含むパッケージの形であり得る。非限定的例は、包装された錠剤またはカプセル、およびバイアルもしくはアンプル中の粉末である。水性懸濁液組成物を、一用量再密封不可能容器に包装し得る。あるいは、複数用量再密封可能容器を使用でき、この場合該組成物中に防腐剤が含まれるのが典型的である。単なる例として、非経腸注射用製剤は単位投与形態に存在でき、それはアンプルを含むが、これに限定されない単位投与形態で、または防腐剤を添加された複数用量容器で提供され得る。

【０４２３】

ここに記載の式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物のために適当な１日用量は、約０.０３から２.５mg／体重kgである。ヒトを含むが、これに限定されない、大型哺乳動物において指示される１日量は、約０.５mgから約１００mgの範囲であり、簡便には、１日４回までを含むが、これに限定されない分割量で、または遅延形態で投与する。経口投与用に適当な単位投与形態は、約１から５０mg活性成分を含む。前記の範囲は示唆的であるのみであり、個々の処置レジメンに関連する可変値の数が大きいため、これらの推奨値からのかなりの逸脱は珍しいものではない。このような投与量は、使用する化合物の活性、処置すべき疾患または状態、投与の形態、個々の対象の要求、処置する疾患または状態の重症度、および実施者の判断を含むが、これらに限定されない多くの可変値に依存して変わり得る。

【０４２４】

このような治療レジメンの毒性および治療効果は、ＬＤ$_{50}$(集団の５０％に致死的な用量)およびＥＤ$_{50}$(集団の５０％に治療的有効な量)のためを含むが、これらに限定されない細胞培養または実験動物における標準医薬方法により決定できる。毒性および治療有効の間の用量比が治療係数であり、ＬＤ$_{50}$とＥＤ$_{50}$の比率として示され得る。高い治療係数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物試験で得られたデータを、ヒトにおける使用のための用量範囲の計算に使用できる。このような化合物の投与量は、好ましくは最小の毒性でＥＤ$_{50}$を含む循環濃度の範囲内に入る。本投与量は、用いる投与形態および利用する投与経路に依存してこの範囲内で変わり得る。

【０４２５】

キット／製品

ここに記載の治療的適用における使用のために、キットおよび製品もここに記載する。このようなキットは、バイアル、管などのような１個以上の容器に仕切られた担体、パッケージ、または容器を含み、これらの容器(複数もある)の各々は、ここに記載の豊富において使用される別々の要素の１つを含む。適当な容器は、例えば、ビン、バイアル、シリンジ、および試験管を含む。本容器は、ガラスまたはプラスチックのような種々の材料から形成され得る。

【０４２６】

例えば、本容器(複数もある)は、ここに記載の１種以上の化合物を、所望により組成物でまたはここに記載の他の薬剤との組み合わせで含み得る。本容器(複数もある)は、所望により滅菌入口(access port)を含む(例えば、本容器は、皮下注射針で穿刺可能なストッ

パーを有する静脈内溶液袋またはバイアルであり得る)。このようなキットは、所望により、化合物を、同定文書もしくはラベル、またはここに記載の方法におけるその使用に関する指示書と共に含む。

【０４２７】

キットは、典型的に１個以上のさらなる容器を含み得て、その各々がここに記載の化合物の使用について、商業的観点または使用者の観点から望ましい１個以上の種々の物質(例えば、所望により濃縮された形の試薬、および／またはデバイス)を有する。このような物質の非限定的例は、緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ；中身を列記する担体、パッケージ、容器、バイアルおよび／またはチューブラベルおよび／または指示使用書、および使用の指示を書いた添付文書を含むが、これらに限定されない。一連の指示書も典型的に包含される。

【０４２８】

ラベルは容器上にあるかまたは関連している。ラベルは、ラベルを構成する文字、数字または他の符号が、容器自体に付着、鋳造またはエッチングされているとき、容器上にある；ラベルは、それが容器内にまた入れられている容器または担体内に、例えば添付文書として存在するとき、容器と関連している。ラベルは、中身を特異的治療適用に使用するべきであることの指示に使用できる。本ラベルはまた、ここに記載の方法におけるような、中身の使用のための指示も示し得る。

【０４２９】

説明的例

以下の実施例は、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物の製造ならびに効果および安全性の試験のための説明的方法を提供する。これら実施例は説明目的のためのみに提供し、ここに添付の特許請求の範囲を限定するものではない。ここに記載の全ての方法を、本明細書に鑑みて、過度の実験無しに、行い、達成できる。当業者には、特許請求の範囲の概念、精神および範囲から逸脱することなく、ここに記載の方法および方法の工程または工程の配置に種々の変更を成し得ることが明らかである。当業者に明らかな全てのこのような類似の置き換えおよび改変は、添付の特許請求の範囲の精神、範囲および概念の範囲内であると考える。

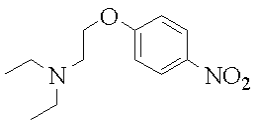
【実施例】

【０４３０】

実施例１：置換ニトロ－ベンゼン化合物の合成

実施例１ａ：ジエチル－[２－(４－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミン

【化１９２】

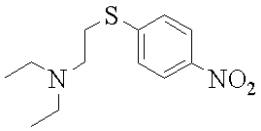


ジエチル－[２－(４－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミンを、以下の方法により合成できる。４－ニトロ－フェノール(３６．０mmol)のトルエン(４０mL)溶液に、炭酸セシウム(５３．８mmol)、続いて(２－クロロ－エチル)－ジエチル－アミンヒドロクロライド(２８．７mmol)を添加し、反応混合物を１００℃で２時間加熱する。反応混合物を冷却し、固体を真空下で濾過し、熱トルエンで洗浄する。濾液を濃縮して、３．３５ｇのジエチル－[２－(４－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミン(３９％)を得て、それを次工程にさらに精製することなく使用する。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-8.08(m, 2H), 6.86-6.84(m, 2H), 4.05(t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.81(t, J = 4.0 Hz), 2.55(q, J = 8.0 Hz, 4H), 0.98(t, J = 8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 230.3。

【０４３１】

実施例１ｂ：ジエチル－[２－(４－ニトロ－フェニルスルファニル)－エチル]－アミン

【化１９３】

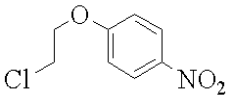


ジエチル－[２－(４－ニトロ－フェニルスルファニル)－エチル]－アミンを、以下の方法により合成できる。４－ニトロ－チオフェノール(３６．０mmol)のトルエン(４０mL)溶液に、炭酸セシウム(５３．８mmol)、続いて(２－クロロ－エチル)－ジエチル－アミンヒドロクロライド(２８．７mmol)を添加する。反応混合物を１００℃で２時間加熱する。反応混合物を冷却し、固体を真空下で濾過し、熱トルエンで洗浄する。濾液を濃縮して、ジエチル－[２－(４－ニトロ－フェニルスルファニル)－エチル]－アミンを得て、それを次工程にさらに精製することなく使用する。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.23-8.11(m, 2H), 7.35-7.33(m, 2H), 3.13(t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.77(t, J =8.0 Hz, 2H), 2.60(q, J = 8.0 Hz, 4H), 1.05(t, J = 8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 255.2。

【０４３２】

実施例１ｃ：１－(２－クロロ－エトキシ)－４－ニトロ－ベンゼン

【化１９４】

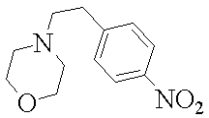


１－(２－クロロ－エトキシ)－４－ニトロ－ベンゼンを、以下の方法により合成できる。４－ニトロ－フェノール(２８．７mmol)の無水エタノール(１５mL)に炭酸セシウム(２８．７mmol)、続いて１－ブロモ－２－クロロ－エタン(８６．２mmol)を添加する。反応混合物を８０℃で８時間加熱する。反応混合物を冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、オレンジ色残渣を得て、ＥｔＯＨでのトリチュレーションにより、１－(２－クロロ－エトキシ)－４－ニトロ－ベンゼン(６６％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 202.2。

【０４３３】

実施例１ｄ：４－[２－(４－ニトロ－フェニル)－エチル]－モルホリン

【化１９５】

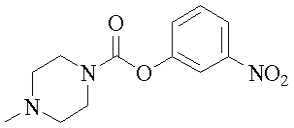


４－[２－(４－ニトロ－フェニル)－エチル]－モルホリンを、以下の方法により合成できる。１－(２－ブロモ－エチル)－４－ニトロ－ベンゼン(８．７mmol)の無水ＤＭＦ(１５mL)およびモルホリン(１７．３mmol)溶液を、８０℃で、窒素雰囲気下、８時間加熱する。反応混合物を冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、４－[２－(４－ニトロ－フェニル)－エチル]－モルホリン(９３％)を黄色油状物として得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.15-8.13(m, 2H), 7.38-7.36(m, 2H), 6.86-6.84(m, 2H), 3.75(m, 4H), 2.91(t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.65(t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.55(m, 4 H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 237.2。

【０４３４】

実施例１ｅ：３－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１９６】



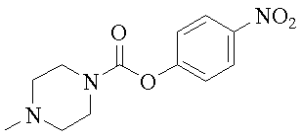
３－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを、以下の方法によ

り合成できる。１００mL ジクロロメタン中に３－ニトロ－フェノール(２８mmol)およびトリホスゲン(１８.７mmol)を含む乾燥フラスコを氷水浴中で冷却する。ジイソプロピルエチルアミン(２８mmol)をゆっくり添加する。反応物をｒｔで２時間撹拌し、次いでさらに２時間還流する。混合物を濃縮乾固する。残渣を１００mLのＴＨＦに溶解し、トリエチルアミン(４０mmol)およびＮ－メチルピペラジン(３０mmol)を添加する。混合物を一晩撹拌し、濃縮する。残渣をジクロロメタンに溶解し、１０％$NaHCO_3$で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。粗生成物を、さらに精製することなく次工程に使用する。

【０４３５】

実施例１ｆ：４－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１９７】

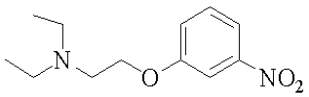


４－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを、以下の方法により合成できる。乾燥フラスコ含有４－ニトロ－フェノール(２８mmol)およびトリホスゲン(１８.７mmol)の１００mL ジクロロメタン溶液を氷水浴中で冷却する。ジイソプロピルエチルアミン(２８mmol)をゆっくり添加する。反応物をｒｔで２時間撹拌し、次いでさらに２時間還流する。混合物を濃縮乾固する。残渣を１００mLのＴＨＦに溶解し、トリエチルアミン(４０mmol)およびＮ－メチルピペラジン(３０mmol)を添加する。混合物を一晩撹拌し、濃縮する。残渣をジクロロメタンに溶解し、１０％$NaHCO_3$で洗浄する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。粗生成物を、さらに精製することなく次工程に使用する。

【０４３６】

実施例１ｇ：ジエチル－[２－(３－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミン

【化１９８】

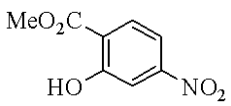


ジエチル－[２－(３－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミンを、以下の方法で製造できる。３－ニトロ－フェノール(７.２mmol)の無水ＥｔＯＨ(２０mL)溶液に、炭酸セシウム(１０.８mmol)、続いて(２－クロロ－エチル)－ジエチル－アミンヒドロクロライド(７.０mmol)を添加し、反応混合物を１２時間還流する。反応混合物を冷却し、固体を真空下で濾過し、熱ＥｔＯＨで洗浄する。濾液を濃縮し、ＤＣＭ(５０mL)に溶解し、水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、１.４５ｇの表題化合物(８４％)を得て、それをさらに精製することなく使用する。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.82-8.80(m, 1H), 7.74-7.73(m, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.23-7.21(m, 1H), 4.12(dt, J = 8.0および4.0 Hz, 2H), 2.91(dt. J = 8.0および4.0 Hz, 2H), 2.69-2.63(m, 4H), 1.11-1.06(m, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 239.2。

【０４３７】

実施例１ｈ：２－ヒドロキシ－４－ニトロ－安息香酸メチルエステル

【化１９９】



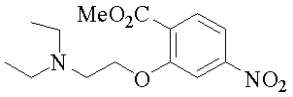
２－ヒドロキシ－４－ニトロ－安息香酸メチルエステルを、以下の方法により合成できる。２－ヒドロキシ－４－ニトロ－安息香酸(５.４mmol)の無水ＡＣＮ(２０mL)懸濁液に、１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(５.４mmol)、続いてヨウ化メチル(５.４mmol)を滴下する。反応物をｒｔで１時間撹拌する。溶媒を減圧下除去し、黄色

残渣をＤＣＭ(５０mL)に溶解し、２Ｎ　ＨＣｌ(２×２０mL)、５％Na_2CO_3(２×３０mL)、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、２－ヒドロキシ－４－ニトロ－安息香酸メチルエステルを薄黄色固体(８４％)として得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 198.1。

【０４３８】

実施例１ｉ：２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステル

【化２００】

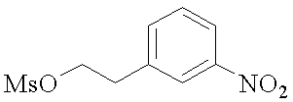


２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステルを以下の方法により製造できる。２－ヒドロキシ－４－ニトロ－安息香酸メチルエステル(２．５mmol)のＤＭＦ(１０mL)溶液に、炭酸セシウム(３．５mmol)、続いて(２－クロロ－エチル)－ジエチル－アミンヒドロクロライド(３．５mmol)を添加する。反応混合物を８０℃で８時間加熱する。この後、反応物を冷却し、水(５０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×３０mL)で抽出する。合わせた有機層を水(２×２０mL)、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステル(６９％)を黄色油状物として得て、それをさらに精製することなく使用する。^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ 7.48(d, J =8Hz, 1H), 6.20-6.19(m, 1H), 6.14-6.12(m, 1H), 5.88(bs, 2H), 3.92(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 2.77(t. J = 8.0 Hz, 2H), 2.56(q, J = 8.0 Hz,4H), 10.97(t, J = 8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 267.2。

【０４３９】

実施例１ｊ：３－ニトロフェネチルメタンスルホネート

【化２０１】

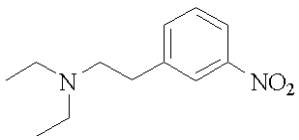


３－ニトロフェネチルメタンスルホン酸を、以下の方法により合成できる。２－(３－ニトロフェニル)エタノール(１７．９mmol)およびトリエチルアミン(２３．３mmol)のＤＣＭ(５０mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(１８．８mmol)のＤＣＭ(１０mL)溶液を０℃で、窒素雰囲気下添加する。添加完了後、反応物をｒｔに温め、それをさらに２時間撹拌する。溶媒を除去し、残渣をＤＣＭ(１００mL)に溶解する。有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、３－ニトロフェネチルメタンスルホネート(９８％)を得て、それをさらに精製することなく使用する。MS(m/z)$(M+1)^+$ 246.2。

【０４４０】

実施例１ｋ：Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－(３－ニトロフェニル)エタナミン

【化２０２】



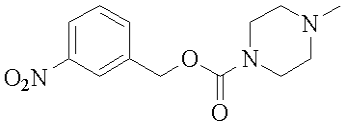
Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－(３－ニトロフェニル)エタナミンを以下の方法により製造できる。ジエチルアミン(９．０mmol)およびK_2CO_3(９．９mmol)のＡＣＮ(５０mL)中の混合物を、窒素雰囲気下、１時間還流する。上記混合物に、３－ニトロフェネチルメタンスルホネート(８．２mmol)のＡＣＮ(１０mL)溶液を添加し、混合物を１時間還流する。溶媒を除去し、残渣をＤＣＭ(１００mL)に溶解する。有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＥｔＯＡ

ｃ：ヘキサン＝３０：７０)で精製して、Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－(３－ニトロフェニル)エタナミン(７５％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.04-8.10(m, 2H), 7.51-7.55(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.43(t, J=7.8 Hz, 1H), 2.81-2.88(m, 2H), 2.67-2.74(m, 2H), 2.59(q, J=7.2 Hz,4H), 1.04(t. J=7.2 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 223.2。

