(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3583783号
(P3583783)
(45)発行日　平成16年11月4日(2004.11.4)　(24)登録日　平成16年8月6日(2004.8.6)

(51)Int.Cl.[7]　F I
C07D 239/48　C07D 239/48
A61K 31/505　A61K 31/505
A61P 35/00　A61P 35/00

請求項の数 9　(全 43 頁)

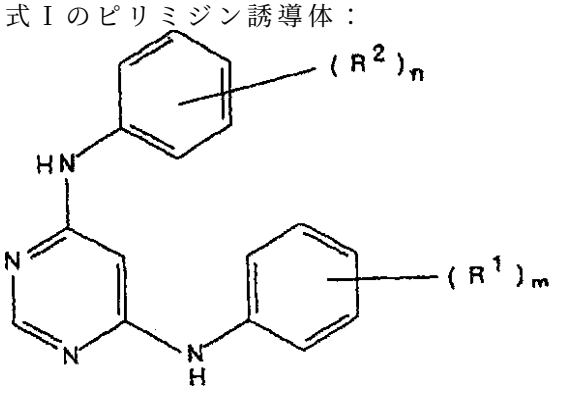
(21)出願番号　特願平7-516031
(86)(22)出願日　平成6年12月5日(1994.12.5)
(65)公表番号　特表平9-506363
(43)公表日　平成9年6月24日(1997.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/GB1994/002659
(87)国際公開番号　WO1995/015952
(87)国際公開日　平成7年6月15日(1995.6.15)
審査請求日　平成13年11月26日(2001.11.26)
(31)優先権主張番号　9325217.9
(32)優先日　平成5年12月9日(1993.12.9)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者
アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド
イギリス国　ロンドン　ダブリュー１ケイ　１エルエヌ　スタンホープ　ゲート　１５
(74)代理人
弁理士　社本　一夫
(74)代理人
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人
弁理士　小林　泰
(74)代理人
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】４，６－ジアニリノ－ピリミジン誘導体、それらの製造およびチロシンキナーゼ阻害剤としてのそれらの用途

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉのピリミジン誘導体：



Ｉ

［式中のｍは１、２または３であり；
R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、ヒドロキシ－（１－4C）アルキル、（１－

4C）アルコキシ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、（２－4C）アルカノイルオキシ－（１－4C）アルキル、カルボキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルキル、カルバモイル－（１－4C）アルキル、N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルキル、N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルキル、アミノ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキル、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、（２－4C）アルカノイルオキシ－（２－4C）アルコキシ、カルボキシ－（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、アミノ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、ジ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、ジ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［N－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［N－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝－N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［ジ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１

－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［N－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［N－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝－N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［N．N－ジ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、（２－4C）アルカノイルオキシ、（２－4C）アルカノイルアミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ、または（１－4C）アルキルスルホニルアミノであり；

ｎは１、２または３であり；そして

R^2はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、（２－4C）アルカノイルアミノ、（２－4C）アルカノイルまたは（１－3C）アルキレンジオキシである］

またはその薬剤学的に許容しうる塩；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。

【請求項２】

請求項１に記載の式Ｉのピリミジン誘導体であって：

ｍが１、２または３であり、

R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキル、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、（２－4C）アルカノイルアミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルアミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシまたはN－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシであり；

ｎが１、２または３であり；かつ

R^2がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、（２－4C）アルカノイルアミノ、（２－4C）アルカノイルまたは（１－3C）アルキレンジオキシであるもの；

あるいはその薬剤学的に許容しうる塩；
ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
【請求項３】
請求項１に記載の式Ｉのピリミジン誘導体であって：
ｍが１または２であり、
R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、（２－4C）アルカノイルアミノ、Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－Ｎ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルアミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、Ｎ－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ－［Ｎ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシまたはＮ－［Ｎ，Ｎ－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシであり；
ｎが１、２または３であり；かつ
R^2がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、（２－4C）アルカノイルアミノ、（２－4C）アルカノイルまたは（１－3C）アルキレンジオキシであるもの；
あるいはその薬剤学的に許容しうる塩；
ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
【請求項４】
請求項１に記載の式Ｉのピリミジン誘導体であって：
ｍが１または２であり、
R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、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、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－エトキシエトキシ、３－メトキシプロポキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、カルバモイルメトキシ、Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、２－（エチルアミノ）エトキシ、３－（メチルアミノ）プロポキシ、３－（エチルアミノ）プロポキシ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－（ジエチルアミノ）エトキシ、３－（ジメチルアミノ）プロポキシ、３－（ジエチルアミノ）プロポキシ、アセトアミド、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ、Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－エチルアミノ、３－アミ

ノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、Ｎ－（２－アミノエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ－（２－アミノエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ－（２－メチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ－（２－メチルアミノエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシまたは２－［Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイル］エトキシであり；
ｎが１または２であり；かつ
R^2がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシであるもの；
あるいはその薬剤学的に許容しうる塩；
ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。

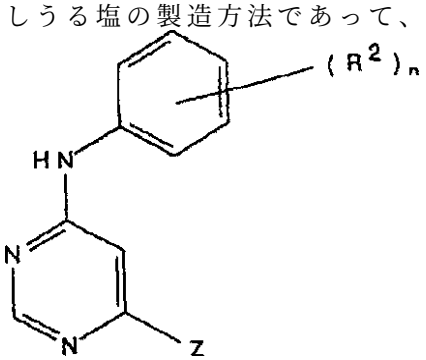
【請求項５】
請求項１に記載の式Ｉのピリミジン誘導体であって：
ｍが１または２であり、
R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシ、２－メトキシエトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、カルバモイルメトキシ、Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、３－（ジメチルアミノ）プロポキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ、３－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシまたはＮ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシであり；
ｎが１または２であり；かつ
R^2がそれぞれ独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであるもの；
あるいはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩。

【請求項６】
請求項１に記載の式Ｉのピリミジン誘導体であって：
ｍが１であり、
R^1が独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシ、２－メトキシエトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、カルバモイルメトキシ、Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシ、２－ジメチルアミノエトキシ、３－ジメチルアミノプロポキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ、３－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシまたはＮ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシであり；
ｎが１または２であり；かつ
R^2がそれぞれ独立してフルオロ、クロロまたはメチルであるもの；
あるいはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩。

【請求項７】
下記から選択される、請求項１に記載の式Ｉのピリミジン誘導体またはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩：
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メトキシアニリノ）ピリミジン、
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－ジメチルアミノアニリノ）ピリミジン、

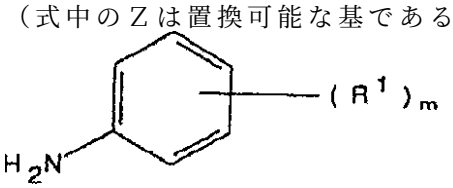
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジン、
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メチルアニリノ）ピリミジン、
4,6－ジ－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、
４－［４′－（カルバモイルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン、
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリノ］ピリミジン、
４－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、
４－［４′－（２－ジメチルアミノエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、
４－［４′－（３－ジメチルアミノプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－｛N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］ピリミジン、
４－［４′－｛N－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、
４－［４′－（３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン。

【請求項８】
請求項１－７のいずれか１項に記載の式Ｉのピリミジン誘導体またはその薬剤学的に許容しうる塩の製造方法であって、式IIのピリミジン



II

（式中のＺは置換可能な基である）と式IIIのアニリン



III

とを反応させることを含み、ここで、式Ｉのピリミジン誘導体の薬剤学的に許容しうる塩を目的とする場合には、得られた化合物と適切な酸とを常法により反応させる、前記方法。

【請求項９】
請求項１－７のいずれか１項に記載の式Ｉのピリミジン誘導体もしくはその薬剤学的に許容しうる塩、またはピリミジン誘導体4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンもしくはその薬剤学的に許容しうる塩を、薬剤学的に許容しうる希釈剤またはキャリヤーと共に含む、抗細胞増殖効果を生じさせるための薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】
本発明は、抗細胞増殖活性、たとえば抗癌活性をもち、従ってヒトもしくは動物の身体の処置法に有用なピリミジン誘導体またはその薬剤学的に許容しうる塩類に関するものである。また本発明は、それらのピリミジン誘導体の製造方法、それらを含有する薬剤組成物

、および混血動物、たとえばヒトにおいて、抗細胞増殖効果を得る際に用いられる薬剤の製造にそれらを使用する用途に関するものである。
癌に対する現在の治療方式の多くは、DNA合成を阻害する化合物を使用する。それらの化合物は細胞全般に対して有毒であるが、急速に分裂している腫瘍細胞に対するそれらの毒作用が有益となりうる。DNA合成阻害以外のメカニズムにより作用する抗癌剤を求める他の研究が、癌細胞に対する作用の選択性の増大を示す可能性をもつ。
近年、細胞のDNAの一部がトランスフォーメーションして癌遺伝子、すなわち活性化されると悪性腫瘍細胞の形成をもたらす遺伝子となることにより、細胞が腫瘍性となる可能性のあることが見出された（Bradshaw,Mutagenesis,1986,1,91）。それらの癌遺伝子のうち幾つかは増殖因子の受容体であるペプチドを産生する。続いて増殖因子受容体コンプレックスが細胞増殖の増大をもたらす。たとえば幾つかの癌遺伝子はチロシンキナーゼ酵素をコードすること、および特定の増殖因子受容体はチロシンキナーゼ酵素でもあることが知られている（Yarden et al.,Ann.Rev.Biochem.,1988,57,443;Larsen et al.,Ann.Reports in Med.Chem.,1989,Chpt.13）。
受容体チロシンキナーゼは細胞複製を始動させる生化学的シグナルの伝達において重要である。それらは細胞膜上に広がる大型酵素であり、上皮増殖因子（EGF）などの増殖因子に対する細胞外結合ドメイン、および蛋白質中のアミノ酸チロシンをリン酸化し、従って細胞増殖に影響を及ぼすキナーゼとして作用する細胞内部分をもつ。異なる受容体チロシンキナーゼに結合する増殖因子のファミリーに基づく種々のクラスの受容体チロシンキナーゼが知られている（Wilks,Advances in Cancer Research,1993,60,43－73）。この分類には以下のものが含まれる：クラスＩ受容体チロシンキナーゼ:EGFファミリーの受容体チロシンキナーゼ、たとえばEGF、NEU、erbB、Xmrk、DERおよびlet23などの受容体を含む；クラスII受容体チロシンキナーゼ：インスリンファミリーの受容体チロシンキナーゼ、たとえばインスリン、IGFIおよびインスリン関連受容体（IRR）などの受容体を含む；ならびにクラスIII受容体チロシンキナーゼ：血小板由来増殖因子（PDGF）ファミリーの受容体チロシンキナーゼ、たとえばPDGFα、PDGFβおよびコロニー刺激因子１（CSF1）などの受容体を含む。クラスＩキナーゼ、たとえばEGFファミリーの受容体チロシンキナーゼは、たとえば以下の一般的なヒト癌においてしばしば存在することが知られている：乳癌（Sainsbury et al.,Brit.J.Cancer,1988,58,458;Guerin et al.,Oncogene Res.,1988,3,21）、肺の扁平上皮細胞癌（Hendler et al.,Cancer Cells,1989,7,347），膀胱癌（Neal et al.,Lancet,1985,366）、食道癌（Mukaida et al.,Cancer,1991,68,142）、胃腸癌、たとえば結腸癌、直腸癌または胃癌（Bolen et al.,Oncogene Res.,1987,1,149）、白血病（Konaka et al.,Cell,1984,37,1035）、および卵巣癌、気管支癌または膵臓癌（欧州特許第0400586号明細書）。他のヒト腫瘍組織がEGFファミリーの受容体チロシンキナーゼにつき検査されているので、他の癌、たとえば甲状腺癌および子宮癌においてその広範な存在が認められると予想される。EGFタイプのチロシンキナーゼ活性は正常細胞には稀にしか検出されず、これに対し悪性細胞においてはそれにより頻繁に検出しうることも知られている（Hunter,Cell,1987,50,823）。より最近になって、（W.J.Gullick,Brit.Med.Bull.,1991,47,87）、チロシンキナーゼ活性をもつEGF受容体が多くのヒト癌、たとえば脳、肺扁平上皮細胞、膀胱、胃、乳房、頭および首、食道、婦人科および甲状腺の腫瘍において過剰発現することが示された。受容体チロシンキナーゼは他の細胞増殖性疾患、たとえば乾癬においても重要であることが証明されるであろうと予想される。
従って受容体チロシンキナーゼの阻害剤は哺乳動物癌細胞の増殖の選択的阻害剤として有用であると認識されている（Yaish et al.,Science,1988,242,933）。この見解に対する支持は、EGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるエルブスタチンが無胸腺ヌードマウスにおいてEGF受容体チロシンキナーゼを発現する移植ヒト乳癌の増殖を特異的に低下させるが、EGF受容体チロシンキナーゼを発現しない他の癌の増殖に対しては作用しないという証明によって与えられる（Toi et al.,Eur.J.Cancer Clin.Oncol.,1990,26,722）。種々のスチレン誘導体もチロシンキナーゼ阻害性をもち（欧州特許出願第0211363、030

4493および0322738号明細書）、抗腫瘍薬として有用であると述べられている。ヌードマウスに接種されたヒト扁平上皮細胞癌の増殖に対して、EGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるこのようなスチレン誘導体２種類のインビボ阻害作用が証明された（Yoneda et al.,Cancer Research.,1991,51,4430）。従ってクラスＩ受容体チロシンキナーゼ阻害剤が多様なヒト癌の処置に有用となるであろうと指摘されている。種々の既知のチロシンキナーゼ阻害剤がＴ Ｒ Burke Jr.による比較的最近の総説（Drugs of the Future,1992,17,119）に示されている。

さらに欧州特許出願第0564409号明細書から、特定の２－アニリノピリミジン誘導体はプロテインキナーゼ、たとえばプロテインキナーゼＣの選択的阻害剤であり、他のキナーゼ、たとえばPDGF受容体チロシンキナーゼの阻害剤としては少なくとも100倍は効力が低いことが知られる。これらの化合物はアテローム性動脈硬化症、血栓症の処置、および腫瘍の処置に有用であると述べられている。

