

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-540335  
(P2008-540335A)

(43) 公表日 平成20年11月20日(2008.11.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 6 3
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁)

(21) 出願番号 特願2008-508792 (P2008-508792)  
 (86) (22) 出願日 平成18年4月25日 (2006. 4. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月6日 (2007. 12. 6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2006/000476  
 (87) 国際公開番号 W02006/115452  
 (87) 国際公開日 平成18年11月2日 (2006. 11. 2)  
 (31) 優先権主張番号 0500959-2  
 (32) 優先日 平成17年4月27日 (2005. 4. 27)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー-151 85セ  
 ーデルテイエ  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸

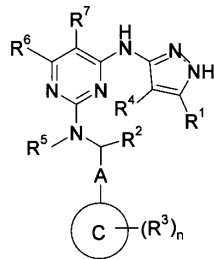
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾリル・ピリミジン誘導体の疼痛治療における使用

(57) 【要約】

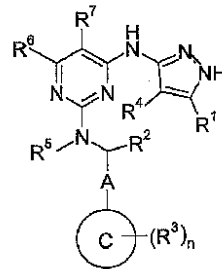
本発明は、疼痛の治療又は予防のために使う医薬品の製造における式(I)のピラゾリル・ピリミジンの使用、及びその医薬製剤、並びにその使用方法に関する。

【化1】



n = 0, 1, 2 又は 3

(I)

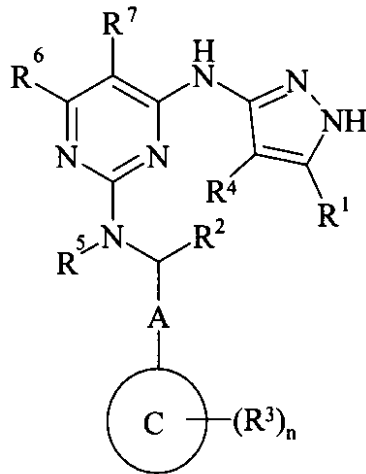


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩の、疼痛の治療又は予防のために使用される医薬品の製造における使用。

20

式中、

A は、直接結合又は  $C_{1-2}$  アルキレンであり；ここで、該  $C_{1-2}$  アルキレンは、場合により 1 つ又はそれ以上の  $R^{22}$  で置換されても良く；

環 C は、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり；

$R^1$  及び  $R^4$  は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、N - ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、N, N - ( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$  アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、N ( $C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル、N, N - ( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル S (O) $_a$  (ここで、a は 0 ~ 2 である)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、N - ( $C_{1-6}$  アルキル) スルファモイル、N, N - ( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$  スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^1$  及び  $R^4$  は、互いに独立に、場合により、炭素上で 1 つ又はそれ以上の  $R^8$  により置換されても良く、そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、 $R^9$  から選択される基により置換されても良く；

30

$R^2$  は、水素、シアノ、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、N - ( $C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル、N, N - ( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル S (O) $_a$  (ここで、a は 0 ~ 2 である)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、N - ( $C_{1-6}$  アルキル) スルファモイル、N, N - ( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$  スルファモイル、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^2$  は、場合により、炭素上で 1 つ又はそれ以上の  $R^{10}$  により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、 $R^{11}$  から選択される基により置換されても良く；

40

$R^3$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、N - ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、N, N - ( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$  アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、N - ( $C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル、N, N - ( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル S (O) $_a$  (ここで、a は 0 ~ 2 である)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル

50

、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>3</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>12</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>13</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>5</sup>は、水素又は場合により置換されるC<sub>1-6</sub>アルキルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上のR<sup>14</sup>から選択され；

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)<sub>a</sub>（ここで、aは0~2である）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>16</sup>から選択される基により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続している結合と一緒に、5若しくは6員の炭素環、又は5若しくは6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)におけるピリミジン環と縮合し；得られた二環の二重結合は、更に二環全体を通して非局在化され；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>18</sup>から選択される基により置換されても良く；

n = 0、1、2又は3であり；ここで、R<sup>3</sup>の値は、同一でも異なっても良く；

R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>17</sup>及びR<sup>22</sup>は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)<sub>a</sub>（ここで、aは0~2である）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>17</sup>及びR<sup>22</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>20</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>18</sup>及びR<sup>20</sup>は、独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択され；ここで、R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>18</sup>及びR<sup>20</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>21</sup>により置換されても良く；

R<sup>19</sup>及びR<sup>21</sup>は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)<sub>a</sub>（ここで、aは0~2である）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)

10

20

30

40

50

)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>19</sup>及びR<sup>21</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>23</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>24</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>23</sup>は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル又はN-メチル-N-エチルスルファモイルから選択され；そして

R<sup>24</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択される。

【請求項2】

Aが直接結合である請求項1に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項3】

環Cがフェニル、チエニル、ピリジル又はチアゾリルである、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項4】

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)<sub>a</sub>から選択され、ここで、aは0又はカルボシクリルであり；R<sup>1</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>8</sup>により置換されても良く；R<sup>8</sup>はハロ又はカルボシクリルから選択される、請求項1~3の何れか1項に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項5】

R<sup>4</sup>が水素である、請求項1~4の何れか1項に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項6】

R<sup>2</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり；ここで、R<sup>2</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>10</sup>により置換されても良く；

R<sup>10</sup>は、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>10</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；そして該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>20</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>19</sup>は、ヒドロキシ又はC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択され；

R<sup>20</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルである；

請求項1~5の何れか1項に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項7】

R<sup>3</sup>は、ハロ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択され；ここで、R<sup>3</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>12</sup>により置換されても良く；そしてR<sup>12</sup>はハロである、請求項1~6の何れか1項に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容

10

20

30

40

50

されるその塩の使用。

【請求項 8】

R<sup>5</sup>は、水素又は場合により置換されるC<sub>1-6</sub>アルキルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上のR<sup>14</sup>から選択され；そして、R<sup>14</sup>がヒドロキシである、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 9】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>16</sup>から選択される基により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続している結合と一緒にあって、6員の炭素環、又は5若しくは6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式 ( I ) におけるピリミジン環と縮合し；得られた二環の二重結合は、更に、二環全体を通して非局在化され；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>18</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>15</sup>は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>15</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>20</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>17</sup>は、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択され；ここで、R<sup>17</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；

R<sup>16</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>18</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルカノイルであり；

R<sup>19</sup>は、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ又はヘテロシクリルから選択され；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、場合により、R<sup>24</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>20</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり；そして

R<sup>24</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルである；

請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 10】

n = 0 又は 1 である、請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 11】

A は、直接結合であり；

環 C は、フェニル、チエニル、ピリジル又はチアゾリルであり；

R<sup>1</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、t - ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、sec - ブトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ又はシクロプロピルから選択され；

R<sup>2</sup>は、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、アミノメチル、メトキシメチル、モルホリノメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - カルボキシエチル、2 - ジメチルアミノエチル、2 - ジエチルアミノエチル、アセトアミドメチル、2 - [ N - メチル - N - ( 2 - メトキシエチル ) アミノ ] エチル、2 - [ N - メチル - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] エチル、2 - ( N - メチルカルバモイル ) エチル、2 - [ N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) カルバモイル ] エチ

10

20

30

40

50

ル、2 - ( N , N - ジメチルカルバモイル ) エチル、2 - モルホリノエチル、2 - ピロリジン - 1 - イルエチル又は 2 - ( 1 - メチルピペラジン - 4 - イル ) エチル、1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチルから選択され；

R<sup>3</sup>は、フルオロ、ニトロ、トリフルオロメチル又はメトキシから選択され；

R<sup>4</sup>は、水素であり；

R<sup>5</sup>は、水素、メチル又は 2 - ヒドロキシエチルであり；

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、N - メチル - N - プロピルアミノ、N - エチルカルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、モルホリノ、ピロリジニル又はピペラジニルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、場合により、窒素上でR<sup>16</sup>から選択される基により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニル、チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジニル、チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル、1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジニル、チエノ [ 3 , 4 - d ] ピリミジニル、ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル又は 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジニルから選択される二環を形成し；ここで、該二環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良く；そして、該 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル又は 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジニルは、場合により、窒素上でR<sup>18</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>15</sup>は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、エトキシ、ジメチルアミノ、フェニル、ピロリジニル、ピペラジニル又はモルホリノから選択され；ここで、R<sup>15</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；該ピペラジニルは、場合により、窒素上でR<sup>20</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>16</sup>は、メチルであり；

R<sup>17</sup>は、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、エトキシ又はプロポキシから選択され；ここで、R<sup>17</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；

R<sup>18</sup>は、アセチルであり；

R<sup>19</sup>は、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；そして、ここで、該ピペラジニルは、場合により、窒素上でR<sup>24</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>20</sup>は、メチルであり；

R<sup>24</sup>は、メチルであり；

n = 0 又は 1 である；

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 1 2】

以下の化合物：

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール；

5 - プロモ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン；

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール；

10

20

30

40

50

(2R) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

(3S) - 3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - メチルプロパンアミド ;

(3S) - 3 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - オール ;

2 - ( { 5 - クロロ - 2 - { [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } - 6 - [ ( 5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

2 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

(2R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ; 及び

2 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

から選択される請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 1 3】

使用が治療上の使用である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 4】

使用が予防上の使用である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 5】

疼痛が化学的、機械的、放射線、熱、感染性若しくは炎症性組織損傷、又は癌によって起こる疼痛から選択されるものである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 6】

疼痛が外傷後疼痛、頭痛及び偏頭痛、変形性関節症及び関節リウマチ等の多様な関節炎並びに炎症状態、慢性炎症に伴う筋膜痛及び腰痛、骨疾患、癌等 ( 固形癌及び白血病 ) の細胞増殖の疼痛である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 7】

疼痛が、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛 ( PHN )、有痛性の糖尿病性単発 / 多発神経障害、及び神経傷害、脊髄損傷、中枢性脳卒中後、多発性硬化症並びにパーキンソン病に伴う疼痛のような中枢又は末梢起原の疼痛である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 8】

疼痛が、潰瘍、月経困難症、子宮内膜症、IBS ( 過敏性腸症候群 ) 及び消化不良で起こるような内臓起源の疼痛である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 9】

式 ( I ) の化合物の日用量が活性物質の約 0.1 mg から約 1000 mg の範囲である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 20】

式 ( I ) の化合物の日用量が活性物質の約 1 m g から約 7 5 0 m g の範囲である、請求項 1 9 に記載の使用。

## 【請求項 21】

式 ( I ) の化合物の日用量が活性物質の約 1 m g から約 5 0 0 m g の範囲である、請求項 2 0 に記載の使用。

## 【請求項 22】

疼痛の予防的及び / 又は治療的処置に使うための医薬製剤であって、薬学的に許容される補助剤、稀釈剤又は担体との任意の混合物中に活性物質として式 ( I ) の化合物を含む医薬製剤。

10

## 【請求項 23】

疼痛の治療又は予防の方法であり、それらの治療又は予防が必要な患者に治療の有効量の請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物を投与することを含む方法。

## 【請求項 24】

疼痛が、化学的、機械的、放射線、熱、感染性若しくは炎症性組織損傷又は癌によって起こる疼痛から選択される疼痛；外傷後疼痛、頭痛及び偏頭痛、変形性関節症及び関節リウマチ等の多様な関節炎並びに炎症状態、慢性炎症に伴う筋膜炎及び腰痛、骨疾患、癌（固形癌及び白血病）等の細胞増殖である疼痛；三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛（PHN）、有痛性の糖尿病性単発 / 多発神経障害、及び神経傷害、脊髄損傷、中枢性脳卒中後、多発性硬化症並びにパーキンソン病等の中枢又は末梢起原の疼痛；潰瘍、月経困難症、子宮内膜症、IBS（過敏性腸症候群）、消化不良等の内臓起源の疼痛である、請求項 2 3 に記載の方法。

20

## 【請求項 25】

疼痛の治療又は予防に用いるための、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、鎮痛作用を有することが認められている、従ってヒト又動物体における疼痛疾患の治療又は予防に有用な、例えば、ヒトのような温血動物における疼痛を治療又は防止するために使用する医薬品の製造に有用な、或る新規なピラゾリル・ピリミジン誘導体又は薬学的に許容されるその塩に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

最近の疼痛疾患の治療計画には、非常に限定された範囲の薬理的メカニズムを発揮する化合物が使用される。その化合物の 1 部類であるオピオイドは内因性エンドルフィン系を刺激し、この部類の化合物の一例はモルヒネである。オピオイド部類の化合物は、例えば、催吐性及び便秘作用並びに呼吸機能への負の影響等、それらの使用を制限する幾つかの欠点を有する。又、それらは嗜癮傾向があるためその使用は制限される。第二の主要な鎮痛剤の部類である COX - 1 又は COX - 2 型の非ステロイド性抗炎症鎮痛剤も、又、

40

## 【0003】

受容体チロシンキナーゼ ( RTK ) はプロテインキナーゼの亜族 ( サブファミリー ) の 1 つであり、細胞シグナリングに重要な役割を演じると共に神経の活動に係る多様な過程に参与している。それらには、疼痛シグナルがスタートする末梢神経終末におけると同様に脊髄における痛覚の伝達が含まれる。

## 【0004】

Trk は、RTK 部類の高親和性受容体でありニューロトロフィン ( NTF ) と呼ばれ

50

る可溶性の成長因子群によって活性化されるもので、その中の神経成長因子 ( N G F ) は T r k A を活性化し、脳由来の神経栄養因子 ( B D N F ) 及び N T - 4 / 5 は T r k B を活性化し、そして N T 3 は T r k C を活性化する。それぞれの T r k 受容体は、細胞外ドメイン ( リガンド結合 )、トランスメンブラン領域及び細胞内ドメイン ( キナーゼ・ドメインを含む ) を含有する。リガンドが結合すると、キナーゼは自己リン酸化を触媒し下流シグナル伝達経路を始動させる。

【 0 0 0 5 】

T r k は、発育段階で、それが神経細胞の維持及び生存のために重要である神経組織に広く発現される。T r k が神経系の発達及び機能の両面で重要な役割を演じていることを示す報告は多数ある ( 例えば、総説の Patapoutian, A. et al. Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280 )。

10

【 0 0 0 6 】

この 10 年の間に、T r k の信号発信を疼痛の誘導と結びつける多数の科学論文が発表された。炎症後に N G F レベルが上昇し、そして N G F が根本的な刺激誘導性痛覚過敏の原因となる ( 例えば、Safieh-Garabedianof et al. British Journal of Pharmacology 1995, 115, 1265 )。炎症後は、m R N A レベルの上昇で示されるように、後根神経節内の B D N F レベルも上昇する ( Cho et al. Brain Reseach 1997, 749, 358 )。T r k A / T r k B 及びそれらのリガンドの N G F / B D N F が疼痛に関与することは、N G F に対する抗体又は T r k 受容体と N G F 又は B D N F を除去する免疫グロブリンとのフュージョン蛋白質を用いた研究によって強く支持される。幾つかのそのような研究で、炎症が誘導されている動物での鎮痛効果が示されている ( 例えば、Lewin et al. European Journal of Neuroscience 1994, 6, 1903; McMahon et al. Nature Medicine 1995, 1, 774 )。それらの研究は自体キナーゼである T r k 受容体を扱っていないが、N G F 又は B D N F 受容体が共役しているチロシンキナーゼを阻害することによっても鎮痛効果が導かれることを示している。

20

【 0 0 0 7 】

最近の文献には、N G F による T r k A の活性化が、炎症が起こる神経終末からの電気的発信を増加させ結果的に疼痛を誘導する上で重要な或るイオン・チャンネルの下流の上方調節を引き起こすことが示されている ( 例えば、VR-1, Winston et al. Pain 2001, 89, 181; sodium channels, Choi et al. Molecular and Cellular Biology 2001, 21, 2695; ASIC, Mamet et al. Journal of Biological Chemistry 2003, 278, 48907 )。

30

【 0 0 0 8 】

本発明者等は、驚くべきことに、ピラゾリル・ピリミジン誘導体が T r k A 及び T r k B の阻害剤として働くことにより強力な鎮痛活性を有することを見出した。

【 0 0 0 9 】

T r k A 及び T r k B に対して高度に選択的である、T r k チロシンキナーゼの選択的阻害剤の報告は殆ど見られない。Cephalon社は、T r k A 阻害剤として C E P - 7 5 1、C E P - 7 0 1 ( George, D. et al. Cancer Research, 1999, 59, 2395-2401 ) 及び他のインドールカルバゾール類似物 ( 国際特許公報第 0 1 1 4 3 8 0 号 ) を記述した。C E P - 7 0 1 / 7 5 1 に関連するアルカロイドの K 2 5 2 a を膀胱炎のラットに注射すると、機械的過敏性を抑制できることが示された ( Winston et al. Journal of Pain 2003, 4, 329 )。

40

【 0 0 1 0 】

4, 5 - 位にシクロアルキレンを縮合させたピラゾール化合物がニューロトロフィン受容体阻害剤として作用し、鎮痛薬として使用出来ることが特開 2 0 0 3 - 2 3 1 6 8 7 の特許出願に開示されている。GlaxoSmithKline社は、T r k A 阻害剤として及び疼痛並びに癌の治療に有用であるとして、或るオキシインドール化合物を開示した ( 国際特許公報第 0 2 2 0 4 7 9 号、同第 0 2 2 0 5 1 3 号 )。

【 0 0 1 1 】

Vertex Pharmaceuticals社からの国際特許公報第 0 2 5 0 0 6 5 号及び国際特許公報第

50

0262789号の特許出願に、ピラゾール化合物はGSK3、Aurora等の阻害剤であり癌の治療に有用であることが開示されている。AstraZeneca PLC社はピラゾール化合物をIGF-1受容体キナーゼ阻害剤として報告した(国際特許公報第0348133号)。