【０４４１】

実施例１１：３－ニトロベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２０３】

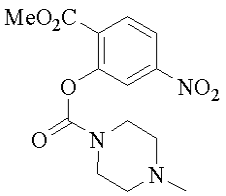


３－ニトロベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを、以下の方法により合成できる。ＮａＨ(鉱油中６０％、１２．０mmol)のＴＨＦ(２０mL)懸濁液に、(３－ニトロフェニル)メタノール(８．０mmol)をゆっくり添加する。反応混合物をｒｔで５分撹拌する。４－メチルピペラジン－１－カルボニルクロライド(１０．０mmol)のＴＨＦ(５mL)を上記反応混合物に添加し、３時間撹拌する。反応が完了すると、H_2O(１mL)を添加して、反応をクエンチする。溶媒を除去し、残渣をＥｔＯＡｃ(１００mL)に溶解する。有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝３０：７０)で精製して、３－ニトロベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(８０％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.20(s, 1H), 8.15(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53(t, J=7.8 Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.50-3.55(m, 4H), 2.29(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 280.2。

【０４４２】

実施例１ｍ：２－(メトキシカルボニル)－５－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２０４】

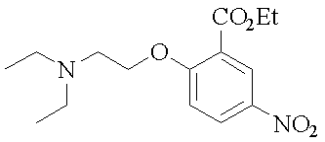


乾燥フラスコに２－ヒドロキシ－４－ニトロ－安息香酸メチルエステル(４０mmol)(実施例１ｈから)およびトリホスゲン(２６．６mmol)およびＤＣＭ(１００mL)を添加する。反応混合物を０℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン(４０mmol)をゆっくり添加する。添加後、混合物をｒｔに温める。その温度で１時間後、それを１時間還流する。混合物を冷却し、溶媒を除去する。ＴＨＦ(１００mL)、Et_3N(８０mmol)、およびＮ－メチルピペラジン(８０mmol)を添加し、混合物をｒｔで一晩撹拌する。溶媒を除去し、残渣をＥｔＯＡｃに溶解する。$NaHCO_3$の１０％溶液の添加により相を分離する。有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させる。粗物質を以下の反応に使用する。

【０４４３】

実施例１ｎ：２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－５－ニトロ－安息香酸エチルエステル

【化２０５】



２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－５－ニトロ－安息香酸エチルエステルを、以下の方法により合成できる。５－ニトロサリチル酸メチル(７．６１mmol)の無水ＥｔＯＨ(２

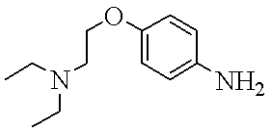
０mL)溶液をCs_2CO_3(１１．４mmol)および(２－クロロ－エチル)－ジエチル－アミンヒドロクロライド(７．６１mmol)で処理する。反応混合物を８０℃で４時間撹拌し、次いで溶媒を除去し、濃厚油状残渣をＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)で精製して、表題化合物(２５％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO)δ 9.58(b.s. 1H), 8.53-8.54(m, 1H), 8.50-8.47(m, 1H), 4.58-4.57(m, 2H), 4.31(q, J=8.0 Hz, 2H), 3.61-3.60(m, 2H), 3.32-3.27(m, 4H), 1.33(t, J=8.0 Hz, 3H), 1.24(t, J=8.0 Hz, 6H);MS(m/z)$(M+1)^+$ 311.1。

【０４４４】

実施例２：置換アニリン化合物の合成

実施例２ａ：４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミン

【化２０６】

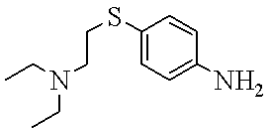


４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミンを、以下の方法により合成できる。ジエチル－[２－(４－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミン(１４．０mmol)(実施例１ａから)のＭｅＯＨ(２０mL)溶液に、Parr加圧ビン中、Ｐｄ(炭素上１０％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。懸濁液を５０psiのH_2中、２時間振盪する。反応混合物をセライトを通して濾過する。溶媒を除去し、残渣をＭｅＯＨ(２０mL)に溶解し、ＨＣｌ(１当量のジオキサン中４Ｎ溶液)で処理して、４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミンを塩酸塩(９９％)として得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO)δ 6.98-6.91(m, 4H), 4.30(t, J=4.0 Hz, 2H), 3.47(t, J=4.0 Hz), 3.20(m, 4H), 1.24(t, J=8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 209.3。

【０４４５】

実施例２ｂ：４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニルアミン

【化２０７】

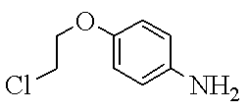


４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニルアミンを、以下の方法により合成できる。ジエチル－[２－(４－ニトロ－フェニルスルファニル)－エチル]－アミン(３．９mmol)(実施例１ｂから)および$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(１５．７mmol)の無水エタノール(３０mL)懸濁液を、７０℃で２時間加熱する。溶媒を真空下除去し、残渣を５％ＮａＯＨに溶解し、ＥｔＯＡｃ(３×５０mL)で抽出する。有機層を５％ＮａＯＨ(１×５０mL)、水(１×５０mL)、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニルアミン(９１％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.23-8.11(m, 2H), 7.35-7.33(m, 2H), 3.13(t, J=8.0 Hz, 2H), 2.77(t, J=8.0 Hz, 2H), 2.60(q, J=8.0 Hz, 4H), 1.05(t, J=8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 255.2。

【０４４６】

実施例２ｃ：４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニルアミン

【化２０８】



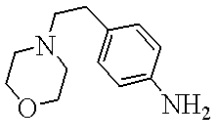
４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニルアミンを、以下の方法により合成できる。１－(２－クロロ－エトキシ)－４－ニトロ－ベンゼン(１．５mmol)(実施例１ｃから)および$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(５．９mmol)の無水エタノール(１２０mL)懸濁液を、７０℃で２時間加熱する。溶媒を真空下除去し、残渣を５％ＮａＯＨに溶解し、ＥｔＯＡｃ(３×５０mL)で抽出する。有機層を５％ＮａＯＨ(１×５０mL)、水(１×５０mL)、塩水で洗浄し、Ｎａ

$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させて、乾燥するまで減量する。暗色粗残渣を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ＝９：１：０．１の混合物を使用したシリカクロマトグラフィーで精製して、４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニルアミン(９０％)を単離し、それはＨＣｌ(１当量のジオキサン中４Ｎ溶液)での処置により塩酸塩に変換する。^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD)δ 7.35-7.33(m, 2H), 7.16-7.05(m, 2H), 4.38(m, 2H), 3.87(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 173.1。

【０４４７】

実施例２ｄ：４－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニルアミン

【化２０９】

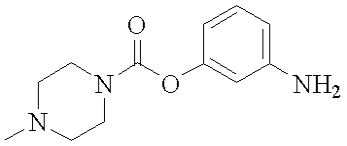


４－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニルアミンを、以下の方法により合成できる。４－[２－(４－ニトロ－フェニル)－エチル]－モルホリン(１４．０mmol)(実施例１ｄから)のＭｅＯＨ(２０mL)溶液に、Parr加圧ビン中、Ｐｄ(炭素上１０％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。反応混合物を５０psiのＨ$_2$中、２時間振盪する。反応混合物をセライトを通して濾過する。溶媒を除去して、４－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニルアミンを得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 207.2。

【０４４８】

実施例２ｅ：３－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２１０】

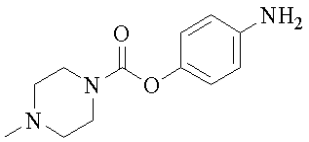


３－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを以下の方法で合成できる。粗３－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(２８mmol)(実施例１ｅから)をＭｅＯＨ(１００mL)に溶解し、Ｐｄ(炭素上５％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。フラスコに水素バルーンを入れ、一晩撹拌する。混合物をセライトを通して濾過する。濾液を濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：７０)で精製して、３－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(８１％)を得る。^{1}HNMR(400 MHz, CDCl3)δ 7.11(m, 1H), 6.52-6.47(m, 2H), 6.44(s, 1H), 3.71(br, 4H), 3.63(br, 2H), 2.52(br, 4H), 2.38(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 236.1。

【０４４９】

実施例２ｆ：４－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２１１】

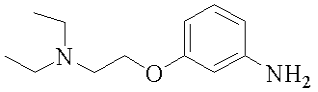


４－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを以下の方法で合成できる。粗４－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(２８mmol)(実施例１ｆから)をＭｅＯＨ(１００mL)に溶解し、続いてＰｄ(炭素上５％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。フラスコに水素バルーンを入れて、一晩撹拌する。混合物をセライトを通して濾過する。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：７０)で精製して、４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－アミノ－フェニルエステル(８０％)を得る。^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 6.88(d, J=7.8 Hz, 2H), 6.55(d, J=7.8 Hz, 2H), 3.73(br, 2H), 3.63(br, 4H), 2.53(br, 4H), 2.40(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 236.1。

【０４５０】

実施例２ｇ：３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミン

【化２１２】

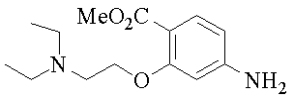


３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミンを以下の方法により製造できる。ジエチル－[２－(３－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミン(２．７２mmol)(実施例１ｇから)のＥｔＯＨ(２０mL)溶液に$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(１０．９mmol)を添加する。懸濁液を２時間還流する。この後、溶媒を減圧下除去する。残渣を５％ＮａＯＨ(５０mL)に溶解し、ＥｔＯＡｃ(３×５０mL)で抽出する。有機層を１回５％ＮａＯＨ(２０mL)、塩水で洗浄して、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、アニリンを褐色油状物(８０％)として得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 209.1。

【０４５１】

実施例２ｈ：４－アミノ－２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－安息香酸メチルエステル

【化２１３】

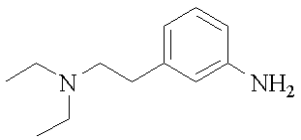


３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル－アミンを以下の方法により製造できる。Parr加圧ビン中、ジエチル－[２－(３－ニトロ－フェノキシ)－エチル]－アミン(２．７２mmol)(実施例１ｉから)のＭｅＯＨ(１０mL)溶液に、Ｐｄ(炭素上５％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。懸濁液を４０psiのH_2中、２時間振盪する。反応物をセライトを通して濾過する。溶媒を減圧下除去して、表題化合物を定量的収率で得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 267.1。

【０４５２】

実施例２ｉ：３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)ベンゼンアミン

【化２１４】

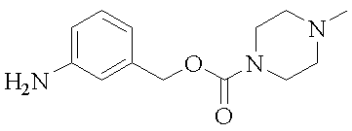


３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)ベンゼンアミンを、以下の方法により合成できる。Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－(３－ニトロフェニル)エタナミン(１２．２mmol)(実施例１ｋから)のＭｅＯＨ(４０mL)溶液に、Ｐｄ(炭素上５％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。懸濁液をH_2バルーン下、２時間撹拌する。反応物をセライトを通して濾過する。溶媒を減圧下除去して、表題化合物を定量的収率で得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.04-7.09(m, 1H), 6.58-6.61(m, 1H), 6.50-6.54(m, 2H), 3.62(br, 2H), 2.65-2.70(m, 4H), 2.61(q, J=7.2 Hz, 4H), 1.07(t. J=7.2 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 192.2。

【０４５３】

実施例２ｊ：３－アミノベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２１５】



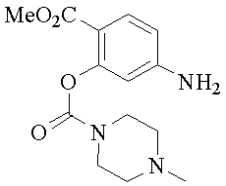
３－アミノベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを以下の方法により製造できる。３－ニトロベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(１．５mmol)(実施例１ｌから)および$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(５．９mmol)の無水エタノール(１２０m

L)懸濁液８０℃で２時間加熱する。溶媒を真空下除去し、残渣を５％ＮａＯＨに溶解し、ＥｔＯＡｃ(３×５０mL)で抽出する。有機層を５％ＮａＯＨ(１×５０mL)、水(１×５０mL)、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、暗色粗残渣をシリカクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝７０：３０)で精製して、３－アミノベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(９０％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.13(t, J=7.7 Hz, 1H), 6.71-6.75(m, 1H), 6.66-6.68(m, 1H), 6.61-6.65(m, 1H), 5.03(s, 2H), 3.70(br, 2H), 3.52(t, J=5.0 Hz, 4H), 2.32-2.44(m, 4H), 2.30(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 250.2。

【０４５４】

実施例２１：２－(メトキシカルボニル)－５－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２１６】

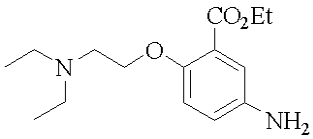


２－(メトキシカルボニル)－５－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを以下の方法により製造できる。粗２－(メトキシカルボニル)－５－ニトロフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(３０mmol)(実施例１ｍから)をＭｅＯＨ(１００mL)に溶解し、続いてＰｄ(炭素上５％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。フラスコに水素バルーンを入れて、一晩撹拌する。混合物をセライトで濾過する。濾液を濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：７０)で精製して、２－(メトキシカルボニル)－５－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを得る。

【０４５５】

実施例２ｍ：５－アミノ－２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－安息香酸エチルエステル

【化２１７】

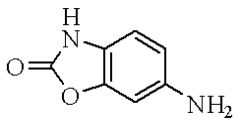


５－アミノ－２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－安息香酸エチルエステルを、以下の方法により合成できる。２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－５－ニトロ－安息香酸エチルエステル(１．６mmol)(実施例１ｎから)のＭｅＯＨ(１２mL)溶液に、Parr加圧ビン中、Ｐｄ(炭素上５％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。懸濁液を４０psiのH_2中、２時間振盪する。反応物をセライトを通して濾過する。溶媒を減圧下除去して、表題化合物を定量的収率で得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 281.1。

【０４５６】

実施例２ｎ：６－アミノ－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－オン

【化２１８】



６－アミノ－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－オンを、以下の方法により合成できる。６－ニトロ－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－オン(７．２２mmol)のＥｔＯＨ：ＭｅＯＨ１：３混合物(２４mL)中の溶液を、Ｐｄ(炭素上５％、５０％湿潤、１０％重量)で処理する。フラスコに水素バルーンを入れ、一晩撹拌する。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮

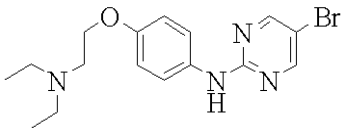
して、６－アミノ－ベンゾオキサゾール－２－オンを明褐色粉末(９５％)として得る。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.06(b.s,. 1H), 6.74(d, J=8.2Hz, 1H), 6.49(d, J=2.0Hz, 1H), 6.35(dd, J=2.1および8.3Hz, 1H), 4.96(s, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 151.1。

【０４５７】

実施例３：５－ブロモ－２－アミノピリミジン化合物の合成

実施例３ａ：(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル－アミン

【化２１９】

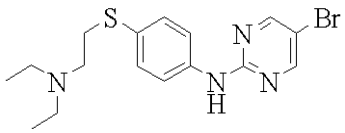


(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル－アミンを、以下の方法により合成できる。４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミン(６．１mmol)(実施例２ａから)、ｐ－ＴＳＡ(６．１mmol)、２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジン(６．１mmol)のＮＭＰ(５mL)溶液を満たした乾燥フラスコを、電子レンジ中、２１０℃で１５分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５×７０mL)で抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ４ＯＨ＝９５：５：０．１)による精製により、５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル－アミン(５０％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.37(s, 2H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.02(s, 1H), 6.91-6.89(m, 2H), 4.06(t, J=4.0 Hz, 2H), 2.90(t, J=4.0 Hz, 2H), 2.67(q, J=8.0 Hz, 4H), 1.09(t, J=8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 366.1。