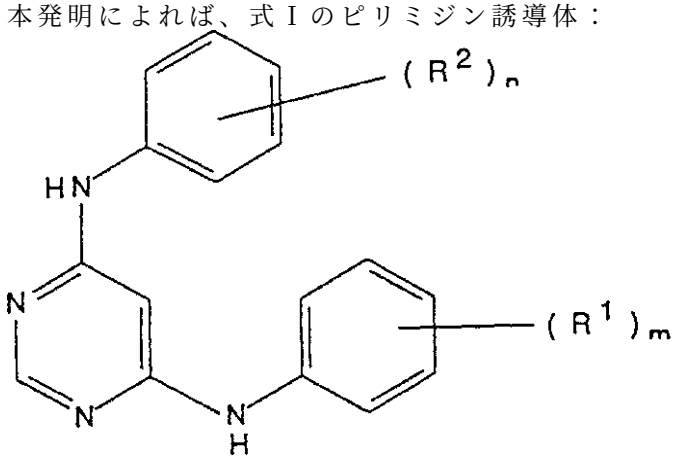
国際特許出願公開第WO92/20642号明細書から、特定のアリールおよびヘテロアリール化合物がEGFおよび／またはPDGF受容体チロシンキナーゼを阻害することも知られている。特定のピリミジン誘導体が示されているが、4,6－ジアニリノピリミジン誘導体についての具体的記載はない。

欧州特許出願第0520722および0566226号明細書から、特定の４－アニリノキナゾリン誘導体が受容体チロシンキナーゼの阻害剤として有用であることも知られている。

国際特許出願公開第WO94/02470号明細書から、4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを含めた特定の置換ピリミジン化合物が殺虫剤として有用であることも知られている。

本発明者らは、特定の4,6－ジアニリノピリミジン誘導体が抗細胞増殖特性をもつことを今回見出した。これはそれらのクラスＩ受容体チロシンキナーゼ阻害活性に由来すると考えられる。

本発明によれば、式Ｉのピリミジン誘導体：



I

［式中のｍは１、２または３であり；

R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、ヒドロキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、（２－4C）アルカノイルオキシ－（１－4C）アルキル、カルボキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルキル、カルバモイル－（１－4C）アルキル、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルキル、Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルキル、アミノ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキル、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、

ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、（２－4C）アルカノイルオキシ－（２－4C）アルコキシ、カルボキシ－（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
アミノ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
（１－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ－［Ｎ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ，Ｎ－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝－Ｎ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
Ｎ－［ジ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
Ｎ－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ，Ｎ－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝－Ｎ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
Ｎ－［Ｎ，Ｎ－ジ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、
（２－4C）アルカノイルオキシ、（２－4C）アルカノイルアミノ、Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－Ｎ－［（１－4C）アルキル］アミノ、または（１－4C）アルキルスルホニルアミノであり；
ｎは１、２または３であり；そして
R^2はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、（２－4C）アルカノイルアミノ、（２－4C）アルカノイルまたは（１－3C）アルキレンジオキシである］
またはその薬剤学的に許容しうる塩が提供される；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
本明細書において、用語“アルキル”には直鎖および分枝鎖両方のアルキル基が含まれるが、個々のアルキル基、たとえば“プロピル”は直鎖形のみに固有である。同様なとりきめが他の総称にも適用される。
本発明の他の観点によれば、式Ｉのピリミジン誘導体：
［式中のｍは１、２または３であり；
R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、ヒドロキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、（２－4C）アルカノイルオキシ－（１－4C）アルキル、カルボキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルキル、カルバモイル－（１－4C）アルキル、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルキル、Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルキル、アミノ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキル、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アル

キル、シアノ－（１－4C）アルキル、
ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、（２－4C）アルカノイルオキシ－（２－4C）アルコキシ、カルボキシ－（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
アミノ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
（２－4C）アルカノイルオキシ、（２－4C）アルカノイルアミノまたは（１－4C）アルキルスルホニルアミノであり；
ｎは１、２または３であり；そして
R^2はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、（１－4C）アルキルスルフィニル、（１－4C）アルキルスルホニル、（２－4C）アルカノイルアミノ、（２－4C）アルカノイルまたは（１－3C）アルキレンジオキシである］
またはその薬剤学的に許容しうる塩が提供される；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
式Ｉのピリミジン誘導体は２－および５－位においては置換されていない。
式Ｉの特定のピリミジン誘導体は溶媒和した形および溶媒和されていない形、たとえば水和した形で存在する可能性があることも理解すべきである。本発明はそれらの溶媒和された形の、抗癌活性をもつものすべてを包含すると解すべきである。
前記に総称で述べた基に適したものには以下のものが含まれる。
R^1またはR^2に適したものは、それがハロゲノである場合はたとえばフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードであり；それが（１－4C）アルキルである場合はたとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチルまたはtert－ブチルであり；それが（１－4C）アルコキシである場合はたとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシまたはブトキシであり；それが（１－4C）アルキルアミノである場合はたとえばメチルアミノ、エチルアミノまたはプロピルアミノであり；それがジ－［（１－4C）アルキル］アミノである場合はたとえばジメチルアミノ、N－エチル－N－メチルアミノ、ジエチルアミノ、N－メチル－N－プロピルアミノまたはジプロピルアミノであり；それが（１－4C）アルキルチオである場合はたとえばメチルチオ、エチルチオまたはプロピルチオであり；それが（１－4C）アルキルスルフィニルである場合はたとえばメチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはプロピルスルフィニルであり；それが（１－4C）アルキルスルホニルである場合はたとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルまたはプロピルスルホニルであり；それが（２－4C）アルカノイルアミノである場合はたとえばアセトアミド、プロピオンアミドまたはブチルアミドであり；それが（１－3C）アルキレンジオキシである場合はたとえばメチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはプロピレンジオキシである。
存在しうる各R^1置換基に適したものにはたとえば以下のものが含まれる：－
（１－4C）アルコキシカルボニルにつき：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルおよびtert－ブトキシカルボニル；
N－（１－4C）アルキルカルバモイルにつき：N－メチルカルバモイル、N－エチルカルバモイルおよびN－プロピルカルバモイル；
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイルにつき：N，N－ジメチルカルバモイル、N－エチル－N－メチルカルバモイルおよびN，N－ジエチルカルバモイル；
ハロゲノ－（１－4C）アルキルにつき：フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、２－クロロエチルおよび２－ブロモエチル；

ヒドロキシ－（１－4C）アルキルにつき：ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチルおよび３－ヒドロキシプロピル；
（２－4C）アルカノイルオキシ－（１－4C）アルキルにつき：アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、２－アセトキシエチルおよび３－アセトキシプロピル；
（１－4C）アルコキシ－（１－4C）アルキルにつき：メトキシメチル、エトキシメチル、１－メトキシエチル、２－メトキシエチル、２－エトキシエチルおよび３－メトキシプロピル；
カルボキシ－（１－4C）アルキルにつき：カルボキシメチル、１－カルボキシエチル、２－カルボキシエチルおよび３－カルボキシプロピル；
（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルキルにつき：メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert－ブトキシカルボニルメチル、１－メトキシカルボニルエチル、１－エトキシカルボニルエチル、２－メトキシカルボニルエチル、２－エトキシカルボニルエチル、３－メトキシカルボニルプロピルおよび３－エトキシカルボニルプロピル；
カルバモイル－（１－4C）アルキルにつき：カルバモイルメチル、１－カルバモイルエチル、２－カルバモイルエチルおよび３－カルバモイルプロピル；
N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルキルにつき：N－メチルカルバモイルメチル、N－エチルカルバモイルメチル、N－プロピルカルバモイルメチル、１－（N－メチルカルバモイル）エチル、１－（N－エチルカルバモイル）エチル、２－（N－メチルカルバモイル）エチル、２－（N－エチルカルバモイル）エチルおよび３－（N－メチルカルバモイル）プロピル；
N，N－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルキルにつき：N，N－ジメチルカルバモイルメチル、N－エチル－N－メチルカルバモイルメチル、N，N－ジエチルカルバモイルメチル、１－（N，N－ジメチルカルバモイル）エチル、１－（N，N－ジ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－（N，N－ジエチルカルバモイル）エチルおよび３－（N，N－ジメチルカルバモイル）プロピル；
アミノ－（１－4C）アルキルにつき：アミノメチル、１－アミノエチル、２－アミノエチルおよび３－アミノプロピル；
（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキルにつき：メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、１－メチルアミノエチル、２－メチルアミノエチル、２－エチルアミノエチルおよび３－メチルアミノプロピル；
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アルキルにつき：ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、１－ジメチルアミノエチル、２－ジメチルアミノエチルおよび３－ジメチルアミノプロピル；
シアノ－（１－4C）アルキルにつき：シアノメチル、２－シアノエチルおよび３－シアノプロピル；
ハロゲノ－（１－4C）アルコキシにつき：ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、２－フルオロエトキシ、２－クロロエトキシ、３－ブロモエトキシ、３－フルオロプロポキシおよび３－クロロプロポキシ；
ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシおよび４－ヒドロキシブトキシ；
（２－4C）アルカノイルオキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－アセトキシエトキシ、２－プロピオニルオキシエトキシ、２－ブチリルオキシエトキシおよび３－アセトキシプロポキシ；
（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－メトキシエトキシ、２－エトキシエトキシ、３－メトキシプロポキシおよび４－メトキシブトキシ；
カルボキシ－（１－4C）アルコキシにつき：カルボキシメトキシ、１－カルボキシエトキシ、２－カルボキシエトキシおよび３－カルボキシプロポキシ；

（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシにつき：メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、１－メトキシカルボニルエトキシ、２－メトキシカルボニルエトキシ、２－エトキシカルボニルエトキシおよび３－メトキシカルボニルプロポキシ；
シアノ－（１－4C）アルコキシにつき：シアノメトキシ、１－シアノエトキシ、２－シアノエトキシおよび３－シアノプロポキシ；
カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：カルバモイルメトキシ、１－カルバモイルエトキシ、２－カルバモイルエトキシおよび３－カルバモイルプロポキシ；
N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－メチルカルバモイルメトキシ、N－エチルカルバモイルメトキシ、２－（N－メチルカルバモイル）エトキシ、２－（N－エチルカルバモイル）エトキシおよび３－（N－メチルカルバモイル）プロポキシ；
N，N－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ、N－エチル－N－メチルカルバモイルメトキシ、N，N－ジエチルカルバモイルメトキシ、２－（N，N－ジメチルカルバモイル）エトキシ、２－（N，N－ジエチルカルバモイル）エトキシおよび３－（N，N－ジメチルカルバモイル）プロポキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、２－［N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］エトキシおよび３－［N－（３－ヒドロキシプロピル）カルバモイル］プロポキシ；
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N，N－ジ－［２－ヒドロキシエチル］カルバモイルメトキシおよび２－［N，N－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］エトキシ；
アミノ－（２－4C）アルコキシにつき:2－アミノエトキシおよび３－アミノプロポキシ；
（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシにつき:2－（メチルアミノ）エトキシ、２－（エチルアミノ）エトキシ、２－（プロピルアミノ）エトキシ、３－（メチルアミノ）プロポキシおよび３－（エチルアミノ）プロポキシ；
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシにつき:2－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－（N－エチル－N－メチルアミノ）エトキシ、２－（ジエチルアミノ）エトキシ、２－（ジプロピルアミノ）エトキシ、３－（ジメチルアミノ）プロポキシおよび３－（ジエチルアミノ）プロポキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシにつき:2－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エトキシ、３－（２－ヒドロキシエチルアミノ）プロポキシおよび２－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）エトキシ；
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［N，N－ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］エトキシ、３－［N，N－ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシおよび２－［N，N－ジ－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］エトキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［N－（２－ヒドロキシエチル）－N－メチルアミノ］エトキシ、２－［N－（２－ヒドロキシエチル）－N－エチルアミノ］エトキシおよび３－［N－（３－ヒドロキシプロピル）－N－エチルアミノ］プロポキシ；
アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［２－アミノエトキシ］エトキシおよび２－［３－アミノプロポキシ］エトキシ；
N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－（２－メチルアミノエトキシ）エトキシ、２－（３－メチルアミノプロポキシ）エトキシおよび２－（２－エチルアミノエトキシ）エトキシ；
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－（２－ジメチルアミノエトキシ）エトキシ、２－（３－ジメチルアミノプ

ロポキシ）エトキシおよび２－（２－ジエチルアミノエトキシ）エトキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［２－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エトキシ］エトキシ、２－［３－（２－ヒドロキシエチルアミノ）プロポキシ］エトキシおよび３－［２－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）エトキシ］プロポキシ；
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［２－ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノエトキシ］エトキシ、３－［２－ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノエトキシ］プロポキシ、２－［２－ジ－（３－ヒドロキシプロピル）アミノエトキシ］エトキシおよび２－［３－ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノプロポキシ］エトキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［２－｛N－（２－ヒドロキシエチル）－N－メチルアミノ｝エトキシ］エトキシ、２－［２－｛N－（３－ヒドロキシプロピル）－N－メチルアミノ｝エトキシ］エトキシおよび２－［３－｛N－（２－ヒドロキシエチル）－N－エチルアミノ｝プロポキシ］エトキシ；
アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－アミノ－２－ヒドロキシエトキシ、３－アミノ－２－ヒドロキシプロポキシおよび３－アミノ－３－ヒドロキシプロポキシ；
N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシおよび４－メチルアミノ－３－ヒドロキシブトキシ；
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシおよび４－ジメチルアミノ－３－ヒドロキシブトキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－（２－ヒドロキシエチル）アミノ－２－ヒドロキシプロポキシおよび４－（２－ヒドロキシエチル）アミノ－３－ヒドロキシブトキシ；
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－［ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－２－ヒドロキシプロポキシおよび４－［ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－３－ヒドロキシブトキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－［（N－（２－ヒドロキシエチル）－N－メチルアミノ］－２－ヒドロキシプロポキシおよび４－［N－（２－ヒドロキシエチル）－N－メチルアミノ］－３－ヒドロキシブトキシ；
アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－アミノ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシおよび４－アミノ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ブトキシ；
N－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－メチルアミノ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシ、３－エチルアミノ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシおよび４－メチルアミノ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ブトキシ；
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－ジエチルアミノ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシおよび４－ジメチルアミノ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ブトキシ；
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－（２－ヒドロキシエチル）アミノ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシおよび４－（２－ヒドロキシエチル）アミノ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ブトキシ；
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－［ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－

