

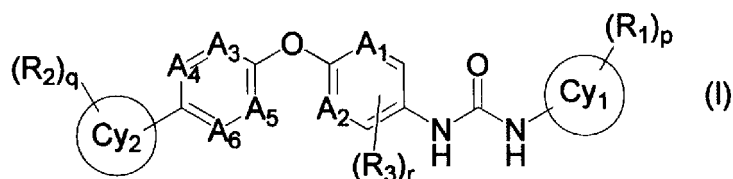
明 細 書

発明の名称： T r k 阻害化合物

技術分野

[0001] 本発明は、T r k 阻害化合物またはその塩、およびそれらを有効成分として含有する医薬に関する。詳しくは、一般式 (I)

[0002] [化1]



[0003] (式中、全ての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される、T r k 阻害化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ(以下、本発明化合物という。)、およびそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

背景技術

[0004] Tropomyosin receptor kinase (以下、T r k と略す。)ファミリーは、受容体型チロシンキナーゼに属し、神経成長因子(以下、NGFと略す。)の高親和性受容体であるT r k A、脳由来栄養因子(BDNF)およびニューロトロフィン(以下、NTと略す。)-4/5の高親和性受容体であるT r k B、ならびにNT-3の高親和性受容体であるT r k Cに分類される。いずれのT r k 受容体も、神経組織に高発現し、神経細胞の分化や機能維持に関与している(非特許文献1参照)。一方、NGFにより末梢神経のT r k Aが活性化されると、痛覚過敏が惹起されることが知られており(非特許文献2参照)、抗NGF抗体を用いた臨床および非臨床試験結果、または低分子T r k 阻害剤を用いた非臨床試験の結果より、変形性関節症、慢性腰痛症、関節リウマチ、骨折、間質性膀胱炎、および慢性膵炎などに伴う侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、ならびにその両方の痛みを併せ持つがん性疼痛などの痛みに関与が報告されている

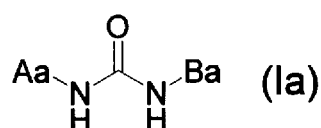
(非特許文献3～10参照)。さらに、T r k 受容体は神経芽腫、前立腺癌、および膵癌などのがん細胞、肥満細胞や好酸球などの炎症細胞、T細胞やB細胞などの免疫担当細胞、ならびにケラチノサイトなどにも発現しており、癌細胞の増殖、遊走、および転移、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの炎症性疾患、喘息、鼻炎、およびアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、ならびに乾癬などの疾患に関与する可能性も報告されている（非特許文献11～15参照）。そのため、T r k 阻害活性を有する化合物は、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、およびその両方の痛みを併せ持つ疼痛、癌、炎症性疾患、アレルギー性疾患、ならびに乾癬などの治療に応用できる可能性がある。

[0005] これらのことから、T r k を阻害する薬剤が創製できれば、T r k 阻害剤は、これまでに無い新しいタイプの疼痛などの予防剤および／または治療剤になる可能性があると期待されている。

[0006] 一方、特許文献1には、チロシンキナーゼによって調節されるヒトまたは他の哺乳類の病気を処置または予防するための方法であって、それを必要とするヒトまたは他の哺乳類へ、下記式(1a)の化合物、その塩、その異性体、またはそのプロドラッグを投与することを含む方法が記載されている。

[0007] 一般式(1a)は、

[0008] [化2]



[0009] (式中、Aaは、次の(i)ないし(iii)などの群から選ばれ；

(i) 任意にR^{a1}、OR^{a1}、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたフェニル；

(ii) 任意にR^{a1}、OR^{a1}、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたナフチル；

(iii) 任意にR^{a1}、OR^{a1}、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換された、O、NおよびSよりなる群から独立に選ばれ

た1～3のヘテロ原子を持っている5および6員単環ヘテロアリール基；

Baは、次の(i)ないし(iii)などの群から選ばれ；

(i) 任意に $-L_a-M_a$ 、 C_1-C_5 直鎖もしくは分岐アルキル、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたフェニル；

(ii) 任意に $-L_a-M_a$ 、 C_1-C_5 直鎖もしくは分岐アルキル、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたナフチル；

(iii) 任意に $-L_a-M_a$ 、 C_1-C_5 直鎖もしくは分岐アルキル、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換された、O、NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1～3のヘテロ原子を持っている5および6員単環ヘテロアリール基；

L_a は、 $-(CH_2)_{m_a}-O-(CH_2)_{l_a}-$ 、 $-(CH_2)_{m_a}-C(O)-$
 $-(CH_2)_{l_a}-$ などの群から選ばれ、ここで変数 m_a および l_a は独立に0～4から選ばれた整数であり；

M_a は、次の(i)ないし(iii)などの群から選ばれ；

(i) 任意に R_a^1 、 OR_a^1 、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたフェニル；

(ii) 任意に R_a^1 、 OR_a^1 、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されたナフチル；