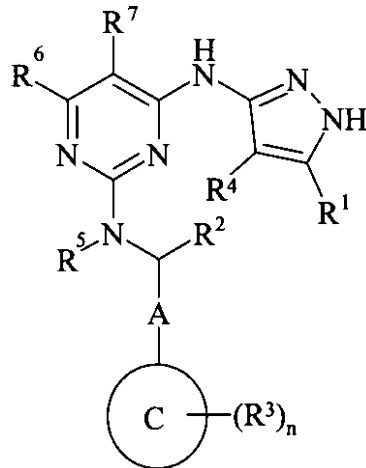
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の1つの態様によれば、式(I)：

【化1】



(I)

ここで；

Aは、直接結合又は $C_{1-2}$ アルキレンであり；ここで、該 $C_{1-2}$ アルキレンは、場合により1つ又はそれ以上の $R^{22}$ で置換されても良く；

環Cは、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり；

【0013】

$R^1$ 及び $R^4$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、N-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、N( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルS(O) $_a$ 、ここで、aは0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、N-( $C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^1$ 及び $R^4$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^8$ により置換されても良く、そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^9$ から選択される基により置換されても良く；

$R^2$ は、水素、シアノ、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、N-( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルS(O) $_a$ 、ここで、aは0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、N-( $C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{11}$ から選択される基により置換されても良く；

$R^3$ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、

10

20

30

40

50

$C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^3$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{12}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{13}$ から選択される基により置換されても良く；

【0014】

$R^5$ は、水素又は場合により置換される $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上の $R^{14}$ から選択され；

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{16}$ から選択される基により置換されても良く；

又は $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続している結合と一緒に、5若しくは6員の炭素環、又は5若しくは6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)におけるピリミジン環と縮合し；得られた二環の二重結合は、更に二環全体を通して非局在化され；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{18}$ から選択される基により置換されても良く；

$n = 0, 1, 2$ 又は3であり；ここで、 $R^3$ の値は、同一でも異なっていても良く；

$R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$ 及び $R^{22}$ は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$ 及び $R^{22}$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基により置換されても良く；

【0015】

$R^9, R^{11}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$ 及び $R^{20}$ は、独立に、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N$ -( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択され；ここで、 $R^9, R^{11}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$ 及び $R^{20}$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{21}$ により置換されても良く；

$R^{19}$ 及び $R^{21}$ は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ

10

20

30

40

50

、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{19}$ 及び $R^{21}$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{23}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$ から選択される基により置換されても良く；

10

$R^{23}$ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 $N -$ メチル- $N -$ エチルアミノ、アセチルアミノ、 $N -$ メチルカルバモイル、 $N -$ エチルカルバモイル、 $N, N -$ ジメチルカルバモイル、 $N, N -$ ジエチルカルバモイル、 $N -$ メチル- $N -$ エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $N -$ メチルスルファモイル、 $N -$ エチルスルファモイル、 $N, N -$ ジメチルスルファモイル、 $N, N -$ ジエチルスルファモイル又は $N -$ メチル- $N -$ エチルスルファモイルから選択され；そして

20

$R^{24}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択される；

の化合物又は薬学的に許容されるその塩の、疼痛の治療又は予防のために使用される医薬品の製造における使用が提供される。

#### 【0016】

本発明の更なる態様において、式(I)：

ここで；

Aは、直接結合又は $C_{1-2}$ アルキレンであり；ここで、該 $C_{1-2}$ アルキレンは、場合により1つ又はそれ以上の $R^{22}$ で置換されても良く；

30

環Cは、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり；

$R^1$ 及び $R^4$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^1$ 及び $R^4$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^8$ により置換されても良く、そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^9$ から選択される基により置換されても良く；

40

$R^2$ は、水素、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0~2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合によ

50

り、 $R^{11}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^3$ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0～2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^3$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{12}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{13}$ から選択される基により置換されても良く；

10

【0017】

$R^5$ は、水素又は場合により置換される $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上の $R^{14}$ から選択され；

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0～2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{16}$ から選択される基により置換されても良く；

20

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらに接続している結合と一緒に、5若しくは6員の炭素環又はヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)のピリミジン環と縮合し；そして、該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{18}$ から選択される基で置換されても良く；

30

$n = 0, 1, 2$ 又は3であり；ここで、 $R^3$ の値は、同一でも異なっても良く；

$R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$ 及び $R^{22}$ は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0～2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$ 及び $R^{22}$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基により置換されても良く；

40

【0018】

$R^9, R^{11}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$ 及び $R^{20}$ は、独立に、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択され；ここで、 $R^9, R^{11}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$ 及び $R^{20}$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ

50

以上の  $R^{21}$  により置換されても良く；

$R^{19}$  及び  $R^{21}$  は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$  アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$  アルキル) $_2$  アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)_a$ 、ここで、 $a$  は  $0 \sim 2$  である、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$  アルキル) スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$  アルキル) $_2$  スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{19}$  及び  $R^{21}$  は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の  $R^{23}$  により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが  $-NH-$  部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$  から選択される基により置換されても良く；

$R^{23}$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 $N -$ メチル- $N -$ エチルアミノ、アセチルアミノ、 $N -$ メチルカルバモイル、 $N -$ エチルカルバモイル、 $N, N -$ ジメチルカルバモイル、 $N, N -$ ジエチルカルバモイル、 $N -$ メチル- $N -$ エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $N -$ メチルスルファモイル、 $N -$ エチルスルファモイル、 $N, N -$ ジメチルスルファモイル、 $N, N -$ ジエチルスルファモイル又は  $N -$ メチル- $N -$ エチルスルファモイルから選択され；そして

$R^{24}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N - (C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから選択される；

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

#### 【0019】

式 (I) に含まれる可変基の好ましい例は、以下の通りである。これらの例は、必要に応じて、これ以前又は以後において規定される定義、特許請求の範囲又は実施態様のいずれにおいても使用されるであろう。

A は、直接結合である。

A は、 $C_{1-2}$  アルキレンである。

A は、場合により、1つ又はそれ以上の  $R^{22}$  で置換される  $C_{1-2}$  アルキレンである。

環 C は、カルボシクリルである。

環 C は、ヘテロシクリルである。

環 C は、フェニル又はチエニルである。

環 C は、フェニルである。

環 C は、チエニルである。

環 C は、チエニル、ピリジル、チアゾリルである。

環 C は、チエン-2-イル、ピリド-2-イル、チアゾール-2-イルである。

環 C は、フェニル又はチエン-2-イルである。

環 C は、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリルである。

環 C は、フェニル、チエン-2-イル、ピリド-2-イル、チアゾール-2-イルである。

環 C は、ピリジル又はイソオキサゾリルではない。

環 C は、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル又はイソオキサゾール-5-イルではない。

環 C 及び  $(R^3)_n$  は一緒になって、4-フルオロフェニルである。

#### 【0020】

10

20

30

40

50

$R^1$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N, N - (C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 $C_{1-6}アルキルS(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0又はカルボシクリルである、から選択され；ここで、 $R^1$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^8$ により置換されても良く； $R^8$ は、ハロ又はカルボシクリルから選択される。

$R^1$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N, N - (C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 $C_{1-6}アルキルS(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0又はカルボシクリルである、から選択される。

$R^1$ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、 $t$ -ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 $sec$ -ブトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ又はシクロプロピルから選択され；ここで、 $R^8$ は、フルオロ、シクロプロピル又はフェニルから選択される。

$R^1$ は、水素、メチル、エチル、 $t$ -ブチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ又はシクロプロピル選択される。

$R^1$ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、 $t$ -ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 $sec$ -ブトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ又はシクロプロピルから選択される。

$R^1$ は水素、メチル、エチル、 $t$ -ブチル、メトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ又はシクロプロピルから選択される。

$R^1$ は、シクロプロピルである。

$R^4$ は、水素である。

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

$R^2$ は、メチル、エチル又はイソプロピルから選択される。

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ で置換されても良い。

$R^2$ は、メチル、エチル又はイソプロピルから選択され；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ で置換されても良い。

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ で置換されても良く；

$R^{10}$ は、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N, N - (C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}アルキル)カルバモイル$ 、 $N, N - (C_{1-6}アルキル)_2カルバモイル$ 又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{19}$ は、ヒドロキシ又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；

$R^{20}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

#### 【0021】

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；ここで

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N, N - (C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ又はヘテロシクリルから選択され； $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{20}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；そして

$R^{19}$ は、ヒドロキシ又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択される。

$R^2$ は、メチル、エチル又はイソプロピルから選択され；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；

$R^{10}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、メトキシ、ジメチルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -エチルアミノ、アセチルアミノ、 $N$ -メチルカルバモイル、 $N$ -エチルカルバモイル、 $N, N$ -ジメチルカルバモイル、ピロリジン-1-イル、ピペラジニル又は

10

20

30

40

50

モルホリノから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{19}$ は、ヒドロキシ又はメトキシから選択され；

$R^{20}$ はメチルである。

$R^2$ は、メチル、エチル又はイソプロピルから選択され；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；ここで

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{20}$ はメチルであり；そして

$R^{19}$ は、ヒドロキシ又はメトキシから選択される。

$R^2$ は、メチル、エチル又はイソプロピルから選択され；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；ここで、

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル又はモルホリノから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{20}$ はメチルであり；そして

$R^{19}$ は、ヒドロキシ又はメトキシから選択される。

#### 【0022】

$R^2$ は、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、アミノメチル、メトキシメチル、モルホリノメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-カルボキシエチル、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル、アセトアミドメチル、2-[N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]エチル、2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル、2-(N-メチルカルバモイル)エチル、2-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]エチル、2-(N,N-ジメチルカルバモイル)エチル、2-モルホリノエチル、2-ピロリジン-1-イルエチル又は2-(1-メチルピペラジン-4-イル)エチル、1-メチル-2-ヒドロキシエチルから選択される。

$R^2$ は、メチルであり；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；ここで

$R^{10}$ は、ヒドロキシである。

$R^3$ は、ハロ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；ここで、 $R^3$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{12}$ により置換されても良く；ここで

$R^{12}$ は、ハロである。

$R^3$ は、ハロ、ニトロ又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択される。

$R^3$ は、フルオロ、ニトロ、メチル又はメトキシから選択され；ここで、 $R^3$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{12}$ により置換されても良く；ここで

$R^{12}$ は、フルオロである。

$R^3$ は、フルオロ、ニトロ、トリフルオロメチル又はメトキシから選択される。

$R^3$ は、フルオロ、ニトロ又はメトキシから選択される。

$R^3$ は、フルオロである。

$R^5$ は、水素である。

$R^5$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

$R^5$ は場合により置換される $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上の $R^{14}$ から選択される。

$R^5$ は、水素、又は場合により置換される $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、該場合により

置換される置換基は、1つ又はそれ以上の $R^{14}$ から選択され；ここで

$R^{14}$ は、ヒドロキシである。

$R^5$ は、水素、メチル、又は場合により置換されるエチルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上の $R^{14}$ から選択され；ここで

$R^{14}$ は、ヒドロキシである。

$R^5$ は、水素、又は場合により置換されるエチルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上の $R^{14}$ から選択され；ここで、

$R^{14}$ は、ヒドロキシである。

$R^5$ は、水素、メチル又は2 - ヒドロキシエチルである。

$R^5$ は、水素又は2 - ヒドロキシエチルである。

$R^5$ は、水素である。

10

#### 【0023】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0 ~ 2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{16}$ から選択される基で置換されても良い。

20

#### 【0024】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0 ~ 2である、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{16}$ から選択される基で置換されても良い。

30

#### 【0025】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル又は $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良い。

40

#### 【0026】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、ここで、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{16}$ から選択される基で置換されても良い。

#### 【0027】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、 $N - (エチル)$ カルバモイル、メトキシカルボニル、エト

50

キシカルボニル又はプトキシカルボニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良い。

【0028】

$R^6$ 及び $R^7$ は、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-エチルカルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プトキシカルボニル、ホルホルノ、ピロリジニル又はピペラジニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、ここで、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{16}$ から選択される基により置換されても良い。

10

【0029】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、エチルアミノ、プロピルアミノ、N-(エチル)カルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はプトキシカルボニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良い。

【0030】

$R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続している結合と一緒にあって、5若しくは6員の炭素環、又は5若しくは6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は式(I)におけるピリミジン環と縮合し；ここで、得られた二環の二重結合は、二環の全てを通して、更に非局在化しており；ここで、該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{18}$ から選択される基で置換されても良い。

20

【0031】

$R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続している結合と一緒にあって、5若しくは6員の炭素環又はヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)におけるピリミジン環と縮合し；そして、該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{18}$ から選択される基で置換されても良い。

【0032】

$R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続している結合と一緒にあって、5若しくは6員の炭素環又はヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)におけるピリミジン環と縮合し；そして、該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良い。

30

【0033】

$R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続しているピリミジンと一緒にあって、キナゾリニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、チエノ[3,4-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジニル又は5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジニルから選択される二環を形成し；そして、ここで、該二環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；該5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジニル又は5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジニルは、窒素上で、場合により $R^{18}$ から選択される基で置換されても良い。

40

【0034】

$R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続しているピリミジンと一緒にあって、キナゾリニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、チエノ[3,4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル又はピリド[2,3-d]ピリミジニルを形成し；そして、ここで、該キナゾリニル、チエノ[3,2-d]ピリ

50

ミジニル、チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル、チエノ [ 3 , 4 - d ] ピリミジニル、1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジニル又はピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジニルは、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の R<sup>17</sup>により置換されても良い。

【 0 0 3 5 】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N, N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、該窒素は場合により、R<sup>16</sup>から選択される基により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続している結合と一緒に、6員の炭素環、又は5若しくは6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は式 ( I ) におけるピリミジン環と縮合し；得られた二環の二重結合は、二環の全てを通して、更に非局在化しており；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が - NH - 部分を含む場合、該窒素は、場合により、R<sup>18</sup>から選択される基で置換されても良い。

10

【 0 0 3 6 】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N - (C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続している結合と一緒に、5若しくは6員の炭素環又はヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式 ( I ) におけるピリミジン環と縮合し；そして、該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良い。

20

【 0 0 3 7 】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、N - メチル - N - プロピルアミノ、N - エチルカルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プトキシカルボニル、モルホリノ、ピロリジニル又はピペラジニルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；そして、該ピペラジニル環は、場合により、窒素上でR<sup>16</sup>から選択される基で置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニル、チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジニル、チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル、1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジニル、チエノ [ 3 , 4 - d ] ピリミジニル、ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル又は5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジニルから選択される二環を形成し；そして、ここで、該二環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>で置換されても良く；そして、該5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジニル又は5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジニルは、場合により、窒素上でR<sup>18</sup>から選択される基で置換されても良い。

30

40

【 0 0 3 8 】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、N - (エチル)カルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はプトキシカルボニルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニル

50

、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル又はピリド[2, 3-d]ピリミジニルを形成し；そして、ここで、該キナゾリニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル又はピリド[2, 3-d]ピリミジニルは、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良い。

【0039】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、エチルアミノ、プロピルアミノ、N-(エチル)カルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はブトキシカルボニルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル又はピリド[2, 3-d]ピリミジニルを形成し；そして、ここで、該キナゾリニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル又はピリド[2, 3-d]ピリミジニルは、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良い。

【0040】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、R<sup>16</sup>から選択される基により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続している結合と一緒に、6員の炭素環又は5若しくは6員環のヘテロ環を形成し、ここで、該環は式(I)におけるピリミジン環と縮合し；得られた二環の二重結合は、二環の全てを通して、更に非局在化しており；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、R<sup>18</sup>から選択される基で置換されても良く；

R<sup>15</sup>は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、R<sup>15</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；そして、ここで、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、R<sup>20</sup>から選択される基で置換されても良く；

R<sup>17</sup>は、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択され；ここで、R<sup>17</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；

R<sup>16</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>18</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルカノイルであり；

R<sup>19</sup>は、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ又はヘテロシクリルから選択され；そして、ここで、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合によりR<sup>24</sup>から選択される基で置換され；

R<sup>20</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり；そして

R<sup>24</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルである。

【0041】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、場合により、互いに独立に、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続している結合と一緒にあって、5若しくは6員の炭素環又はヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)におけるピリミジン環と縮合し；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；

$R^{15}$ は、ハロ、ヒドロキシ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで

$R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、ここで、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換され；

$R^{17}$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；

$R^{20}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{19}$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ又はヘテロシクリルから選択され；ここで、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$ から選択される基で置換され；そして

$R^{24}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

#### 【0042】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-エチルカルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、モルホリノ、ピロリジニル又はピペラジニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{16}$ から選択される基で置換されても良く；

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続しているピリミジンと一緒にあって、キナゾリニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、チエノ[3,4-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジニル又は5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジニルから選択される二環を形成し；そして、ここで、該二環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；そして該5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジニル又は5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジニルは、場合により、窒素上で $R^{18}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{15}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、エトキシ、ジメチルアミノ、フェニル、ピロリジニル、ピペラジニル又はモルホリノから選択され；ここで、 $R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{17}$ は、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、エトキシ又はプロポキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；

$R^{16}$ は、メチルであり；

$R^{18}$ は、アセチルであり；

$R^{19}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；そして、ここで、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{24}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{20}$ は、メチルであり；そして