【０４５８】

実施例３ｂ：(５－ブロモ－ピリジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニル]－アミン

【化２２０】

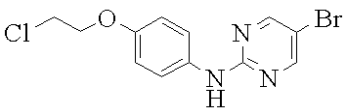


(５－ブロモ－ピリジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニル]－アミンを、以下の方法により合成できる。４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニルアミン(６．１mmol)(実施例２ｂから)、ｐ－ＴＳＡ(６．１mmol)、２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジン(６．１mmol)のＮＭＰ(５mL)溶液を入れた乾燥フラスコを、電子レンジ中、２１０℃で１５分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５×７０mL)で抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ４ＯＨ＝９５：５：０．１)による精製より、(５－ブロモ－ピリジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニル]－アミンを得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 282.1。

【０４５９】

実施例３ｃ：５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル－アミン

【化２２１】



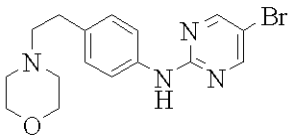
５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル－アミンを、以下の方法により合成できる。４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニルアミン(６．７mmol)(実施例２ｃから)、ｐ－ＴＳＡ(６．７mmol)、２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジ

ン(６．７mmol)、およびＮＭＰ(５mL)を入れた乾燥フラスコを、電子レンジ中、２１０℃で１５分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５×７０mL)で抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。ＥｔＯＡｃ：ヘキサンの混合物を使用した自動シリカクロマトグラフィーでの精製により、５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル－アミン(３３％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.35(s, 2H), 7.39-7.33(m, 2H), 7.19(s, 1H), 6.86(m, 2H), 4.15(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.74(t, J=6.0 Hz, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 329.1。

【０４６０】

実施例３ｄ：(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニル]－アミン

【化２２２】

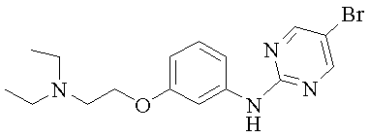


(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニル]－アミンを、以下の方法により合成できる。４－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニルアミン(６．１mmol)(実施例２ｄから)、ｐ－ＴＳＡ(６．１mmol)、２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジン(６．１mmol)のＮＭＰ(５mL)溶液を入れた乾燥フラスコを、電子レンジ中、２１０℃で１５分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５×７０mL)で抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ４ＯＨ＝９５：５：０．１)による精製より、(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニル]－アミン(５０％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.75(S, 1H), 8.58(s, 2H), 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16(d, J=8.4 Hz, 2H), 3.59(t, J=4.4 Hz, 4H), 2.69(t, J=8.0 Hz, 2H), 2.49(t, J=8.0 Hz,2H), 2.34(m, 4H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 363.1。

【０４６１】

実施例３ｅ：(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミン

【化２２３】

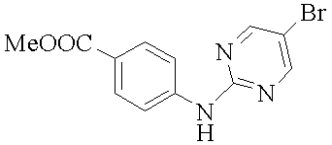


(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミンを、以下の方法により合成できる。２５mlフラスコに３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミン(１．７mmol)、２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジン(１．７mmol)、ｐ－ＴＳＡ(１．７mmol)およびＮＭＰ(２mL)を入れる。フラスコを排気し、電子レンジ中、２１０℃で１５分照射する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ：ＴＨＦ　４：１溶液(５×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、表題化合物(６３％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 366.1。

【０４６２】

実施例３ｆ：４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－安息香酸メチルエステル

【化２２４】



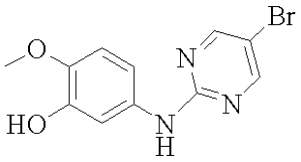
４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－安息香酸メチルエステルを、以下の

方法により合成できる。２５mlフラスコにｐ－アミノメチルベンゾエート(３．３mmol)２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジン(３．３mmol)、ｐ－ＴＳＡ(１．５mmol)およびＮＭＰ(２mL)を入れる。フラスコを排気し、電子レンジ中、２１０℃で１５分照射する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、表題化合物(３０％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.34(s, 1H), 8.70(s, 2H), 7.92-7.86(m, 4H),3.82(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 308.1。

【０４６３】

実施例３ｇ：５－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－２－メトキシ－フェノール

【化２２５】

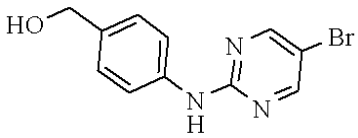


５－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－２－メトキシ－フェノールを、以下の方法により合成できる。２５mlフラスコに５－アミノ－２－メトキシ－フェノール(３．５mmol)２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジン(３．５mmol)、ｐ－ＴＳＡ(１mmol)およびＮＭＰ(２mL)を入れる。フラスコを排気し、電子レンジ中、２１０℃で１５分照射する。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ(５×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、表題化合物(２５％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.56(s, 1H), 8.51(s, 2H), 7.18(d, J, 4Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.0および4.0 Hz, 1H), 6.83(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.72(s, 3H),.3.17(s, 1H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 297.1。

【０４６４】

実施例３ｈ：[４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニル]－メタノール

【化２２６】

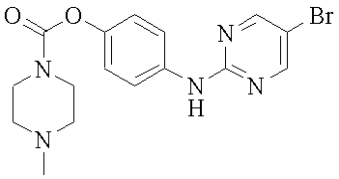


[４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニル]－メタノールを、以下の方法により合成できる。４－アミノベンジルアルコール(８．１２mmol)および５－ブロモ－２－クロロ－ピリミジン(９．７４mmol)の２－プロパノール(２０mL)溶液に、ヨウ化ナトリウム(８．１２mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(１６．２mmol)を添加する。反応混合物を電子レンジ中、２００℃で１５分加熱する。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝７：３を使用したシリカクロマトグラフィーでの精製により、[４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニル]－メタノール(４４％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.36(s, 2H), 7.49(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.28(d, J=8.4 Hz, 2H)7.07(bs, 1H), 4.60(s, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 280.3。

【０４６５】

実施例３ｉ：４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステル

【化２２７】

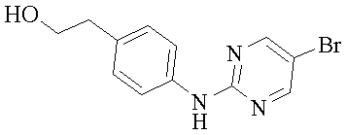


４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステルを、以下の方法により合成できる。４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－アミノ－フェニルエステル(１．０６mmol)(実施例２ｆから)のＮＭＰ(２mL)溶液に、５－ブロモ－２－クロロ－ピリミジン(１．０６mmol)およびｐＴＳＡ(１．０６mmol)を添加する。フラスコを２回排気し、電子レンジ中、２１０℃で１０分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮する。粗混合物をＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０)により精製して、４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステル(２５％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 393.25。

【０４６６】

実施例３１：２－(４－(５－ブロモピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)エタノール

【化２２８】



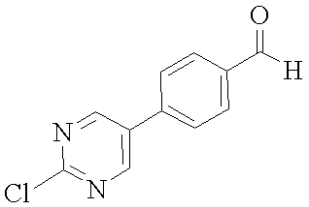
２－(４－(５－ブロモピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)エタノールを、以下の方法により合成できる。２－(４－アミノフェニル)エタノール(０．７２mol)、２－クロロ－５－ブロモ－ピリミジン(０．７２mol)、ＮａＩ(０．７２mol)、およびジイソプロピルエチルアミン(１．４５mol)のｎ－ブタノール(４００mL)中の混合物を、一晩、加熱還流する。反応物をｒｔに冷却し、混合物を水で希釈する。沈殿した明黄色固体を濾過して、２－(４－(５－ブロモピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)エタノール(５７％)を得る。^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6)δ 9.722(s, 1H), 8.52(s, 2H), 7.55(m, 2H), 7.09(d, 2H), 4.64(m, 1H), 3.52(m, 2H), 2.65(m, 2H)。

【０４６７】

実施例４：５－置換－２－クロロピリミジン化合物の合成

実施例４ａ：４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンズアルデヒド

【化２２９】

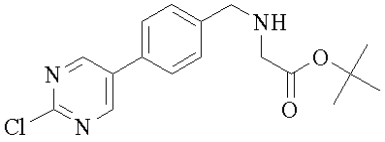


４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンズアルデヒドを、以下の方法により合成できる。２－クロロ－５－ブロモピリミジン(２．５８mmol)のＤＭＦ(２mL)溶液に、４－ホルミルボロン酸(２．８４mmol)、K_2CO_3(５．９６mmolの５Ｍ水溶液)および$Pd(PPh_3)_4$(０．１２９mmol)を添加する。反応物を２回排気し、１２０℃で５分加熱する。反応混合物を飽和水性NH_4Clで希釈し、ＤＣＭ(３×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮する。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝８：２を使用したシリカクロマトグラフィーでの精製により、４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンズアルデヒド(５３％)を得る。

【０４６８】

実施例４ｂ：２－(４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２３０】

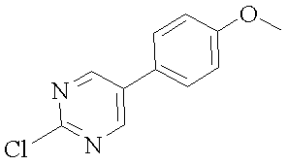


２－(４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを、以下の方法により合成できる。４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンズアルデヒド(１．３７mmol)(実施例４ａから)、フェニルグリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル(１．３７mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(１．６４mmol)のＤＣＭ(２０mL)溶液に、$MgSO_4$を添加し、混合物を一晩撹拌する。$MgSO_4$を濾過し、濾液を飽和水性NH_4Clで希釈し、ＤＣＭ(３×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮する。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝８：２を使用したシリカクロマトグラフィーでの精製により、２－(４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル(３３％)を得る。

【０４６９】

実施例４ｃ：２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン

【化２３１】

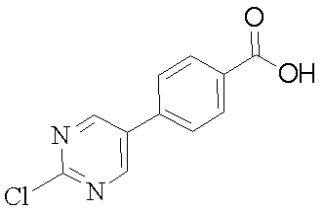


２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジンを、以下の方法により合成できる。２－クロロ－５－ブロモピリミジン(７．７mmol)のＤＭＦ(１．５mL)溶液に、４－メトキシボロン酸(８．９mmol)、K_2CO_3(１６．２mmolの５Ｍ水溶液)および$Pd(PPh_3)_4$(０．３８mmol)を添加する。反応物を２回排気し、１２０℃で５分加熱する。この後、反応混合物を飽和水性NH_4Clで希釈し、ＤＣＭ(３×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮する。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝８：２を使用したシリカクロマトグラフィーでの精製により、２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(５９％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.79(s, 2H), 7.50(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.05(d, J=8.0 Hz, 2H), 3.87(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 221.1。

【０４７０】

実施例４ｄ：４－(２－クロロ－ピリミジン－５－イル)－安息香酸

【化２３２】



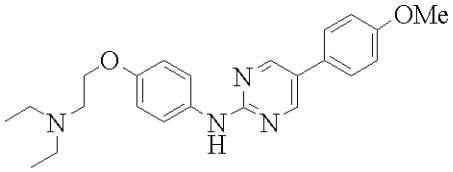
４－(２－クロロ－ピリミジン－５－イル)－安息香酸を、以下の方法により合成できる。２－クロロ－５－ブロモピリミジン(９．９mmol)のＤＭＦ(１０mL)溶液に、安息香酸－４－ボロン酸(１０．９mmol)、K_2CO_3(２０．８mmolの５Ｍ水溶液)および$Pd(PPh_3)_4$(０．４９mmol)を添加する。反応物を２回排気し、８０℃で２時間加熱する。水の添加は、望む化合物の分離を促進する。固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、４－(２－クロロ－ピリミジン－５－イル)－安息香酸(５１％)を得る。ＭＳ(ｍ／ｚ)$(M+1)^+$ ２３５．１。

【０４７１】

実施例５：５－置換－２－アミノピリミジン化合物の合成

実施例５ａ：[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン

【化２３３】



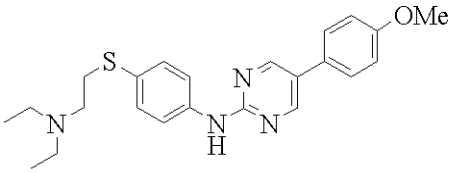
P-52

[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを、以下の方法により合成できる。(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル－アミン(０．３２mmol)(実施例３ａから)のグライム(１mL)溶液に、４－メトキシフェニルボロン酸(０．３３mmol)、水性炭酸カリウム(０．５７mmol)、および$Pd(PPh_3)_4$(０．０２７mmol)を添加する。反応物を１５分加熱還流し、溶媒を除去する。残渣をＤＣＭに溶解し、飽和水性NH_4Cl(２×２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、表題化合物(４７％)を得る。生成物をＭｅＯＨに溶解し、$MeSO_3H$(１当量)で処理して、[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンをそのメシル酸塩(定量的)として得る。^{1}HNMR(400MHz, MeOD)δ 8.64(s, 2H), 7.50-7.47(m, 4H), 7.02-6.96(m, 4H), 4.29(t, J=4.8 Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.54(t, J=4.8 Hz, 2H), 3.33-3.24(m, 4H), 2.61(s, 3H), 1.30(t, J=7.2 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 393.3。

【０４７２】

実施例５ｂ：[４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン

【化２３４】



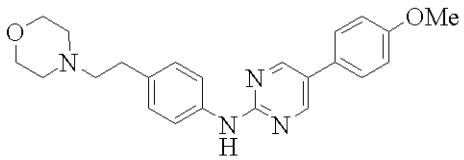
P-158

[４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを、以下の方法により合成できる。(５－ブロモ－ピリジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニル]－アミン(０．３２mmol)(実施例３ｂから)のグライム(１mL)溶液に、４－メトキシフェニルボロン酸(０．３３mmol)、水性炭酸カリウム(０．５７mmol)、および$Pd(PPh_3)_4$(０．０２７mmol)を添加する。反応物を１５分加熱還流し、溶媒を除去する。残渣をＤＣＭに溶解し、飽和水性NH_4Cl(２×２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、表題化合物を得る。生成物をＭｅＯＨに溶解し、$MeSO_3H$(１当量)で処理して、[４－(２－ジエチルアミノ－エチルスルファニル)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンをそのメシル酸塩(定量的)として得る。^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD)δ 8.69(s, 2H)7.82-7.80(m, 2H), 7.55-7.48(m, 4H), 7.05-7.03(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.24-3.18(m, 8H), 2.70(s, 3H), 1.25(t, J=8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 409.2。

【０４７３】

実施例５ｃ：[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－[４－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニル]－アミン

【化２３５】



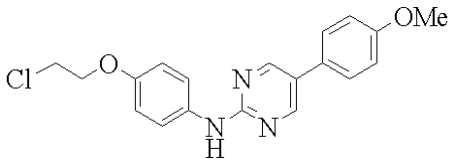
P-247

[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－[４－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニル]－アミンを、以下の方法により合成できる。(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニル]－アミン(０．３２mmol)(実施例３ｄから)のグライム(１mL)溶液に、４－メトキシフェニルボロン酸(０．３３mmol)、水性炭酸カリウム(０．５７mmol)、およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(０．０２７mmol)を添加する。反応物を１５分加熱還流し、次いで、溶媒を除去する。残渣をＤＣＭに溶解し、飽和水性ＮＨ$_4$Ｃｌ(２×２０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－[４－(２－モルホリン－４－イル－エチル)－フェニル]－アミンを得て、４Ｎ　ＨＣｌでの処理により対応する塩酸塩に変換する。^{1}HNMR(400MHz, CD$_3$OD)δ 8.65(s, 2H), 7.56-754(m, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.27-7.25(m, 2H), 6.97-6.95(m, 2H), 4.02(t, J=4.3 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.72(t, J=4.3 Hz, 2H), 3.48(d, J=4.3 Hz, 2H), 3.34-3.30(m, 2H), 3.16-3.10(m, 2H), 3.03-2.99(m, 2H)。MS(m/z)(M+1)$^+$ 391.2。

【０４７４】

実施例５ｄ：[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン

【化２３６】

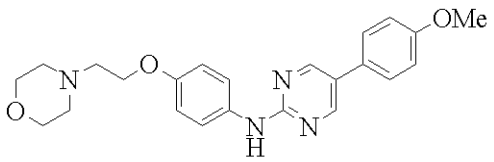


[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを、以下の方法により合成できる。５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル－アミン(０．３２mmol)(実施例３ｃから)のグライム(１mL)溶液に、４－メトキシフェニルボロン酸(０．３３mmol)、水性炭酸カリウム(０．５７mmol)、およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(０．０２７mmol)を添加する。反応物を１５分加熱還流し、溶媒を除去する。残渣をＤＣＭに溶解し、飽和水性ＮＨ$_4$Ｃｌ(２×２０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを得る。^{1}HNMR(400MHz, CDCl$_3$)δ 8.53(s, 2H), 7.50(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.95(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.86(d, J=8.8 Hz,2H), 4.17(t, J=5.2 Hz, 2H), 3.79-3.77(m, 5H)。MS(m/z)(M+1)$^+$ 356.2。