２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシおよび４－［ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ブトキシ；
ジ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2,3－ジヒドロキシプロポキシおよび3,4－ジヒドロキシブトキシ；
（１－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－メトキシ－２－ヒドロキシプロポキシおよび４－メトキシ－３－ヒドロキシブトキシ；
ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－（２－ヒドロキシエトキシ）－２－ヒドロキシプロポキシおよび４－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－ヒドロキシブトキシ；
ジ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－（2,3－ジヒドロキシプロポキシ）プロポキシおよび４－（2,3－ジヒドロキシプロポキシ）ブトキシ；
（１－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－メトキシ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシおよび４－メトキシ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ブトキシ；
ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:3－（２－ヒドロキシエトキシ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）プロポキシおよび４－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ブトキシ；
N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－（アミノエチル）カルバモイルメトキシおよび２－［N－（２－アミノエチル）カルバモイル］エトキシ；
N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－（２－メチルアミノエチル）カルバモイルメトキシおよび２－［N－（２－メチルアミノエチル）カルバモイル］エトキシ；
N－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ、２－［N－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイル］エトキシ；
N－［N－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－［２－（２－ヒドロキシエチル）アミノエチル］カルバモイルメトキシ、２－［N－｛２－（２－ヒドロキシエチル）アミノエチル｝カルバモイル］エトキシ；
N－［N－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝－N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－［２－｛N－（２－ヒドロキシエチル）－N－メチルアミノ｝エチル］カルバモイルメトキシおよび２－（N－［２－｛N－（２－ヒドロキシエチル）－N－メチルアミノ｝エチル］カルバモイル）エトキシ；
N－［ジ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシにつき：N－［２－｛ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ｝エチル］カルバモイルメトキシおよび２－｛N－［２－ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ｝エチル］カルバモイル）エトキシ；
N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［N－（２－アミノエチル）カルバモイルメトキシ］エトキシおよび２－［N－（３－アミノプロピル）カルバモイルメトキシ］エトキシ；
N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［N－（２－メチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ］エトキシおよび３－［N－（２－メチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ］プロポキシ；
N－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［N－（２－ジメチルアミノ

エチル）カルバモイルメトキシ］エトキシおよび３－［Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ］プロポキシ；
Ｎ－［Ｎ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－［Ｎ－｛２－（２－ヒドロキシエチル）アミノエチル｝カルバモイルメトキシ］エトキシおよび３－［Ｎ－｛２－（２－ヒドロキシエチル）アミノエチル｝カルバモイルメトキシ］プロポキシ；
Ｎ－［Ｎ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝－Ｎ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－（Ｎ－［２－｛Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ｝エチル］カルバモイルメトキシ）エトキシおよび３－（Ｎ－［２－｛Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ｝エチル］カルバモイルメトキシ）プロポキシ；
Ｎ－［Ｎ，Ｎ－ジ－｛ヒドロキシ－（２－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシにつき:2－（Ｎ－［２－｛ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ｝エチル］カルバモイルメトキシ）エトキシおよび３－（Ｎ－［２－｛ジ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ｝エチル］カルバモイルメトキシ）プロポキシ；
（２－4C）アルカノイルオキシにつき：アセトキシ、プロピオニルオキシおよびブチリルオキシ；
Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノにつき：Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミノおよびＮ－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ；
Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－Ｎ－［（１－4C）アルキル］アミノにつき：Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノおよびＮ－（３－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－エチルアミノ；
（１－4C）アルキルスルホニルアミノにつき：メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノおよびプロピルスルホニルアミノ
R^1またはR^2が（１－3C）アルキレンジオキシである場合、その各基の酸素原子はアニリノ環上の隣接位置を占める。
R^2が（２－4C）アルカノイルである場合、それに適した基はたとえばアセチル、プロピオニルまたはブチリルである。
本発明のピリミジン誘導体の薬剤学的に許容しうる適切な塩は、たとえば十分に塩基性である本発明のピリミジン誘導体の酸付加塩、たとえば無機または有機の酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明のピリミジン誘導体の薬剤学的に許容しうる適切な塩は、アルカリ金属塩、たとえばナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または生理学的に許容しうるカチオンを与える有機塩基との塩、たとえばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンもしくはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミンとの塩である。
本発明の具体的な新規化合物には、たとえば下記の式Ｉのピリミジン誘導体、またはその薬剤学的に許容しうる塩類が含まれる：－
（ａ）ｍは１または２であり、R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシまたは（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシであり；かつｎおよびR^2は前記または本発明の具体的な新規化合物に関するこの節に定めたいずれかの意味を有する；
（ｂ）ｍは１、２または３であり、R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、

ハロゲノ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキル、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、または（２－4C）アルカノイルアミノであり；かつｎおよびR^2は前記または本発明の具体的な新規化合物に関するこの節に定めたいずれかの意味を有する；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く；

（ｃ）ｍは１、２または３であり、R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキル、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ，Ｎ－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、

ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、

（２－4C）アルカノイルアミノ、Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－Ｎ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルアミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、

ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、

Ｎ－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ－［Ｎ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシまたは

Ｎ－［Ｎ，Ｎ－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシであり；

かつｎおよびR^2は前記または本発明の具体的な新規化合物に関するこの節に定めたいずれかの意味を有する；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く；

（ｄ）ｍは１または２であり、R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ，Ｎ－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

Ｎ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、

N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
（２－4C）アルカノイルアミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルアミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシまたは
N－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシであり；
かつnおよびR^2は前記または本発明の具体的な新規化合物に関するこの節に定めたいずれかの意味を有する；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く；
（ｅ）mは１、２または３であり、R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオ、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ－（１－4C）アルキル、（１－4C）アルキルアミノ－（１－4C）アルキル、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシカルボニル－（１－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
（２－4C）アルカノイルアミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルアミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシまたは
N－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシであり；
nは１、２または３であり；そして
R^2はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオまたは（２－4C）アルカノイルアミノである；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
（ｆ）mは１または２であり、R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、

（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、シアノ－（１－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、N－（１－4C）アルキルカルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［（１－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N，N－ジ－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
（１－4C）アルキルアミノ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－（２－4C）アルコキシ、
（２－4C）アルカノイルアミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］アミノ、N－［ヒドロキシ－（２－4C）アルキル］－N－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルアミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ－ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、
N－［アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシ、
N－［N－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシまたは
N－［N，N－ジ－｛（１－4C）アルキル｝アミノ－（２－4C）アルキル］カルバモイル－（１－4C）アルコキシであり；
ｎは１、２または３であり；そして
R^2はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、（１－4C）アルキルチオまたは（２－4C）アルカノイルアミノである；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く；
（ｇ）ｍは１または２であり、R^1はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、（１－4C）アルコキシカルボニル、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、（１－3C）アルキレンジオキシ、（１－4C）アルキルアミノ、ジ－［（１－4C）アルキル］アミノ、ハロゲノ－（１－4C）アルキル、シアノ－（１－4C）アルキル、ハロゲノ－（１－4C）アルコキシ、ヒドロキシ－（２－4C）アルコキシ、（１－4C）アルコキシ－（２－4C）アルコキシ、カルバモイル－（１－4C）アルコキシまたは（２－4C）アルカノイルアミノであり；
かつｎおよびR^2は前記または本発明の具体的な新規化合物に関するこの節に定めたいずれかの意味を有する；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く；あるいは
（ｈ）ｎは１または２であり、R^2はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、（１－4C）アルキル、（１－4C）アルコキシ、または（１－4C）アルキルチオであり;ｍおよびR^1は前記または本発明の具体的な新規化合物に関するこの節に定めたいずれかの意味を有する；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
本発明の好ましい化合物は、式Ｉのピリミジン誘導体においてｍが１または２であり、R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、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、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－エトキシエトキシ、３－メトキシプロポキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、カルバモイルメトキシ、N－メチルカルバモイルメトキシ、N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、２－（エチルア

ミノ）エトキシ、３－（メチルアミノ）プロポキシ、３－（エチルアミノ）プロポキシ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－（ジエチルアミノ）エトキシ、３－（ジメチルアミノ）プロポキシ、３－（ジエチルアミノ）プロポキシ、アセトアミド、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミノ、Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）アミノ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－エチルアミノ、３－アミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、Ｎ－（２－アミノエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ－（２－アミノエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ－（２－メチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ、２－［Ｎ－（２－メチルアミノエチル）カルバモイル］エトキシ、Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシまたは２－［Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイル］エトキシであり；
ｎが１または２であり；かつR^2がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシである化合物、あるいはその薬剤学的に許容しうる塩であり；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
本発明のさらに好ましい化合物は、式Ｉのピリミジン誘導体においてｍが１または２であり、R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、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、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシ、２－メトキシエトキシ、２－エトキシエトキシ、３－メトキシプロポキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、カルバモイルメトキシ、Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、２－（エチルアミノ）エトキシ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－（ジエチルアミノ）エトキシまたはアセトアミドであり；
ｎが１または２であり；かつR^2がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシである化合物、あるいはその薬剤学的に許容しうる塩であり；ただし4,6－ジ－（３′－トリフルオロメチルアニリノ）ピリミジンを除く。
本発明のさらに好ましい化合物は、式Ｉのピリミジン誘導体においてｍが１または２であり、R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシ、２－メトキシエトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、カルバモイルメトキシ、Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、３－（ジメチルアミノ）プロポキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ、３－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシまたはＮ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシであり；
ｎが１または２であり；かつR^2がそれぞれ独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルである化合物、あるいはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩である。
本発明のさらに好ましい化合物は、式Ｉのピリミジン誘導体においてｍが１または２であり、R^1がそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、メチレンジオキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２－メトキシエトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、Ｎ－メチルカルバモイルメトキシまたはＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシであり；

ｎが１または２であり；かつR^2がそれぞれ独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルである化合物、あるいはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩である。

本発明のさらに好ましい化合物は、式Ｉのピリミジン誘導体においてｍが１であり、R^1が独立して水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、２－ヒドロキシエトキシ、３－ヒドロキシプロポキシ、２－メトキシエトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、カルバモイルメトキシ、Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、３－（ジメチルアミノ）プロポキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ、３－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ、３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシまたはＮ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシであり；

ｎが１または２であり；かつR^2がそれぞれ独立してフルオロ、クロロまたはメチルである化合物、あるいはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩である。

本発明のさらに好ましい化合物は、式Ｉのピリミジン誘導体においてｍが１であり、R^1が水素、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノまたは２－ヒドロキシエトキシであり;ｎが１または２であり；かつR^2がそれぞれ独立してフルオロ、クロロまたはメチルである化合物、あるいはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩である。

本発明の具体的な好ましい化合物は、以下の式Ｉのピリミジン誘導体である：－

４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メトキシアニリノ）ピリミジン、

４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－ジメチルアミノアニリノ）ピリミジン、

４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジン、

４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メチルアニリノ）ピリミジン、

4,6－ジ－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、

４－［４′－（カルバモイルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン、

４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリノ］ピリミジン、

４－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、

４－［４′－（２－ジメチルアミノエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、

４－［４′－（３－ジメチルアミノプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、

４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－｛Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］ピリミジン、

４－［４′－｛Ｎ－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンもしくは

４－［４′－（３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン；

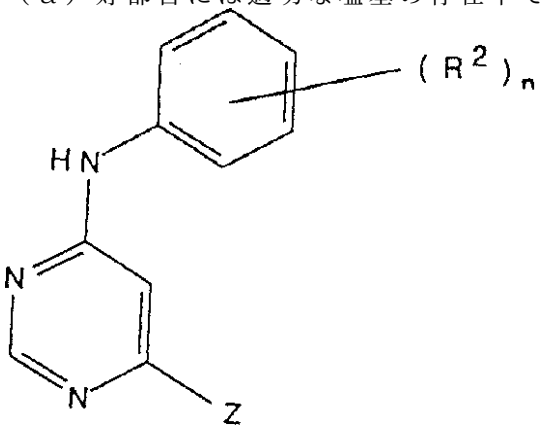
またはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩。

本発明の具体的なさらに好ましい化合物は、以下の式Ｉのピリミジン誘導体である：－

４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メトキシアニリノ）ピリミジン、

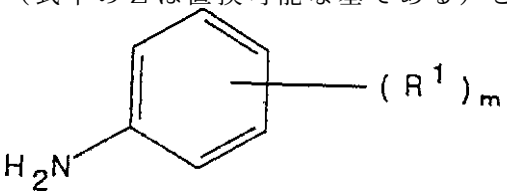
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－ジメチルアミノアニリノ

）ピリミジン、
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジン、
４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メチルアニリノ）ピリミジンもしくは
4,6－ジ－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン；
またはその薬剤学的に許容しうる酸付加塩。
式Ｉのピリミジン誘導体またはその薬剤学的に許容しうる塩は、化学的に関連する化合物の製造に適用しうることが知られている任意の方法で製造することができる。それらの方法を式Ｉのピリミジン誘導体またはその薬剤学的に許容しうる塩の製造に使用した場合、それらは本発明の他の観点として提供され、以下の代表例により説明される。その際、別途明記しない限りR^1、ｍ、ｎおよびR^2は式Ｉのピリミジン誘導体につき前記に定めたいずれかの意味をもつ。必要な出発物質は標準的な有機化学的方法で得られる。それらの出発物質の製造は後記の例に記載されるが、これらに限定されない。他の必要な出発物質はそれらに記載されたものと同様な方法により得られ、それらは有機化学の当業者が容易になしうるものである。
（ａ）好都合には適切な塩基の存在下で、式IIのピリミジン