$R^{24}$ は、メチルである。

#### 【0043】

10

20

30

40

50

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、エチルアミノ、プロピルアミノ、N-(エチル)カルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はブトキシカルボニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル又はピリド[2, 3-d]ピリミジニルを形成し；そして、ここで、該キナゾリニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル又はピリド[2, 3-d]ピリミジニルは、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；ここで

$R^{15}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、フェニル、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；ここで、 $R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{17}$ は、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ又はエトキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；

$R^{20}$ は、メチルであり；

$R^{19}$ は、フルオロ、メトキシ、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；ここで、該ピペラジニルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$ から選択される基で置換されても良く；そして

$R^{24}$ はメチルである。

#### 【0044】

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、クロロ、プロモ又はプロピルアミノから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；ここで、 $R^{15}$ は、ヒドロキシであり；

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニルを形成する。

#### 【0045】

$R^{10}$ は、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、N, N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、N-( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、N, N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良い。

#### 【0046】

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、N, N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良い。

#### 【0047】

$R^{10}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、メトキシ、ジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、ピロリジン-1-イル、ピペラジニル又はモルホリノから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良い。

#### 【0048】

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルから選択され；ここで、 $R^{10}$ は

、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{20}$ から選択される基で置換されても良い。

【0049】

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル又はモルホリノから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{20}$ から選択される基で置換されても良い。

【0050】

$R^{14}$ は、ヒドロキシである。

$R^{15}$ は、ハロ、ヒドロキシ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良い。

【0051】

$R^{15}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、フェニル、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；ここで、 $R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ピペラジニルは、-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良い。

【0052】

$R^{17}$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良い。

【0053】

$R^{17}$ は、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ又はエトキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良い。

$R^{20}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

$R^{20}$ は、メチルである。

【0054】

$R^{19}$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ又はヘテロシクリルから選択され；ここで、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$ から選択される基で置換されても良い。

【0055】

$R^{19}$ は、フルオロ、メトキシ、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；ここで、該ピペラジニルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$ から選択される基で置換されても良い。

$R^{19}$ は、ヒドロキシ又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択される。

$R^{19}$ は、ヒドロキシ又はメトキシから選択される。

$R^{24}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

$R^{24}$ は、メチルである。

$n = 0$ 又は1である。

$n = 0$ である。

$n = 1$ である。

【0056】

従って、本発明の更なる態様において、式(I) (本明細書において上記に示す)：ここで、

Aは、直接結合であり；

環Cは、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり；

$R^1$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、N, N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルS(O)<sub>a</sub>、ここで、aは0である、又はカルボシクリルから選択され；ここで、 $R^1$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^8$ により置換されても良く；

10

20

30

40

50

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；

$R^3$ は、ハロ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；ここで、 $R^3$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{12}$ により置換されても良く；

$R^4$ は水素であり；

$R^5$ は、水素又は場合により置換される $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ以上の $R^{14}$ から選択され；

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、N-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N-( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコシカルボニル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{16}$ から選択される基で置換されても良く；

10

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続している結合と一緒にあって、6員の炭素又は5若しくは6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)におけるピリミジン環と縮合し；得られた二環の二重結合は、二環の全てを通して、更に非局在化しており；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロ環が-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{18}$ から選択される基で置換されても良く；

#### 【0057】

20

$R^8$ は、ハロ又はカルボシクリルから選択され；

$R^{10}$ は、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、N-( $C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{12}$ は、ハロであり；

$R^{14}$ は、ヒドロキシであり；

$R^{15}$ は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、N,N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

30

$R^{16}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{17}$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く

$R^{18}$ は、 $C_{1-6}$ アルカノイルであり；

$R^{19}$ は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ又はヘテロシクリルから選択され；そして、ここで、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$ から選択される基で置換されても良く；

40

$R^{20}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{24}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；そして

$n = 0$ 又は1である；

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

#### 【0058】

従って、本発明の更なる態様において、式(I)(本明細書において上記に示す)：ここで、

Aは、直接結合であり；

環Cは、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり；

50

$R^1$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N, N - (C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 $C_{1-6}アルキルS(O)_a$ 、ここで、 $a$ は0である、又はカルボシクリルから選択され；  
 $R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；

$R^3$ は、ハロ、ニトロ又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；

$R^4$ は水素であり；

$R^5$ は、水素、又は場合により置換される $C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、該場合により置換される置換基は、1つ又はそれ以上の $R^{14}$ から選択され；

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $N - (C_{1-6}アルキル)$ アミノ、 $N - (C_{1-6}アルキル)$ カルバモイル又は $C_{1-6}$ アルコシカルボニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続している結合と一緒に、5員又は6員の炭素環又はヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)におけるピリミジン環と縮合し；該炭素環又はヘテロ環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；

$R^{10}$ は、ヒドロキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N, N - (C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{10}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のヒドロキシ又は $C_{1-6}$ アルコキシにより置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{14}$ は、ヒドロキシであり；

$R^{15}$ は、ハロ、ヒドロキシ、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され；ここで、 $R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；そして、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{20}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{17}$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；ここで、 $R^{19}$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ又はヘテロシクリルから選択され；該ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、 $R^{24}$ から選択される基で置換されても良く；

$R^{20}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{24}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルであり；そして

$n = 0$ 又は1である；

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

#### 【0059】

従って、本発明の更なる態様において、式(I) (本明細書において上記に示す)：ここで、

Aは直接結合であり；

環Cは、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリルであり；

$R^1$ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*sec*-ブトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ又はシクロプロピルから選択され；

$R^2$ は、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、アミノメチル、メトキシメチル、モルホリノメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-カルボキシエチル、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル、アセトアミドメチル、2-[*N*-メチル-*N*-(2-メトキシエチル)アミノ]エチル、2-[*N*-メチル-*N*-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル、2-(*N*-メチルカルバモイル)エチル、2-[*N*-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]エチル、2-(*N, N*-ジメチルカルバモイル)エチル、2-モルホリノエチル、2-ピロリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イルエチル又は 2 - ( 1 - メチルピペラジン - 4 - イル ) エチル、 1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチルから選択され；

$R^3$ は、フルオロ、ニトロ、トリフルオロメチル又はメトキシから選択され；

$R^4$ は、水素であり；

$R^5$ は、水素、メチル又は 2 - ヒドロキシエチルであり；

$R^6$ 及び $R^7$ は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、N - メチル - N - プロピルアミノ、N - エチルカルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プトキシカルボニル、モルホリノ、ピロリジニル又はピペラジニルから選択され；ここで、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{15}$ により置換されても良く；該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{16}$ から選択される基により置換されても良く；

又は、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニル、チエノ[3, 2 - d]ピリミジニル、チエノ[2, 3 - d]ピリミジニル、1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジニル、チエノ[3, 4 - d]ピリミジニル、ピリド[2, 3 - d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド[4, 3 - d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド[2, 3 - d]ピリミジニル又は5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド[3, 4 - d]ピリミジニルから選択される二環を形成し；そして、ここで、該二環は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{17}$ により置換されても良く；該5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド[4, 3 - d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド[2, 3 - d]ピリミジニル又は5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド[3, 4 - d]ピリミジニルは、場合により、窒素上で、 $R^{18}$ から選択される基により置換されても良く；

$R^{15}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、エトキシ、ジメチルアミノ、フェニル、ピロリジニル、ピペラジニル又はモルホリノから選択され；ここで、 $R^{15}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；該ピペラジニルは、場合により、窒素上で、 $R^{20}$ から選択される基により置換されても良く；

$R^{16}$ は、メチルであり；

$R^{17}$ は、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、エトキシ又はプロポキシから選択され；ここで、 $R^{17}$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{19}$ により置換されても良く；

$R^{18}$ は、アセチルであり；

$R^{19}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；そして、ここで、該ピペラジニルは、場合により、窒素上で $R^{24}$ から選択される基により置換されても良く；

$R^{20}$ は、メチルであり；

$R^{24}$ は、メチルであり；

$n = 0$ 又は1である；

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

【0060】

従って、本発明の更なる態様において、式(I) (本明細書において上記に示す)：ここで、

Aは、直接結合であり；

環Cは、フェニル又はチエン - 2 - イルであり；

$R^1$ は、水素、メチル、エチル、t - ブチル、メトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ又はシクロプロピルから選択され；

$R^2$ は、メチル、エチル又はイソプロピルから選択され；ここで、 $R^2$ は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上の $R^{10}$ により置換されても良く；

$R^3$ は、フルオロ、ニトロ又はメトキシから選択され；

$R^4$ は、水素であり；

10

20

30

40

50

R<sup>5</sup>は、水素又は2-ヒドロキシエチルであり；

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、エチルアミノ、プロピルアミノ、N-(エチル)カルバモイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はブトキシカルボニルから選択され；ここで、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、互いに独立に、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>15</sup>により置換されても良く；

又は、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続しているピリミジンと一緒に、キナゾリニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、チエノ[3,4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル又はピリド[2,3-d]ピリミジニルを形成し；そして、ここで、該キナゾリニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、チエノ[3,4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル又はピリド[2,3-d]ピリミジニルは、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>17</sup>により置換されても良く；

R<sup>10</sup>は、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル又はモルホリノから選択され；ここで、R<sup>10</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のヒドロキシ又はメトキシにより置換されても良く；該ピペラジニルは、場合により、窒素上で、R<sup>20</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>15</sup>は、フルオロ、ヒドロキシ、フェニル、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；ここで、R<sup>15</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；該ピペラジニルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、R<sup>20</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>17</sup>は、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ又はエトキシから選択され；ここで、R<sup>17</sup>は、場合により、炭素上で1つ又はそれ以上のR<sup>19</sup>により置換されても良く；R<sup>19</sup>は、フルオロ、メトキシ、ピペラジニル、ピロリジニル又はモルホリノから選択され；該ピペラジニルが-NH-部分を含む場合、該窒素は、場合により、R<sup>24</sup>から選択される基により置換されても良く；

R<sup>20</sup>は、メチルであり；

R<sup>24</sup>は、メチルであり；

n = 0 又は 1 である；

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

#### 【0061】

本発明の別の態様において、本発明に従って使用されるべき好ましい化合物は：

5-クロロ-N<sup>4</sup>-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>2</sup>-(1-フェニルエチル)ピリミジン-2,4-ジアミン；

5-プロモ-N<sup>4</sup>-(3-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N<sup>2</sup>-(1-フェニルエチル)ピリミジン-2,4-ジアミン；

N<sup>4</sup>-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-N<sup>2</sup>-(1-フェニルエチル)ピリミジン-2,4-ジアミン；

N<sup>4</sup>-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>2</sup>-(1-フェニルエチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン；

5-プロモ-N<sup>4</sup>-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピリミジン-2,4-ジアミン；

5-プロモ-N<sup>4</sup>-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-フェニルプロピル]ピリミジン-2,4-ジアミン；

5-プロモ-N<sup>4</sup>-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-ニトロフェニル)エチル]ピリミジン-2,4-ジアミン；

(2R)-2-({5-プロモ-4-[(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2-フェニルエタノール；

5-プロモ-N<sup>4</sup>-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>2</sup>-(1-フェニルエチル)ピリミジン-2,4-ジアミン；

10

20

30

40

50

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - ( 1 - フェニルプロピル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - ( 1 - フェニルプロピル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 5 - クロロ - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - ( 5 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 6 - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

**【 0 0 6 2 】**

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - ブロモ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 5 - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - フェニルエチル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( 2 S ) - 2 - ( { 5 - ブロモ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - カルボン酸ブチル ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 S ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - ブロモ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 S ) - 2 - ( { 5 - ブロモ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

**【 0 0 6 3 】**

6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - カルボン酸メチル ;

6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 -

10

20

30

40

50

(4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ} ピリミジン - 4 - カルボキシアミド;

(2R) - 2 - ( { 5 - プロモ - 4 - [ ( 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 2 - フェニルエタノール;

5 - クロロ - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] - N<sup>4</sup> - ( 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

5 - プロモ - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] - N<sup>4</sup> - ( 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

(2R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 2 - フェニルエタノール;

6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - { [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] アミノ} ピリミジン - 4 - カルボン酸エチル;

2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル) エタノール;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] - 6 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

2 - ( { 5 - プロモ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル) エタノール;

6 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

**【 0 0 6 4 】**

5, 6 - ジクロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

(2S) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 2 - フェニルエタノール;

(2R) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 2 - フェニルエタノール;

3 - ( { 5 - プロモ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル) プロパン酸;

2 - [ { 5 - プロモ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} ( 1 - フェニルエチル) アミノ] エタノール;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシエチル] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 2 - ( 2 - チエニル) エタノール;

**【 0 0 6 5 】**

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - フェニルエチル] キナゾリン - 2, 4 - ジアミン;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 -

10

20

30

40

50

- (4 - フルオロフェニル) エチル] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] キナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;  
 $N^4$  - ( 5 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] -  $N^4$  - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] キナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] チエノ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;  
**【 0 0 6 6 】**  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^6$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;  
 (3 S) - 3 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - オール ;  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 (2 R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール ;  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 7 - メチルキナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 6 - メチルキナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 6 - メトキシキナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 7 - クロロ -  $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 6 - クロロ -  $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 $N^4$  - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) -  $N^2$  - [ ( 1 S ) - 1 -

(4 - フルオロフェニル)エチル] - 8 - メトキシキナゾリン - 2, 4 - ジアミン;  
 8 - クロロ - N<sup>4</sup> - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)エチル]キナゾリン - 2, 4 - ジアミン;

## 【0067】

(2 R) - 2 - ( { 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル } アミノ ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

(2 R) - 2 - ( { 6 - クロロ - 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]キナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール;

(2 R) - 2 - ( { 7 - クロロ - 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]キナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - フェニルエタノール;

10

N<sup>4</sup> - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - フルオロ - N<sup>2</sup> - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)エチル]キナゾリン - 2, 4 - ジアミン;

(2 R) - 2 - ( { 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ] - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

(2 R) - 2 - ( { 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ] - 7 - メチルキナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

20

(2 R) - 2 - ( { 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ] - 6 - メトキシキナゾリン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

N<sup>4</sup> - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フルオロ - N<sup>2</sup> - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)エチル]キナゾリン - 2, 4 - ジアミン;

(2 R) - 2 - ( { 5 - プロモ - 4 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

(2 R) - 2 - [(5 - クロロ - 4 - { [5 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]アミノ } ピリミジン - 2 - イル)アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

30

(2 R) - 2 - ( { 4, 5 - ジクロロ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

(2 R) - 2 - { [5 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ } - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

(2 R) - 2 - [(5 - クロロ - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]アミノ } ピリミジン - 2 - イル)アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール;

## 【0068】

3 - ( { 5 - プロモ - 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロパン酸;

40

3 - ( { 5 - プロモ - 4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - モルホリン - 4 - イルプロピル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

50

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 3 - ( ジエチルアミノ ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - { ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ ( 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ] プロピル } ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

2 - [ [ ( 3 S ) - 3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] ( メチル ) アミノ ] エタノール ;

( 3 S ) - 3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - オール ;

【 0 0 6 9 】

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( R ) - 2 - [ 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エタノール ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( S ) - 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) - エチル ] - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - ニトロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>2</sup> - ( 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

1 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 1 - フェニルプロパン - 2 - オール ;

5 - クロロ - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチル ] - N<sup>4</sup> - ( 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - プロモ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - ( 1 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

【 0 0 7 0 】

N<sup>4</sup> - ( 5 - ベンジル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 5 - クロロ - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチル ] - N<sup>4</sup> - ( 5 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピルメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - [ 5 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル

10

20

30

40

50

] - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - トリフルオロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - エチル ] - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - ( 1 - チアゾール - 2 - イル - エチル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 3 - sec - ブトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 3 - プロボキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 3 - イソプロボキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

**【 0 0 7 1 】**

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( 3 S ) - 3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N , N - ジメチルプロパンアミド ;

( 3 S ) - 3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - メチルプロパンアミド ;

3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - オール ;

( 3 S ) - 3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) プロパンアミド ;

3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) プロパン - 1 - オール ;

3 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 2 - チエニル ) プロパン - 1 - オール ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - フルオロ - 4 - [ ( 5 - イソプロボキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

**【 0 0 7 2 】**

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アセトアミド ;

10

20

30

40

50

(2R) - 2 - ( { 4 - [ ( 5 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

(3S) - 3 - ( { 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - オール ;

N<sup>2</sup> - [ ( 1R ) - 2 - アミノ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 , 5 - トリアミン ;

(2R) - 2 - ( { 5 - アミノ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

**【 0 0 7 3 】**

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 7 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 7 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ] キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;

(2R) - 2 - { [ 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 7 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ ) キナゾリン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

(2R) - 2 - { [ 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 7 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) キナゾリン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 7 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ ) キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ ) キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;

(2S) - 3 - [ ( 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } キナゾリン - 7 - イル ) オキシ ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(2R) - 3 - [ ( 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミ

10

20

30

40

50

ノ } キナゾリン - 7 - イル ) オキシ ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 6 - [ ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

**【 0 0 7 4 】**

3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパン - 1 - オール ;

( 2 R ) - 2 - [ ( 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 6 - { [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] アミノ } ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 6 - [ ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } - N - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) ピリミジン - 4 - カルボシアミド ;

( 2 R ) - 3 - [ ( 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

( 2 R ) - 3 - ( { 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } - 6 - [ ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

2 - [ ( 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エタノール ;

2 - ( { 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } - 6 - [ ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) エタノール ;

**【 0 0 7 5 】**

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - ピリミジン - 2 , 4 , 6 - トリアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

1 - アミノ - 3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパン - 2 - オール ;