【０４７５】

実施例５ｅ：(５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－[４－(２－モルホリン－４－イル－エトキシ－フェニル]－アミン

【化２３７】



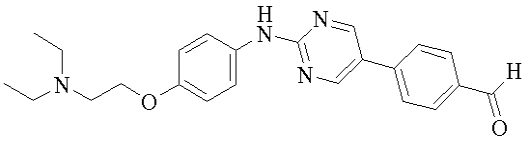
P-143

(５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－[４－(２－モルホリン－４－イル－エトキシ－フェニル]－アミンを、以下の方法により合成できる。[４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン(０．１４mmol)(実施例５ｄから)、ＮａＩ(０．１４mmol)、モルホリン(０．１４mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(０．１４mmol)およびＤＭＦ(０．５mL)を入れた乾燥フラスコを、電子レンジ中、２００℃で８分加熱する。反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５×２０mL)で抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、(５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－[４－(２－モルホリン－４－イル－エトキシ－フェニル]－アミン(３６％)を、トリフレート塩として得る。^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 10.04(s, 1H), 9.58(s, 2H), 7.73-7.69(m, 2H), 7.69-7.60(m, 2H), 7.05-6.96(m, 4H), 4.62-3.98(brm 4H), 3.79(s, 3H), 3.75-3.72(brm, 2H), 3.61-3.50(brm, 4H), 3.21(brm, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 407.1。

【０４７６】

実施例５ｆ：４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}ベンズアルデヒド

【化２３８】

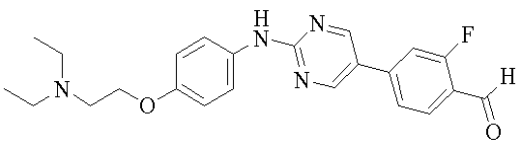


４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンズアルデヒドを、以下の方法により合成できる。(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミン(２ｇ、５．４８mmol)(実施例３ａから)のＴＨＦ：水(３０mL：１５mL)溶液に、４－ホルミル－フェニルボロン酸(６mmol)、K_2CO_3(１２mmol)およびＰｄ$(PPh_3)_2Cl_2$(０．２５mmol)を添加する。反応混合物を６５℃で２時間加熱する。ＴＨＦ除去後、残渣をジクロロメタンおよび水で希釈する。次いで、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。さらにシリカクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：８０)での精製により、４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンズアルデヒド(８０％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 391.2。

【０４７７】

実施例５ｇ：４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－ベンズアルデヒド

【化２３９】



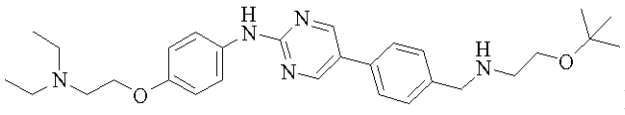
４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－ベンズアルデヒドを、以下の方法により合成できる。(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミン(５．４８mmol)(実施例３ａから)のＴＨＦ：水(３０mL：１５mL)溶液に、３－フルオロ

－４－ホルミル－フェニル－ボロン酸(６mmol)、K_2CO_3(１２mmol)および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(０．２５mmol)を添加する。反応混合物を６５℃で２時間加熱する。ＴＨＦ除去後、残渣をジクロロメタンおよび水で希釈する。次いで、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。さらにシリカクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：８０)での精製により、４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－ベンズアルデヒド(７５％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 409.2。

【０４７８】

実施例５ｈ：(５－{４－[(２－Ｔｅｒｔ－ブトキシ－エチルアミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミン

【化２４０】



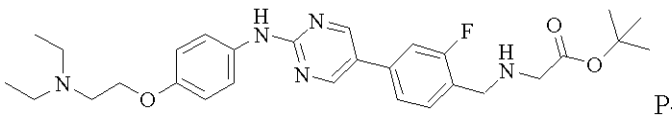
P-135

(５－{４－[(２－Ｔｅｒｔ－ブトキシ－エチルアミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミンを、以下の方法により合成できる。４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンズアルデヒド(０．０５mmol)(実施例５ｆから)および２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－エチルアミン(０．１mmol)の１mL　ジクロロメタン溶液をｒｔで１時間撹拌する。次いで、$NaB(OAc)_3H$(０．１５mmol)を添加し、反応物を５時間撹拌する。分取ＬＣＭＳでの精製により、(５－{４－[(２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－エチルアミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミンをＴＦＡ塩として得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 492.2。

【０４７９】

実施例５ｉ：(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２４１】



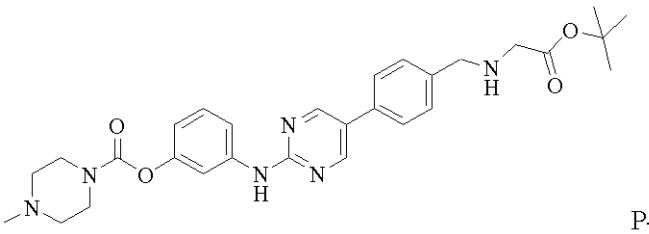
P-18

(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、以下の方法により合成できる。４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－ベンズアルデヒド(０．０５mmol)(実施例５ｇから)およびアミノ－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０．１mmol)の１mL　ジクロロメタン溶液をｒｔで１時間撹拌する。次いで、$NaB(OAc)_3H$(０．１５mmol)を添加し、反応物を５時間撹拌する。分取ＬＣＭＳでの精製により、(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルをＴＦＡ塩として得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 524.2。

【０４８０】

実施例５ｊ：４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸３－(５－{４－[(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－アミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステル

【化２４２】



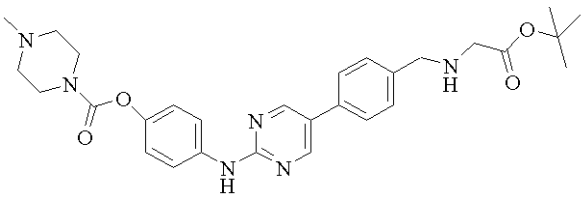
P-206

４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸３－(５－{４－[(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－アミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステルを以下の方法で合成できる酢酸パラジウム(０．０１mmol)、Xantphos(０．０１２mmol)、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(０．２mmol)、[４－(２－クロロ－ピリミジン－５－イル)－ベンジルアミノ]－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０．１mmol)(実施例４ｂから)および３－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(実施例２ｅから)(０．３mmol)のジオキサン(１mL)中の混合物を９０℃で１時間加熱する。分取ＬＣＭＳを使用した精製により、４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸３－(５－{４－[(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－アミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステルをＴＦＡ塩として得る。MS(m/z)(M+1)$^+$ 533.0。

【０４８１】

実施例５ｋ：４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－(５－{４－[(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－アミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステル

【化２４３】



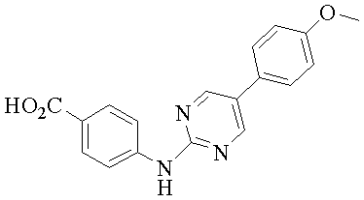
P-207

４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－(５－{４－[(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルメチル－アミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステルを、以下の方法により合成できる。酢酸パラジウム(０．０１mmol)、Xantphos(０．０１２mmol)、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(０．２mmol)、[４－(２－クロロ－ピリミジン－５－イル)－ベンジルアミノ]－酢酸ｔｅｒｔブチルエステル(０．１mmol)(実施例４ｂから)および４－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(実施例２ｆから)(０．３mmol)のジオキサン(１mL)中の混合物を９０℃で１時間加熱する。分取ＬＣＭＳによる精製により、４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－(５－{４－[(ｔｅｒｔブトキシカルボニルメチル－アミノ)－メチル]－フェニル}－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニルエステルをＴＦＡ塩として得る。MS(m/z)(M+1)$^+$ 532.4。

【０４８２】

実施例５ｌ：４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸

【化２４４】

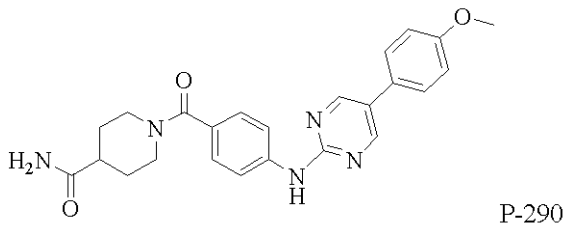


４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸を以下の方法により製造できる。４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－安息香酸メチルエステル(０．３mmol)(実施例３ｆから)のＤＭＦ(１．５mL)溶液に、４－メトキシボロン酸(０．３mmol)、水性K_2CO_3(０．６８mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(０．１６mmol)を添加する。反応混合物を２回排気し、８０℃で３０分加熱する。この後、反応混合物を飽和水性NH_4Clで希釈し、ＤＣＭ(３×３０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステルを得て、ＭｅＯＨでのトリチュレーションにより、オレンジ色固体(９５％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 336.1。この固体を３：２：１＝ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O溶液(３mL)に懸濁し、６Ｎ　ＬｉＯＨ(０．１５mL)を添加し、ｒｔで１２時間撹拌する。この時点で溶媒を除去し、残渣を水に溶解し、ＤＣＭ(３×３０mL)で抽出する。混合物をｐＨ～２に調節し、３：１＝ＤＣＭ：ＩＰＡ混合物(５×３０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸をオレンジ色粉末(１００％)として得て、それはさらに精製することなく使用する。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.18(s, 1H), 8.87(s, 2H), 7.95-7.87(m, 4H), 7.71(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.06(d, J=8.0 Hz, 2H), 3.81(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 322.1。

【０４８３】

実施例５ｍ：１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンゾイル}－ピペリジン－４－カルボン酸アミド

【化２４５】



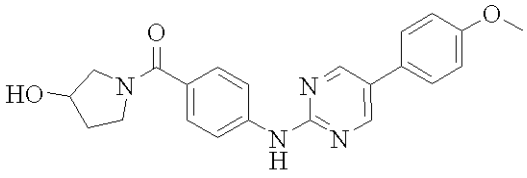
P-290

１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンゾイル}－ピペリジン－４－カルボン酸アミドを、以下の方法により合成できる。４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸(実施例５１から)(０．０５mmol)の無水ＤＭＦ(１mL)溶液に、ＨＡＴＵ(０．０６mmol)、ジイソプロピルエチルエチルアミン(０．１２mmol)およびピペリジン－４－カルボン酸アミド(０．０８mmol)を添加する。反応混合物をｒｔで８時間撹拌する。反応混合物をＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－８０％)で精製して、１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンゾイル}－ピペリジン－４－カルボン酸アミド(３０％)を、綿毛状オフホワイト色固体として得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 432.2。

【０４８４】

実施例５ｎ：(３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル)－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－メタノン

【化２４６】



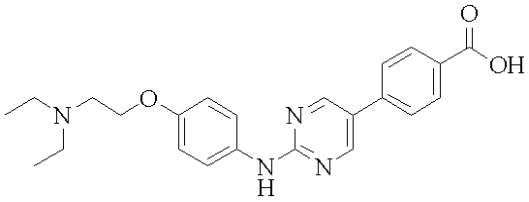
P-293

(３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル)－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－メタノンを、以下の方法により合成できる。４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸(実施例５１から)(０．０５mmol)の無水ＤＭＦ(１mL)溶液に、ＨＡＴＵ(０．０６mmol)、ジイソプロピルエチルエチルアミン(０．１２mmol)およびピロリジン－３－オール(０．０８mmol)を添加する。反応混合物をｒｔで８時間撹拌する。反応混合物をＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－８０％)で精製して、表題化合物を得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ 10.00(s, 1H), 8.85(s, 2H), 7.88-7.85(m, 2H), 7.69-7.66(m , 2H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.07-7.05(m, 2H), 5.01-4.92(m, 1H), 4.33-4.23(m, 1H), 3.81 9s, 3H), 3.67-3.45 9m, 4H), 1.94-1.80(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 391.2。

【０４８５】

実施例５ｏ：４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－安息香酸

【化２４７】

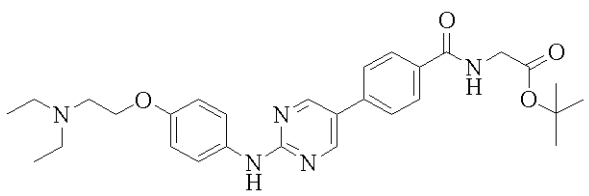


４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－安息香酸を、以下の方法により合成できる。４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミン(１．１mmol)(実施例３ａから)のＤＭＥ(２mL)溶液に、４－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)安息香酸(１．３mmol)、K_2CO_3水溶液(２．３mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(０．１１mmol)を添加する。反応物を排気し、８０℃で１時間加熱する。反応混合物を飽和水性NH_4Clで希釈し、ＤＣＭ(３×３０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮して、暗色残渣を得て、ＭｅＯＨでのトリチュレーションにより、灰色固体(２５％)を得て、それをさらに精製することなく使用する。MS(m/z)$(M+1)^+$ 407.3。

【０４８６】

実施例５ｐ：(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンゾイルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２４８】



P-23

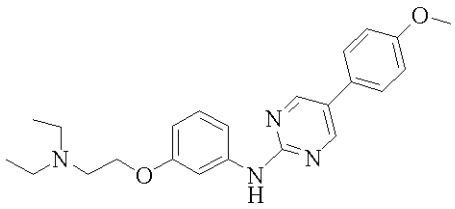
(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５

－イル}－ベンゾイルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、以下の方法により合成できる。４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－安息香酸(実施例５ｏから)(０.１９５mmol)の無水ＤＭＦ(１.５mL)溶液に、ＨＡＴＵ(０.２７３mmol)、ジイソプロピルエチルエチルアミン(０.２７３mmol)およびグリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル(０.２mmol)を添加する。混合物をｒｔで８時間撹拌する。反応混合物を１０％水性K_2CO_3でクエンチし、ＤＣＭで抽出する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンゾイルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルをトリフラート塩(３２％)として得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.78(s, 1H), 9.40(bs, 1H), 8.91(t, J=4Hz, 1H), 8.89(s, 2H), 7.97(d, J, 8Hz, 2H), 7.85(d, J=8.0 2H), 7.73(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.99(d, J=8.0 Hz, 2H), 4.29(t, J=4.0 Hz, 2H), 3.92(d, J=4Hz, 2H), 3.55-3.51(m, 2H), 3.27-3.22(m, 4H), 1.25(t, J=4.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 520.2。

【０４８７】

実施例５ｑ：[３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン

【化２４９】



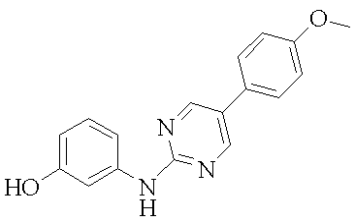
P-154

[３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを、以下の方法により合成できる。(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－アミン(０.２９mmol)(実施例３ｅから)のＤＭＥ(２mL)溶液に、４－メトキシボロン酸(０.３５mmol)、水性K_2CO_3(０.６６mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(０.０２９mmol)を添加する。反応混合物を３０分還流する。ＤＭＥ除去後、残渣をＤＣＭに溶解し、飽和水性NH_4Clで洗浄する。有機層をNa_2SO_4で乾燥させて、減圧下濃縮する。粗物質のＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)による精製により、[３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン(７０％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.76(s, 1H), 9.65(bs 1H), 8.79(s, 2H), 7.66(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61(m, 1H), 7.42(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.04(d, J=8.0 HZ, 2H), 6.62(d, J=8.0 HZ, 1H), 4.34 -4.32(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.57-3.55(m, 2H), 3.28-3.23(m, 4H), 1.26(t, j=8.0 HZ, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 393.2。