II

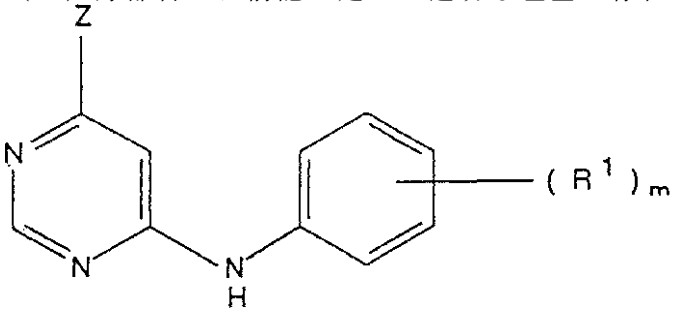
（式中のＺは置換可能な基である）と式IIIのアニリンを反応させる。



III

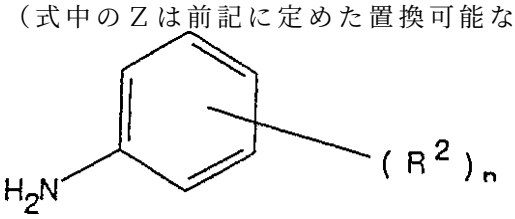
適切な置換可能な基Ｚは、たとえばハロゲノ、アルコキシ、アリールオキシまたはスルホニルオキシ基、たとえばクロロ、ブロモ、メトキシ、フェノキシ、メタンスルホニルオキシまたはトルエン－ｐ－スルホニルオキシ基である。
適切な塩基は、たとえば有機アミン塩基、たとえばピリジン、2,6－ルチジン、コリジン、４－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、モルホリン、Ｎ－メチルモルホリンもしくはジアザビシクロ［5.4.0］ウンデク－７－エン、またはたとえばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩または水酸化物、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化物カリウムである。
この反応は適切な不活性の溶剤または希釈剤の不在下で実施するのが好都合である。あるいはこの反応は適切な不活性の溶剤または希釈剤、たとえばアルカノールもしくはエステル、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールもしくは酢酸エチル、ハロゲン化溶剤、たとえば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素、エーテル、たとえばテトラヒドロフランもしくは1,4－ジオキサン、芳香族溶剤、たとえばトルエン、または双極性非プロトン溶剤、たとえばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オンまたはジメチルスルホキシドの存在下で実施するのが好都合である。この反応はたとえば10－250℃、好ましくは100－200℃の温度で

実施するのが好都合である。
式Ｉのピリミジン誘導体はこのプロセスから遊離塩基の形で得られるか、または式Ｈ－Ｚの酸との塩の形で得られ、ここでＺは前記に定めた意味を有する。塩から遊離塩基を得たい場合は、塩を前記に定めた適切な塩基で常法により処理することができる。
（ｂ）好都合には前記に定めた適切な塩基の存在下で、式IVのピリミジン



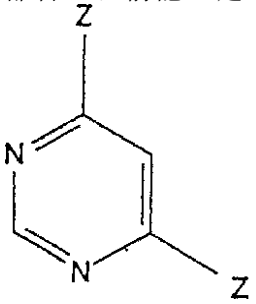
IV

（式中のＺは前記に定めた置換可能な基である）と式Ｖのアニリンを反応させる。



V

この反応は前記に定めた適切な不活性の溶剤または希釈剤の存在下または不在下で、たとえば10－250℃、好ましくは100－200℃の温度において実施するのが好都合である。
（ｃ）ｍとｎ、R^1とR^2がそれぞれ同一の定義をもつ式Ｉの化合物を製造するためには、好都合には前記に定めた適切な塩基の存在下で、式VIのピリミジン



VI

（式中のＺは前記に定めた置換可能な基である）と式IIIのアニリンを反応させる。
この反応は好都合には前記に定めた適切な不活性の溶剤または希釈剤の存在下または不存在下で、たとえば10－250℃、好ましくは100－200℃の温度において実施される。
（ｄ）R^1またはR^2が（１－4C）アルキルスルフィニルまたは（１－4C）アルキルスルホニル基である式Ｉの化合物を製造するためには、R^1またはR^2が（１－4C）アルキルチオ基である式Ｉのピリミジン誘導体を酸化する。
適切な酸化剤は、たとえばチオを酸化してスルフィニルおよび／またはスルホニルにするために当技術分野で知られている任意の物質、たとえば過酸化水素、過酸（たとえば３－クロロ過安息香酸または過酢酸）、アルカリ金属ペルオキシ硫酸塩（たとえばペルオキシ一硫酸カリウム）、三酸化クロム、または白金の存在下での酸素ガスである。酸化は、過剰酸化および他の官能基に対する損傷の危険性を少なくするために、一般に可能な限り緩和な条件下で、必要な化学量論的量の酸化剤を用いて実施される。一般に反応は適切な溶剤または希釈剤、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフランまたはtert－ブチルメチルエーテル中で、たとえば－25℃から50℃までの温度、好都合にはほぼ室温またはその付近、すなわち15－35℃において実施される。スルフィニル基を保有する化合物が目的である場合は、より緩和な酸化剤、たとえばメタ過ヨウ素酸ナトリウムまたはカリウムを、好都合には極性溶剤、たとえば酢酸またはエタノール中で使用してもよい。（１－4C）アルキルスルホニル基を含有する式Ｉの化合物を目的とする場合、これが対応する（１－4C）アルキルスルフィニル化合物および対応する（１－4C）アルキル

チオ化合物の酸化により得られることは自明であろう。
（ｅ）R^1またはR^2がアミノである式Ｉの化合物を製造するためには、R^1またはR^2がニトロである式Ｉのピリミジン誘導体を還元する。
この還元はそのような変換につき知られている多数の方法のいずれかにより実施しうる。還元は、たとえば前記に定めた不活性の溶剤または希釈剤中におけるニトロ化合物の溶液を、適切な金属触媒、たとえばパラジウムまたは白金の存在下で水素添加することにより実施しうる。さらに適切な還元剤は、たとえば活性化された金属、たとえば活性化された鉄（鉄粉末を酸、たとえば塩酸の希溶液で洗浄することにより調製される）である。従って還元は、たとえばニトロ化合物と活性化された金属の混合物を適切な溶剤または希釈剤、たとえば水とアルコール類、たとえばメタノールまたはエタノールとの混合物中で、たとえば50－150℃、好都合には70℃またはその付近の温度に加熱することにより実施しうる。
（ｆ）R^1またはR^2が（２－4C）アルカノイルアミノである式Ｉの化合物を製造するためには、R^1またはR^2がアミノである式Ｉのピリミジン誘導体をアシル化する。
適切なアシル化剤は、たとえばアミノをアシル化してアシルアミノにするために当技術分野で知られている任意の物質、たとえばハロゲン化アシル、たとえば塩化もしくは臭化（２－4C）アルカノイル、または塩化もしくは臭化ベンゾイル（好都合には前記に定めた適切な塩基の存在下で）、アルカン酸無水物もしくは混合酸無水物、たとえば（２－4C）アルカン酸無水物、たとえば無水酢酸、またはアルカン酸とハロゲン化（１－4C）アルコキシカルボニル、たとえば塩化（１－4C）アルコキシカルボニルとの反応により形成された混合酸無水物（前記に定めた適切な塩基の存在下で）である。一般にアシル化は前記に定めた適切な不活性の溶剤または希釈剤中で、たとえば－30℃から120℃まで、好都合には周囲温度またはその付近において実施される。
（ｇ）R^1が（１－4C）アルコキシもしくは置換アルコキシであるか、またはR^2が（１－4C）アルコキシである式Ｉの化合物を製造するためには、R^1またはR^2がヒドロキシである式Ｉのピリミジン誘導体を、好ましくは前記に定めた適切な塩基の存在下でアルキル化する。
適切なアルキル化剤は、たとえばヒドロキシをアルキル化してアルコキシもしくは置換アルコキシにするために当技術分野で知られている任意の物質、たとえばハロゲン化アルキルまたは置換アルキル、たとえば塩化、臭化もしくはヨウ化（１－4C）アルキル、または塩化、臭化もしくはヨウ化－置換（１－4C）アルキルであり、前記に定めた適切な塩基の存在下で前記に定めた適切な不活性の溶剤または希釈剤中において、たとえば10－140℃、好都合には周囲温度またはその付近の温度において使用される。
（ｈ）R^1がカルボキシ置換基またはカルボキシ基を含む置換基である式Ｉの化合物を製造するためには、R^1が（１－4C）アルコキシカルボニル置換基または（１－4C）アルコキシカルボニル基を含む置換基である式Ｉのピリミジン誘導体を加水分解する。
加水分解は、たとえば塩基性条件下で実施するのが好都合である。
（ｉ）R^1がアミノ－、オキシ－またはシアノ－置換（１－4C）アルキル置換基である式Ｉの化合物を製造するためには、好ましくは前記に定めた適切な塩基の存在下で、R^1が前記に定めた置換可能な基を保有する（１－4C）アルキル置換基である式Ｉのピリミジン誘導体を適宜なアミン、アルコール類またはシアン化物と反応させる。
この反応は前記に定めた適切な不活性の溶剤または希釈剤中で、たとえば10－100℃、好都合には周囲温度またはその付近の温度において実施するのが好ましい。
（ｊ）R^1がカルバモイル置換基であるか、またはカルバモイル基もしくは置換カルバモイル基を含む置換基である式Ｉの化合物を製造するためには、R^1が酸基もしくはその反応性誘導体であるか、または酸基もしくはその反応性誘導体を含む置換基である式Ｉのピリミジン誘導体を、アンモニアまたは適宜なアミンと反応させる。
酸の適切な反応性誘導体は、たとえば以下のものである：ハロゲン化アシル、たとえば酸と、無機酸塩化物、たとえば塩化チオニルとの反応により形成された塩化アシル；混合酸無水物、たとえば酸と、クロロホルメート、たとえばクロロ蟻酸イソブチルとの反応によ

り形成された無水物；活性エステル、たとえば酸と、フェノール（たとえばペンタフルオロフェノール）、エステル（たとえばペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテート）またはアルコール類（たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールもしくはN－ヒドロキシベンゾトリアゾール）との反応により形成されたエステル；アシルアジド、たとえば酸と、アジド、たとえばジフェニルホスホリルアジドとの反応により形成されたアジド；シアン化アシル、たとえば酸とシアン化物、たとえばシアン化ジエチルホスホリルとの反応により形成されたシアン化物；あるいは酸とカルボジイミド、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミドとの反応生成物。

この反応はたとえばアルカノール系溶剤、たとえばメタノール、エタノールまたはイソプロパノール中で、好都合にはそのアルカノールの還流温度で実施するのが好都合である。

（ｋ）R^1がエタノールアミン部分を含む置換基である式Ｉの化合物を製造するためには、R^1がエポキシド基を含む置換基である式Ｉのピリミジン誘導体をアンモニアまたは適宜なアミンと反応させる。

この反応は適切な溶剤、たとえばメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールなどのアルカノール、またはアルカノールと前記に定めた不活性の溶剤もしくは希釈剤との混合物中で実施するのが好都合である。反応は周囲温度またはその付近の温度において実施するのが好都合である。

式Ｉのピリミジン誘導体の薬剤学的に許容しうる塩、たとえば酸付加塩を目的とする場合、それはたとえばその化合物たとえば適切な酸を常法により反応させることによって得られる。

本明細書に定める中間体の多く、たとえば式IIおよびIVの化合物は新規であり、これらは本発明の他の観点として提供される。

前記のように、本発明のピリミジン誘導体は抗細胞増殖活性、たとえば抗癌活性をもち、これは本化合物のクラスＩ受容体チロンシンキナーゼ阻害活性に由来すると考えられる。これらの特性は、たとえば以下に示す方法のうち１または２以上を用いて評価することができる：－

（ａ）被験化合物が酵素EGF受容体チロシンキナーゼを阻害する効力を測定するインビトロアッセイ。受容体チロシンキナーゼは、部分的に精製された形でＡ－431細胞（ヒト外陰癌に由来）から、Carpenter et al.,J.Biol.Chem.,1979,254,4884,Cohen et al.,J.Biol.Chem.,1982,257,1523、およびBraun et al.,J.Biol.Chem.,1984,259,2051に記載されたものに関連する方法で得られた。

Ａ－431細胞を、５％ウシ胎児血清（FCS）を含有するダルベッコの改良イーグル培地（DMEM）により集密状態まで増殖させた。得られた細胞を低張硼酸/EDTA緩衝液（pH10.1）中でホモジナイズした。ホモジネートを400gで10分間、０－４℃において遠心分離した。上清を25,000gで30分間、０－４℃において遠心分離した。ペレット材料を、５％グリセリン、4mMベンズアミジンおよび１％トリトンＸ－100を含有する30mMヘペス緩衝液（pH7.4）に懸濁し、０－４℃で１時間攪拌し、100,000gで１時間、０－４℃において再遠心分離した。可溶化した受容体チロシンキナーゼを含有する上清を、液体窒素中に保存した。

試験のために、こうして得た酵素溶液40μｌを下記混合物に添加した:400μｌの、150mMヘペス緩衝液（pH7.4）、500μＭオルトバナジウム酸ナトリウム、0.1%トリトンＸ－100、10%グリセリンの混合物、200μｌの水、80μｌの25mM DTT、および80μｌの、12.5mM塩化マンガン、125mM塩化マグネシウムおよび蒸留水の混合物。こうして被験酵素溶液を得た。

各被験化合物をジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解して50mM溶液となし、これを0.1%トリトンＸ－100、10%グリセリンおよび10%DMSOを含有する40mMヘペス緩衝液で希釈して500μＭ溶液を得た。等容量のこの溶液と上皮増殖因子の溶液（EGF;20μg/ml）を混合した。

［γ－^{32}P］ATP（3000Ci/mM,250μCi）を、蒸留水中におけるATP溶液（100μＭ）の添加により2ml容量に希釈した。40mMヘペス緩衝液（pH7.4）、0.1%トリトンＸ－100および10%グリセリンの混合物中における、ペプチドArg－Arg－Leu－Ile－Glu－Asp－Ala－Glu－