( 2 R ) - 2 - [ ( 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 6 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] アミノ } ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 6 - [ ( 3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル ) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

2 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } ピリミジン

10

20

30

40

50

- 4 - イル) アミノ] エタノール ;  
 2 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ア  
 ミノ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] アミノ} ピリミジン  
 - 4 - イル) アミノ] プロパン - 1 , 3 - ジオール ;  
 ( 2 R ) - 2 - { [ 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} - 2 - ( 4  
 - フルオロフェニル) エタノール ;

## 【 0 0 7 6 】

1 - アミノ - 3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール -  
 3 - イル) アミノ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ  
 シエチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール ;

10

2 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ア  
 ミノ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] ア  
 ミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

( 2 R ) - 2 - [ ( 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 6 - { [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ} ピリミジ  
 ン - 2 - イル) アミノ] - 2 - ( 4 - フルオロフェニル) エタノール ;

( 2 R ) - 3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] アミノ}   
 ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

20

( 2 R ) - 2 - { [ 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 6 - (エチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} - 2 - ( 4 -  
 フルオロフェニル) エタノール ;

( 2 S ) - 3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ  
 エチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

( 2 R ) - 3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ  
 エチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 6 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ] ピリミジン - 2 - イル } ア  
 ミノ ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル) エタノール ;

30

( 2 R ) - 2 - { [ 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} - 2 - ( 4 -  
 フルオロフェニル) エタノール ;

( 2 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] アミノ}   
 ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール ;

## 【 0 0 7 7 】

3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ア  
 ミノ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] アミノ} ピリミジン  
 - 4 - イル) アミノ] - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール ;

40

3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ア  
 ミノ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] アミノ} ピリミジン  
 - 4 - イル) (メチル) アミノ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ (   
 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン  
 - 2 , 4 - ジアミン ;

( 2 R ) - 2 - ( { 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - イル) アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - (

50

4 - フルオロフェニル) エタノール ;

( 2 R ) - 2 - { [ 5 - クロロ - 4 - [ ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] - 6 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 6 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( 2 R ) - 3 - [ ( 5 - クロロ - 6 - [ ( 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

10

( 2 R ) - 3 - ( { 5 - クロロ - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } - 6 - [ ( 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

( 2 R ) - 3 - ( { 5 - クロロ - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } - 6 - [ ( 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

【 0 0 7 8 】

2 - ( { 5 - クロロ - 2 - { [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] アミノ } - 6 - [ ( 5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

20

2 - ( { 5 - クロロ - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ } - 6 - [ ( 5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ ) プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチル ] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチル ] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチル ] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

30

1 - { 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - 2 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル } - エタノン ;

1 - { 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - 2 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル } - エタノン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

40

4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - 2 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸ベンジルエステル ;

4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - 2 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エチルアミノ ] - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - カルボン酸ベンジルエステル ;

【 0 0 7 9 】

6 - クロロ - N<sup>2</sup> - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - N<sup>4</sup> - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

50

5, 6 - ジクロロ - N<sup>4</sup> - (5 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ (1S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル ] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン ;

5, 6 - ジクロロ - N<sup>2</sup> - [ (1S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル ] - N<sup>4</sup> - (3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン ;  
(2R) - 2 - ( { 4, 5 - ジクロロ - 6 - [ (3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタノール ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - (2 - ピリジニル) プロピル ] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - (2 - ピリジニル) プロピル ] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>2</sup> - [ 1 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) エチル ] - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>2</sup> - [ 1 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) エチル ] - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - (3 - ピリジニル) プロピル ] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - (3 - ピリジニル) プロピル ] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

5 - クロロ - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - (3 - ピリジニル) エチル ] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - (3 - ピリジニル) エチル ] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ; 又は

5 - ブロモ - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - [ 1 - (2 - ピリジニル) エチル ] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

又は薬学的に許容されるその塩である。

【0080】

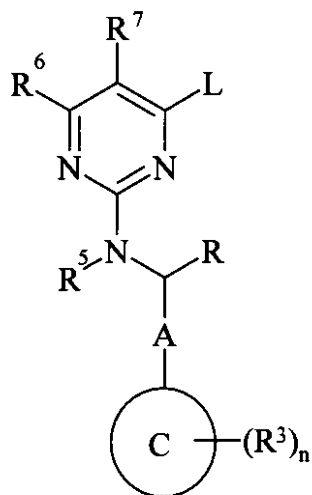
式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を製造する好適な方法は、以下 (ここで、可変基は、特に指示のない限り、式 (I) において規定した通りである) を含む方法である。

【0081】

方法 a)

式 (II) :

【化2】



(II)

10

20

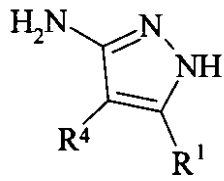
30

40

50

ここで、Lは置換可能な基である；  
のピリミジンと、式(III)：

【化3】



(III)

10

のピラゾールアミンとの反応。

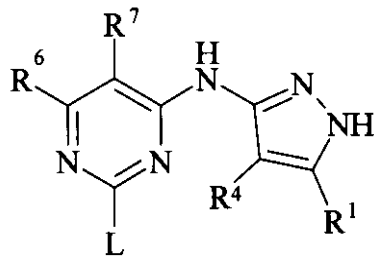
【0082】

又は、

方法b)

式(IV)：

【化4】

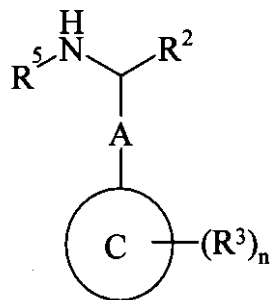


(IV)

20

ここで、Lは置換可能な基である；  
のピリミジンと、式(V)：

【化5】



(V)

30

の化合物との反応。

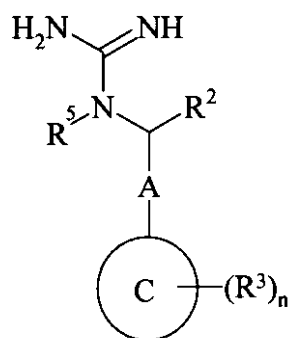
【0083】

方法c)

式(VI)：

40

【化 6】

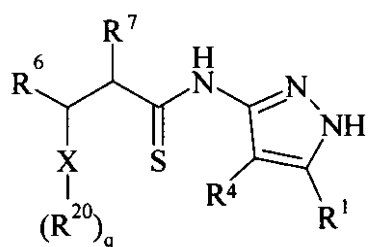


10

(VI)

の化合物と、式 (VII) :

【化 7】



20

(VII)

ここで、

X は酸素原子であり、そして q は 1 であり ; 又は、X は窒素原子であり、そして q は 2 であり ; 各 R<sup>20</sup> は、それぞれ独立に、C<sub>1-6</sub>アルキル基を表わす ;  
 の化合物との反応 ; 又は

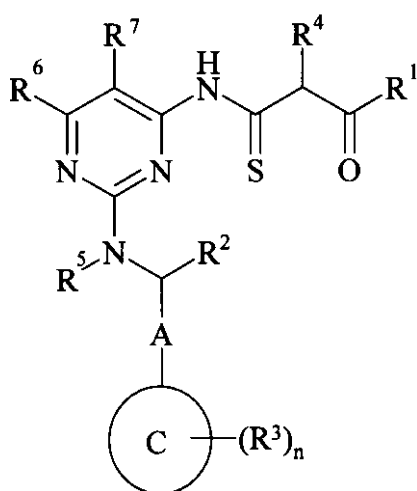
【0084】

方法 d)

式 (VIII) :

30

【化 8】



40

(VIII)

の化合物とヒドラジンの反応 ; 又は

その後、必要に応じて :

i) 式 (I) の化合物を、式 (I) の別の化合物へ転換すること ;

ii) 如何なる保護基も取り除くこと ;

50

iii) 薬学的に許容される塩を形成すること；  
を含む。

【0085】

Lは置換可能な基であり、Lの好適な例は、例えば、ハロ又はスルホニルオキシ基、例えば、クロロ、ブromo、メタンスルホニルオキシ又はトルエン-4-スルホニルオキシ基である。

【0086】

上記反応の具体的な反応条件は以下の通りである。

【0087】

方法a)

式(II)のピリミジン及び式(III)のピラゾールアミンは、

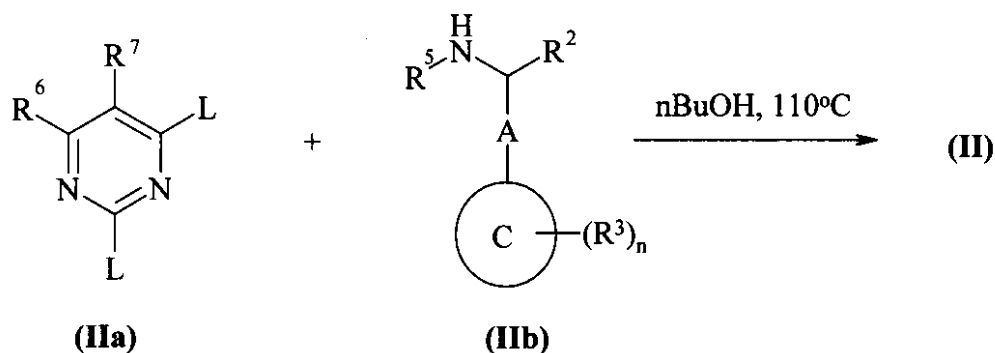
a) 好適な溶媒、例えば、アセトンの様なケトン、又はエタノール若しくはブタノールの様なアルコール、又はトルエンの様な芳香族炭化水素、又はN-メチルピロリド-2-オンの存在下で、場合により、好適な酸、例えば、塩酸、硫酸の様な無機酸、又は酢酸又はギ酸の様な有機酸(又は好適なLewis酸)の存在下で、0 から還流までの範囲内の温度で、特に、還流下の温度で；又は

b) 標準的なBuchwald条件下で、(例えば、J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 and 6066を参照)、例えば、酢酸パラジウムの存在下で、好適な溶媒、例えば、トルエン、ベンゼン又はキシレンの様な芳香族溶媒中で、好適な塩基、例えば、炭酸セシウムの様な無機塩基、又はカリウム-t-ブトキシドの様な有機塩基により、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ピナフチルの様な好適な配位子の存在下で、25~80 の範囲内の温度において；反応させることができる。

【0088】

式(II)のピリミジンは、スキーム1：

【化9】



スキーム1

に従って製造することができる。

【0089】

式(III)のピラゾールアミン、並びに式(IIa)及び式(IIb)の化合物は商業的に入手可能であるか、又はそれらは文献において公知であり、又は当該分野での公知の標準的な方法で製造される。

【0090】

方法b)

式(IV)及び式(V)の化合物は、方法a)において概説した条件と同じ条件で反応させることができる。

【0091】

式(V)の化合物は、スキーム2：

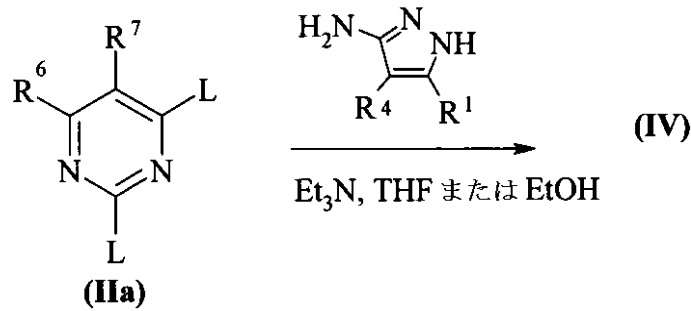
10

20

30

40

【化10】



10

スキーム2

に従って製造することができる。

【0092】

式(V)の化合物は、商業的に入手可能であるか、又はそれらは文献において公知であり、又は当該分野での公知の標準的な方法で製造される。

【0093】

方法c)

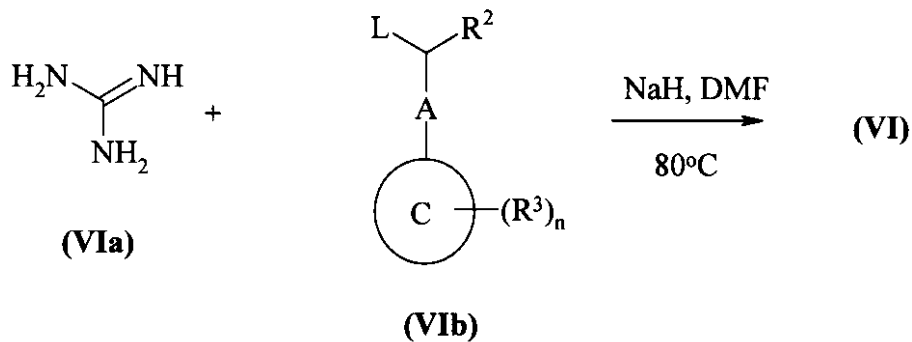
この方法は、N-メチルピロリジノン又はブタノールの様な好適な溶媒中、100~200の範囲の温度で、特に150~170の範囲の温度で、都合よく実施できる。反応は、好ましくは、例えば、ナトリウムメトキシド又は炭酸カリウムの様な好適な塩基の存在下で実施される。

20

【0094】

式(VI)の化合物は、スキーム3：

【化11】



30

スキーム3

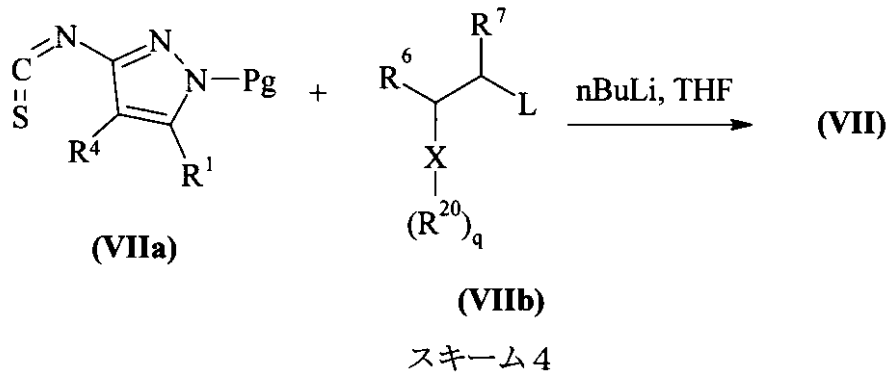
に従って製造することができる。

40

【0095】

式(VII)の化合物は、スキーム4：

【化 1 2】



10

に従って製造することができ、ここで、Pg は好適な窒素保護基である。Pg の好適な例は以下に規定される。

【0096】

式(VIa)、(VIb)、(VIIa)及び(VIIb)の化合物は、商業的に入手可能であるか、又はそれらは文献において公知であり、又は当該分野での公知の標準的な方法で製造される。

【0097】

方法 d)

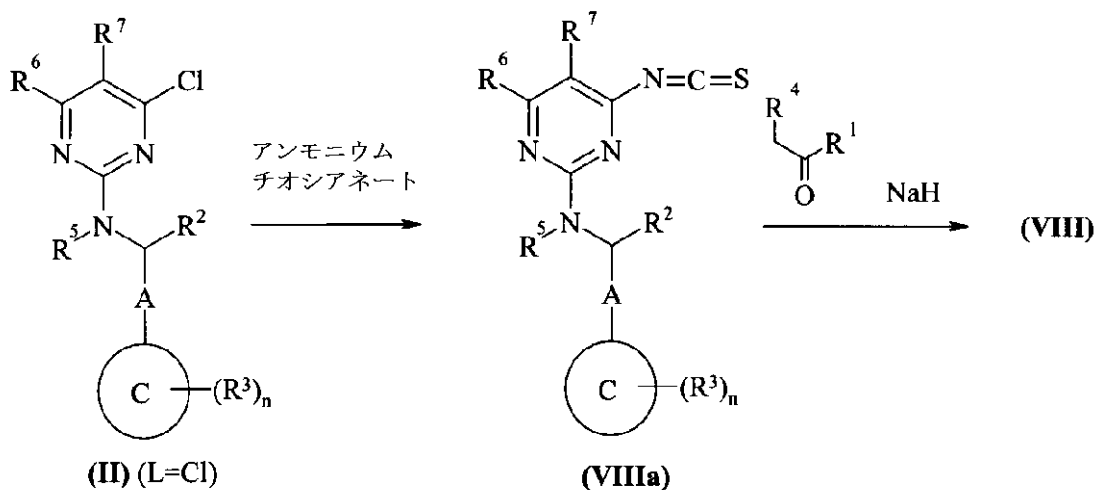
この方法は、好適な溶媒中、例えば、エタノール又はブタノールの様なアルコール中で、50~120 の範囲の温度で、特に70~100 の範囲の温度で、行うことができる。

20

【0098】

式(VIII)の化合物は、スキーム5：

【化 1 3】



30

スキーム 5

40

に従って製造することができる。

【0099】

本発明に従って使用される化合物における種々の環置換基の内、ある特定の置換基は、標準的な芳香族置換反応により導入可能であり、又は従来の官能基改変法により、上記の方法の前又は直後に生成され、そして、その様な反応は、本発明の方法の態様の中に含まれることは理解されるであろう。その様な反応及び改変法としては、例えば、芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、及び置換基の酸化が挙げられる。その様な手順に対する試剤及び反応条件は、化学分野において周知である。

【0100】

50

芳香族置換反応の特別な実例としては、濃硝酸を用いたニトロ基の導入；例えば、アシルハライド及びLewis酸（三塩化アルミニウムの様な）を用いた、Friedel-Crafts条件下でのアシル基の導入；アルキルハライド及びLewis酸（例えば三塩化アルミニウム）を用いた、Friedel-Crafts条件下でのアルキル基の導入；及びハロゲンの導入が挙げられる。