【０４８８】

実施例５ｒ：３－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノール

【化２５０】



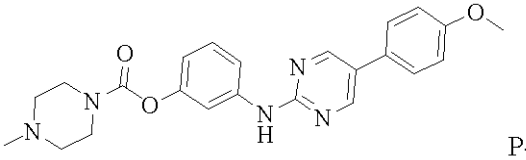
３－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノールを以下の方法により製造できる。３－アミノ－フェノール(０.１８mmol)、２－クロロ－５－(

４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(０．１８mmol)(実施例４ｃから)、ジイソプロピルエチルエチルアミン(０．０９mmol)のＮＭＰ溶液を入れた乾燥フラスコを電子レンジ中、２１０℃で１０分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ(３×２０mL)で抽出し、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮する。分取ＬＣＭＳ(ＡＣＮ勾配１０－７０％)による精製により、３－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノール(２２％)を得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.81(s, 1H), 8.76(s, 2H), 7.66-7.63(m, 2H), 7.36(t, J=4.0 Hz, 1H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.07-7.03(M, 3H), 6.38-6.35(M, 1H), 3.80(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 294.1。

【０４８９】

実施例５ｓ：４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸３－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニルエステル

【化２５１】



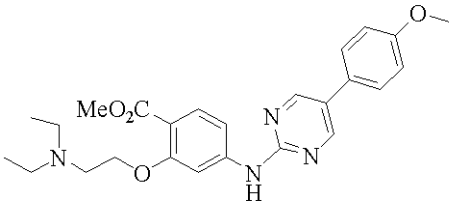
P-210

４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸３－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニルエステルを、以下の方法により合成できる。３－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノール(実施例５ｒから)(０．０４mmol)のＤＭＦ溶液に、Cs_2CO_3(０．０９mmol)、続いて４－メチル－ピペラジン－１－カルボニルクロライド(０．９mmol)を添加する。反応物をｒｔで１２時間撹拌する。反応混合物を分取ＬＣＭＳ(ＡＣＮ勾配１０－７０％)により直接精製して、４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸３－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニルエステルをＴＦＡ塩(３０％)として得る。^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD)δ 8.67(s, 2H), 7.82(t, J=4.0 Hz, 1H), 7.54-7.52(m, 2H), 7.47-7.46(m, 1H), 7.30(T, J=8.0 Hz, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 6.78-6.75(m, 1H),3.84(s, 3H), 2.98(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 420.2。

【０４９０】

実施例５ｔ：２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステル

【化２５２】



P-155

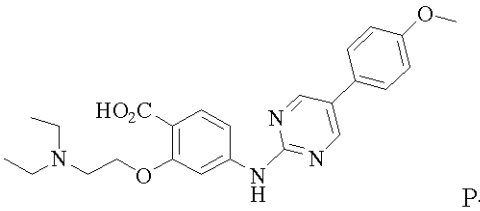
２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステルを、以下の方法により合成できる。３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミン(０．２mmol)(実施例２ｈから)の無水ジオキサン(１．５mL)溶液に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(０．０３mmol)、xantphos(０．０３mmol)、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(０．４mmol)および２－Ｃｌ－５(４－メトキシフェニル)ピリミジン(０．２mmol)(実施例４ｃから)を添加する。反応混合物を２回排気し、１３０℃で４５分加熱する。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮する。分取ＬＣＭＳ(ＡＣＮ勾配１０－４０％)および続く分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＡＣＮ：ＭｅＯＨ：ＮＨ４ＯＨ＝８：１：１：０．１)での精製により、２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メト

キシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステル(２０％)を得る。MS(m/z)(M+1)$^+$ 451.3。

【０４９１】

実施例５ｕ：２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸

【化２５３】



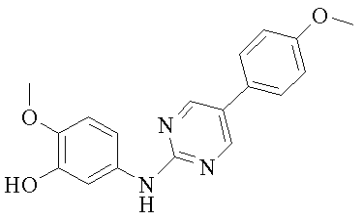
P-156

２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸を、以下の方法により合成できる。２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸メチルエステル(０.０２２mmol)(実施例５ｔから)の３：２：１＝ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O溶液(１mL)中の懸濁液に、３Ｎ　ＬｉＯＨ(２２μL)を添加し、混合物をｒｔで１２時間撹拌し、次いで溶媒を除去する。粗物質の分取ＬＣＭＳ(ＡＣＮ勾配１０－５０％)での精製により、２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸を得る。^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ 18.76(s, 2H), 7.99(bs, 1H), 7.89(d, J=8.0Hz, 2H), 7.57(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05(d, J=8.0 Hz, 2H), 4.53-4.53(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.66-3.63(m, 2H), 3.40-3.37(m,4H), 1.38(t, J=8.0Hz, 6H)。MS(m/z)(M+1)$^+$ 437.1。

【０４９２】

実施例５ｖ：２－メトキシ－５－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノール

【化２５４】

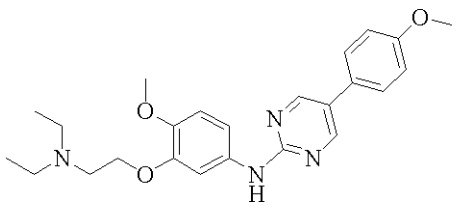


２－メトキシ－５－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノールを、以下の方法により合成できる。５－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－２－メトキシ－フェノール(０.３４mmol)(実施例３ｇから)のＤＭＦ(１.５mL)溶液に、４－メトキシボロン酸(０.４１mmol)、K_2CO_3水溶液(０.７１mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(０.１７mmol)を添加する。反応物を２回排気し、８５℃で３０分加熱する。この後、反応混合物を飽和水性NH_4Clで希釈し、ＤＣＭ(３×３０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、粗物質をＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配２０－７０％)(６７％)で精製する。MS(m/z)(M+1)$^+$ 324.1。

【０４９３】

実施例５ｗ：Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)－４－メトキシフェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン

【化２５５】



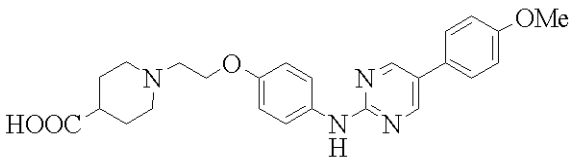
P-32

[３－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－４－メトキシ－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを、以下の方法により合成できる。２－メトキシ－５－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノール(０．２mmol)(実施例５ｖから)の無水ＤＭＦ(２mL)溶液に、Cs_2CO_3(０．２８mmol)および(２－クロロ－エチル)－ジエチル－アミン(０．２mmol)を添加する。反応混合物を８０℃で８時間撹拌し、水でクエンチし、続いてＤＣＭ(３×３０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮する。分取ＬＣＭＳ精製により、表題化合物(７８％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 423.1。

【０４９４】

実施例５ｘ：１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノキシ}－エチル)－ピペリジン－４－カルボン酸

【化２５６】



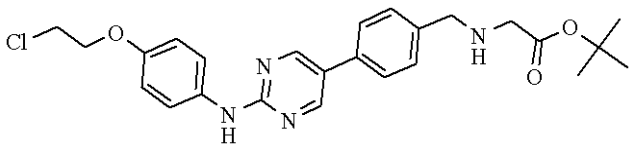
P-49

１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノキシ}－エチル)－ピペリジン－４－カルボン酸を、以下の方法により合成できる。４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン(０．０４２mmol)(実施例５ｄから)のＤＭＦ(１ml)溶液に、ヨウ化ナトリウム(０．０５０mmol)およびイソニペコチン酸エチル(０．０８４mmol)を添加する。反応物を１２０℃で１２時間加熱する。ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)での精製により、１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノキシ}－エチル)－ピペリジン－４－カルボン酸エチルエステル(５０％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 477.0。この固体を３：２：１＝ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O溶液(０．５mL)および６ＮＬｉＯＨ(０．１２６mmol)に懸濁し、ｒｔで１２時間撹拌する。反応混合物をＤＭＦで希釈し、ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)で精製して、１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェノキシ}－エチル)－ピペリジン－４－カルボン酸を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 449.2。

【０４９５】

実施例５ｙ：(４－{２－[４－(２－クロロ－エトキシ)－ベンジル]－ピリミジン－５－イル}－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２５７】



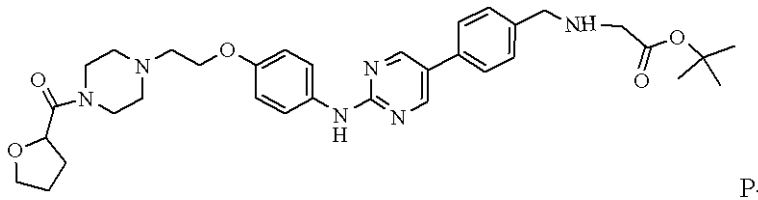
(４－{２－[４－(２－クロロ－エトキシ)－ベンジル]－ピリミジン－５－イル}－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、以下の方法により合成できる。酢酸パ

ラジウム(０．０１５mmol)、Xantphos(０．０１８mmol)、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(０．3mmol)、２－(４－(２－クロロピリミジン－５－イル)ベンジルアミノ)酢酸ｔｅｒｔ－ブチル(０．１５mmol)(実施例４ｂから)および４－(２－クロロ－エトキシ)－フェニルアミン(実施例２ｃから)(０．４５mmol)のジオキサン(２mL)中の混合物を、電子レンジ中、１５０℃で１５分加熱する。分取ＬＣＭＳによる精製により、(４－{２－[４－(２－クロロ－エトキシ)－ベンジル]－ピリミジン－５－イル}－ベンジルアミノ)－酢酸ｔ－ブチルエステルをＴＦＡ塩として得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 469.2。

【０４９６】

実施例５ｚ：{４－[２－(４－{{２－[４－(テトラヒドロ－フラン－２－カルボニル)－ピペラジン－１－イル]－エトキシ}－ベンジル)－ピリミジン－５－イル]－ベンジルアミノ]－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２５８】



P-147

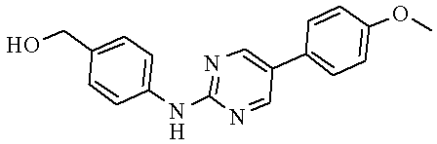
{４－[２－(４－{{２－[４－(テトラヒドロ－フラン－２－カルボニル)－ピペラジン－１－イル]－エトキシ}－ベンジル)－ピリミジン－５－イル]－ベンジルアミノ]－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、以下の方法により合成できる。(４－{２－[４－(２－クロロ－エトキシ)－ベンジル]－ピリミジン－５－イル}－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０．０３２mmol)(実施例５ｙから)の無水ＤＭＦ溶液に、ヨウ化ナトリウム(０．０３８４mmol)および１－(テトラヒドロ－２－フロイル)－ピペラジン(０．１６mmol)を添加する。反応混合物を９０℃で８時間加熱する。分取ＬＣＭＳ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)による精製により、{４－[２－(４－{２－[４－(テトラヒドロ－フラン－２－カルボニル)－ピペラジン－１－イル]－エトキシ}－ベンジル)－ピリミジン－５－イル]－ベンジルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(５１％)を得る。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.62(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.46(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.85(d, J=9.2 Hz, 2H), 4.3(m, 4H), 3.85(m, 4H), 3.76(m, 3H), 3.52(m, 4H), 2.35(m, 4H), 2.0(m, 4H), 1.48(s, 9H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 617.2。

【０４９７】

実施例６

実施例６ａ：{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－メタノール

【化２５９】



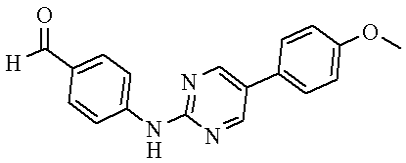
{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－メタノールを、以下の方法により合成できる。[４－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イルアミノ)－フェニル]－メタノール(７．１４mmol)(実施例３ｈから)のＤＭＦ(５６mL)溶液に、４－メトキシボロン酸(８．５７mmol)、K_2CO_3水溶液(２１．４mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(０．７１４mmol)を添加する。反応物を２回排気し、９０℃で１時間加熱する。この後、反応混合物を飽和水性NH_4Clで希釈し、酢酸エチル(３×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮する。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝８

：２を使用したシリカクロマトグラフィーでの精製により、{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－メタノール(８０％)を得る。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.57(s, 2H), 7.57(d, J=8 Hz, 2H), 7.45(bs, 1H), 7.37(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.94(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 3.79(s, 3H)。MS(m/z)(M+1)308.3。

【０４９８】

実施例６ｂ：４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンズアルデヒド

【化２６０】

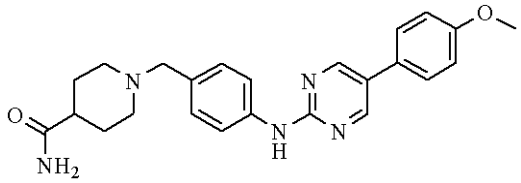


４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンズアルデヒドを、以下の方法により合成できる。{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－メタノール(５．７３mmol)(実施例５ａａから)のジオキサン溶液に、酸化マンガン(IV)(１７．２mmol)およびＴＢＡＩ(０．０１４mmol)を添加する。反応混合物を電子レンジ中、１３０℃で３０分加熱する。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝１：１を使用したシリカクロマトグラフィーによる精製により、４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンズアルデヒド(５２％)を得る。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 9.91(s, 1H), 8.69(s, 2H), 7.88(s, 4H), 7.46(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.02(d, J=8.4 Hz, 2H), 3.87(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 306.2。

【０４９９】

実施例６ｃ：１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンジル}－ピペリジン－４－カルボン酸アミド

【化２６１】



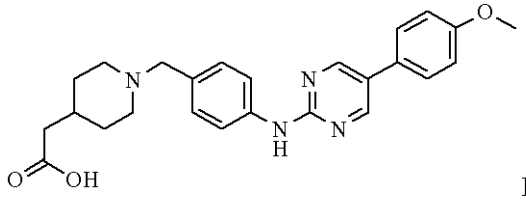
P-169

１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンジル}－ピペリジン－４－カルボン酸アミドを、以下の方法により合成できる。４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンズアルデヒド(０．０３２８mmol)(実施例５ａｂから)のジクロロメタン(１mL)溶液に、イソニペコタミド(０．０７６８mmol)および硫酸ナトリウムを添加する。反応混合物をｒｔで１時間撹拌する。次いで、ＮａＢ(ＯＡｃ)$_3$Ｈ(０．０９８４mmol)を添加し、反応物を８時間撹拌する。分取ＬＣＭＳでの精製により、１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンジル}－ピペリジン－４－カルボン酸アミド(５５％)をＴＦＡ塩として得る。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD)δ 8.72(s, 2H), 7.91(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.05(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.28(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3,58(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2,55(m, 1H), 2.10(m, 2H), 1,93(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 418.2。

【０５００】

実施例６ｄ：(１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンジル}－ピペリジン－４－イル)－酢酸

【化２６２】



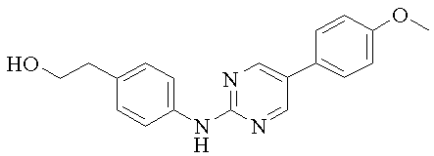
P-196

（１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンジル}－ピペリジン－４－イル)－酢酸を、以下の方法により合成できる。４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンズアルデヒド(０．０６５６mmol)(実施例５ａｂから)、２－(ピペリジン－４－イル)酢酸エチルエステル(０．１９７mmol)および硫酸ナトリウムのジクロロメタン(１ml)中の混合物をｒｔで１時間撹拌する。次いで、ＮａＢ(ＯＡｃ)$_3$Ｈ(０．１９７mmol)を添加し、反応物を８時間撹拌する。分取ＬＣＭＳでの精製により、(１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンジル}－ピペリジン－４－イル)－酢酸エチルエステルをＴＦＡ塩(４６％)として得る。MS(m/z)(M +1)$^+$ 461.3。この固体を３：２：１＝ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ溶液(０．６mL)に懸濁し、６Ｎ　ＬｉＯＨ(０．０９mmol)を添加する。混合物をｒｔで１２時間撹拌する。反応混合物をＤＭＦで希釈し、ＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)により精製して、(１－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－ベンジル}－ピペリジン－４－イル)－酢酸(５４％)を得る。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.70(s, 2H), 7.88(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.03(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.25(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.5(m, 2H), 3.3(m, 2H), 2.3(m, 2H), 2.04(m, 3H), 1.49(m, 2H)。MS(m/z)(M+1)$^+$ 433.2。