Tyr－Ala－Ala－Arg－Glyの4mg/ml溶液を等容量添加した。
被験化合物/EGF混合物溶液（５μｌ）を被験酵素溶液（10μｌ）に添加し、混合物を０－４℃で30分間インキュベートした。ATP/ペプチド混合物（10μｌ）を添加し、混合物を25℃で10分間インキュベートした。５％トリクロロ酢酸（40μｌ）の添加によりリン酸化反応を停止し、ウシ血清アルブミン（BSA;1mg/ml,5μｌ）を添加した。混合物を４℃で30分間放置し、次いで遠心分離した．アリコート（40μｌ）の上清をワットマンp81ホスホセルロース濾紙片に乗せた。濾紙片を75mMリン酸（10mlずつで４回）中で洗浄し、吸い取って乾燥させた。濾紙中に存在する放射能を液体シンチレーション計数器により測定した（シーケンスＡ）。この反応シーケンスをEGFの不在下で反復し（シーケンスＢ）、そして被験化合物の不在下で再び反復した（シーケンスＣ）。
受容体チロシンキナーゼ阻害を以下に従って計算した：－

$$\text{阻害率\%} = \frac{100-(A-B)}{C-B} \times 100$$

次いで、IC_{50}値を与える被験化合物の濃度範囲において阻害の程度を測定した。
（ｂ）被験化合物がEGF刺激によるヒト上咽頭癌細胞系KBの増殖を阻害する効力を測定するインビトロアッセイ。
KB細胞を１×10^{4}－1.5×10^{4}細胞／ウェルの密度でウェルに接種し、５％FCS（活性炭ストリッピングしたもの）を補充したDMEM中で24時間増殖させた。３日間のインキュベーション後に、MTTテトラゾリウム色素が代謝されて青色を呈する程度により細胞増殖を判定した。次いで細胞増殖をEGF（10ng/ml）の存在下で、またはEGF（10ng/ml）および一定の濃度範囲の被験化合物の存在下で判定した。次いでIC_{50}値を計算した。
（ｃ）被験化合物（通常は0.5％ポリソルベート中のボールミル粉砕懸濁液として経口投与）が、雄ラット群において増殖因子TGFαの投与（400μg/kg皮下、通常は被験化合物の投与後それぞれ３時間目および７時間目の２回投与）により引き起こされる肝細胞増殖刺激を阻害する効力を測定するインビボアッセイ。
対照ラット群においてTGFαの投与は平均５倍の肝細胞増殖刺激を引き起こす。
対照動物および被験動物における細胞増殖を下記に従って測定した：－
被験化合物（または対照群においては0.5％ポリソルベート）投与の翌朝、動物にブロモデオキシウリジン（BrdU;100mg/kg腹腔内）を投与する。４時間後に動物を屠殺し、肝臓を摘出する。各肝臓から切片を切り取り、下記の記載と同様な一般的な免役組織学的方法でBrdUの取り込みを測定する:Goldsworthy et al.,Chemically Induced Cell Proliferation:Implications for Risk Assessment,Wiley－Liss Inc.,1991,p.253－284の報文中267および268頁。BrdUの取り込みの阻害により測定された肝細胞増殖阻害に関するおおよそED_{50}値を計算するために、一定範囲の投与量の被験化合物を用いてさらに試験を行った。
式Ｉの化合物の薬理学的特性は予想どおり構造の変化に伴って変動するが、一般に式Ｉの化合物がもつ活性は前記試験（ａ）、（ｂ）および（ｃ）のうち１または２以上において下記の濃度または投与量で証明しうる：－
試験（ａ）：－IC_{50}、たとえば0.01－１μM;
試験（ｂ）：－IC_{50}、たとえば0.1－10μM;
試験（ｃ）：－ED_{50}、たとえば１－100mg/kg
4,6－ジ－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは試験（ａ）において0.24μMのIC_{50}、試験（ｂ）において1.1μMのIC_{50}、および試験（ｃ）において＜12.5mg/kgのED_{50}をもつ;4－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは試験（ａ）において0.001μMのIC_{50}、試験（ｂ）において1.07μMのIC_{50}、および試験（ｃ）において＜12.5mg/kgのED_{50}をもつ；また４－［４′－（３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは試験（ａ）において0.01μMのIC_{50}、試験（ｂ）において0.31μMのIC_{50}をもつ。
本発明の他の観点によれば、前記に定めた式Ｉのピリミジン誘導体またはその薬剤学的に

許容しうる塩を、薬剤学的に許容しうる希釈剤またはキャリヤーと共に含む薬剤組成物が提供される。
本組成物はたとえば経口投与に適した錠剤もしくはカプセル剤としての形態、非経口投与（静脈内、皮下、筋肉内、脈管内または注入）に適した無菌液剤、懸濁剤もしくは乳剤としての形態、局所投与に適した軟膏もしくはクリーム剤としての形態、または直腸投与に適した坐剤としての形態であってもよい。
一般に前記組成物は通常の賦形剤を用いて常法により調製しうる。
これらのピリミジン類は普通は、混血動物に動物身体面積m^2当たり５－5000mg、すなわちほぼ0.1－100mg/kgの１回量で投与され、これによって普通は療法上有効な用量が得られる。単位量剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、通常はたとえば１－250mgの有効成分を含有するであろう。好ましくは１－50mg/kgの１日量が用いられる。ただし１日量は処置される宿主、個々の投与経路、および処置する疾病の程度に応じて必然的に異なるであろう。従って最適投与量は個々の患者を処置する医師により決定しうる。
本発明の他の観点によれば、療法によりヒトまたは動物の身体を処置する方法に用いるための、前記に定めた式Ｉのピリミジン誘導体が提供される。
本発明者らは、本発明の化合物がそれらのクラスＩ受容体チロシンキナーゼ阻害活性に由来すると考えられる抗細胞増殖性をもつことを今回見出した。従って本発明の化合物は、クラスＩ受容体チロシンキナーゼ酵素単独により仲介されるか、または一部が仲介される疾患または医学的状態の処置に有用であると期待される。すなわち本発明の化合物はこのような処置を必要とする温血動物においてクラスＩ受容体チロシンキナーゼ阻害効果を得るために使用しうる。従って本発明の化合物は、クラスＩ受容体チロシンキナーゼ酵素の阻害を特徴とする、悪性細胞増殖の処置方法を提供する。すなわち本発明の化合物は、クラスＩ受容体チロシンキナーゼの阻害により単独に仲介されるか、または一部が仲介される細胞増殖に対する阻害効果を得るために使用しうる。従って本発明の化合物は、抗細胞増殖効果を与えることによる癌の処置、特にクラスＩ受容体チロシンキナーゼ感受性の癌、たとえば乳房、肺臓、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、膵臓および卵巣の癌の処置に有用であると期待される。さらに、本発明のピリミジン誘導体は他の細胞増殖性疾患、たとえば乾癬に対する有効性をもつと期待される。
従って本発明のこの観点によれば、前記に定めた式Ｉのピリミジン誘導体またはその薬剤学的に許容しうる塩を、混血動物、たとえばヒトにおいて抗細胞増殖効果を得る際に用いる薬剤の製造に使用する用途が提供される。
本発明の他の観点によれば、その処置を必要とする温血動物、たとえばヒトにおいて抗細胞増殖効果を得る方法であって、動物に有効量の前記に定めたピリミジン誘導体を投与することを含む方法が提供される。
前記のように、個々の細胞増殖性疾患の治療または予防処置に必要な投与量は処置される宿主、個々の投与経路、および処置する疾病の程度に応じて必然的に異なるであろう。たとえば１－100mg/kg、好ましくは１－50mg/kgの１回量が考慮される。
前記に定めた抗細胞増殖処置は単独療法として適用されるか、または本発明のピリミジン誘導体のほかに１種または２種以上の他の抗腫瘍性物質、たとえば下記より選択されるものを併用してもよい：有糸分裂阻害剤、たとえばビンブラスチン；アルキル化剤、たとえばシスプラチン、カルボプラチン（carboplatin）およびシクロホスファミド；代謝拮抗物質、たとえば５－フルオロウラシル、サイトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素、またはたとえば欧州特許出願第239362号明細書に示される好ましい代謝拮抗物質のいずれか、たとえばN－｛５－［N－（3,4－ジヒドロ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－６－イルメチル）－N－メチルアミノ］－２－テノイル｝－Ｌ－グルタミン酸；挿入型（intercalating）抗生物質、たとえばアドリアマイシンおよびブレオマイシン；酵素、たとえばアスパラギナーゼ；トポイソメラーゼ阻害剤、たとえばエトポシド；生物学的反応修飾剤、たとえばインターフェロン；ならびに抗ホルモン剤、たとえば抗エストロゲン剤、たとえば　ノルバデックス（NOLVADEX）（タモキシフェン）、またはたとえば抗アンドロゲン剤、たとえば　カソデックス（CASODEX）（４′－シアノ－３－（４－フルオロフ

ェニルスルホニル）－２－ヒドロキシ－２－メチル－３′－（トリフルオロメチル）プロピオンアニリド）。このような併用療法は、処置のための各成分の同時、逐次、または分離投与により達成しうる。本発明のこの観点によれば、前記に定めた式Ｉのピリミジン誘導体および癌の併用療法のための前記に定めた追加の抗腫瘍性物質を含む製剤が提供される。

前記のように、本発明に定めたピリミジン誘導体は有効な抗癌剤であり、この特性はそのクラスＩ受容体チロシンキナーゼ阻害性に由来すると考えられる。クラスＩ受容体チロシンキナーゼは多くの一般的なヒト癌、たとえば白血病、ならびに乳房、肺臓、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、膵臓および卵巣の癌に関与しているので、このような本発明のピリミジン誘導体は広範囲の抗癌性をもつと期待される。従って本発明のピリミジン誘導体はこれらの癌に対して抗癌活性をもつと期待される。さらに本発明のピリミジン誘導体は、広範囲の白血病、リンパ系悪性疾患、ならびに充実性腫瘍、たとえば肝臓、腎臓、前立腺および膵臓などの組織の癌腫および肉腫に対して活性をもつと期待される。

さらに本発明のピリミジン誘導体は、他の細胞増殖性疾患、たとえば乾癬に対して有効性をもつと期待される。

本発明を限定ではない下記の実施例により説明する。これらにおいて別途指示しない限り：－

（ｉ）蒸発は真空中での回転式蒸発により、また仕上げ処理は残留固体、たとえば乾燥剤を濾過により除去したのち実施された；

（ii）操作は周囲温度、すなわち18－25℃で、不活性ガス、たとえばアルゴンの雰囲気下に実施された；

（iii）カラムクロマトグラフィー（フラッシュ法による）および中圧液体クロマトグラフィー（MPLC）はメルク・キーゼルゲルシリカ（Art.9385）またはメルク・リヒロプロプ（Merck Lichroprep）RP－18（Art.9303）逆相シリカ（エー・メルクより入手、ドイツ国ダルムシュタット）により実施された；

（iv）収率は説明のために提示されたにすぎず、必ずしも達成しうる最高ではない；

（ｖ）融点はメトラー（Mettler）SP62自動融点測定装置、油浴装置またはコフラー（Kofler）ホットプレート装置を用いて測定された；

（vi）式Ｉの目的生成物の構造は核（一般にプロトン）磁気共鳴（NMR）法および質量スペクトル法により確認された；プロトン核磁気共鳴化学シフト値はデルタ目盛で測定され、ピーク多重度は下記に従って示される:s,一重線;d,二重線;t,三重線;m,多重線；

（vii）中間体は一般に完全には解明されず、純度は薄層クロマトグラフィー（TLC）、赤外（IR）またはNMR分析により評価された

（viii）下記の略号を用いた：－

DMF　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；

NMP　Ｎ－メチルピロリジン－２－オン；

DMSO　ジメチルスルホキシド

実施例１

６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.2g）および４－メトキシアニリン（0.15g）の混合物を140℃に２時間、撹拌および加熱した。混合物を周囲温度に冷却した。混合物を塩化メチレンおよびメタノールの4:1混合物下に摩砕処理した。こうして４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メトキシアニリノ）ピリミジン（0.11g,41％）を得た。融点251－253℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.7（s,3H），6.0（s,1H），6.9（d,2H），7.3－7.5（m,2H），7.4（d,2H），8.0（m,1H），8.2（s,1H），9.0（s,1H），9.3（s,1H）；

元素分析：実測値　C,58.7;H,3.9;N,15.8;

$C_{17}H_{14}ClFN_4O$ $0.25H_2O$ 理論値　C,58.4;H,4.2;N,16.0%.

６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジンは下記に従って得られた：－

4,6－ジクロロピリミジン（25g）、３－クロロ－４－フルオロアニリン（29.5g）、トリ

エチルアミン（28.3ml）およびエタノール（150ml）の混合物を４時間、撹拌および加熱還流した。混合物を蒸発させ、残渣を塩化メチレン（300ml）に溶解した。水（150ml）を添加し、沈殿を単離した。こうして得た固体をエタノールおよび水の混合物から再結晶した。こうして６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（19g,44%）を得た。融点177－179℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3＋CD_3CO_2D）6.81（s,1H）,7.34（t,1H）,7.5（m,1H）,8.0（m,1H）,8.5（s,1H）.

実施例２

６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.5g）、３－クロロアニリン（7ml）、トリエチルアミン（0.27ml）およびNMP（15ml）の混合物を145℃に18時間、撹拌および加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルと水の間で分配した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣を塩化メチレンに溶解し、ヘキサンを添加した。生じた沈殿を、塩化メチレンおよびメタノールの19:1混合物を溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。こうして６－（３′－クロロアニリノ）－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.38g,56%）を得た。融点228－230℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）6.1（d,1H）,6.99（m,1H）,7.3－7.5（m,4H）,7.87（t,1H）,7.97（m,1H）,8.37（s,1H）,9.4（d,2H）；

元素分析：実測値　C,54.7;H,3.2;N,15.6;

$C_{16}H_{11}Cl_2FN_4$　理論値　C,55.0;H,3.2;N,16.0%.

実施例３

実施例１に記載した方法を反復し、ただし４－メトキシアニリンの代わりに適宜なアニリンを使用した。こうして下記の化合物を得た。

実施例３（１）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－アニリノピリミジン、収率51%、融点＞250℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）6.1（s,1H）,7.0（t,1H）,7.3（m,3H）,7.4（m,1H）,7.6（d,2H）,8.0（m,1H）,8.3（s,1H）,9.2（s,1H）,9.3（s,1H）；

元素分析：実測値　C,60.9;H,3.6;N,17.5;

$C_{16}H_{12}ClFN_4$　理論値　C,61.1;H,3.8;N,17.8%.

実施例３（２）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－ジメチルアミノアニリノ）ピリミジン、収率20%、融点＞250℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.9（s,6H）,5.9（s,1H）,6.8（d,2H）,7.2（d,2H）,7.3（d,1H）,7.4（m,1H）,8.0（m,1H）,8.2（s,1H）,8.7（s,1H）,9.1（s,1H）；

元素分析：実測値　C,60.1;H,4.7;N,19.4;

$C_{18}H_{17}FClN_5$　理論値　C,60.4;H,4.8;N,19.6%.

実施例３（３）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジン、収率77%、融点180－184℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.7（T,2H）,4.0（t,2H）,6.05（s,1H）,7.0（d,2H）,7.3（d,2H）,7.4（m,2H）,7.8（d,1H）,8.4（s,1H）,10.0（s,1H）,10.3（s,1H）；

元素分析：実測値　C,50.0;H,3.9;N,12.8;

$C_{18}H_{16}ClFN_4O_2$ 1HCl 1H_2O　理論値　C,50.3;H,4.4;N,13.0%.