【0101】

改変法の特別な実例としては、例えば、ニッケル触媒による接触水素化反応、又は加熱下における塩酸存在下での鉄による処理によるニトロ基のアミノ基への還元；アルキルチオのアルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルへの酸化が挙げられる。

【0102】

本明細書で述べたある種の反応において、化合物中の如何なる反応性の高い基をも保護することが必要な又は望ましいことであることも、又、理解されるであろう。保護が必要であり又は望ましいものである事例、及び保護のための好適な方法は、当業者に公知である。通常の保護基は標準的実施法に従って使用される（例示としては、T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991を参照）。従って、反応物質が、アミノ、カルボキシ又はヒドロキシを含む場合、本明細書に記載したある種の反応においては、その基を保護することが望ましいであろう。

10

【0103】

アミノ基又はアルキルアミノ基に対する好適な保護基としては、例えば、アシル基、例えば、アセチル基の様なアルカノイル基；アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、又はt-ブトキシカルボニル基；アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル；又はアロイル基、例えば、ベンゾイル基である。上記保護基の脱離条件は、保護基の選択により必ず変化する。それ故、例えば、アルカノイルの様なアシル基又はアルコキシカルボニル基又はアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウム等の好適な塩基による加水分解により脱離できる。或いは又、t-ブトキシカルボニル基の様なアシル基は、例えば、塩酸、硫酸若しくはリン酸、又はトリフルオロ酢酸の様な好適な酸による処理で脱離でき、又はベンジルオキシカルボニル基の様なアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム/炭素の様な触媒による水素化反応により、又はLewis酸、例えば、ボロン・トリス（トリフルオロアセテート）による処理により脱離できる。第一級アミノ基に対する好適な代替りの保護基は、例えば、フタロイル基であり、それは、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミンによる処理で、又はヒドラジンによる処理で脱離できる。

20

30

【0104】

ヒドロキシ基に対する好適な保護基としては、例えば、アシル基、例えば、アセチル基の様なアルカノイル基、アロイル基、例えば、ベンゾイル、又はアリールメチル基、例えば、ベンジル基がある。上記保護基の脱離条件は、保護基の選択により必ず変化する。それ故、例えば、アルカノイルの様なアシル基又はアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム又はナトリウム等の好適な塩基による加水分解により脱離できる。或いは又、ベンジル基の様なアリールメチル基は、例えば、パラジウム/炭素の様な触媒による水素化反応により脱離できる。

40

【0105】

カルボキシ基に対する好適な保護基としては、例えば、エステル化基、例えば、メチル又はエチル基であり、それは、例えば、水酸化ナトリウムの様な塩基による加水分解で脱離でき、又は、例えば、t-ブチル基であり、それは、例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸の様な有機酸による処理で、又は、例えば、ベンジル基であり、それは、例えば、パラジウム/炭素の様な触媒による水素化反応により脱離できる。

保護基は、化学分野における周知の従来技術を用いることにより、合成の如何なる都合の良い段階においても脱離することができる。

【0106】

定義

50

本明細書における用語「アルキル」は、直鎖状及び分枝鎖状の両方のアルキル基を含むが、「プロピル」の様な個別のアルキル基は、直鎖状のもののみを特異的に意味する。例えば、「 $C_{1-6}$ アルキル」及び「 $C_{1-4}$ アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及び $t$ -ブチルが挙げられる。しかしながら、「プロピル」の様な個別のアルキル基は、直鎖状のもののみを特異的に意味し、そして、「イソプロピル」の様な個別の分枝鎖状のアルキル基は、分枝鎖状のもののみを特異的に意味する。同様の慣例は、他の基に対しても適用される。用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを意味する。

【0107】

任意の置換基が、「1つ又はそれ以上」の基から選択される場合、この定義は、1つの特定基から選択される全ての置換基、又は2つ又はそれ以上の特定基から選択される置換基を含むことを理解すべきである。

10

【0108】

「ヘテロシクリル」は、飽和、部分飽和又は不飽和の、4～12個の原子を含む単環又は二環であり、その少なくとも1つの原子は、窒素、硫黄又は酸素から選択され、それらは、特に規定のない限り、炭素又は窒素により結合され、ここで、 $-CH_2-$ 基は、場合により $-C(O)-$ によって置換でき、そして環の硫黄原子は、場合により酸化され、 $S$ -オキシドを形成しても良い。特に、「ヘテロシクリル」は、アザ-、チア-、オキサ-、オキサザ-、チアザ-又はジアザシクロアルキル；アザ-、チア-、オキサ-、オキサザ-、チアザ-又はジアザシクロアルケニル；アザアリアル、チアザアリアル又はオキサザアリアルの様なヘテロアリアルである。用語「ヘテロシクリル」の実例及び好適な例は、モルホリノ、ペペリジル、ピリジル、ピラニル、ピロリル、フリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、チアジアゾリル、ペペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ペペラジニル、ピロリニル、ホモペペラジニル、3,5-ジオキサペペリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、 $N$ -メチルピロリル、4-ピリドン、1-イソキノロン、2-ピロリドン、4-チアゾリドン、ピリジン- $N$ -オキシド及びキノリン- $N$ -オキシドである。

20

【0109】

「カルボシクリル」は、シクロアルキル、シクロアルケニル又はアリアルの様な、飽和、部分飽和若しくは不飽和の、3～12個の原子を含む単環又は二環炭素環であり；ここで、 $-CH_2-$ 基は、場合により $-C(O)-$ で置換することができる。特に、「カルボシクリル」は、5若しくは6個の原子を含む単環、又は、9～10個の原子を含む二環である。「カルボシクリル」に対する好適な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、1-オキソシクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、テトラリニル、インダニル又は1-オキソインダニルが挙げられる。

30

【0110】

「 $R^6$ 及び $R^7$ 」は、それらが接続している結合と一緒に、5又は6員のヘテロ環」を形成する場合、該環は部分飽和、又は、不飽和で、5～6個の原子を含む単環、又は、二環の炭素環であり、それらの内2つの原子が、式(I)のピリミジン環と共有し；その内、少なくとも1つの原子が、窒素、硫黄又は酸素から選択され；ここで、 $-CH_2-$ 基は、場合により $-C(O)-$ で置換することができ、そして環の硫黄原子は場合により酸化され、 $S$ -オキシドを形成しても良い。該環は、式(I)のピリミジン環と縮合して、9又は10員の二環を形成する。「 $R^6$ 及び $R^7$ 」は、それらが接続している結合と一緒に、5又は6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は、式(I)のピリミジン環と縮合する」ということに対する好適な例は、プテリジニル、プリニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、チエノ[3,4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル又はピリド[2,3-d]ピリミジニルである。更に、「 $R^6$ 及び $R^7$ 」は、それらが接続している結合と一緒に、5又は6員の

40

50

ヘテロ環を形成し、ここで、該環は式 (I) のピリミジン環と縮合する」ということに対する、好適な例は、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 4-d] ピリミジニル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル又はピリド [2, 3-d] ピリミジニルである。「R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続している結合と一緒に、5又は6員のヘテロ環を形成し、ここで、該環は式 (I) のピリミジン環と縮合する」ということに対する追加の好適な例は、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、チエノ [3, 4-d] ピリミジニル、ピリド [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジニル及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [3, 4-d] ピリミジニルである。

10

## 【0111】

「R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、それらが接続している結合と一緒に、5又は6員の炭素環」を形成する場合、該環は、部分飽和又は不飽和の、5又は6員の原子を含む単環又は二環炭素環であり；その内2つの原子が、式 (I) のピリミジン環と共有する。ここで、-CH<sub>2</sub>-基は、場合により-C(O)-で置換することができる。該環は、式 (I) のピリミジン環と縮合し、9又は10員の二環を形成する。「R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、それらが接続している結合と一緒に、5又は6員の炭素環を形成し、ここで、該環は式 (I) のピリミジン環と縮合する」に対する好適な例は、キナゾリニルである。

20

## 【0112】

単独で、又は接頭辞として使われている、用語「C<sub>m-n</sub>」及び「C<sub>m-n</sub>基」は、m~n個の炭素原子を有するあらゆる基を意味する。

## 【0113】

単独で、又は接尾辞若しくは接頭辞として使われている、用語「ヘテロ芳香族」は、環含有構造又は分子であって、ここで、環構造の一部として、N、O、P及びSから独立に選択される1つ又はそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして、環中に原子を少なくとも3個から約20個含み、ここで、環含有構造又は分子が芳香族性（例：4n+2個の非局在化電子）を有する環含有構造又は分子を意味する。

## 【0114】

式 (I) の化合物に対しては、更に、ヘテロ環は、多環のヘテロ環、例えば、インドール、インドリン、イソインドリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、1, 4-ベンゾジオキサソ、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、クロマン、イソクロマン、キサテン、フェノキサチン、チアントレン、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、フェナントリジン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、チオキサソチン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、ピロリジン及びキノリジンを包含する。

30

40

## 【0115】

上記の多環ヘテロ環に追加する式 (I) の化合物に対しては、ヘテロ環は、多環のヘテロ環を含み、ここで、2つ又はそれ以上の環の間での環縮合は、2つの環に共通の2つ以上の結合、及び2つの環に共通の3つ以上の原子を含む。その様な橋掛けヘテロ環の実例としては、キヌクリジン、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン及び7-オキサピシクロ [2.2.1] ヘプタンが挙げられる。

## 【0116】

式 (I) の化合物に対しては、ヘテロシクリルは、例えば、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキサラニル、スルホラニル、

50

2, 3 - ジヒドロフラニル、2, 5 - ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2, 3 - ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピニル、ホモピペラジニル、1, 3 - ジオキセパニル、4, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキセピニル及びヘキサメチレンオキシジルの様な単環ヘテロシクリルが挙げられる。

【0117】

更に、式 (I) の化合物に対しては、ヘテロシクリルとしては、芳香族のヘテロシクリル又はヘテロアリアル、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル及び1, 3, 4 - オキサジアゾリルが挙げられる。

10

【0118】

更に、式 (I) の化合物に対しては、ヘテロシクリルとしては、多環ヘテロシクリル (芳香族又は非芳香族を含む)、例えば、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリニル、ジヒドロクマリニル、ベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、フェナントリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジニル及びキノリジニルが挙げられる。

20

30

【0119】

上記の多環ヘテロシクルに追加する式 (I) の化合物に対しては、ヘテロシクルは、多環ヘテロシクルを含み、ここで、2つ又はそれ以上の環の間での環縮合は、2つの環に共通の2つ以上の結合、及び2つの環に共通の3つ以上の原子を含む。その様な橋掛けヘテロシクルの実例としては、キヌクリジニル、ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプチル; 及び、7 - オキサビシクロ [2.2.1] ヘプチルが挙げられる。

【0120】

式 (I) の化合物に対して、単独で、又は接尾辞若しくは接頭辞として使われる用語「アミン」又は「アミノ」は、一般式 - NRR' の基を意味し、ここで、R 及び R' は、独立に、水素又は炭化水素基から選択される。

40

【0121】

「C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ」の1例としては、アセトキシがある。「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル」の実例としては、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - 及び t - ブトキシカルボニルが挙げられる。「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」の実例としては、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、メトキシ、エトキシ及びプロポキシが挙げられる。「C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ」の実例としては、C<sub>1-4</sub>アルコキシイミノ、C<sub>1-3</sub>アルコキシイミノ、メトキシイミノ、エトキシイミノ及びプロポキシイミノが挙げられる。「C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ」の実例としては、ホルムアミド、アセトアミド及びプロピオニルアミノが挙げられる。「C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)<sub>a</sub>、ここで、a は0 ~ 2である」の実例としては、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルス

50

ルフィニル、エチルスルフィニル、メシル及びエチルスルホニルが挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルキルチオ」の実例としては、メチルチオ及びエチルチオが挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ」の実例としては、メチルスルホニルアミノ及びエチルスルホニルアミノが挙げられる。「 $C_{1-6}$ アルカノイル」の実例としては、 $C_{1-4}$ アルカノイル、プロピオニル及びアセチルが挙げられる。「 $N - (C_{1-6}$ アルキル)アミノ」の実例としては、メチルアミノ及びエチルアミノが挙げられる。「 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ」の実例としては、ジ -  $N$  - メチルアミノ、ジ - ( $N$  - エチル)アミノ及び $N$  - エチル -  $N$  - メチルアミノが挙げられる。「 $C_{2-6}$ アルケニル」の実例としては、ビニル、アリル及び1 - プロペニルがある。「 $C_{2-6}$ アルキニル」の実例としては、エチニル、1 - プロピニル及び2 - プロピニルがある。「 $N - (C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル」の実例としては、 $N - (メチル)$ スルファモイル及び $N - (エチル)$ スルファモイルがある。「 $N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル」の実例としては、 $N, N - (ジメチル)$ スルファモイル及び $N - (メチル) - N - (エチル)$ スルファモイルがある。「 $N - (C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル」の実例としては、 $N - (C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、メチルアミノカルボニル及びエチルアミノカルボニルがある。「 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル」の実例としては、 $N, N - (C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、ジメチルアミノカルボニル及びメチルエチルアミノカルボニルがある。

10

20

30

40

50

**【0122】**

第二の環基と「縮合」された第一の環基とは、第一の環及び第二の環が、その間の少なくとも2つの原子を共有していることを意味する。

**【0123】**

本発明に従って使用される化合物の好適な薬学的に許容される塩とは、例えば、本発明に従って使用される、十分に塩基性の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸又は有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸又はマレイン酸による酸付加塩である。加えて、本発明に従って使用される、十分に酸性である化合物の好適な薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、アンモニウム塩、又は生理学的に許容されるカチオンを生成する有機塩基、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン又はトリス - (2 - ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

**【0124】**

本発明に従って使用されるピラゾリル - ピリミジンは、異なった立体異性体、及び互変異性体構造として存在することが可能であり、それ故、特許請求の範囲におけるピラゾリル - ピリミジンは、あらゆるこれらの可能性、例えば、光学異性体、ジアステレオマー及び幾何異性体、並びに式(I)の化合物の全ての互変異性体の形態を含むことに注意すべきである。

**【0125】**

又、式(I)の特定の化合物は、非溶媒和形態のみならず、水和物の様な溶媒和形態においても存在できることを理解すべきである。本発明は、その様なあらゆる溶媒和形態を含むことを理解すべきである。

**【0126】**

用語の「日用量」とは、ピラゾリル・ピリミジン化合物が、錠剤又はカプセル等の単位用量として1日1回、或いはピラゾリル・ピリミジン化合物が1日2回のいずれかで投与するように定義される。日用量は以下に述べる投与量範囲内で変動し、それは患者の治療に対する個別の応答性に依存する。

**【0127】**

本明細書に用いられる用語の「治療上の処置」とは、疼痛が始まり患者がそれに苦しむとすぐに、痛覚を取り除くために上記式(I)に従うピラゾリル・ピリミジン誘導体を投与することによって、疼痛を治療することを意味する。これは、上記式(I)に従うピラゾリル・ピリミジン誘導体の使用が、化学的、機械的、放射線、熱、感染性若しくは炎症

性組織損傷又は癌によって起こる疼痛等の完全に若しくは部分的に進行した疼痛疾患の治療法を提供することを意味する。

【0128】

本明細書に用いられる用語の「予防的処置」とは、上記式(I)に従うピラゾリル・ピリミジン誘導体を、疼痛発作の頻度を抑えるため及び発作の厳しさ又は持続期間を軽減させるために、ヒトに投与することを意味する。更に、又、それは疼痛発作が始まり完全な症状若しくはごく僅かな症状が出る前に投与してもよい。

【0129】

#### 使用法

本発明によれば、本出願人は、キナーゼ阻害活性を有する式(I)の化合物が疼痛疾患の治療又は予防のために有用であり、従って人体又は動物体を治療する方法に有用であることを見出した。本発明は、又、該ピラゾリル・ピリミジン化合物を含有する医薬製剤、及びヒト等の温血動物で鎮痛効果を生み出すのに役立つ医薬品の製造におけるそれらの使用に関する。

【0130】

本発明は、それらの化合物の薬学的に許容される塩又はプロドラッグの使用を包含する。又、本発明に基づいて、本出願人は医薬製剤及び疼痛の治療におけるそれら化合物の使用法を提供する。

【0131】

本発明の特許請求の範囲に従って使用される化合物の特性は、疼痛状態の治療、特に広汎に異なる起原及び原因を有し、且つ、急性並びに慢性の疼痛状態を含めた疼痛の治療及び/又は予防のための価値ある治療法に有用であることが期待される。例としては、化学的、機械的、放射線、熱、感染性若しくは炎症性組織損傷又は癌によって起こる疼痛である。更なる例には、外傷後疼痛、頭痛及び偏頭痛、変形性関節症及び関節リウマチ等の多様な関節炎並びに炎症状態、慢性炎症に伴う筋膜痛及び腰痛、骨疾患、癌(固形癌及び白血病)等の細胞増殖がある。

【0132】

中枢又は末梢起原の神経障害状態も、本発明に従って治療又は防止することができる。これらの疼痛疾患の例には、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛(PHN)、有痛性の糖尿病性単発/多発神経障害、及び神経傷害、脊髄損傷、中枢性脳卒中後、多発性硬化症並びにパーキンソン病に伴う疼痛がある。