【０５０１】

実施例６ｅ：２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エタノール

【化２６３】

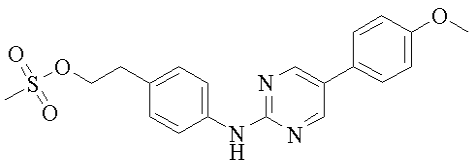


２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エタノールを、以下の方法により合成できる。２－(４－(５－ブロモピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)エタノール(０．２０４mol)(実施例３１から)のＤＭＥ(２００mL)溶液に、４－メトキシフェニルボロン酸(０．２１４mol)、水性Ｋ$_2$ＣＯ$_3$(０．４０８mol)およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(１７２mmol)を添加する。反応物を１時間加熱還流し、ｒｔに冷却し、溶媒を蒸発させる。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和水性ＮＨ$_4$Ｃｌ(２×２００mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。シリカクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１)での精製により、２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エタノール(４６％)を得る。^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 8.59(s, 2H), 7.57(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.23(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.99(d, J=9 Hz, 2H), 3.85(m, 5H), 2.86(m, 2H)。

【０５０２】

実施例６ｆ：メタンスルホン酸２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチルエステル

【化２６４】

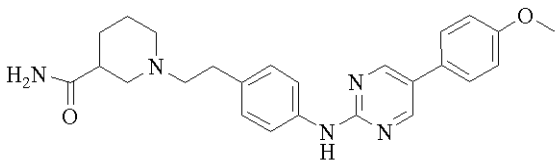


メタンスルホン酸２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチルエステルを、以下の方法により合成できる。２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エタノール(６．２２mmol)のジクロロメタン(３０mL)溶液に、トリエチルアミン(９．３３mmol)およびメタンスルホニルクロライド(７．４７mmol)を添加する。反応混合物をｒｔで１．５時間で撹拌する。反応物をH_2O(１０mL)で希釈し、Na_2CO_3溶液(３×１０mL)で洗浄する。有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮して、メタンスルホン酸２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチルエステル(９９％)を得る。^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2)δ 8.54(s, 2H), 7.56(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.39(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.29(bs, 1H), 7.14(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.31(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 2.95(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.79(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 400.4。

【０５０３】

実施例６ｇ：１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチル)－ピペリジン－３－カルボン酸アミド

【化２６５】



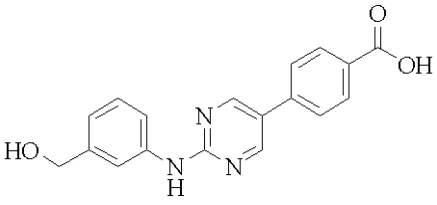
P-316

１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチル)－ピペリジン－３－カルボン酸アミドを、以下の方法に従って合成できる。メタンスルホン酸２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチルエステル(０．０５０mmol)の無水ＤＭＦ溶液に、ニペコタミド(０．２５mmol)を添加し、１００℃で８時間加熱する。分取ＬＣＭＳでの精製により、１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチル)－ピペリジン－３－カルボン酸アミド(８０％)を得る。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.71(s, 1H), 8.76(s, 2H), 7.75(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.04(d, J=8.8 Hz, 2H), 3.80(s, 3H)3.55(m, 2H), 3.3(m, 2H), 2.95(m, 4H), 2.6(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1,70(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 432.3。

【０５０４】

実施例６ｈ：４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－安息香酸

【化２６６】



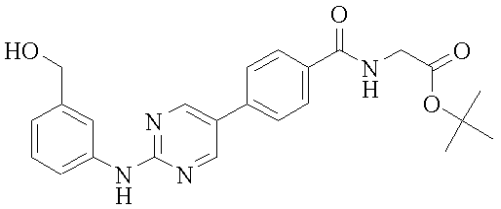
４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－安息香酸を、以下の方法に従って合成できる。３－アミノベンジルアルコール(８．１mmol)のＮ

ＭＰ(８mL)溶液に、マイクロ波バイアル中、４－(２－クロロ－ピリミジン－５－イル)－安息香酸(８．１mmol)(実施例４ｄから)およびｐ－ＴＳＡ(５．２mmol)を添加する。バイアルを２回排気し、次いで電子レンジ中、２１０℃で１５分加熱する。反応混合物を水でクエンチし、沈殿した固体を濾過し、さらに水、次いでＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下で乾燥させて、４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－安息香酸(６８％)を得る。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.89(s, 1H), 8.92(s, 2H), 8.03-8.01(m, 2H), 7.88-7.86(m, 2H), 7.76(b.s, 1H), 7.70-68(m, 1H), 7.26-7.24(m, 1H)6.94-6.92(m, 1H), 4.49(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 322.2。

【０５０５】

実施例６ｉ：{４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２６７】

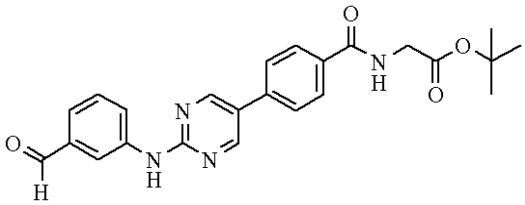


{４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、以下の方法に従って合成できる。４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－安息香酸(実施例５ａｈから)(１．７mmol)、ＨＡＴＵ(２．３９mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(２．５mmol)、およびグリシンｔ－ブチルエステルの無水ＤＭＦ溶液を、ｒｔで８時間撹拌する。この後、反応混合物をＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０)により精製して、４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(３９％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 435.1。

【０５０６】

実施例６ｊ：{４－[２－(３－ホルミル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２６８】

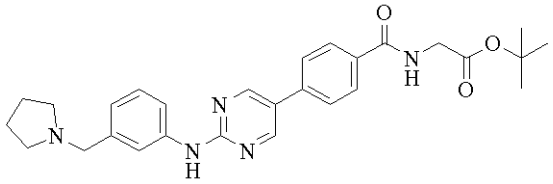


{４－[２－(３－ホルミル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、以下の方法により合成できる。{４－[２－(３－ヒドロキシメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０．３９mmol)(実施例５ａｉから)のジオキサン溶液に、酸化マンガン(IV)(１．９５mmol)およびＴＢＡＩ(０．０１４mmol)を添加する。反応混合物を電子レンジ中、１５０℃で３０分加熱する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮して、{４－[２－(３－ホルミル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(７１％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 433.2。

【０５０７】

実施例６ｋ：{４－[２－(３－ピロリジン－１－イルメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ}－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２６９】



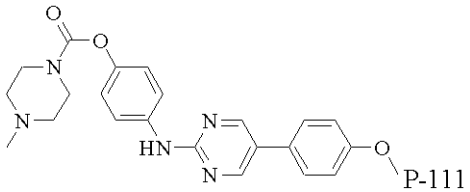
P-201

｛４－[２－(３－ピロリジン－１－イルメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ｝－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを、以下の方法により合成できる。｛４－[２－(３－ホルミル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ｝－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０．０４６mmol)(実施例５ａｊから)のジクロロメタン(１mL)溶液に、ピロリジン(０．１３８mmol)および硫酸ナトリウムを添加する。反応混合物をｒｔで１時間撹拌する。次いで、ＮａＢ(ＯＡｃ)$_3$Ｈ(０．１３８mmol)を添加し、反応物を８時間撹拌する。この後、反応混合物を分取ＬＣＭＳにより精製して、｛４－[２－(３－ピロリジン－１－イルメチル－フェニルアミノ)－ピリミジン－５－イル]－ベンゾイルアミノ｝－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(５５％)をＴＦＡ塩として得る。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.05(s, 1H), 8.94-8.92(m, 3H), 7.99-7.85(m, 6H), 7.41(m, 1H), 7.14-7.12(m, 1H), 4.35(d, J=4.0 Hz, 2H), 3.93(d, J=4.0 Hz, 2H), 3.41-3.40(m, 2H), 3.15-3.10(m, 2H), 2,15-2.10(m, 2H), 1.90-1.89(m, 2H), 1,43(s, 9H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 488.3。

【０５０８】

実施例６１：４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニルエステル

【化２７０】



P-111

４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニルエステルを、以下の方法により合成できる。４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－アミノ－フェニルエステル(０．１６６mmol)(実施例３ｉから)、４－メトキシフェニルボロン酸(０．１９９mmol)、K_2CO_3(０．３６mmol)およびＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(０．０１６６mmol)のＤＭＥ：H_2O　５：１混合物(１．５mL)中の懸濁液を８０℃で１０分加熱する。反応混合物をｒｔに冷却し、ジクロロメタンで希釈し、NH_4Clで洗浄し、減圧下乾燥させる。粗物質を、９．５：０．５：０．１＝ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH混合物を使用した短シリカカラムで精製して、４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニルエステルを白色粉末(８６％)として得る。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.53(s, 2H), 7.57(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.12(b.s, 1H), 7.0.2(m, 2H), 6.95(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.71-3.69(m, 4H), 2.51-2.50(m, 4H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 420.2。

【０５０９】

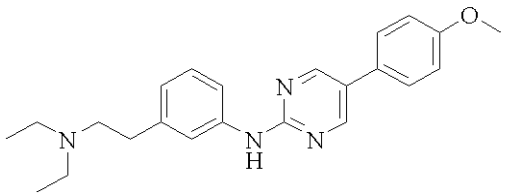
この固体のメタノール性溶液を１当量のＭｅＳＯ$_3$Ｈで処理し、凍結乾燥して、対応するメシル酸塩を黄色固体として定量的収率で得る。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD)δ 8.48(s, 2H

), 7.55-7.52(m, 2H), 7.35-7.33(m, 2H), 6.93-6.90(m, 2H), 6.85-6.83(m, 2H), 4.30-4.28(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.41-3.40(m, 2H), 2.94-2.91(m, 4H), 2.79(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 420.2。

【０５１０】

実施例６ｍ：Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミン

【化２７１】



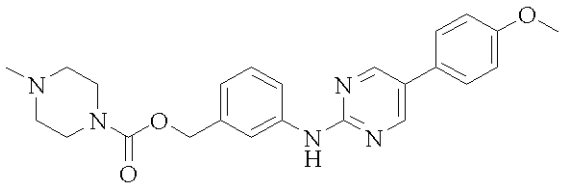
P-157

Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミンを以下の方法により製造できる。２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(０．４０mmol)(実施例４ｃから)および３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)ベンゼンアミン(０．４０mmol)(実施例２ｉから)の０．５mLの１,４－ジオキサン中の混合物に、ｐ－ＴＳＡ一水和物(１．２mmol)を添加する。反応混合物を９０℃で一晩加熱する。粗混合物を分取ＬＣＭＳにより精製して、Ｎ－(３－(２－(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)－５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－アミンをＴＦＡ塩として得る。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD)δ 12.24(s, 1H), 10.95(s, 1H), 8.67(s, 2H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.26-7.44(m, 3H), 7.04-7.12(m, 1H), 6.96-7.02(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.42(m, 2H), 3.04-3.26(m, 6H), 1.39(m, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 377.2。

【０５１１】

実施例６ｎ：３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２７２】



P-213

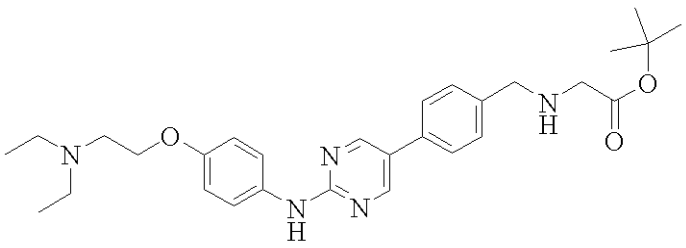
３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを以下の方法により製造できる。２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(０．４０mmol)(実施例４ｃから)および３－アミノベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(０．４０mmol)(実施例２ｊから)の１,４－ジオキサン(０．５mL)中の混合物に、ｐ－ＴＳＡ一水和物(１．２mmol)を添加する。反応混合物を９０℃で一晩加熱する。粗混合物を分取ＬＣＭＳにより精製して、３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)ベンジル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートをＴＦＡ塩として得る。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD)δ 11.15(s, 1H), 8.61(s, 2H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.30-7.38(m, 3H), 7.04-7.07(m, 1H), 6.95-7.00(m, 2H), 4.20(s, 2H), 3.70-4.10(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.30-3.52(m, 4H), 2.75(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 434.2。

【０５１２】

実施例６ｏ：(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリ

ミジン－５－イル}－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２７３】



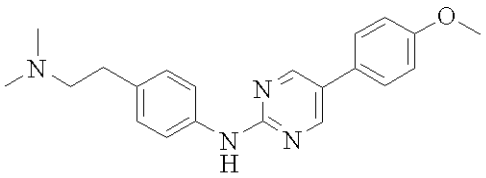
P-19

(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンジルアミノ)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを以下の方法により製造できる４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンズアルデヒド(実施例５ｆから)(０.０２mol)、トリエチルアミン(０.０６mmol)およびｔｅｒｔ－ブチルグリシンエステル(０.０４mmol)のＴＨＦ(０.１mL)中の混合物を、環境温度で０.５時間、過剰の無水Na_2SO_4存在下で撹拌する。$NaBH(OAc)_3$(０.１mmol)を添加し、混合物をさらに１時間撹拌する。ＭｅＯＨを添加し、得られた粗混合物を分取ＬＣＭＳにより精製して、表題化合物を得る。^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 8.68(s, 2H), 7.71(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.42(d, J=9 Hz, 2H), 7.07(d, J=9.1 Hz, 2H), 4.4(d, J=5.1 Hz, 2H), 4.34(s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.62(t, J=4.8 Hz, 2H), 3.34(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.34(t, J=7.3, Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 506.3。

【０５１３】

実施例６ｐ：[４－(２－ジメチルアミノ－エチル)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン

【化２７４】



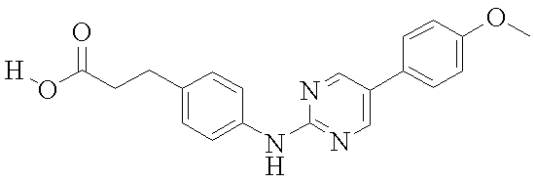
P-116

[４－(２－ジメチルアミノ－エチル)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを以下の方法により製造できる。４－(２－ジメチルアミノ－エチル)－フェニルアミン(０.１mmol)、ｐ－ＴＳＡ(０.０５mmol)および２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(実施例４ｃから)(０.１mmol)のＮＭＰ(０.２mL)中の混合物をマイクロ波により２１５℃で１５分加熱して、粗混合物を得て、それを分取ＬＣＭＳにより精製して、表題化合物を得る。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 12.1(s, 1H), 11.5(s, 1H), 8.67(s, 2H), 7.63(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.19(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.04(d, J=8.7 Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.01(m, 2H), 2.82(s, 6H), 2.09(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 349.2。

【０５１４】

実施例６ｑ：３－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－プロピオン酸

【化２７５】

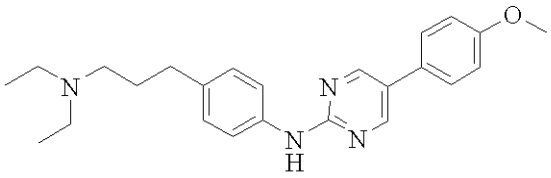


３－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－プロピオン酸を以下の方法により製造できる。３－(４－アミノ－フェニル)－プロピオン酸(１．０mmol)、ｐ－ＴＳＡ(０．２５mmol)および２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(実施例４ｃから)(１．０mmol)をＮＭＰ(２mL)に溶解し、マイクロ波により２１５℃で１５分加熱して、粗３－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－プロピオン酸を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 350.2。