実施例３（４）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［３′－クロロ－４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジン、収率18%、融点209－213℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.7（T,2H）,4.1（t,2H）,6.1（s,1H）,7.2（d,1H）,7.4（m,3H）,7.6（d,1H）,7.8（m,1H）,8.4（s,1H）,9.8（s,1H）,10.0（s,1H）；

元素分析：実測値　C,47.5;H,3.7;N,11.6;

$C_{18}H_{15}Cl_2FN_4O_2$ 1HCl 0.5H_2O　理論値　C,47.5;H,3.7;N,12.3%.

実施例３（４）の製造に際して出発物質として用いた３－クロロ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリンは下記に従って得られた：－

カリウムtert－ブトキシド（1g）を、撹拌された３－クロロ－４－フルオロニトロベンゼ

ン（3.5g）、エチレングリコール（5ml）およびDMF（10ml）の混合物に少量ずつ添加した。混合物を60℃に４時間、撹拌および加熱した。混合物を水（100ml）に注入し、濃塩酸の添加により酸性となし、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣をヘキサンおよび酢酸エチルの混合物から再結晶した。こうして３－クロロ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）ニトロベンゼン（1.3g,32%）を得た。
こうして得た物質、濃塩酸（10ml）および塩化第一スズ（3g）の混合物を３時間、撹拌および加熱還流した。混合物を水（100ml）に注入し、酢酸エチルで抽出した。水相を10N水酸化ナトリウム水溶液の添加により塩基性となし、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた、こうして３－クロロ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリン（0.6g,50%）を得た；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.66（t,2H）,3.87（t,2H）,4.74（t,1H）,4.87（s,2H）,6.44（m,1H）,6.6（d,1H）,6.8（d,1H）.

実施例４

実施例２に記載した方法を反復し、ただし３－クロロアニリンの代わりに適宜なアニリンを使用した。こうして下記の化合物を得た。

実施例４（１）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（２′－メチルアニリノ）ピリミジン、収率38%、融点178－180℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.2（s,3H）,5.7（s,1H）,7.09－7.45（m,6H）,7.99（m,1H）,8.21（s,1H）,8.58（s,1H）,9.2（s,1H）；

元素分析：実測値　C,61.9;H,4.2;N,16.9;
$C_{17}H_{14}ClFN_4$　理論値　C,62.1;H,4.3;N,17.0%.

実施例４（２）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、収率72%、融点250－252℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.28（s,3H）,6.11（s,1H）,6.81（d,1H）,7.15－7.48（m,5H）,7.98（m,1H）,8.3（s,1H）,9.1（s,1H）,9.3（s,1H）；

元素分析：実測値　C,61.6;H,4.3;N,17.0;
$C_{17}H_{14}ClFN_4$　理論値　C,62.1;H,4.3;N,17.0%.

実施例４（３）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メチルアニリノ）ピリミジン、収率74%、融点＞250℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.25（s,3H）,6.18（s,1H）,7.11（d,2H）,7.3－7.49（m,4H）,7.98（m,1H）,8.29（s,1H）,9.05（s,1H）,9.27（s,1H）；

元素分析：実測値　C,62.4;H,4.3;N,16.9;
$C_{17}H_{14}ClFN_4$　理論値　C,62.1;H,4.3;N,17.0%.

実施例４（４）:6－（４′－クロロアニリノ）－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン、収率44%、融点235－237℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）5.95（s,1H）,7.1－7.2（m,3H）,7.23－7.34（m,1H）,7.45（d,2H）,7.8（m,1H）,8.16（s,1H）,9.17（d,2H）；

元素分析：実測値　C,55.3;H,3.1;N,16.0;
$C_{16}H_{11}Cl_2FN_4$　理論値　C,55.0;H,3.2;N,16.0%.

実施例４（５）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－シアノアニリノ）ピリミジン、収率30%、融点＞250℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）6.21（d,1H）,7.32（d,1H）,7.47（m,1H）,7.71（m,2H）,7.85（m,2H）,7.9（m,1H）,8.41（s,1H）,9.5（s,1H）,9.78（s,1H）；

元素分析：実測値　C,60.5;H,3.5;N,20.5;
$C_{17}H_{11}ClFN_5$　理論値　C,60.1;H,3.3;N,20.6%.

実施例５

実施例２に記載したものと同様な方法を用いて６－クロロ－４－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを３－メチルアニリンと反応させ、4,6－ジ－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率25%、融点242－244℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.28（s,6H）,6.14（s,1H）,6.78（d,2H）,7.16（t,2H）,7

.32（d,4H）,8.22（s,1H）,9.0（s,2H）；
元素分析：実測値　C,73.5;H,6.2;N,18.8;
$C_{18}H_{18}N_4$　理論値　C,74.5;H,6.2;N,19.3%.
出発物質として用いた６－クロロ－４－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは、4,6－ジクロロピリミジンと３－メチルアニリンを、実施例１の出発物質の製造に関する部分の記載と同様な方法で反応させることにより得られた。
実施例６
６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.4g）および3,4－ジメトキシアニリン（0.54g）の混合物を140℃に４時間、撹拌および加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、混合物を塩化メチレン下に摩砕処理して、黒色固体を得た。液体をシリカカラム上で酢酸エチルを溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理し、生成物を黒色固体と合わせた。酢酸エチル／ヘキサン混合物から再結晶したのち、こうして４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［３′,4′－ジメトキシアニリノ］ピリミジンを得た。収率12%、融点192－195℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.3（s,6H）,6.0（s,1H）,6.9（d,1H）,7.0（m,1H）,7.3（t,1H）,7.4（m,1H）,8.0（m,1H）,8.25（s,1H）,8.9（s,1H）,9.25（s,1H）；
元素分析：実測値　C,56.5;H,4.4;N,14.6;
$C_{18}H_{16}N_4ClO_2$ $0.5H_2O$　理論値　C,56.4;H,4.1;N,14.5%.
実施例７
実施例６に記載したものと同様な反応を用いて６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジンを３－メトキシアニリンと反応させた。反応生成物を塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（３′－メトキシアニリノ）ピリミジンを得た。収率16%、融点214－216℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.3（s,3H）,6.1（s,1H）,6.6（m,1H）,7.05－7.25（m,3H）,7.35（d,1H）,7.45（m,1H）,8.0（m,1H）,8.3（s,1H）,9.2（s,1H）,9.34（s,1H）；
元素分析：実測値　C,59.1;H,3.6;N,15.9;
$C_{17}H_{14}ClFN_4O$　理論値　C,59.2;H,3.6;N,15.9%.
実施例８
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.258g）を４－メトキシカルボニルメトキシアニリン（0.195g）と反応させた。反応生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から沈殿させて、４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－（４′－メトキシカルボニルメトキシアニリノ）ピリミジンを得た。収率26%、融点191－193℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.7（S,3H）,4.8（s,2H）,6.0（s,1H）,6.9（d,2H）,7.2（t,1H）,7.4－7.5（m,3H）,8.0（m,1H）,8.2（s,1H）,8.9（s,1H）,9.2（s,1H）；
元素分析：実測値　C,55.7;H,3.9;N,13.4;
$C_{19}H_{16}ClFN_4O_3$ $0.5H_2O$　理論値　C,55.5;H,4.1;N,13.6%.
実施例９
実施例８に記載した方法を反復し、ただし４－メトキシカルボニルメトキシアニリンの代わりに適宜なアニリンを使用した。こうして下記の化合物を得た。
実施例９（１）:4－［４′－（カルバモイルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン、収率12%；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）4.4（s,2H）,6.0（s,1H）,6.9（d,2H）,7.3（t,1H）,7.4－7.5（m,5H）,8.0（m,1H）,8.2（s,1H）,9.0（s,1H）,9.3（s,1H）；
元素分析：実測値　C,55.5;H,4.0;N,16.7;
$C_{18}H_{15}ClFN_5O_2$　理論値　C,55.8;H,3.9;N,18.1%.
実施例９（２）:4－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（N,N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリノ］ピリミジン、収率10%；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.8（S,3H），3.0（s,3H），4.6（s,2H），6.0（s,1H），6.9（d,2H），7.4（m,4H），8.0（m,1H），8.2（s,1H），8.9（s,1H），9.2（s,1H）；
元素分析：実測値　C,56,6;H,4.7;N,14.9;
$C_{20}H_{19}ClFN_5O_2$　理論値　C,57.8;H,4.6;N,16.8%.

実施例10

実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.4g）を３－（N，N－ジメチルアミノ）アニリン（2ml）と反応させた。反応生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレンおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［３′－（N，N－ジメチルアミノ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率10%、融点207－210℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.9（s,6H），6.1（s,1H），6.4（m,1H），6.8（m,2H），7.1（t,1H），7.3（t,1H），7.45（m,1H），8.0（m,1H），8.3（s,1H），9.0（s,1H），9.3（s,1H）；
元素分析：実測値　C,59.9;H,4.6;N,19.3;
$C_{18}H_{17}ClFN_5$　理論値　C,60.4;H,4.8;N,19.6%.

実施例11

実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.258g）を４－（２－メトキシエトキシ）アニリン（0.206g）と反応させた。反応生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレンおよびヘキサンの混合物から沈殿させて、４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（２－メトキシエトキシ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率49%、融点208－210℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.3（s,3H），3.65（t,2H），4.1（t,2H），6.0（s,1H），6.9（d,2H），7.3（t,1H），7.4－7.5（m,3H），8.0（m,1H），8.3（s,1H），8.9（s,1H），9.2（s,1H）；
元素分析：実測値　C,56.4;H,4.3;N,13.9;
$C_{19}H_{19}ClFN_4O_2$　理論値　C,58.7;H,4.7;N,14.4%.
出発物質として用いた４－（２－メトキシエトキシ）アニリンは下記に従って得られた：－
カリウムtert－ブトキシド（2g）を、撹拌された４－フルオロニトロベンゼン（2.8g）、２－メトキシエタノール（10ml）およびDMF（20ml）の混合物に少量ずつ添加した。混合物を60℃に４時間、撹拌および加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣をヘキサンおよび酢酸エチルの混合物から再結晶した。こうして４－（２－メトキシエトキシ）ニトロベンゼン（1.06g）を得た。融点86℃。
こうして得た生成物を酢酸エチルに溶解し、10%Pd/C触媒の存在下で水素添加して、４－（２－メトキシエトキシ）アニリン（0.7g）を得た。
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.3（s,3H），3.6（t,2H），3.9（t,2H），4.6（s,2H），6.5（d,2H），6.7（d,2H）.

実施例12

実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.8g）を４－（N－メチルカルバモイルメトキシ）アニリン（0.56g）と反応させた。反応生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（N－メチルカルバモイルメトキシ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率９%、融点213－216℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.7（d,3H），4.4（s,2H）.6.0（s,1H），6.9（d,2H），7.3（t,1H），7.4（m,3H），8.0（m,2H），8.25（s,1H），9.0（s,1H），9.3（s,1H）；
元素分析：実測値　C,56.6;H,4.2;N,17.2;

$C_{19}H_{17}ClFN_5O_2$ 理論値 C,56.8;H,4.3;N,17.4%.
出発物質として用いた４－（Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ）アニリンは下記に従って得られた：－
４－ニトロフェノキシ酢酸エチル（2g）、およびエタノール中の33%メチルアミンの混合物を２時間還流して、４－（Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ）ニトロベンゼン（1.57g）を得た；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.6（d,3H）,4.6（s,2H）,7.2（d,2H）,8.1（s,1H）,8.2（d,2H）.
こうして得た生成物を酢酸エチルに溶解し、10%Pd/C触媒の存在下で水素添加して、４－（Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ）アニリン（0.72g）を得た；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.6（d,3H）,4.3（s,2H）,4.6（s,2H）,6.5（d,2H）,6.7（d,2H）,6.9（s,1H）.
実施例13
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジン（0.52g）（4,6－ジクロロピリミジンと４－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリンの反応により製造）を２－フルオロアニリン（1ml）と反応させた。反応生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（２′－フルオロアニリノ）－６－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率24%、融点163－166℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.7（t,2H）,4.0（t,2H）,6.0（s,1H）,6.9（d,2H）,7.2（m,3H）,7.4（m,2H）,7.6（m,1H）,8.2（s,1H）,9.0（s,1H）,9.2（s,1H）；
元素分析：実測値 C,61.2;H,5.0;N,15.8;
$C_{18}H_{17}FN_4O_2$ 理論値 C,63.5;H,5.0;N,16.5%.
実施例14
６－クロロ－４－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］ピリミジン（1.0g）、３－メチルアニリン（5ml）およびNMP（20ml）の混合物を140℃に72時間、撹拌および加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルと水の間で分配した。沈殿を濾過により除去し、酢酸エチル画分をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、生成物を合わせて沸騰酢酸エチルで抽出した。生成物を酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－［４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率20%、融点196－199℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.3（s,3H）,3.7（m,2H）,4.0（t,2H）,4.8（t,1H）,6.0（s,1H）,6.65（d,1H）,6.7（d,2H）,7.1（t,1H）,7.25－7.45（m,4H）,8.2（s,1H）,8.8（s,1H）,9.0（s,1H）；
元素分析：実測値 C,66.1;H,6.1;N,16.2;
$C_{19}H_{20}N_4O_2$ $0.5H_2O$ 理論値 C,66.3;H,5.9;N,16.1%.
実施例15
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（1.0g）を４－シアノメトキシアニリン（0.6g）と反応させた。反応生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理して、４－（４′－シアノメトキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率24%、融点207－210℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.2（s,3H）,5.1（s,2H）,6.1（s,1H）,6.8（d,1H）,7.0（d,2H）,7.1（d,2H）,7.15（t,1H）,7.45（d,2H）,8.2（s,1H）,9.0（s,1H）；
元素分析：実測値 C,68.6;H,5.1;N,20.8;
$C_{19}H_{17}N_5O$ 理論値 C,68.9;H,5.2;N,21.1%.
実施例16
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、６－クロロ－４－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.435g）を４－（Ｎ－メチルカルバモイルメトキシ）アニリン（0.380g）と反応させて、４－（３′－メチルアニリノ）－６－［４′－（Ｎ－メチルカルバ