【0133】

内臓起源の他の疼痛状態で、例えば潰瘍、月経困難症、子宮内膜症、IBS、消化不良等で起こる疼痛状態も、式(I)の化合物で治療又は防止することができる。

【0134】

本発明の主たる目的は、式(I)の化合物を、慢性炎症性又は神経障害性の疼痛状態の経口治療に使用することである。

【0135】

活性物質の典型的な日用量は、必然的に広い範囲内で変動するし、例えば夫々の患者の個人的な要望、投与経路及び疾患等のいろいろな要因に依存する。一般に、投与量は一日当たり1~1,000mgの活性物質の範囲に入る。

【0136】

#### 製剤

本発明に従って使用される化合物は、経口又は非経口的に投与してもよく、口腔内、膈内、直腸内、吸入、吹送、舌下、筋肉内、皮下、局所、鼻腔内、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、髄腔内、脳室内経路により、及び関節内注射により投与することができる。

【0137】

投与量は、投与経路、病気の重篤度、患者の年齢及び体重、並びに主治医が特定の患者に最も適切な個別の投薬計画及び投与量レベルを決定する際に通常考慮する他の要因に依存する。

10

20

30

40

50

## 【0138】

疼痛の治療法に使用するための本発明に従って使われる化合物の有効量は、温血動物、特にヒトの痛覚を症状的に緩和させるのに十分な、痛覚の進行を遅らせるのに十分な、又は疼痛患者が更に悪い疼痛に悩む危険性を低下させるのに十分な量である。

## 【0139】

本発明に従って使われる化合物から医薬製剤を製造するための不活性で薬学的に許容される担体は、固体であっても液体であっても良い。固形の製剤には、粉剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤及び坐剤が挙げられる。

## 【0140】

固体の担体は、稀釈剤、香味剤、可溶化剤、滑剤、懸濁剤、結合剤又は錠剤崩壊剤の役目をもする1種又はそれ以上の物質でよく、封入材料であってもよい。

10

## 【0141】

粉剤では、担体は、微粉化した活性成分との混合物中に存在する、微粉化した固体である。錠剤では、活性成分は必要な結合特性を有する担体と好適な割合で混合され、希望する形と大きさに圧縮される。

## 【0142】

坐薬製剤の製造するためには、初めに脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物等の低融点ワックスを融解し、そこに活性成分を例えば攪拌によって分散させる。次いで、融解した均質な混合物を都合の良い大きさの型に流し込み、冷却して固形にする。

## 【0143】

好適な担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、糖、ペクチン、デキストリン、澱粉、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂等が挙げられる。

20

## 【0144】

本発明に従って使われる化合物の幾つかは、さまざまな無機及び有機酸、並びに塩基と塩を形成する能力があり、それらの塩も又本発明の範囲内である。その様な酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、コリン、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、半硫酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メグルミン、2-ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ピクリン酸、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシラート(p-トルエンスルホン酸塩)、トリフルオロ酢酸塩及びウンデカン酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム及びカリウム塩等のアルカリ金属塩、アルミニウム、カルシウム及びマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン等の有機塩基との塩、及びアルギニン、リジン、オルニチン等のアミノ酸との塩等が挙げられる。又、塩基性含窒素基は、ハロゲン化メチル、エチル、プロピル及びブチル等のハロゲン化低級アルキル；ジメチル、ジエチル、ジブチル等の硫酸ジアルキル；硫酸ジアミル；ハロゲン化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリル等の長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジル及びその他のようなハロゲン化アルキル等の薬剤によって四級化されてもよい。生成物の単離又は精製等に他の塩類も有用であるけれども、毒性の無い生理学的に許容される塩が好ましい。

30

40

## 【0145】

塩は、遊離塩基形態の生成物を1又はそれ以上の当量の適切な酸と、塩が溶解しない溶媒若しくは媒体中で、又は減圧若しくは凍結乾燥で除去される水等の溶媒中で反応させる、又は既存の塩のアニオンを好適なイオン交換樹脂上で別のアニオンに交換する等の、従

50

来の方法によって形成させることができる。

【0146】

式(I)の化合物又は薬学的に許容されるその塩を、ヒトを含む哺乳類の治療的処置(予防的処置を含む)に使用するためには、通常は標準薬務基準に従い医薬製剤として製剤化される。

【0147】

本発明に従って使用される化合物に加え、本発明の医薬製剤には、本明細書に記載された1つ又はそれ以上の疾患状態を治療するのに有益な1種又はそれ以上の医薬品が含まれる、又は(同時若しくは連続的に)併用されてもよい。

【0148】

用語の「製剤」には、活性成分又は薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とによる製剤を包含する意図がある。例えば、この製剤は業界で公知の方法によって、例えば、錠剤、カプセル、水性又は油性の溶液、懸濁液、乳剤、クリーム、軟膏、ジェル、鼻腔スプレー剤、坐剤、微粉末化粉剤又は吸入用のエアロゾル若しくは噴霧剤、及び非経口(静脈内、筋肉内又は注入を含む)使用のための無菌の水性若しくは油性溶液又は懸濁液、又は無菌乳剤の形態に製剤化することができる。

【0149】

液状の製剤には、溶液、懸濁液及び乳剤が含まれる。活性成分の無菌水又は水-プロピレングリコール溶液は、非経口投与に好適な液体製剤の例として挙げることができる。液体製剤は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液に製剤化することもできる。経口投与用の水性溶液は、活性成分を水に溶解し、所望により好適な着色料、香味剤、安定化剤及び増粘剤を添加することにより製造することができる。経口使用の水性懸濁液は、微粉末化した活性成分を、例えば天然若しくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム及び医薬製剤業界で公知の他の懸濁化剤等の粘着性物質と共に、水に分散させることによって作ることができる。

【0150】

医薬製剤は、単位剤形にすることができる。その様な形態においては、製剤は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に分割される。単位剤形は、個々の量の製剤を含む包装製剤、例えば、包装した錠剤、カプセル及びバイアル又はアンブル詰め粉剤等の包装製剤にすることができる。単位剤形は、カプセル、カシエ剤若しくは錠剤自体でもよく、又は適切な数のこれらの何れかの包装形態であってもよい。

【0151】

併用

本明細書で定義される疼痛治療は、単独療法として適用するか、又は本発明に従って使用される化合物に加えて他の鎮痛剤の投与若しくは補助療法を含めてもよい。それらの療法には、例えば同時、個別又は連続的な使用の組み合わせで、以下の1つ又はそれ以上のカテゴリーの疼痛緩和成分を含めてもよい：

a) オピオイド鎮痛剤、例えばモルヒネ、ケトベミドン又はフェンタニル；

b) NSAID又はCOX-1若しくはCOX-2部類の鎮痛剤、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、セレコキシブ又はアセチルサリチル酸、及び酸化窒素供与基を含有するそれらの同族体；

c) 鎮痛補助薬、例えばアミトリプチリン、イミプラミン、ジュロキセチン又はメキシレチン等；

d) NMDAアンタゴニスト、例えばケタミン、メマンチン又はデキストロメトルファン；

e) ナトリウムチャンネル遮断剤、例えばリドカイン又はメキシレチン；

f) 抗痙攣薬、例えばカルバマゼピン、トピラマート又はラモトリジン；

g) 抗痙攣/鎮痛薬アミノ酸、例えばガバペンチン又はプレガバリン；

h) カンナビノイド

i) NGF又はTNF- に対する抗体。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 2 】

生物学的試験生体内実験

本発明に従って使われる化合物は、マウス又はラットに全身的に投与すると、Tonussi とFerreiraが述べているように (Pain 1992, 48, 421-427) ラットのカラギーナン試験における疼痛を特異的に低下させる。

## 【 0 1 5 3 】

従って、本化合物はいろいろな起源の疼痛を取り除く治療薬として使用できることが推察される。本発明に従って使われる化合物の、ラットへの経口又は皮下投与によって示される有効用量は、約 10 ~ 約 80 mg / kg である。

10

## 【 0 1 5 4 】

化合物の鎮痛活性は、他の幾つかの方法、例えば、ホルマリン試験におけるマウス又はラットの挙動等によっても評価することができる。この試験は、ヒトの侵害受容器の活性化、炎症、末梢性感作及び中枢性感作の要素に関連する臨床疼痛の一般に認められたモデルである (A Tjolsen et al. Pain 1992, 51, 5)。式 ( I ) の化合物の鎮痛活性は、炎症性疼痛のモデルであるラットの関節内 F C A ( Freund の完全アジュバント ) 試験 ( Iada rola et al. Brain Research 1988, 455, 205-12 )、及び神経障害性疼痛のモデルであるラットの Chung 神経病変試験 ( Kim and Chung. Pain 1992, 50, 355 ) でも示すことができる。

20

## 【 0 1 5 5 】

## ラット・カラギーナン試験の説明

実験手順

イソフルレン麻酔下、40  $\mu$  L のカラギーナン ( 7.5 mg / mL ) を左脛足根骨関節 ( くるぶし ) の背面から注射した。注射によって誘導後 4 時間から 6 時間の間に最大に増大する局所性炎症が起こり、その後徐々に減退し、動物は足にかかる体重への忍耐及び庇いが少なくなった振る舞いを示す。

単関節炎を誘導する 30 分前に、( 2 R ) - 2 - { [ 5 - クロロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノールを投与した。ラットはアクリル製の部屋に入れ、薬剤投与後 2 時間、2 時間半、3 時間、3 時間半、5 時間後に底面から 5 分間ビデオテープに録画した。引き続いて、ラットが注射された足に掛けようとする体重を下の表に記載したように点数付けし、これを「疼痛点数」と定義した。

30

## 【 0 1 5 6 】

## 【表 1】

0	正常な足の位置
0.5	正常な足の位置だが、両つま先の拡がりが僅かに少ない
1	歩行時足を使うが、両つま先を一緒にしている
1.5	両つま先を一緒にしており、動物は時々跛行する
2	顕著な跛行
2.5	ほんのたま足を床につける
3	足が床につかない

40

## 【 0 1 5 7 】

データ解析

二方向反復測定差異分析 ( Two Way Repeated Measures ANOVA ) ( 一因子反復 ) とそれ

50

に続く全多重対比較手順のためのNewmans-Keuls法 (SigmaStat(登録商標)2.03) をグループ効果の評価に用いた。有意性水準は、 $p < 0.05$  に設定した。

【0158】

結果

(2R) - 2 - { [ 5 - クロロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノールを  $80 \mu\text{mol/kg}$  の用量での経口投与は、カラギーナン単関節炎によって誘導された疼痛点数を投与後5時間以内に著しく低下させた (図1)。動物は副作用の徴候を示さなかった。

【0159】

TrkBアッセイ形式

TrkBキナーゼ活性は、均一時間分解蛍光 (HTRF) 技術を使い、一般的なポリペプチド基質内の合成チロシン残基をリン酸化する能力に対して測定する。His標識ヒトTrkBキナーゼの細胞内ドメインはSF9細胞内に発現させ、標準のニッケルカラム・クロマトグラフィーを用いて精製した。キナーゼをビオチン化基質及びATPと50分間室温でインキュベートした後、60mMのEDTAを添加してキナーゼ反応を停止させる。反応は384ウェルのマイクロタイタープレート中で行い、反応生成物は、ストレプトアビジンを連結したホスホチロシン特異的抗体を添加し、更に3時間室温でインキュベートした後、Tecan Ultra Evolution Microplate Fluometerを用いて検出する。

【0160】

【表2】

ペプチド基質	PolyEAY-ビオチン (PGAT-bio.)
ATP Km	$60 \mu\text{M}$
アッセイ条件	TrkB ( $400 \text{ ng/mL}$ )、HEPES ( $10 \text{ mM}$ )、BR SA ( $0.005\%$ )、 $\text{MnCl}_2$ ( $20 \text{ mM}$ )、PGAT-bio ( $100 \text{ nM}$ )、ATP ( $120 \text{ nM}$ )
インキュベーション	50分間、室温
停止/検出条件	HEPES ( $50 \text{ mM}$ )、EDTA ( $60 \text{ mM}$ )、BR SA ( $0.03\%$ )、p-Tyr LANCE Ab ( $5.9 \text{ nM}$ )、XL-665 Ab ( $45 \text{ nM}$ )
検出インキュベーション	3時間、室温
Fluometerの設定	Excitation= $340 \text{ nM}$ Emission1= $612 \text{ nM}$ Emission2= $670 \text{ nM}$ Flash=10 Integration= $200 \mu\text{s}$ Lad= $50 \mu\text{s}$

【0161】

TrkAアッセイ形式

TrkAキナーゼ活性は、AlphaScreen技術を使い384ウェル形式で測定する。使用する合成基質は、チロシンキナーゼに特異的な基質であることが示されているビオチン複合ポリグルタミン酸塩、チロシン(4:1)ペプチド(PGT)である。His標識ヒトTrkAキナーゼの細胞内ドメインは、High Five細胞内に発現させた。そのキナーゼをATP及びビオチン化基質と15分間室温でインキュベートした。次いで、EDTA、抗ホスホチロシン抗体(PT-100)をコーティングした受容体ビーズ、及びストレプト

アビジンをコーティングした供与体ビーズを添加して反応を停止させた。暗所室温で2時間インキュベートした後、生成物は、Fusion Alpha機器を用いて検出した。アッセイ条件：Trk A (1.76 nM)、ATP (20 μM) (= ATPのKm値)、PGT (0.5 μg/mL)、MnCl<sub>2</sub> (13 mM)、Tris (40 mM、pH 7.4)、NaCl (100 mM) 及びBSA (0.075%)。停止/検出条件：HEPES (25 mM、pH 7.4)、NaCl (100 mM)、EDTA (48 mM)、BSA (0.1%) 及び供与体 (20 μg/mL) 並びに受容体ビーズ。上記の生体外アッセイで試験した場合、以下の例のTrk阻害活性は以下のIC<sub>50</sub>で測定した。

【0162】

【表3】

10

化合物	Trk A IC <sub>50</sub> (μM)	Trk B IC <sub>50</sub> (μM)
5-クロロ-N <sup>4</sup> -(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) -N <sup>2</sup> - [(1S) -1-(4-フルオロフェニル) エチル] ピリミジン-2, 4-ジアミン	0.035	0.14
(3S) -3- ({4- [(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] -5-クロロピリミジン-2-イル} アミノ) -3-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール	0.039	0.22
(2R) -2- ({4- [(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] -5-フルオロピリミジン-2-イル} アミノ) -2-(4-フルオロフェニル) エタノール	0.075	0.26

20

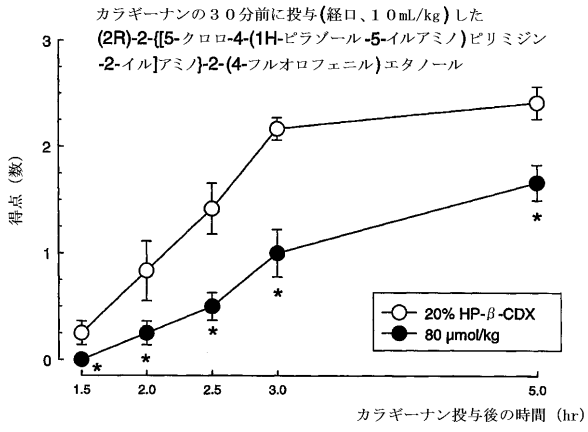
【図面の簡単な説明】

30

【0163】

【図1】(2R) - 2 - { [ 5 - クロロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノールを80 μモル/kgの用量での経口投与は、カラギーナン単関節炎によって誘導された疼痛点数を投与後5時間以内に著しく低下させた。

【 図 1 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE2006/000476
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC: see extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: A61K, C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CHEM ABS DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005049033 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 2 June 2005 (02.06.2005) ---	11-14, 22, 25
X	WO 2004096810 A1 (PFIZER LIMITED), 11 November 2004 (11.11.2004), page 28, line 14; page 105, Example 115 ---	22, 25
X	US 20050038023 A1 (DAVID BEBBINGTON ET AL), 17 February 2005 (17.02.2005) ---	22, 25
X	WO 03092607 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 13 November 2003 (13.11.2003) ---	22, 25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 August 2006		Date of mailing of the international search report 09-08-2006
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Per Renström/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2006/000476
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03048133 A1 (ASTRAZENECA AB), 12 June 2003 (12.06.2003) --	22,25
X	WO 02062789 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 15 August 2002 (15.08.2002) --	22,25
X	WO 02059111 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 1 August 2002 (01.08.2002) --	22,25
X	WO 02057259 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 25 July 2002 (25.07.2002) --	22,25
X	WO 0250065 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 27 June 2002 (27.06.2002) -- -----	22,25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2006/000476
--

**International patent classification (IPC)**

**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

**Download your patent documents at [www.prv.se](http://www.prv.se)**

The cited patent documents can be downloaded at [www.prv.se](http://www.prv.se) by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **TQOUCJITF**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2006/000476