【０５１５】

実施例６ｒ：[４－(３－ジエチルアミノ－プロピル)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン

【化２７６】



P-66

４－(３－ジエチルアミノ－プロピル)－フェニル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを以下の方法により製造できる。ジエチルアミン(１０mmol)、ＥＤＣ(２５mmol)およびＤＭＡＰ(０．１mmol)をジクロロメタンに溶解し(３mL)、ＮＭＰに溶解した粗３－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－プロピオン酸(実施例５ａｏから)にｒｔで添加する。３時間後、飽和水性NH_4Clを添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を除去する。分取ＨＰＬＣによる精製により、Ｎ,Ｎ－ジエチル－３－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－プロピオンアミドを得る。

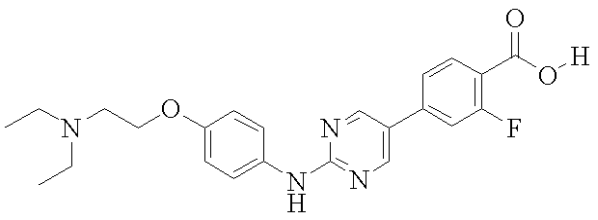
【０５１６】

Ｎ,Ｎ－ジエチル－３－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－プロピオンアミド(０．１mmol)を、ＴＨＦ中のリチウムアルミニウムハイドライド(１．０Ｍ、１．０mmol)と共に、４時間還流する。ＭｅＯＨをｒｔで添加して、反応をクエンチする。分取ＬＣＭＳでの精製により、表題化合物を得る。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.4(s, 1H), 8.62(s, 2H), 8.59(s, 1H), 7.61(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.17(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.02(d, J=8.6 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.1(m, 4H), 3.96(s, 1H), 3.0(m, 2H), 2.71(t, J=7.2, 2H), 2.06(m, 2H), 1.27(t, J=7.3 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 391.2。

【０５１７】

実施例６ｓ：４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－安息香酸の合成

【化２７７】

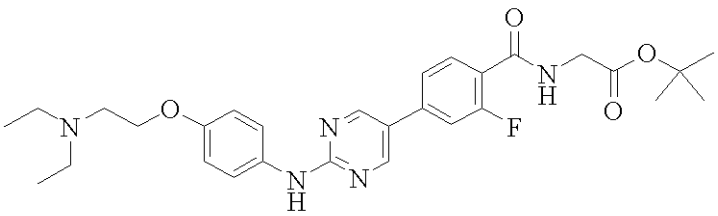


４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－安息香酸を以下の方法により製造できる。(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニル－アミン(実施例３ａから)(１mmol)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(０.１mmol)、３－フルオロ－４－メトキシカルボニル－ベンゼンボロン酸(１.５mmol)を２mLのＤＭＦに溶解する。窒素でパージした後、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$(０.４mLの５Ｍ水溶液溶液)を添加し、混合物をマイクロ波中、１２０℃で２０分加熱する。得られる混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈する。ＥｔＯＡｃでの抽出および無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$での乾燥後、溶媒を除去して、粗混合物を得て、それを分取ＨＰＬＣにより精製して、４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－安息香酸を得る。MS(m/z)(M+1)$^+$ 425.2。

【０５１８】

実施例６ｔ：２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)酢酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化２７８】



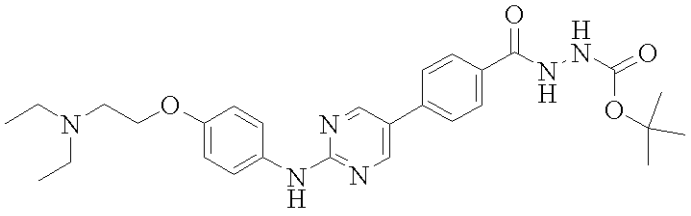
P-5

２－(４－(２－(４－(２－(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン－５－イル)－２－フルオロベンズアミド)－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを以下の方法により製造できる。４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－２－フルオロ－安息香酸(実施例５から)(０.０５mmol)、ＨＡＴＵ(０.０７５mmol)、アミノ－酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０.０５mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(０.１mmol)のＤＭＦ(０.１mL)溶液をｒｔで２時間撹拌する。分取ＬＣＭＳでの精製により、表題化合物を得る。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 11.8(s, 1H), 10.6(s, 1H), 8.72(s, 2H), 8.25(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.6(d, J=4.1 Hz, 2H), 7.41(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 6.95(d, J=8.7 Hz, 2H), 4.52(s, 2H), 4.2(d, J=4.6 Hz, 2H), 3.5(s, 2H), 3.3(m, 4H), 2.73(m, 2H), 1.52(s, 9H), 1.46(t, J=7.1 Hz, 6H)。MS(m/z)(M+1)$^+$ 538.3。

【０５１９】

実施例６ｕ：Ｎ'－(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンゾイル)－ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

【化２７９】



P-20

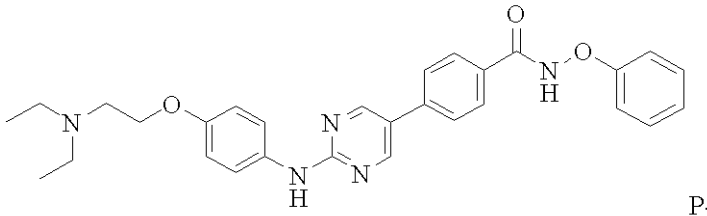
Ｎ'－(４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－ベンゾイル)－ヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを以下の方法により製造できる。４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－安息香酸(実施例５ｏから)(０.３mmol)、ヒドラジンカル

ボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０．３６mmol)、ＥＤＣ(０．４２mmol)およびＤＭＡＰ(０．０３mmol)のＤＭＦ：ＴＨＦ(０．５：０．５mL)溶液を、ｒｔで１時間撹拌する。得られる混合物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈する。さらにＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させた後、溶媒を除去して、粗混合物を得て、それをシリカクロマトグラフィー(１０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液)で精製して、表題化合物を得る。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.6(s, 2H), 7.89(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51(d, J=9 Hz, 2H), 7.22(s, 1H), 6.92(d, J=9 Hz, 2H), 4.1(t, J=6.2 Hz, 2H), 3.02(s, 1H), 2.91(t, J=6.2 Hz, 2H), 2.68(dd, J=14.3, 7.1 Hz, 4H), 1.51(s, 9H), 1.1(t, J=7.1 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 521.2。

【０５２０】

実施例６ｖ：４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－Ｎ－フェノキシ－ベンズアミド

【化２８０】



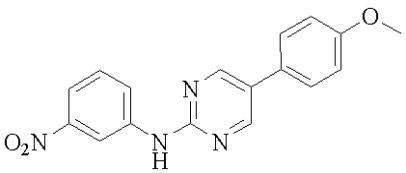
P-7

４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－Ｎ－フェノキシ－ベンズアミドを以下の方法により製造できる。４－{２－[４－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－フェニルアミノ]－ピリミジン－５－イル}－安息香酸(実施例５ｏから)(０．０３mmol)、ｏ－フェニル－ヒドロキシルアミン(０．０４mmol)、ＨＡＴＵ(０．０４mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(０．１mmol)のＤＭＦ(０．１mL)溶液をｒｔで１時間撹拌する。得られる混合物を分取ＬＣＭＳにより精製して、表題化合物を得る。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.28(s, 1H), 8.68(d, J=7.2 Hz, 2H), 8.15(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.01(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57-7.6(m, 5H), 7.35(dd, J=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.2(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.08(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.91(dd, J=8.9, 5.3 Hz, 2H), 4.39(dd, J=9.1, 4.6 Hz, 2H), 3.96(s, 1H), 3.52(dd, J=8.7, 3.7 Hz, 2H), 3.3(m, 4H), 1.39(dt, J=7.3, 1.3 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 498.2。

【０５２１】

実施例６ｗ：５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(３－ニトロフェニル)ピリミジン－２－アミン

【化２８１】

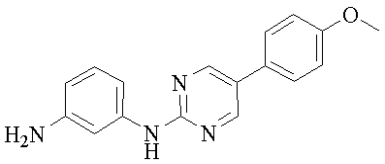


５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(３－ニトロフェニル)ピリミジン－２－アミンを以下の方法により製造できる。２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(３．０mmol)(実施例４ｃから)、３－ニトロアニリン(３．０mmol)およびｐ－ＴＳＡ(０．９mmol)をＮＭＰ(３mL)に溶解し、２１５℃で１５分、マイクロ波により加熱する。反応混合物を$NaHCO_3$／ＥｔＯＡｃで分配する。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去する。粗生成物を溶離剤としてヘキサン：ＥｔＯＡｃ(２：１)を用いたシリカクロマトグラフィーにより精製する(３１％)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 323.2。

【０５２２】

実施例６ｘ：Ｎ１－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イル)ベンゼン－１，３－ジアミン

【化２８２】

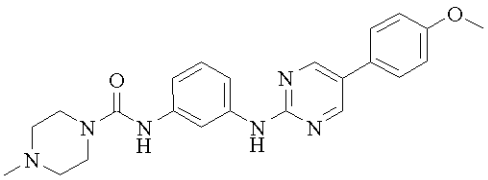


Ｎ１－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イル)ベンゼン－１，３－ジアミンを以下の方法により製造できる。５－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(３－ニトロフェニル)ピリミジン－２－アミン(０．９mmol)(実施例５ａｕから)のＥｔＯＨ(５０mL)溶液に、Ｐｄ(炭素上１０％、５０％湿潤、１０％重量)を添加する。反応容器を排気し、水素を再充填する。中身を水素雰囲気下、８時間撹拌し、セライトを通して濾過し、容量を減らして乾固する(７０％)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 293.2。

【０５２３】

実施例６ｙ：Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミド

【化２８３】



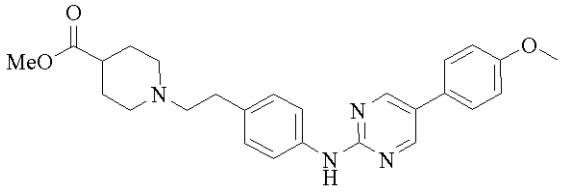
P-215

Ｎ－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－４－メチルピペラジン－１－カルボキサミドを以下の方法により製造できる。Ｎ１－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イル)ベンゼン－１，３－ジアミン(０．３４mmol)(実施例５ａｖから)のＴＨＦ(７mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(０．７５mmol)およびトリホスゲン(０．１０mmol)を添加する。３０分、ｒｔで撹拌後、１－メチルピペラジン(１．０２mmol)を添加し、撹拌を１時間続ける。反応物をジクロロメタンおよび水に分配する。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去する。粗生成物をジクロロメタンから結晶化して、所望の生成物を白色結晶性固体(５０％)として得る。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 9.63(s, 1H), 8.76(s, 2H), 8.49(s, 1H), 7.83(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.13(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.05(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.04(d, J=8.0 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.44(bs, 4H), 2.33(bs, 4H), 2.22(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 419.2。

【０５２４】

実施例６ｚ－１：１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル

【化２８４】



P-24

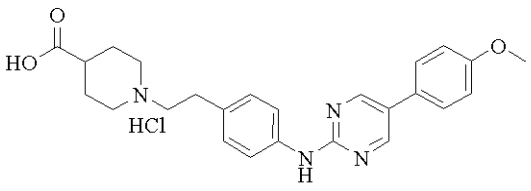
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチルを以下の方法により製造できる。メタンスルホン酸２－{

４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチルエステル(１０．０mmol)(実施例５ａｆから)およびメチルピペリジン－４－カルボキシレート(５０．０mmol)のＤＭＦ(６０mL)溶液を１００℃で８時間加熱する。反応物をｒｔに冷却し、水(６００mL)に注ぐ。白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させる。粗沈殿物を、溶離剤としてジクロロメタンメタノール(３％)を用いたシリカクロマトグラフィーにより精製する(７７％)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.63(s, 1H), 8.76(s, 2H), 7.67(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.04(d, J=8.2 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.60(s, 3H), 2.86(bd, J=10.0 Hz, 2H), 2.67(bt, J=8.4, 2H), 2.41(dt, J=8.4 Hz, 1H), 2.31(m, 1H), 2.01(bt, J=10.0 Hz, 2H), 1.81(bd, J=10.0 Hz, 2H), 1.57(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 447.4。

【０５２５】

実施例６ｚ－２：１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸ヒドロクロライド

【化２８５】



P-22

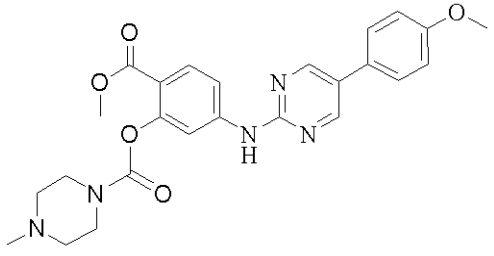
１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸ヒドロクロライドを以下の方法により製造できる。１－(４－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェネチル)ピペリジン－４－カルボン酸メチル(３．９mmol)(実施例５ａｙから)のメタノール：ＴＨＦ：水＝３：２：１(合計３８mL)溶液に、ＬｉＯＨ(２．０mLの６Ｎ溶液)を添加し、混合物をｒｔで１２時間撹拌する。反応物をその容量の５０％まで減らし、水(１００mL)を添加し、中身を３Ｍ　ＨＣｌで中和する。得られた白色沈殿を濾過し、アセトニトリルで繰り返しトリチュレートし、真空下で乾燥させる(９６％)。白色沈殿をアセトニトリル(３０mL)に懸濁させ、ＨＣｌ(３．７mLのジオキサン中４Ｍ溶液ｉ)で処理する。１時間撹拌後、反応物を容量を減らして乾固し、真空下で乾燥させて、明黄色沈殿(９９％)を得る。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.71(bs, 1H), 9.76(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.75(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.65(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.04(d, J=8.2 Hz, 2H), 3.80(2, 3H), 3.57(m, 2H), 3.21(m, 2H), 3.01(m, 4H), 2.06(m, 2H), 1.92(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 469.1。

【０５２６】

実施例７

実施例７ａ：２－(メトキシカルボニル)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２８６】



P-209

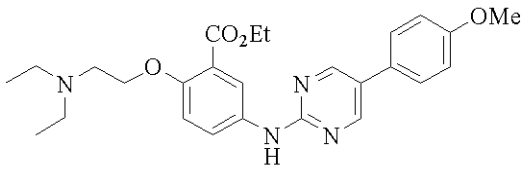
２－(メトキシカルボニル)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを以下の方法により製造できる。乾燥ジオキサン(８mL)含有フラスコに、窒素雰囲気下、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(０．１mm

ol)、Xantphos(０．１２mmol)、続いて２－(メトキシカルボニル)－５－アミノフェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(１mmol)(実施例２１から)、２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(１．５mmol)(実施例４ｃから)およびＫＯｔＢｕ(１．５mol)を添加する。反応混合物を９０℃で２時間加熱し、粗物質を分取ＬＣＭＳにより精製して、２－(メトキシカルボニル)－５－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート(７６％)を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 478.2。

【０５２７】

実施例７ｂ：２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－５－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸エチルエステル

【化２８７】



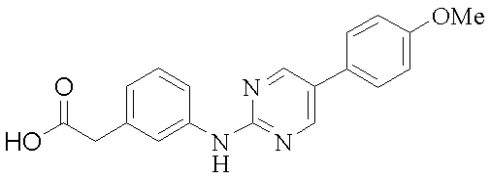
P-83

２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－５－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－安息香酸エチルエステルを以下の方法により合成する。１５ｍｌフラスコに５－アミノ－２－(２－ジエチルアミノ－エトキシ)－安息香酸エチルエステル(０．１９mmol)、２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(０．１９mmol)、ｐ－ＴＳＡ(０．２２mmol)およびＮＭＰ(２mL)を入れる。フラスコを排気し、電子レンジ中、２１０℃で１５分照射する。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ(５×５０mL)で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。分取ＬＣＭＳ(ＡＣＮ勾配１０－７０％)による精製により、表題化合物(２０％)をＴＦＡ塩として得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.77(s, 1H), 9.29(b.s 1H), 8.78(s, 2H), 8.14-8.15(m, 1H), 7.98-7.95.(m, 1H), 7.66-7.64(m, 2H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.05-7.03(m, 2H), 4.37-4.35(m, 2H), 4.28-(q, J=8.0 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.55-3.54(m, 2H), 3.32-3.27(m, 4H), 1.32(t, J=8.0 Hz, 3H), 1.24(t, J=8.0 Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 465.2。