モイルメトキシ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率15%、融点135－138℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.3（s,3H），2.65（d,3H），4.5（s,2H），6.0（s,1H），7.0（m,3H），7.3－7.4（m,5H），8.0（d,1H），8.4（s,1H），10.05（s,1H），10.1（s,1H）；
元素分析：実測値　C,60.2;H,5.7;N,17.0;
$C_{20}H_{20}N_5O_2$ HCl　理論値　C,60.2;H,5.5;N,17.5%.
実施例17
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.220g）を３－クロロ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリン（0.190g）と反応させた。生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレンおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－［３′－クロロ－４′－（２－ヒドロキシエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率23%、融点174－176℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.3（s,3H），3.5（t,2H），4.0（t,2H），4.8（s,1H），6.1（s,1H），7.1（m,2H），7.4（m,3H），7.7（d,1H），8.2（s,1H），9.0（d,2H）；
元素分析：実測値　C,60.3;H,5.1;N,14.8;
$C_{19}H_{19}ClN_4O_2$　理論値　C,61.5;H,5.2;N,15.1%
実施例18
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、６－クロロ－４－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.410g）を４－（N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリン（0.420g）と反応させた。生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレンおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（３′－メチルアニリノ）－６－［４′－（N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率15%、融点135－138℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.2（s,3H），2.65（s,3H），3.0（s,3H），4.6（s,2H），6.0（s,1H），6.6（d,1H），6.65（d,2H），7.15（t,1H），7.35（m,4H），8.2（s,1H），8.8（s,1H），9.0（s,1H）；
元素分析：実測値　C,66.1;H,6.2;N,18.1;
$C_{21}H_{23}N_5O_2$　理論値　C,66.8;H,6.1;N,18.6%.
出発物質として用いた４－（N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリンは、実施例12の出発物質の製造に関する部分の記載と同様な方法で４－ニトロフェノキシ酢酸エチルとエタノール中の33%ジメチルアミンを反応させ、次いで水素添加することにより得られた；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.6（s,3H），3.0（s,3H），4.56（s,2H），4.7（s,2H），6.46－6.66（m,4H）.
実施例19
実施例18に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.33g）を３－クロロ－４－（N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリンと反応させて、４－［３′－クロロ－４′－（N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率46%、融点190－193℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.3（s,3H），2.8（s,3H），3.0（s,3H），4.86（s,2H），6.1（s,1H），6.6（d,1H），7.0（d,1H），7.2（t,1H），7.3（m,2H），7.7（d,1H），8.2（s,1H），9.0（s,2H）；
元素分析：実測値　C,61.3;H,5.7;N,16.2;
$C_{21}H_{22}ClN_5O_2$　理論値　C,61.2;H,5.3;N,17.0%.
出発物質として用いた３－クロロ－４－（N，N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリンは、下記に従って得られた；
２－クロロ－４－ニトロフェノール（1.74g）、ブロモ酢酸メチル（1.1ml）および炭酸カリウム（1.6g）の、DMF（10ml）中における混合物を周囲温度で撹拌して、２－クロロ－４－ニトロフェノキシ酢酸メチル（2.4g）を得た。こうして得た生成物をエタノール中の

30%ジメチルアミンと反応させ、次いで５%Pt/C触媒の存在下で水素添加した。こうして得た生成物を酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、３－クロロ－４－（N,N－ジメチルカルバモイルメトキシ）アニリンを得た；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.8（s,3H）,3.0（s,3H）,4.6（s,2H）,4.9（s,2H）,6.4（m,1H）,6.6（d,1H）,6.8（d,1H）.
実施例20
実施例13に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.23g）を４－（カルバモイルメトキシ）アニリンと反応させて、４－［４′－（カルバモイルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率30%、融点212－215℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.25（s,3H）,4.4（s,2H）,6.0（s,1H）,6.8（d,1H）,6.9（d,2H）,7.1（t,1H）,7.4（m,6H）,8.2（s,1H）,8.8（s,1H）,9.0（s,1H）；
元素分析：実測値　C,62.6;H,5.7;N,19.0;
$C_{19}H_{19}N_5O_2$　理論値　C,65.3;H,5.5;N,20.0%.
出発物質として用いた４－（カルバモイルメトキシ）アニリンは、下記に従って得られた；
４－ニトロフェノール（2.8g）、ヨードアセトアミド（3.72g）および炭酸カリウム（2.8g）の、DMF（50ml）中における混合物を反応させた。こうして得た生成物を酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（カルバモイルメトキシ）ニトロベンゼン（1.32g）を得た。融点153－156℃。こうして得た生成物を酢酸エチルに溶解し、10%Pd/C触媒の存在下で水素添加した。こうして得た生成物を酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（カルバモイルメトキシ）アニリン（0.58g）を得た。融点125－127℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）4.3（s,2H）,4.6（s,2H）,6.45－6.75（m,4H）,7.3（s,1H）.
実施例21
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（1.35g）を４－（３－ヒドロキシプロポキシ）アニリン（1.0g）と反応させた。こうして得た生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレン下に摩砕処理して、４－［４′－（３－ヒドロキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率18%、融点196－200℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）1.85（m,2H）,2.3（s,3H）,3.6（m,2H）,4.0（t,2H）,4.5（t,1H）,6.0（s,1H）,6.8（d,1H）,6.9（d,2H）,7.1（t,1H）,7.3（m,4H）,8.1（s,1H）,8.8（s,1H）,8.9（s,1H）；
元素分析：実測値　C,58.6;H,6.1;N,13.6;
$C_{20}H_{22}N_4O_2$　理論値　C,68.6;H,6.3;N,16.0%.
出発物質として用いた４－（３－ヒドロキシプロポキシ）アニリンは、４－フルオロニトロベンゼンおよび1,3－プロパンジオールから実施例３（４）の出発物質の製造に関する節に記載したものと同様な方法で製造された。
実施例22
実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて６－クロロ－４－（４′－ヒドロキシアニリノ）ピリミジン（3.2g）を３－メチルアニリン（5ml）と反応させた。こうして得た生成物を塩化メチレン下に摩砕処理した。こうして得た固体を濾別し、湯で抽出した。冷却すると水溶液から固体が沈殿した。固体を水溶液から酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（４′－ヒドロキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.15g）を得た。融点242－245℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.3（s,3H）,6.0（s,1H）,6.65－6.8（m,3H）,7.1－7.2（m,3H）,7.3－7.4（d,2H）,8.1（s,1H）,8.6（s,1H）,8.6（s,1H）,8.9（s,1H）；
元素分析：実測値　C,69.5;H,6.3;N,16.8;

$C_{17}H_{16}N_4O$ 理論値 C,69.8;H,5.5;N,19.2%.
出発物質として用いた６－クロロ－４－（４′－ヒドロキシアニリノ）ピリミジンは下記に従って得られた：－
4,6－ジクロロピリミジン（3.0g）、４－アミノフェノール（2.2g）およびトリエチルアミン（6ml）の、エタノール（50ml）中における混合物を、２時間還流した。こうして得た生成物を酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、６－クロロ－４－（４′－ヒドロキシアニリノ）ピリミジンを得た。収率76%、融点241－244℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）6.6（s,1H）,6.75（d,2H）,7.25（d,2H）,8.3（s,1H）,9.3（s,1H）,9.6（s,1H）.
実施例23
４－（４′－ヒドロキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.6g）の、トルエン（5ml）およびDMF（10ml）中における溶液を、トルエン（20ml）中の撹拌された水素化ナトリウム懸濁液（0.1g,60%）に添加した。起泡が終止したのち、反応混合物を還流させた。トルエン（50ml）中の２－ジメチルアミノエチルクロリド遊離塩基溶液を塩酸塩（1.6g）の中和およびトルエン中への抽出により得て、反応混合物に添加した。反応混合物を３時間還流させた。こうして得た生成物を水で分配し、有機相を抽出し、蒸発させ、残渣を塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－［４′－（２－ジメチルアミノエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率48%、融点219－222℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.2（s,6H）,2.3（s,3H）,2.6（t,2H）,4.0（t,2H）,6.0（s,1H）,6.75（d,1H）,6.9（d,2H）,7.15（t,1H）,7.3－7.4（m,4H）,8.2（s,1H）,8.85（s,1H）,8.95（s,1H）；
元素分析：実測値 C,65.8;H,6.5;N,18.2;
$C_{21}H_{25}N_5O$ $1H_2O$ 理論値 C,66.1;H,7.1;N,18.4%.
実施例24
実施例23に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－（４′－ヒドロキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.6g）を３－ジメチルアミノプロピルクロリドと反応させた。こうして得た生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から沈殿させて、４－［４′－（３′－ジメチルアミノプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率13%、融点204－207℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）1.6（m,2H）,2.15（s,6H）,2.35（t,2H）,4.0（t,2H）,6.0（s,1H）,6.6（d,1H）,6.7（d,2H）,7.15（t,1H）,7.35（m,4H）,8.2（s,1H）,8.8（s,1H）,8.95（s,1H）；
元素分析：実測値 C,67.5;H,7.0;N,17.7;
$C_{22}H_{27}N_5O$ $0.75H_2O$ 理論値 C,67.6;H,7.3;N,17.9%.
実施例25
６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］ピリミジン（0.05g）をエタノール中の30%メチルアミン（10ml）に溶解し、室温で20時間撹拌した。揮発性成分を蒸発させ、生成物をジエチルエーテル下に摩砕処理して、６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－（N－メチルカルバモイルメトキシ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率79%、融点201－203℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.30（s,3H）,2.68（d,3H）,4.42（s,2H）,6.19（s,1H）,6.56（d,1H）,6.80（d,1H）,7.05－7.4（m,6H）,8.0（d,1H）,8.27（s,1H）,9.03（s,1H）,9.12（s,1H）；
元素分析：実測値 C,64.3;H,5.9;N,18.8;
$C_{20}H_{21}N_5O_2$ $0.5H_2O$ 理論値 C,64.3;H,5.9;N,18.8%.
出発物質として用いた６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］ピリミジンは下記に従って得られた：－
３－ニトロフェノール（6.95g）、ブロモ酢酸エチル（8.35g）および炭酸カリウム（6.9g

）の、乾燥NMP（50ml）中における混合物を、室温で48時間撹拌した。反応混合物を水（300ml）とジエチルエーテル（75ml）の間で分配した。有機相を分離し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。残渣をシリカで濾過し、ヘキサンおよび酢酸エチルの3:2混合物で溶離して、３－ニトロフェノキシ酢酸エチルを粘稠な油として得た。収率98％；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）1.22（t,3H），4.19（m,2H），4.98（s,2H），7.22（t,1H），7.44（m,1H），7.60（t,1H），7.86（m,1H）；
３－ニトロフェノキシ酢酸エチル（10g）の、エタノール（200ml）中における混合物、鉄粉末（10g）および濃塩酸（4.8ml）を５時間、加熱還流した。混合物を熱時濾過することにより固体残査を分離し、温エタノールで洗浄した。溶剤を蒸発させ、残渣を炭酸水素ナトリウム溶液と塩化メチレンの間で分配した。水層を分離し、新鮮な塩化メチレンで抽出した。有機抽出液を合わせて乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣をシリカにより、溶離剤としてのヘキサンおよび酢酸エチルの5:3混合物で溶離して、３－アミノフェノキシ酢酸エチルを橙色の油として得た。収率66％；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）1.21（t,3H），4.16（m,2H），4.60（s,2H），5.04（s,2H），6.03（m,1H），6.10（t,1H），6.18（m,1H），6.89（t,1H）.
実施例６に記載したものと同様な方法を用いて、３－アミノフェノキシ酢酸エチルを４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンと反応させた。こうして得た生成物をシリカ上で、ヘキサンおよび酢酸エチルの混合物（極性を2:1混合物から3:2混合物まで高める）を溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理した。こうして得た生成物をジエチルエーテルで摩砕処理して、６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］ピリミジンを得た。収率16％、融点162－164℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）1.22（t,3H），2.30（s,3H），4.19（m,2H），4.72（s,2H），6.19（s,1H），6.52（d,1H），6.81（d,1H），7.05－7.40（m,6H），8.28（s,1H），9.05（s,1H），9.12（s,1H）.
実施例26
実施例25に記載したものと同様な方法を用いて、６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］ピリミジンを飽和メタノール性アンモニアと反応させて、４－［３′－（カルバモイルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率81％、融点192－194℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.19（s,3H），4.39（s,2H），6.19（s,1H），6.56（m,1H），6.80（d,1H），7.1－7.4（m,7H），7.47（s,1H），8.26（s,1H），9.01（s,1H），9.19（s,1H）；
元素分析：実測値　C,63.3;H,5.6;N,19.0;
$C_{19}H_{19}N_5O_2$ $0.5H_2O$　理論値　C,63.6;H,5.5;N,19.6%.
実施例27
実施例23に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－（３′－ヒドロキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを２－ジメチルアミノエチルクロリドと反応させた。こうして得た生成物を水で分配し、酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣を塩化メチレンに溶解し、シリカ上で塩化メチレンおよびメタノールの混合物（極性を純塩化メチレンから塩化メチレンおよびメタノールの4:1混合物まで高める）を溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理した。こうして４－［３′－（２－ジメチルアミノエトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率６％、融点142－144℃；
NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.28（s,9H），2.7（t,2H），4.04（t,2H），6.18（s,1H），6.55（m,1H），6.8（d,1H），7.08（m,1H），7.18（m,2H），7.26－7.38（m,3H），8.27（s,1H），9.04（s,1H），9.08（s,1H）；
元素分析：実測値　C,63.1;H,6.5;N,17.6;
$C_{21}H_{25}N_5O$ 1HCl　理論値　C,63.1;H,6.5;N,17.5%.
出発物質として用いた４－（３′－ヒドロキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは下記に従って得られた：－

４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（9.56g）および３－アミノフェノール（5.22g）の混合物を140℃で３時間、撹拌および加熱した。こうして得た生成物を塩化メチレンおよび数滴のメタノールに溶解し、シリカ上で、塩化メチレンおよびメタノールの混合物（極性を純塩化メチレンから塩化メチレンおよびメタノールの19:1混合物まで高める）を溶離剤として用いてクロマトグラフィー処理した。こうして得た生成物を酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（３′－ヒドロキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率39%、融点188－189℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.28（s,3H）,6.17（s,1H）,6.48（m,1H）,6.78（d,1H）,6.92（d,1H）,7.00－7.22（m,3H）,7.30（d,1H）,7.33（s,1H）,8.22（s,1H）,8.95（d,2H）,9.28（s,1H）.