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

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

1.  Claims Nos.: 23-24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Claims 23-24 relate to a method of treatment of the human or animal body by therapy (Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	2005049033	A1	02/06/2005	NONE		
WO	2004096810	A1	11/11/2004	AU	2004234158	A 11/11/2004
				BR	PI0409903	A 25/04/2006
				CA	2523831	A 11/11/2004
				EP	1620437	A 01/02/2006
				MA	27771	A 01/02/2006
				NL	1026074	A,C 01/11/2004
				NO	20054404	A 24/11/2005
				US	20050043325	A 24/02/2005
				GB	0327748	D 00/00/0000
US	20050038023	A1	17/02/2005	NONE		
WO	03092607	A2	13/11/2003	AU	2003231232	A 17/11/2003
				EP	1549318	A 06/07/2005
				US	20050143402	A 30/06/2005
WO	03048133	A1	12/06/2003	AU	2002365864	A 00/00/0000
				BR	0214605	A 14/09/2004
				CA	2467838	A 12/06/2003
				CN	1617858	A 18/05/2005
				EP	1456182	A 15/09/2004
				HU	0401855	A 28/12/2004
				IL	162376	D 00/00/0000
				JP	2005515998	T 02/06/2005
				MX	PA04005347	A 27/09/2004
				NO	20042872	A 06/07/2004
				PL	369528	A 02/05/2005
				RU	2004121029	A 10/01/2006
				SE	0104140	D 00/00/0000
				US	20050054638	A 10/03/2005
				ZA	200404223	A 29/08/2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02062789	A1	15/08/2002	AP	200302762	D	00/00/0000
				AP	200302816	D	00/00/0000
				AP	200302825	D	00/00/0000
				AT	294797	T	15/05/2005
				AU	3116602	A	01/07/2002
				AU	3404702	A	01/07/2002
				AU	9091201	A	26/03/2002
				AU	9091401	A	26/03/2002
				AU	9094401	A	26/03/2002
				AU	9101301	A	26/03/2002
				AU	9267001	A	26/03/2002
				AU	9455801	A	26/03/2002
				AU	9687101	A	26/03/2002
				AU	9687501	A	26/03/2002
				AU	2006201228	A	13/04/2006
				AU	2006201391	A	27/04/2006
				AU	2006201396	A	04/05/2006
				BR	0114088	A	17/06/2003
				BR	0116411	A	11/11/2003
				BR	0116493	A	30/09/2003
				CA	2422299	A	21/03/2002
				CA	2422354	A	21/03/2002
				CA	2422367	A	21/03/2002
				CA	2422371	A	21/03/2002
				CA	2422377	A	21/03/2002
				CA	2422378	A	21/03/2002
				CA	2422379	A	21/03/2002
				CA	2422380	A	21/03/2002
				CA	2432129	A	25/07/2002
				CA	2432131	A	01/08/2002
				CA	2432132	A	01/08/2002
				CA	2432222	A	15/08/2002
				CA	2432223	A	06/09/2002
				CA	2432303	A	29/08/2002
				CA	2432799	A	27/06/2002
				CA	2432872	A	27/06/2002
				CN	1469874	A,T	21/01/2004
				CN	1469875	A,T	21/01/2004
				CN	1473161	A,T	04/02/2004
				CN	1486310	A	31/03/2004
				CN	1486311	A	31/03/2004
				CN	1486312	A	31/03/2004
				CN	1487933	A,T	07/04/2004
				CN	1549812	A	24/11/2004
				DE	60110616	D,T	23/02/2006
				DE	60119748	D	00/00/0000
				DE	60119749	D	00/00/0000
				DE	60119774	D	00/00/0000
				DE	60119775	D	00/00/0000
				DE	60119776	D	00/00/0000
				DE	60119777	D	00/00/0000
				DK	1317448	T	05/09/2005
				EP	1317444	A,B	11/06/2003
				EP	1317447	A,B	11/06/2003
				EP	1317448	A,B	11/06/2003
				SE	1317448	T3	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

EP	1317449 A,B	11/06/2003
EP	1317450 A	11/06/2003
EP	1317452 A,B	11/06/2003
EP	1318814 A	18/06/2003
EP	1318997 A,B	18/06/2003
EP	1345922 A,B	24/09/2003
EP	1345925 A,B	24/09/2003
EP	1345926 A,B	24/09/2003
EP	1345927 A,B	24/09/2003
EP	1345928 A	24/09/2003
EP	1345929 A,B	24/09/2003
EP	1353916 A	22/10/2003
EP	1355905 A	29/10/2003
ES	2242771 T	16/11/2005
HK	1057890 A	16/12/2005
HU	0302172 A	29/09/2003
HU	0302173 A	29/09/2003
HU	0302411 A	28/11/2003
HU	0400638 A	28/06/2004
HU	0400639 A	28/06/2004
HU	0400641 A	28/06/2004
HU	0400842 A	28/07/2004
HU	0400908 A	28/07/2004
HU	0401819 A	28/12/2004
IL	154747 D	00/00/0000
IL	154784 D	00/00/0000
IL	154786 D	00/00/0000
IL	154817 D	00/00/0000
IL	156368 D	00/00/0000
IL	156369 D	00/00/0000
IL	156389 D	00/00/0000
IL	156407 D	00/00/0000
IL	156408 D	00/00/0000
JP	2004509113 T	25/03/2004
JP	2004509114 T	25/03/2004
JP	2004509115 T	25/03/2004
JP	2004509116 T	25/03/2004
JP	2004509117 T	25/03/2004
JP	2004509118 T	25/03/2004
JP	2004512277 T	22/04/2004
JP	2004516291 T	03/06/2004
JP	2004516292 T	03/06/2004
JP	2004517894 T	17/06/2004
JP	2004517926 T	17/06/2004
JP	2004517927 T	17/06/2004
JP	2004518703 T	24/06/2004
JP	2004518743 T	24/06/2004
JP	2004519479 T	02/07/2004
JP	2004525075 T	19/08/2004
JP	2005097322 A	14/04/2005
MX	PA03002289 A	06/06/2003
MX	PA03002291 A	06/06/2003
MX	PA03002292 A	06/06/2003
MX	PA03002293 A	06/06/2003
MX	PA03002294 A	08/09/2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02062789	A1	15/08/2002			
				MX	PA03002295 A	06/06/2003
				MX	PA03002297 A	06/06/2003
				MX	PA03002299 A	06/06/2003
				MX	PA03005605 A	06/10/2003
				MX	PA03005606 A	06/10/2003
				MX	PA03005607 A	06/10/2003
				MX	PA03005608 A	06/10/2003
				MX	PA03005609 A	06/10/2003
				MX	PA03005610 A	06/10/2003
				MX	PA03005611 A	06/10/2003
				MX	PA03005612 A	06/10/2003
				NO	20031188 A	13/05/2003
				NO	20031189 A	13/05/2003
				NO	20031190 A	13/05/2003
				NO	20031191 A	13/05/2003
				NO	20032670 A	15/08/2003
				NO	20032671 A	18/08/2003
				NO	20032703 A	19/08/2003
				NO	20032704 A	21/08/2003
				NO	20032736 A	18/08/2003
				NZ	525008 A	24/12/2004
				NZ	525009 A	27/05/2005
				NZ	525014 A	30/09/2005
				NZ	526468 A	26/03/2004
				NZ	526469 A	28/10/2005
				NZ	526470 A	31/03/2006
				NZ	526471 A	26/08/2005
				NZ	526472 A	30/04/2004
				NZ	526473 A	24/06/2005
				NZ	526474 A	28/10/2005
				NZ	526475 A	24/06/2005
				PL	361676 A	04/10/2004
				PL	363244 A	15/11/2004
				PL	363246 A	15/11/2004
				PT	1317448 T	31/08/2005
				RU	2003110575 A	27/01/2005
				RU	2003122209 A	10/02/2005
				US	6610677 B	26/08/2003
				US	6613776 B	02/09/2003
				US	6638926 B	28/10/2003
				US	6653300 B	25/11/2003
				US	6653301 B	25/11/2003
				US	6656939 B	02/12/2003
				US	6660731 B	09/12/2003
				US	6664247 B	16/12/2003
				US	6696452 B	24/02/2004
				US	6727251 B	27/04/2004
				US	6989385 B	24/01/2006
				US	7008948 B	07/03/2006
				US	20030004161 A	02/01/2003
				US	20030004164 A	02/01/2003
				US	20030022885 A	30/01/2003
				US	20030036543 A	20/02/2003
				US	20030055044 A	20/03/2003
				US	20030055068 A	20/03/2003

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02062789	A1	15/08/2002	US	20030064981	A	03/04/2003
				US	20030064982	A	03/04/2003
				US	20030073687	A	17/04/2003
				US	20030078166	A	24/04/2003
				US	20030078275	A	24/04/2003
				US	20030083327	A	01/05/2003
				US	20030105090	A	05/06/2003
				US	20040097501	A	20/05/2004
				US	20040116454	A	17/06/2004
				US	20040132781	A	08/07/2004
				US	20040157893	A	12/08/2004
				US	20040167141	A	26/08/2004
				US	20040214814	A	28/10/2004
				US	20040224944	A	11/11/2004
				US	20050004110	A	06/01/2005
				WO	0222601	A	21/03/2002
				WO	0222602	A	21/03/2002
				WO	0222603	A	21/03/2002
				WO	0222604	A	21/03/2002
				WO	0222605	A	21/03/2002
				WO	0222606	A	21/03/2002
				WO	0222607	A	21/03/2002
				WO	0222608	A	21/03/2002
				WO	0250065	A	27/06/2002
				WO	0250066	A	27/06/2002
				WO	02057259	A	25/07/2002
				WO	02059111	A	01/08/2002
				WO	02059112	A	01/08/2002
				WO	02066461	A	29/08/2002
				WO	02068415	A	06/09/2002
				ZA	200304468	A	24/06/2004
				ZA	200304469	A	24/06/2004
				ZA	200304470	A	24/06/2004
				ZA	200304471	A	24/06/2004
				ZA	200304472	A	25/06/2004
				ZA	200304473	A	24/06/2004
				ZA	200304474	A	25/06/2004
				ZA	200304475	A	24/06/2004

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02059111	A2	01/08/2002	AP	200302762	D	00/00/0000
				AP	200302816	D	00/00/0000
				AP	200302825	D	00/00/0000
				AT	294797	T	15/05/2005
				AU	3116602	A	01/07/2002
				AU	3404702	A	01/07/2002
				AU	9091201	A	26/03/2002
				AU	9091401	A	26/03/2002
				AU	9094401	A	26/03/2002
				AU	9101301	A	26/03/2002
				AU	9267001	A	26/03/2002
				AU	9455801	A	26/03/2002
				AU	9687101	A	26/03/2002
				AU	9687501	A	26/03/2002
				AU	2006201228	A	13/04/2006
				AU	2006201391	A	27/04/2006
				AU	2006201396	A	04/05/2006
				BR	0114088	A	17/06/2003
				BR	0116411	A	11/11/2003
				BR	0116493	A	30/09/2003
				CA	2422299	A	21/03/2002
				CA	2422354	A	21/03/2002
				CA	2422367	A	21/03/2002
				CA	2422371	A	21/03/2002
				CA	2422377	A	21/03/2002
				CA	2422378	A	21/03/2002
				CA	2422379	A	21/03/2002
				CA	2422380	A	21/03/2002
				CA	2432129	A	25/07/2002
				CA	2432131	A	01/08/2002
				CA	2432132	A	01/08/2002
				CA	2432222	A	15/08/2002
				CA	2432223	A	06/09/2002
				CA	2432303	A	29/08/2002
				CA	2432799	A	27/06/2002
				CA	2432872	A	27/06/2002
				CN	1469874	A,T	21/01/2004
				CN	1469875	A,T	21/01/2004
				CN	1473161	A,T	04/02/2004
				CN	1486310	A	31/03/2004
				CN	1486311	A	31/03/2004
				CN	1486312	A	31/03/2004
				CN	1487933	A,T	07/04/2004
				CN	1549812	A	24/11/2004
				DE	60110616	D,T	23/02/2006
				DE	60119748	D	00/00/0000
				DE	60119749	D	00/00/0000
				DE	60119774	D	00/00/0000
				DE	60119775	D	00/00/0000
				DE	60119776	D	00/00/0000
				DE	60119777	D	00/00/0000
				DK	1317448	T	05/09/2005
				EP	1317444	A,B	11/06/2003
				EP	1317447	A,B	11/06/2003
				EP	1317448	A,B	11/06/2003
				SE	1317448	T3	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

EP	1317449 A,B	11/06/2003
EP	1317450 A	11/06/2003
EP	1317452 A,B	11/06/2003
EP	1318814 A	18/06/2003
EP	1318997 A,B	18/06/2003
EP	1345922 A,B	24/09/2003
EP	1345925 A,B	24/09/2003
EP	1345926 A,B	24/09/2003
EP	1345927 A,B	24/09/2003
EP	1345928 A	24/09/2003
EP	1345929 A,B	24/09/2003
EP	1353916 A	22/10/2003
EP	1355905 A	29/10/2003
ES	2242771 T	16/11/2005
HK	1057890 A	16/12/2005
HU	0302172 A	29/09/2003
HU	0302173 A	29/09/2003
HU	0302411 A	28/11/2003
HU	0400638 A	28/06/2004
HU	0400639 A	28/06/2004
HU	0400641 A	28/06/2004
HU	0400842 A	28/07/2004
HU	0400908 A	28/07/2004
HU	0401819 A	28/12/2004
IL	154747 D	00/00/0000
IL	154784 D	00/00/0000
IL	154786 D	00/00/0000
IL	154817 D	00/00/0000
IL	156368 D	00/00/0000
IL	156369 D	00/00/0000
IL	156389 D	00/00/0000
IL	156407 D	00/00/0000
IL	156408 D	00/00/0000
JP	2004509113 T	25/03/2004
JP	2004509114 T	25/03/2004
JP	2004509115 T	25/03/2004
JP	2004509116 T	25/03/2004
JP	2004509117 T	25/03/2004
JP	2004509118 T	25/03/2004
JP	2004512277 T	22/04/2004
JP	2004516291 T	03/06/2004
JP	2004516292 T	03/06/2004
JP	2004517894 T	17/06/2004
JP	2004517926 T	17/06/2004
JP	2004517927 T	17/06/2004
JP	2004518703 T	24/06/2004
JP	2004518743 T	24/06/2004
JP	2004519479 T	02/07/2004
JP	2004525075 T	19/08/2004
JP	2005097322 A	14/04/2005
MX	PA03002289 A	06/06/2003
MX	PA03002291 A	06/06/2003
MX	PA03002292 A	06/06/2003
MX	PA03002293 A	06/06/2003
MX	PA03002294 A	08/09/2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02059111	A2	01/08/2002	MX	PA03002295	A	06/06/2003
				MX	PA03002297	A	06/06/2003
				MX	PA03002299	A	06/06/2003
				MX	PA03005605	A	06/10/2003
				MX	PA03005606	A	06/10/2003
				MX	PA03005607	A	06/10/2003
				MX	PA03005608	A	06/10/2003
				MX	PA03005609	A	06/10/2003
				MX	PA03005610	A	06/10/2003
				MX	PA03005611	A	06/10/2003
				MX	PA03005612	A	06/10/2003
				NO	20031188	A	13/05/2003
				NO	20031189	A	13/05/2003
				NO	20031190	A	13/05/2003
				NO	20031191	A	13/05/2003
				NO	20032670	A	15/08/2003
				NO	20032671	A	18/08/2003
				NO	20032703	A	19/08/2003
				NO	20032704	A	21/08/2003
				NO	20032736	A	18/08/2003
				NZ	525008	A	24/12/2004
				NZ	525009	A	27/05/2005
				NZ	525014	A	30/09/2005
				NZ	526468	A	26/03/2004
				NZ	526469	A	28/10/2005
				NZ	526470	A	31/03/2006
				NZ	526471	A	26/08/2005
				NZ	526472	A	30/04/2004
				NZ	526473	A	24/06/2005
				NZ	526474	A	28/10/2005
				NZ	526475	A	24/06/2005
				PL	361676	A	04/10/2004
				PL	363244	A	15/11/2004
				PL	363246	A	15/11/2004
				PT	1317448	T	31/08/2005
				RU	2003110575	A	27/01/2005
				RU	2003122209	A	10/02/2005
				US	6610677	B	26/08/2003
				US	6613776	B	02/09/2003
				US	6638926	B	28/10/2003
				US	6653300	B	25/11/2003
				US	6653301	B	25/11/2003
				US	6656939	B	02/12/2003
				US	6660731	B	09/12/2003
				US	6664247	B	16/12/2003
				US	6696452	B	24/02/2004
				US	6727251	B	27/04/2004
				US	6989385	B	24/01/2006
				US	7008948	B	07/03/2006
				US	20030004161	A	02/01/2003
				US	20030004164	A	02/01/2003
				US	20030022885	A	30/01/2003
				US	20030036543	A	20/02/2003
				US	20030055044	A	20/03/2003
				US	20030055068	A	20/03/2003

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02059111	A2	01/08/2002	US	20030064981	A	03/04/2003
				US	20030064982	A	03/04/2003
				US	20030073687	A	17/04/2003
				US	20030078166	A	24/04/2003
				US	20030078275	A	24/04/2003
				US	20030083327	A	01/05/2003
				US	20030105090	A	05/06/2003
				US	20040097501	A	20/05/2004
				US	20040116454	A	17/06/2004
				US	20040132781	A	08/07/2004
				US	20040157893	A	12/08/2004
				US	20040167141	A	26/08/2004
				US	20040214814	A	28/10/2004
				US	20040224944	A	11/11/2004
				US	20050004110	A	06/01/2005
				WO	0222601	A	21/03/2002
				WO	0222602	A	21/03/2002
				WO	0222603	A	21/03/2002
				WO	0222604	A	21/03/2002
				WO	0222605	A	21/03/2002
				WO	0222606	A	21/03/2002
				WO	0222607	A	21/03/2002
				WO	0222608	A	21/03/2002
				WO	0250065	A	27/06/2002
				WO	0250066	A	27/06/2002
				WO	02057259	A	25/07/2002
				WO	02059112	A	01/08/2002
				WO	02062789	A	15/08/2002
				WO	02066461	A	29/08/2002
				WO	02068415	A	06/09/2002
				ZA	200304468	A	24/06/2004
				ZA	200304469	A	24/06/2004
				ZA	200304470	A	24/06/2004
				ZA	200304471	A	24/06/2004
				ZA	200304472	A	25/06/2004
				ZA	200304473	A	24/06/2004
				ZA	200304474	A	25/06/2004
				ZA	200304475	A	24/06/2004