【０５２８】

実施例７ｃ：２－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)酢酸

【化２８８】

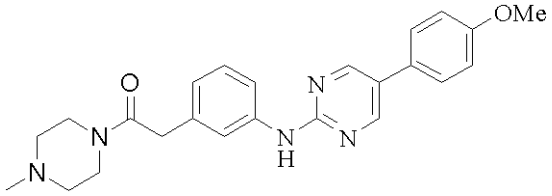


２－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)酢酸を以下の方法により製造できる。２－クロロ－５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン(１．０mmol)(実施例４ｃから)および２－(３－アミノフェニル)酢酸(１．０mmol)の１，４－ジオキサン(２mL)中の混合物に、ｐ－ＴＳＡ一水和物(１．０mmol)を添加する。反応混合物を９０℃で５時間加熱する。反応完了後、溶媒を除去する。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮して、薄黄色固体を得て、それをさらに精製することなく次工程に使用する。MS(m/z)$(M+1)^+$ 336.1。

【０５２９】

実施例７ｄ：２－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノン

【化２８９】



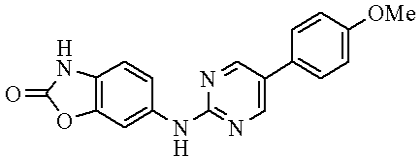
P-214

２－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)－１－(４－メチルピペラジン－１－イル)エタノンを以下の方法により製造できる。２－(３－(５－(４－メトキシフェニル)ピリミジン－２－イルアミノ)フェニル)酢酸(実施例５ｂｃから)(０.０５mmol)、ＨＡＴＵ(０.０７５mmol)、１－メチルピペラジン(０.０５mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(０.１mmol)のＤＭＦ(０.５mL)中の混合物をｒｔで２時間撹拌する。分取ＬＣＭＳでの精製により、表題化合物を得る。MS(m/z)$(M+1)^+$ 418.2。

【０５３０】

実施例７ｅ：６－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－オン

【化２９０】

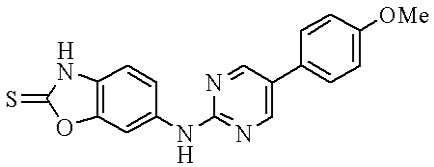


６－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－オンを、以下の方法により合成できる。６－アミノ－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－オン(２.０３mmol)(実施例２ｎから)、ｐ－ＴＳＡ(０.６１mmol)、２　５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミン(２.０３mmol)、およびＮＭＰ(５mL)を入れた乾燥フラスコを、マイクロ波により２１０℃で１５分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×２０mL)で抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。粗油状物をヘキサンでトリチュレートして、表題化合物をオフホワイト色固体(４０％)として得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 11.47(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.94(b.s. 1H), 7.65(d, J=2.0 Hz, 2H), 7.44-7.41(m, 3H), 7.05-7.01(m, 3H), 3.89(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 335.2。

【０５３１】

実施例７ｆ：６－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－３Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－チオン

【化２９１】



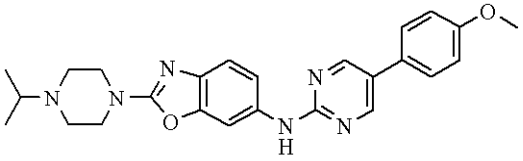
６－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－チオンを以下の方法により製造できる。６－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－３Ｈ－ベンゾオキサゾル－２－オン(０.４５mmol)(実施例５ｂｅから)、ローウェッソン試薬(１.８mmol)、およびＴＨＦ：トルエン５：１混合物(６ml)を入れた乾燥フラスコを、マイクロ波により１６０℃で４５分加熱する。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×２０mL)で抽出する。有機層を水、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。粗混合物を溶離剤としてＤＣＭ：ＭｅＯＨ　９：

１混合物を使用したシリカクロマトグラフィーにより精製して、６－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－３Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－チオンを黄色固体として得る(回収された出発物質に基づき４８％)。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.0(s, 1H), 8.82(s, 2H), 8.19(b.s. 1H), 7.68-7.66(m, 2H),7.57(dd, J=2.0および8.0 Hz, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 2H), 3.89(s, 3H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 351.2。

【０５３２】

実施例７ｇ：[２－(４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル)－ベンゾオキサゾル－６－イル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミン

【化２９２】



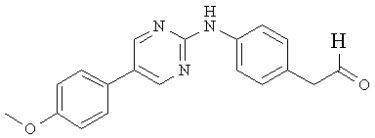
P-443

[２－(４－イソプロピル－ピペラジン－１－イル)－ベンゾオキサゾル－６－イル]－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イル]－アミンを、以下の方法により合成できる。６－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－３Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－チオン(０.０３４mmol)(実施例５ｂｆから)、Ｎ－イソプロピルピペラジン(１mL)、およびＴＨＦ(０.５mL)を入れた乾燥フラスコを、マイクロ波により１５０℃で１０分加熱する。分取ＬＣＭＳでの精製により、表題化合物をＴＦＡ塩として得る。^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD)δ 8.65(s, 2H), 8.12(bs, 1H), 7.55(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.3-7.30(m, 2H), 7.05-7.03(m, 2H), 5.46(b.m 2H), 3.84(s, 3H), 3.67-3.32(m, 5H), 1.43(d, J=8.0Hz, 6H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 445.8。

【０５３３】

実施例７ｈ：{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－アセトアルデヒド

【化２９３】

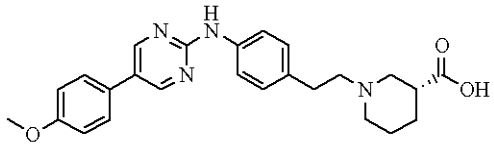


{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－アセトアルデヒドを、以下の方法により合成できる。デス－マーチン試薬(４.３５mmol)を無水ＴＨＦ(２０mL)に懸濁し、ＮａＨＣＯ$_3$(１０mmol)を添加する。懸濁液をｒｔで１５分撹拌し、次いで２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エタノール(実施例５ａｅから)(３.１１mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液を添加する。撹拌を１５分続け、その後反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、５％ＮａＨＣＯ$_3$溶液(１×５０mL)、塩水(１×５０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、明褐色固体を得る。粗物質をＨＰＬＣ(ＡＣＮ　３０－９０％勾配)により精製して、{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－アセトアルデヒドをオフホワイト色固体(７０％)として得る。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.75(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.77(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.65(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.15(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.04(d, J=8.0 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 320.2。

【０５３４】

実施例７ｉ：(Ｒ)－１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチル)－ピペリジン－３－カルボン酸

【化２９４】



P-438

(Ｒ)－１－(２－{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－エチル)－ピペリジン－３－カルボン酸を、以下の方法により合成できる。{４－[５－(４－メトキシ－フェニル)－ピリミジン－２－イルアミノ]－フェニル}－アセトアルデヒド(０．３１mmol)のＤＣＭ(１０mL)溶液に、(Ｒ)－ニペコチン酸(０．４４mmol)を添加する。溶液をｒｔで１時間撹拌し、次いでＮａＢ(ＯＡｃ)$_3$Ｈを一度に添加し、撹拌をさらに１時間続ける。溶媒を減圧下除去し、残渣をＨＰＬＣ(ＡＣＮ勾配１０－９０％)で精製して、表題化合物を得る。^{1}HNMR(600MHz, DMSO-d_6) δ 10.43(b.s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.74(d, J=8.3 Hz,. 1H), 7.63(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.03(d, J=8.0 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), .3.69-3.67(m, 2H), 3.56-3.53(m, 2H), 3.29-3.25(m, 2H), 3.02-2.95(m, 2H), 2.91-2.86(m, 2H), 2.07-20.4(m, 1H), 1.91-1.83(m, 2H)。MS(m/z)$(M+1)^+$ 433.1。

【０５３５】

表１に記載の例示的化合物は、実施例１－７に記載の条件に従い合成できる。

【０５３６】

実施例８：医薬組成物

実施例８ａ：非経腸組成物

注射により使用するための非経腸医薬組成物の製造のために、１００mgの式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物の水溶性塩をＤＭＳＯに溶解し、次いで１０mLの０．９％滅菌食塩水と混合する。混合物を、注射による投与に適当な投与単位形に包含させる。

【０５３７】

実施例８ｂ：経口組成物

経口送達用組成物の製造のために、１００mgの式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を７５０mgのラクトースと混合する。混合物を、経口投与単位、例えば、経口投与に適当な硬ゼラチンカプセルに包含させる。

【０５３８】

実施例８ｃ：吸入組成物

吸入送達用医薬組成物の製造のために、２５mgの式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を２mLの９５％エタノールおよび１００mLの０．９％塩化ナトリウム溶液と混合する。混合物を吸入送達ユニット、例えば吸入投与に適当なネブライザーに包含させる。

【０５３９】

実施例８ｄ：坐薬組成物

直腸送達用医薬組成物の製造のために[例えば、１２個の１．８ｇ。カカオ脂基剤、３００mgの式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を含む、薬用坐薬]、３．６ｇの式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物を１８ｇのカカオ脂と混合する。混合物を穏やかに融解させ、得られた融解物を、直腸投与に適当な坐薬を形成するための鋳型に注ぐ。

【０５４０】

実施例９：ｃ－ｋｉｔ阻害の機能的アッセイ

ここに記載の化合物を、内因性にｃ－ｋｉｔを発現するＭｏ７ｅ細胞を使用したＳＣＦ依存性増殖の阻害にについて、９６ウェル形態で試験する。簡単に言うと、２倍連続希釈した試験化合物(Ｃｍａｘ＝１０μM)を、ヒト組み換えＳＣＦで刺激されたＭｏ７ｅ細胞に対するそれらの抗増殖活性について、評価する。４８時間、３７℃でインキュベーション後、細胞生存能を、PromegaのＭＴＴ比色分析アッセイを使用して測定する。

【０５４１】

例示的試験化合物を、上記の機能的アッセイを使用して、ｃ－ｋｉｔ受容体の阻害について評価する。式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物が、５０％の特定のｃ－ｋｉｔ受容体に拮抗する能力が、試験した化合物のＩＣ$_{50}$値をもたらす。ある態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、約１０μＭを越えるＩＣ$_{50}$値を有し、他の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、約１μＭから約１０μＭのＩＣ$_{50}$値を有する。さらに他の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、約０．１μＭから約１μＭのＩＣ$_{50}$値を有する。なおさらに別の態様において、式(Ａ)または式(Ｂ)の化合物は、約０．１μＭより小さいＩＣ$_{50}$値を有する。

【０５４２】

ここに記載の実施例および態様は説明の目的のためのみであり、それに照らした種々の改変および変化が当業者に示唆され、本発明の精神および範囲内に、かつ添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるべきであることは理解されるべきである。ここに引用した全ての刊行物、特許および特許出願は、全ての目的のために引用により本明細書に包含させる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07D 409/04	***(2006.01)***	C07D	409/04	
C07D 413/12	***(2006.01)***	C07D	413/12	
C07D 417/12	***(2006.01)***	C07D	417/12	
C07D 471/04	***(2006.01)***	C07D	471/04	103A
C07D 491/113	***(2006.01)***	C07D	491/113	
A61K 31/505	*(2006.01)*	A61K	31/505	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K	31/541	
A61K 31/55	*(2006.01)*	A61K	31/55	
A61K 31/551	*(2006.01)*	A61K	31/551	
A61K 31/553	*(2006.01)*	A61K	31/553	
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P	1/18	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P	3/06	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P 7/10	*(2006.01)*	A61P	7/10	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 9/08	*(2006.01)*	A61P	9/08	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/10	101
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	9/10	103
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 11/08	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 11/10	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 13/00	*(2006.01)*	A61P	11/08	
A61P 13/08	*(2006.01)*	A61P	11/10	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	13/00	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	13/08	
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 17/12	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	17/04	
A61P 19/06	*(2006.01)*	A61P	17/12	
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	19/06	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P 25/02	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P	25/02	103
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P	25/14	

Ａ６１Ｐ　25/20	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16
Ａ６１Ｐ　25/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18
Ａ６１Ｐ　25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20
Ａ６１Ｐ　25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22
Ａ６１Ｐ　25/30	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24
Ａ６１Ｐ　27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28
Ａ６１Ｐ　27/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/30
Ａ６１Ｐ　27/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02
Ａ６１Ｐ　29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/04
Ａ６１Ｐ　31/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/14
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00
Ａ６１Ｐ　37/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00　１０１
Ａ６１Ｐ　37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18
Ａ６１Ｐ　37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02
		Ａ６１Ｐ	37/06
		Ａ６１Ｐ	37/08
		Ａ６１Ｐ	43/00　１１１

(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康
(72)発明者　ヴァレンティーナ・モルテーニ
アメリカ合衆国９１２０２カリフォルニア州サンディエゴ、イー・ストリート２４７５番
(72)発明者　リ・シャオリン
アメリカ合衆国９２１３１カリフォルニア州サンディエゴ、ミロ・サークル１１７８５番
(72)発明者　ドナテッラ・チアネッリ
アメリカ合衆国９２１３０カリフォルニア州サンディエゴ、シーブリーズ・ファームズ・ドライブ１２７８２番
(72)発明者　ジョン・ローレン
アメリカ合衆国９２１１７カリフォルニア州サンディエゴ、レイク・フォレスト・アベニュー４７１５番
(72)発明者　イ・リュー
アメリカ合衆国９２１３０カリフォルニア州サンディエゴ、バーローズ・ランディング・コーブ４８４１番
(72)発明者　ドナルド・エス・カラニュースキー
アメリカ合衆国９２０２９カリフォルニア州エスコンディド、コンティネンタル・レイン１７９７番
(72)発明者　パスカル・フュレ
フランス、エフ－６８８００タン、リュ・ドゥ・リージェルスブール２４番
(72)発明者　ヴィト・グアニャーノ
スイス、ツェーハー－４０５４バーゼル、タンナーシュトラーセ６６番
(72)発明者　ヨウ・シュリ
中華人民共和国２０００３２シャンハイ、ナンバー１２０４、リンリンル３５７番
(72)発明者　ジュリエット・ナバッカ

アメリカ合衆国９２０７１カリフォルニア州サンティー、ケアフリー・ドライブ１０１０７番
(72)発明者　リュー・シャンドン
アメリカ合衆国９２１２６カリフォルニア州サンディエゴ、ユニット８０、カプリコーン・ウェイ８４６８番
(72)発明者　パン・シフェン
アメリカ合衆国９２１３０カリフォルニア州サンディエゴ、ケリー・レイン１３８８０番

審査官　三木　寛

(56)参考文献　国際公開第２００３／０１１８３７（WO，Ａ１）
特表２００４－５３０７２２（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５３８０６３（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５０９１１１（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００３／０１９１３１２（ＵＳ，Ａ１）
米国特許第０６４９８１６５（ＵＳ，Ｂ１）
MOL, J. BIOL. CHEM., ２００３年　6月２４日, V278 N34, P.31461-31464
ZHANG, PNAS, ２０００年　7月　5日, V97 N14, P.7732-7737

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２３９／４２
Ｃ０７Ｄ　４０１／０４
Ｃ０７Ｄ　４０１／１２
Ｃ０７Ｄ　４０３／１２
Ｃ０７Ｄ　４０５／１２
Ｃ０７Ｄ　４０９／０４
Ｃ０７Ｄ　４１３／１２
Ｃ０７Ｄ　４１７／１２
Ｃ０７Ｄ　４７１／０４
Ｃ０７Ｄ　４９１／１１３
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）