実施例28

実施例27に記載したものと同様な方法を用いて、４－（３′－ヒドロキシアニリノ）－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.5g）を３－ジメチルアミノプロピルクロリドと反応させて、４－［３′－（３－ジメチルアミノプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率16%、融点142－144℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）1.85（t,2H）,2.2（s,6H）,2.3（s,3H）,2.41（t,2H）,3.98（t,2H）,6.18（s,1H）,6.54（m,1H）,6.8（d,1H）,7.03－7.25（m,4H）,7.32（d,1H）,7.34（s,1H）,8.26（s,1H）,9.03（s,1H）,9.06（s,1H）；

元素分析：実測値　C,60.0;H,6.5;N,16.2;

$C_{22}H_{27}N_5O$ 1HCl $1.2H_2O$　理論値　C,60.6;H,7.04;N,16.8%.

実施例29

実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.52g）を４－［N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ］アニリン（0.42g）と反応させた。こうして得た生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理し、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）－６－［４′－｛N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］ピリミジンを得た。収率15%、融点203－206℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3＋CD_3COOD）3.2（m,2H）,3.45－（t,2H）,4.4（s,2H）,6.0（s,1H）,6.9（d,2H）,7.2（t,1H）,7.4（m,3H）,7.9（m,1H）,8.2（s,1H）；

元素分析：実測値　C,54.9;H,4.4;N,15.5;

$C_{20}H_{19}ClFN_5O_3$ $0.5H_2O$　理論値　C,54.5;H,4.5;N,15.9%.

出発物質として用いた４－［N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ］アニリンは下記に従って得られた：－

４－ニトロフェノキシ酢酸エチル（2.0g）および２－アミノエタノール（10ml）の、エタノール中における混合物を還流下に反応させた。こうして得た生成物を冷却すると結晶化し、これを酢酸エチルに溶解し、10%Pd/C触媒の存在下で水素添加して、４－［N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ］アニリン（1.0g）を得た；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.2（m,2H）,3.45（m,2H）,4.25（s,2H）,4.7（m,3H）,6.4－6.7（m,4H）,7.6（t,1H）.

実施例30

実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.56g）を４－［N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ］アニリン（0.54g）と反応させた。こうして得た生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理して、４－［４′－｛N－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率８%、融点192－194℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3＋CD_3COOD）2.3（s,3H）,3.2（m,2H）,3.5（t,2H）,4.5（s,2H）,6.0（s,1H）,6.9（m,1H）,7.0（d,2H）,7.2（m,3H）,7.4（d,2H）,8.3（s,1H）；

元素分析：実測値　C,62.0;H,5.9;N,17.0;

$C_{21}H_{23}N_5O_3$ $0.66H_2O$ 理論値 C,62.2;H,6.0;N,17.3%.

実施例31

エタノール（10ml）中の２－（N，N－ジメチルアミノ）エチルアミン（1ml）、および４－［４′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.20g）の混合物を６時間、撹拌および還流し、冷却すると、４－［４′－｛N－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンが得られた。収率41%、融点177－180℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.16（s,6H），2.3（s,3H），2.35（t,2H），3.2（t,2H），4.4（s,2H），6.0（s,1H），6.75（d,1H），6.9（d,2H），7.1（t,1H），7.3（d,2H），7.4（d,2H），7.9（t,1H），8.2（s,1H），8.85（s,1H），8.95（s,1H）；

元素分析：実測値 C,64.3;H,6.8;N,19.6;

$C_{23}H_{28}N_6O_2$ $0.5H_2O$ 理論値 C,64.3;H,6.8;N,19.5%.

出発物質として用いた４－［４′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは下記に従って得られた：－

実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－クロロ－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（1.0g）を４－アミノフェノキシ酢酸エチル（1.0g）と反応させた。こうして得た生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理して、４－［４′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.57g）を得た。

実施例32

４－［４′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.30g）およびジエタノールアミン（0.5g）の、エタノール（10ml）中における混合物を８時間還流した。こうして得た生成物をシリカ上でクロマトグラフィー処理して、４－［４′－｛N，N－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率21%、融点160－162℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.3（s,3H），3.3－3.6（m,8H），4.6（t,1H），4.8（s,2H），5.0（t,1H），6.0（s,1H），6.7（d,1H），6.8（d,2H），7.1（t,1H），7.3（m,4H），8.2（s,1H），8.8（s,1H），9.0（s,1H）；

元素分析：実測値 C,60.9;H,6.4;N,14.7;

$C_{23}H_{27}N_5O_4$ $1H_2O$ 理論値 C,60.7;H,6.4;N,15.4%.

実施例33

４－［４′－（2,3－エポキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.35g）、エタノール中の33%ジメチルアミン（10ml）、およびDMF（5ml）の混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を蒸発させた。残渣を塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－［４′－（３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率54%、融点192－195℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3＋CD_3COOD）2.4（s,3H），3.0（s,6H），3.3（m,2H），4.1（d,2H），4.4（m,1H），6.2（s,1H），6.9（d,1H），7.0（d,2H），7.3（t,1H），7.4（d,2H），7.5（d,2H），8.3（s,1H）；

元素分析：実測値 C,66.5;H,6.8;N,17.3;

$C_{22}H_{27}N_5O_2$ $0.25H_2O$ 理論値 C,66.4;H,6.9;N,17.6%.

出発物質として用いた４－［４′－（2,3－エポキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは下記に従って得られた：－

４－［４′－ヒドロキシアニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（1.14g）、１－ブロモ－2,3－エポキシプロパン（0.5ml）および炭酸カリウム（1.24g）の、DMSO（12ml）中における混合物を周囲温度で16時間撹拌して、４－［４′－（2,3－エポキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（0.70g）を得た；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3＋CD_3COOD）2.3（s,3H），2.7（m,1H），2.8（t,1H），3.3（m,1

H），3.8（m,1H），4.3（m,1H），6.1（s,1H），6.8（d,1H），6.9（m,2H），7.2（t,1H），7.3（d,2H），7.4（d,2H），8.2（s,1H）．

実施例34

実施例６に記載したものと同様な反応方法を用いて、６－クロロ－４－（３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ）ピリミジン（0.258g）を４－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ］アニリン（0.166g）と反応させた。こうして得た生成物を塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－［３′－クロロ－４′－フルオロアニリノ］－６－［４′－｛Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ｝アニリノ］ピリミジンを得た。収率10％；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）3.0（s,3H），3.4（d,2H），3.6（d,2H），6.0（s,1H），6.8（d,2H），7.4（m,4H），7.8（m,1H），8.3（s,1H），9.5（s,1H），9.8（s,1H）；

元素分析：実測値　C,54.4;H,5.1;N,15.6;

$C_{19}H_{20}N_5ClFO$　理論値　C,58.6;H,5.1;N,18.0%.

出発物質として用いた４－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチルアミノ］アニリンは下記に従って得られた：－

４－フルオロニトロベンゼン（2.8g）、２－メチルアミノエタノール（5.0g）およびカリウムｔ－ブトキシド（2.0g）の、DMF（50ml）中における混合物を60℃で16時間、加熱および撹拌した。混合物を水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を蒸発させた。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から再結晶して、４－ニトロ－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル］アニリン（2.4g）を得た。融点100－102℃。こうして得た生成物を酢酸エチルに溶解し、10％Pd/C触媒の存在下で水素添加して、４－アミノ－［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル］アニリン（1.8g）を得た；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.7（s,3H），3.2（t,2H），3.5（m,2H），4.3（s,2H），4.5（t,1H），6.5（s,4H）．

実施例35

６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］ピリミジン（0.10g）およびジエタノールアミン（0.06g）の、エタノール（7ml）中における混合物を72時間、加熱還流した。混合物を冷却し、水（20ml）を添加した。エタノールを蒸発させ、固体を濾過して、４－［３′－｛Ｎ，Ｎ－ジ－（２－ヒドロキシエチル）カルバモイルメトキシ｝アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率39％、融点112－113℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.30（s,3H），2.48（t,1H），3.25－3.70（m,7H），4.65（s,1H），4.83（s,2H），4.95（s,1H），6.19（s,1H），6.52（m,1H），6.80（d,1H），7.0－7.4（m,6H），8.37（s,1H），9.02（s,1H），9.07（s,1H）．

実施例36

実施例33に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－［３′－（2,3－エポキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、エタノール中の33％ジメチルアミン、およびDMFの混合物を周囲温度で一夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。こうして得た生成物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣を塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から再結晶して４－［３′－（３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率55％、融点120－122℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.25（s,6H），2.28（s,3H），3.78－3.98（m,3H），4.89（s,1H），6.18（s,1H），6.53（d,1H），6.8（d,1H），7.03－7.38（m,7H），8.27（s,1H），9.05（d,2H）；

元素分析：実測値　C,66.4;H,6.9;N,16.9;

$C_{22}H_{27}N_5O_2$ $0.4H_2O$　理論値　C,66.0;H,7.0;N,17.5%.

出発物質として用いた４－［３′－（2,3－エポキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンは下記に従って製造された：－

４－［３′－ヒドロキシアニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン（1g）、

１－ブロモ－2,3－エポキシプロパン（0.44ml）および炭酸カリウム（0.95g）の、DMSO（12ml）中における混合物を周囲温度で一夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させて、４－［３′－（2,3－エポキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率38%、融点143－145℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.29（s,3H）,2.5（m,1H）,2.84（m,1H）,3.29－3.38（m,1H）,3.81（m,1H）,4.28（m,1H）,6.19（s,1H）,6.56（m,1H）,6.8（d,1H）,7.04－7.21（m,3H）,7.28－7.48（m,3H）,8.25（s,1H）,9.01（s,1H）,9.09（s,1H）.

実施例37

実施例33に記載したものと同様な反応方法を用いて、４－［３′－（2,3－エポキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジン、およびエタノール中の33%メチルアミン、およびNMPの混合物を室温で２日間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。こうして得た生成物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。残渣を塩化メチレン、メタノールおよびヘキサンの混合物から再結晶して４－［３′－（３－メチルアミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）アニリノ］－６－（３′－メチルアニリノ）ピリミジンを得た。収率46%、融点88－90℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.28（s,3H）,2.32（s,3H）,2.58－2.63（m,2H）,3.82－3.96（s,1H）,6.17（s,1H）,6.56（m,1H）,6.79（d,1H）,7.08－7.35（s,1H）,8.28（s,1H）,9.03（s,1H）,9.07（s,1H）；

元素分析：実測値　C,64.3;H,6.8;N,16.5;

$C_{21}H_{24}N_5O_2$　理論値　C,66.5;H,6.6;N,18.5%.

実施例38

６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－（エトキシカルボニルメトキシ）アニリノ］ピリミジン（0.10g）および２－（ジメチルアミノ）エチルアミン（0.05g）の、エタノール（5ml）中における混合物を周囲温度で40時間撹拌した。蒸発により溶剤の容量を減少させ、生成物を水で沈殿させて、６－（３′－メチルアニリノ）－４－［３′－{N,N－（２－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメトキシ}アニリノ］ピリミジンを得た。収率52%、融点115－120℃；

NMRスペクトル：（CD_3SOCD_3）2.13（s,6H）,2.2－2.4（m,5H）,3.21（t,2H）,4.44（s,2H）,6.00（d,1H）,6.19（s,1H）,6.56（d,1H）,7.05－7.40（m,6H）,7.90（t,1H）,8.28（s,1H）,9.02（s,1H）,9.11（s,1H）；

元素分析：実測値　C,60.1;H,6.5;N,17.0;

$C_{23}H_{28}N_6O_2$ $1H_2CO_3$　理論値　C,60.1;H,6.3;N,17.4%.

実施例39

下記に、ヒトにおいて治療または予防のために使用する、式Ｉの化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩（以下、化合物Ｘ）を含有する代表的な剤形を示す：

（ａ）錠剤Ｉ	mg/錠
化合物Ｘ……	100
乳糖、欧州薬局方……	182.75
クロスカルメロースナトリウム（croscarmellose sodium）……	12.0
トウモロコシデンプンペースト（５%w/vペースト）……	2.25
ステアリン酸マグネシウム……	3.0

（ｂ）錠剤II	mg/錠
化合物Ｘ……	50
乳糖、欧州薬局方……	223.75
クロスカルメロースナトリウム……	6.0
トウモロコシデンプン……	15.0
ポリビニルピロリドン（５%w/vペースト）……	2.25

ステアリン酸マグネシウム…… 3.0
（ｃ）錠剤III mg/錠
化合物Ｘ…… 1.0
乳糖、欧州薬局方…… 93.25
クロスカルメロースナトリウム…… 4.0
トウモロコシデンプンペースト
（５％w/vペースト）…… 0.75
ステアリン酸マグネシウム…… 1.0
（ｄ）カプセル剤 mg/カプセル
化合物Ｘ…… 10
乳糖、欧州薬局方…… 488.5
ステアリン酸マグネシウム…… 1.5
（ｅ）注射液Ｉ （50mg/ml）
化合物Ｘ…… 5.0％w/v
1M水酸化ナトリウム溶液…… 15.0％v/v
0.1M塩酸
（pH7.6に調整）
ポリエチレングリコール400…… 4.5％w/v
注射用水　100％となる量
（ｆ）注射液II （10mg/ml）
化合物Ｘ…… 1.0％w/v
リン酸ナトリウムBP…… 3.6％w/v
0.1M水酸化ナトリウム溶液…… 15.0％v/v
注射用水　100％となる量
（ｇ）注射液III （1mg/ml,pH6に緩衝化）
化合物Ｘ…… 0.1 ％w/v
リン酸ナトリウムBP…… 2.26％w/v
クエン酸…… 0.38％w/v
ポリエチレングリコール
400…… 3.5 ％w/v
注射用水　100％となる量

注釈

上記の配合物は薬剤技術分野で周知の常法により得られる。錠剤（ａ）－（ｃ）は、常法によりたとえばセルロースアセテートフタレートのコーチングを付与して腸溶コーチングすることができる。

フロントページの続き

(74)代理人
弁理士　江尻　ひろ子
(74)代理人
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人
弁理士　金本　恵子
(72)発明者　トーマス，アンドリュー・ピーター
イギリス国チェシャー　エスケイ１０　４ティージー，マックレスフィールド，オルダリー・パーク，ミアサイド，ゼネカ・ファーマシューティカルズ（番地なし）

審査官　内藤　伸一

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07D239/48
A61K 31/505
CA(STN)
REGISTRY(STN)