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02057259	A2	25/07/2002	AP	200302762	D	00/00/0000
				AP	200302816	D	00/00/0000
				AP	200302825	D	00/00/0000
				AT	294797	T	15/05/2005
				AU	3116602	A	01/07/2002
				AU	3404702	A	01/07/2002
				AU	9091201	A	26/03/2002
				AU	9091401	A	26/03/2002
				AU	9094401	A	26/03/2002
				AU	9101301	A	26/03/2002
				AU	9267001	A	26/03/2002
				AU	9455801	A	26/03/2002
				AU	9687101	A	26/03/2002
				AU	9687501	A	26/03/2002
				AU	2006201228	A	13/04/2006
				AU	2006201391	A	27/04/2006
				AU	2006201396	A	04/05/2006
				BR	0114088	A	17/06/2003
				BR	0116411	A	11/11/2003
				BR	0116493	A	30/09/2003
				CA	2422299	A	21/03/2002
				CA	2422354	A	21/03/2002
				CA	2422367	A	21/03/2002
				CA	2422371	A	21/03/2002
				CA	2422377	A	21/03/2002
				CA	2422378	A	21/03/2002
				CA	2422379	A	21/03/2002
				CA	2422380	A	21/03/2002
				CA	2432129	A	25/07/2002
				CA	2432131	A	01/08/2002
				CA	2432132	A	01/08/2002
				CA	2432222	A	15/08/2002
				CA	2432223	A	06/09/2002
				CA	2432303	A	29/08/2002
				CA	2432799	A	27/06/2002
				CA	2432872	A	27/06/2002
				CN	1469874	A,T	21/01/2004
				CN	1469875	A,T	21/01/2004
				CN	1473161	A,T	04/02/2004
				CN	1486310	A	31/03/2004
				CN	1486311	A	31/03/2004
				CN	1486312	A	31/03/2004
				CN	1487933	A,T	07/04/2004
				CN	1549812	A	24/11/2004
				DE	60110616	D,T	23/02/2006
				DE	60119748	D	00/00/0000
				DE	60119749	D	00/00/0000
				DE	60119774	D	00/00/0000
				DE	60119775	D	00/00/0000
				DE	60119776	D	00/00/0000
				DE	60119777	D	00/00/0000
				DK	1317448	T	05/09/2005
				EP	1317444	A,B	11/06/2003
				EP	1317447	A,B	11/06/2003
				EP	1317448	A,B	11/06/2003
				SE	1317448	T3	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

EP	1317449 A,B	11/06/2003
EP	1317450 A	11/06/2003
EP	1317452 A,B	11/06/2003
EP	1318814 A	18/06/2003
EP	1318997 A,B	18/06/2003
EP	1345922 A,B	24/09/2003
EP	1345925 A,B	24/09/2003
EP	1345926 A,B	24/09/2003
EP	1345927 A,B	24/09/2003
EP	1345928 A	24/09/2003
EP	1345929 A,B	24/09/2003
EP	1353916 A	22/10/2003
EP	1355905 A	29/10/2003
ES	2242771 T	16/11/2005
HK	1057890 A	16/12/2005
HU	0302172 A	29/09/2003
HU	0302173 A	29/09/2003
HU	0302411 A	28/11/2003
HU	0400638 A	28/06/2004
HU	0400639 A	28/06/2004
HU	0400641 A	28/06/2004
HU	0400842 A	28/07/2004
HU	0400908 A	28/07/2004
HU	0401819 A	28/12/2004
IL	154747 D	00/00/0000
IL	154784 D	00/00/0000
IL	154786 D	00/00/0000
IL	154817 D	00/00/0000
IL	156368 D	00/00/0000
IL	156369 D	00/00/0000
IL	156389 D	00/00/0000
IL	156407 D	00/00/0000
IL	156408 D	00/00/0000
JP	2004509113 T	25/03/2004
JP	2004509114 T	25/03/2004
JP	2004509115 T	25/03/2004
JP	2004509116 T	25/03/2004
JP	2004509117 T	25/03/2004
JP	2004509118 T	25/03/2004
JP	2004512277 T	22/04/2004
JP	2004516291 T	03/06/2004
JP	2004516292 T	03/06/2004
JP	2004517894 T	17/06/2004
JP	2004517926 T	17/06/2004
JP	2004517927 T	17/06/2004
JP	2004518703 T	24/06/2004
JP	2004518743 T	24/06/2004
JP	2004519479 T	02/07/2004
JP	2004525075 T	19/08/2004
JP	2005097322 A	14/04/2005
MX	PA03002289 A	06/06/2003
MX	PA03002291 A	06/06/2003
MX	PA03002292 A	06/06/2003
MX	PA03002293 A	06/06/2003
MX	PA03002294 A	08/09/2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02057259	A2	25/07/2002	MX	PA03002295	A	06/06/2003
				MX	PA03002297	A	06/06/2003
				MX	PA03002299	A	06/06/2003
				MX	PA03005605	A	06/10/2003
				MX	PA03005606	A	06/10/2003
				MX	PA03005607	A	06/10/2003
				MX	PA03005608	A	06/10/2003
				MX	PA03005609	A	06/10/2003
				MX	PA03005610	A	06/10/2003
				MX	PA03005611	A	06/10/2003
				MX	PA03005612	A	06/10/2003
				NO	20031188	A	13/05/2003
				NO	20031189	A	13/05/2003
				NO	20031190	A	13/05/2003
				NO	20031191	A	13/05/2003
				NO	20032670	A	15/08/2003
				NO	20032671	A	18/08/2003
				NO	20032703	A	19/08/2003
				NO	20032704	A	21/08/2003
				NO	20032736	A	18/08/2003
				NZ	525008	A	24/12/2004
				NZ	525009	A	27/05/2005
				NZ	525014	A	30/09/2005
				NZ	526468	A	26/03/2004
				NZ	526469	A	28/10/2005
				NZ	526470	A	31/03/2006
				NZ	526471	A	26/08/2005
				NZ	526472	A	30/04/2004
				NZ	526473	A	24/06/2005
				NZ	526474	A	28/10/2005
				NZ	526475	A	24/06/2005
				PL	361676	A	04/10/2004
				PL	363244	A	15/11/2004
				PL	363246	A	15/11/2004
				PT	1317448	T	31/08/2005
				RU	2003110575	A	27/01/2005
				RU	2003122209	A	10/02/2005
				US	6610677	B	26/08/2003
				US	6613776	B	02/09/2003
				US	6638926	B	28/10/2003
				US	6653300	B	25/11/2003
				US	6653301	B	25/11/2003
				US	6656939	B	02/12/2003
				US	6660731	B	09/12/2003
				US	6664247	B	16/12/2003
				US	6696452	B	24/02/2004
				US	6727251	B	27/04/2004
				US	6989385	B	24/01/2006
				US	7008948	B	07/03/2006
				US	20030004161	A	02/01/2003
				US	20030004164	A	02/01/2003
				US	20030022885	A	30/01/2003
				US	20030036543	A	20/02/2003
				US	20030055044	A	20/03/2003
				US	20030055068	A	20/03/2003

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	02057259	A2	25/07/2002	US	20030064981	A	03/04/2003
				US	20030064982	A	03/04/2003
				US	20030073687	A	17/04/2003
				US	20030078166	A	24/04/2003
				US	20030078275	A	24/04/2003
				US	20030083327	A	01/05/2003
				US	20030105090	A	05/06/2003
				US	20040097501	A	20/05/2004
				US	20040116454	A	17/06/2004
				US	20040132781	A	08/07/2004
				US	20040157893	A	12/08/2004
				US	20040167141	A	26/08/2004
				US	20040214814	A	28/10/2004
				US	20040224944	A	11/11/2004
				US	20050004110	A	06/01/2005
				WO	0222601	A	21/03/2002
				WO	0222602	A	21/03/2002
				WO	0222603	A	21/03/2002
				WO	0222604	A	21/03/2002
				WO	0222605	A	21/03/2002
				WO	0222606	A	21/03/2002
				WO	0222607	A	21/03/2002
				WO	0222608	A	21/03/2002
				WO	0250065	A	27/06/2002
				WO	0250066	A	27/06/2002
				WO	02059111	A	01/08/2002
				WO	02059112	A	01/08/2002
				WO	02062789	A	15/08/2002
				WO	02066461	A	29/08/2002
				WO	02068415	A	06/09/2002
				ZA	200304468	A	24/06/2004
				ZA	200304469	A	24/06/2004
				ZA	200304470	A	24/06/2004
				ZA	200304471	A	24/06/2004
				ZA	200304472	A	25/06/2004
				ZA	200304473	A	24/06/2004
				ZA	200304474	A	25/06/2004
				ZA	200304475	A	24/06/2004

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	0250065	A2	27/06/2002	AP	200302762	D	00/00/0000
				AP	200302816	D	00/00/0000
				AP	200302825	D	00/00/0000
				AT	294797	T	15/05/2005
				AU	3116602	A	01/07/2002
				AU	3404702	A	01/07/2002
				AU	9091201	A	26/03/2002
				AU	9091401	A	26/03/2002
				AU	9094401	A	26/03/2002
				AU	9101301	A	26/03/2002
				AU	9267001	A	26/03/2002
				AU	9455801	A	26/03/2002
				AU	9687101	A	26/03/2002
				AU	9687501	A	26/03/2002
				AU	2006201228	A	13/04/2006
				AU	2006201391	A	27/04/2006
				AU	2006201396	A	04/05/2006
				BR	0114088	A	17/06/2003
				BR	0116411	A	11/11/2003
				BR	0116493	A	30/09/2003
				CA	2422299	A	21/03/2002
				CA	2422354	A	21/03/2002
				CA	2422367	A	21/03/2002
				CA	2422371	A	21/03/2002
				CA	2422377	A	21/03/2002
				CA	2422378	A	21/03/2002
				CA	2422379	A	21/03/2002
				CA	2422380	A	21/03/2002
				CA	2432129	A	25/07/2002
				CA	2432131	A	01/08/2002
				CA	2432132	A	01/08/2002
				CA	2432222	A	15/08/2002
				CA	2432223	A	06/09/2002
				CA	2432303	A	29/08/2002
				CA	2432799	A	27/06/2002
				CA	2432872	A	27/06/2002
				CN	1469874	A,T	21/01/2004
				CN	1469875	A,T	21/01/2004
				CN	1473161	A,T	04/02/2004
				CN	1486310	A	31/03/2004
				CN	1486311	A	31/03/2004
				CN	1486312	A	31/03/2004
				CN	1487933	A,T	07/04/2004
				CN	1549812	A	24/11/2004
				DE	60110616	D,T	23/02/2006
				DE	60119748	D	00/00/0000
				DE	60119749	D	00/00/0000
				DE	60119774	D	00/00/0000
				DE	60119775	D	00/00/0000
				DE	60119776	D	00/00/0000
				DE	60119777	D	00/00/0000
				DK	1317448	T	05/09/2005
				EP	1317444	A,B	11/06/2003
				EP	1317447	A,B	11/06/2003
				EP	1317448	A,B	11/06/2003
				SE	1317448	T3	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

EP	1317449 A,B	11/06/2003
EP	1317450 A	11/06/2003
EP	1317452 A,B	11/06/2003
EP	1318814 A	18/06/2003
EP	1318997 A,B	18/06/2003
EP	1345922 A,B	24/09/2003
EP	1345925 A,B	24/09/2003
EP	1345926 A,B	24/09/2003
EP	1345927 A,B	24/09/2003
EP	1345928 A	24/09/2003
EP	1345929 A,B	24/09/2003
EP	1353916 A	22/10/2003
EP	1355905 A	29/10/2003
ES	2242771 T	16/11/2005
HK	1057890 A	16/12/2005
HU	0302172 A	29/09/2003
HU	0302173 A	29/09/2003
HU	0302411 A	28/11/2003
HU	0400638 A	28/06/2004
HU	0400639 A	28/06/2004
HU	0400641 A	28/06/2004
HU	0400842 A	28/07/2004
HU	0400908 A	28/07/2004
HU	0401819 A	28/12/2004
IL	154747 D	00/00/0000
IL	154784 D	00/00/0000
IL	154786 D	00/00/0000
IL	154817 D	00/00/0000
IL	156368 D	00/00/0000
IL	156369 D	00/00/0000
IL	156389 D	00/00/0000
IL	156407 D	00/00/0000
IL	156408 D	00/00/0000
JP	2004509113 T	25/03/2004
JP	2004509114 T	25/03/2004
JP	2004509115 T	25/03/2004
JP	2004509116 T	25/03/2004
JP	2004509117 T	25/03/2004
JP	2004509118 T	25/03/2004
JP	2004512277 T	22/04/2004
JP	2004516291 T	03/06/2004
JP	2004516292 T	03/06/2004
JP	2004517894 T	17/06/2004
JP	2004517926 T	17/06/2004
JP	2004517927 T	17/06/2004
JP	2004518703 T	24/06/2004
JP	2004518743 T	24/06/2004
JP	2004519479 T	02/07/2004
JP	2004525075 T	19/08/2004
JP	2005097322 A	14/04/2005
MX	PA03002289 A	06/06/2003
MX	PA03002291 A	06/06/2003
MX	PA03002292 A	06/06/2003
MX	PA03002293 A	06/06/2003
MX	PA03002294 A	08/09/2005

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	0250065	A2	27/06/2002	MX	PA03002295	A	06/06/2003
				MX	PA03002297	A	06/06/2003
				MX	PA03002299	A	06/06/2003
				MX	PA03005605	A	06/10/2003
				MX	PA03005606	A	06/10/2003
				MX	PA03005607	A	06/10/2003
				MX	PA03005608	A	06/10/2003
				MX	PA03005609	A	06/10/2003
				MX	PA03005610	A	06/10/2003
				MX	PA03005611	A	06/10/2003
				MX	PA03005612	A	06/10/2003
				NO	20031188	A	13/05/2003
				NO	20031189	A	13/05/2003
				NO	20031190	A	13/05/2003
				NO	20031191	A	13/05/2003
				NO	20032670	A	15/08/2003
				NO	20032671	A	18/08/2003
				NO	20032703	A	19/08/2003
				NO	20032704	A	21/08/2003
				NO	20032736	A	18/08/2003
				NZ	525008	A	24/12/2004
				NZ	525009	A	27/05/2005
				NZ	525014	A	30/09/2005
				NZ	526468	A	26/03/2004
				NZ	526469	A	28/10/2005
				NZ	526470	A	31/03/2006
				NZ	526471	A	26/08/2005
				NZ	526472	A	30/04/2004
				NZ	526473	A	24/06/2005
				NZ	526474	A	28/10/2005
				NZ	526475	A	24/06/2005
				PL	361676	A	04/10/2004
				PL	363244	A	15/11/2004
				PL	363246	A	15/11/2004
				PT	1317448	T	31/08/2005
				RU	2003110575	A	27/01/2005
				RU	2003122209	A	10/02/2005
				US	6610677	B	26/08/2003
				US	6613776	B	02/09/2003
				US	6638926	B	28/10/2003
				US	6653300	B	25/11/2003
				US	6653301	B	25/11/2003
				US	6656939	B	02/12/2003
				US	6660731	B	09/12/2003
				US	6664247	B	16/12/2003
				US	6696452	B	24/02/2004
				US	6727251	B	27/04/2004
				US	6989385	B	24/01/2006
				US	7008948	B	07/03/2006
				US	20030004161	A	02/01/2003
				US	20030004164	A	02/01/2003
				US	20030022885	A	30/01/2003
				US	20030036543	A	20/02/2003
				US	20030055044	A	20/03/2003
				US	20030055068	A	20/03/2003

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000476

WO	0250065	A2	27/06/2002	US	20030064981	A	03/04/2003
				US	20030064982	A	03/04/2003
				US	20030073687	A	17/04/2003
				US	20030078166	A	24/04/2003
				US	20030078275	A	24/04/2003
				US	20030083327	A	01/05/2003
				US	20030105090	A	05/06/2003
				US	20040097501	A	20/05/2004
				US	20040116454	A	17/06/2004
				US	20040132781	A	08/07/2004
				US	20040157893	A	12/08/2004
				US	20040167141	A	26/08/2004
				US	20040214814	A	28/10/2004
				US	20040224944	A	11/11/2004
				US	20050004110	A	06/01/2005
				WO	0222601	A	21/03/2002
				WO	0222602	A	21/03/2002
				WO	0222603	A	21/03/2002
				WO	0222604	A	21/03/2002
				WO	0222605	A	21/03/2002
				WO	0222606	A	21/03/2002
				WO	0222607	A	21/03/2002
				WO	0222608	A	21/03/2002
				WO	0250066	A	27/06/2002
				WO	02057259	A	25/07/2002
				WO	02059111	A	01/08/2002
				WO	02059112	A	01/08/2002
				WO	02062789	A	15/08/2002
				WO	02066461	A	29/08/2002
				WO	02068415	A	06/09/2002
				ZA	200304468	A	24/06/2004
				ZA	200304469	A	24/06/2004
				ZA	200304470	A	24/06/2004
				ZA	200304471	A	24/06/2004
				ZA	200304472	A	25/06/2004
				ZA	200304473	A	24/06/2004
				ZA	200304474	A	25/06/2004
				ZA	200304475	A	24/06/2004

## フロントページの続き

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

(72)発明者 アールフ・クラソン

スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルテイエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルテイエ

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC29 DD22 EE01

4C086 AA01 AA02 BC42 BC46 BC50 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14

ZA02 ZA08 ZC20