(iii) 任意に R_a^1 、 OR_a^1 、ハロゲンなどの群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換された、O、NおよびSよりなる群から独立に選ばれた1～3のヘテロ原子を持っている5および6員単環ヘテロアリール基；

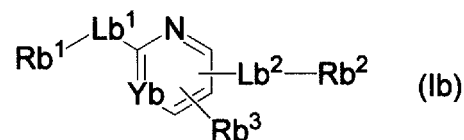
ここで R_a^1 は、(a)水素、(b) C_1-C_6 アルキル、(c)フェニル、(d)O、NおよびSよりなる群から選ばれた1～4のヘテロ原子を有する5～6員の単環ヘテロアリールまたは8～10員の二環ヘテロアリール、(e) C_1-C_3 アルキル-フェニル、および(f)O、NおよびSよりなる群から選ばれた1～4のヘテロ原子を有するアルキル-ヘテロアリール、よりなる群から独立に選ばれ； R_a^1 は、水素でない時、任意に C_1-C_5 直鎖、分岐もしくは環状アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-

C₃アルキルアミノ、C₂–C₆ジアルキルアミノ、ハロゲン、シアノおよびニトロよりなる群から独立に選ばれた1～3の置換基で置換されている；基の定義を一部抜粋した。）である。

[0010] この特許文献1の化合物がKDRを阻害することでVEGF誘発信号形質導入経路によって仲介されるヒトまたは他の哺乳類の疾病、特に網膜症または未熟児網膜症を処置する方法に使用されることが記載されているが、該特許に記載されている化合物がTrk阻害活性を有することは記載も示唆もされていないし、本発明化合物についても該特許に具体的に記載されていない。

[0011] また、特許文献2には、一般式(1b)

[0012] [化3]



[0013] (式中、

YbはNまたはCHであり；

Lb¹は、結合、–O–、–S–、–SO–、–SO₂–などであり；

Lb²は、結合、–NHC(O)NH–、–NHC(O)–などであり；

Rb¹は、(i) Rb⁵、または(ii) 1つ以上のハロゲン、Rb⁵などで置換されていてもよいC₁–C₆アルキルであり；

Rb²は、(i) C₁–C₆アルキル、または(ii) アリールまたはヘテロアリールであり、各々の基は、1つ以上のハロゲン、Rb⁹、ORb⁹、SRb⁹、N(Rb⁹)₂、C(O)Rb⁹などで置換されていてもよく；

Rb³は、水素、ハロゲン、C₁–C₆アルキルなどであり；

Rb⁵は、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリール、ヘテロアリールであり、各々の基は、1つ以上のハロゲン、ORb⁶、N(Rb⁶)₂、Rb⁷、ORb⁷などで置換されていてもよく；

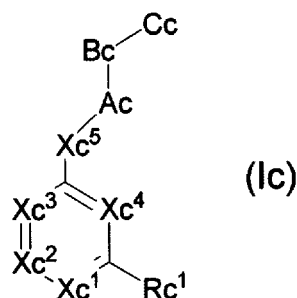
Rb⁷は、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリール、ヘテロアリールで

あり、各々の基は、1つ以上のハロゲン、水酸基、 $N(R^{b6})_2$ などで置換されていてもよく；

各々の R^{b6} は、独立して水素または C_1-C_4 アルキルである；基の定義を一部抜粋した。）で示される化合物、または互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、錯体、あるいはそれらのプロドラッグが、内因性ウトロフィンアップレギュレーターであることが記載されているが、 Trk 阻害活性を有することは記載も示唆もされていないし、本発明化合物についても該特許に具体的に記載されていない。

[0014] さらに、特許文献3には、一般式 (Ic)

[0015] [化4]



[0016] (式中、

Ac および Cc は、それぞれ独立して置換されていてもよいアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

Bc は、 $-N(H)C(O)N(H)-$ および $-N(H)C(O)N(H)CH_2-$ からなる群から選択され；

Xc^1-Xc^4 は、 $C(Rc^2)$ および N からなる群から選択され、 Xc^1-Xc^4 のうち少なくとも1つは N であり；

Xc^5 は、 $C(Rc^3)(Rc^4)$ 、 $N(Rc^3)$ 、 O および $S(O)_{mc}$ であり；

Rc^1 は、置換されていてもよいヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される；基の定義を一部抜粋した。）で示される化合物、または塩、エステル、あるいはそれらのプロドラッグが、 $B-Raf$ 阻害活性であることが記載されているが、 Trk 阻害活性を有することは記載

も示唆もされていない。また、この特許文献3で本発明化合物について全く記載されていない。

- [0017] また、これまで知られているTrk阻害剤において、本発明化合物のように、『ウレア基－ring－O－ring－ring』を特徴とする化学構造を有した化合物は全く知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0018] 特許文献1：国際公開第2003/068228号パンフレット
特許文献2：国際公開第2010/057833号パンフレット
特許文献3：国際公開第2007/076473号パンフレット

非特許文献

- [0019] 非特許文献1：アニュアル・レビュー・オブ・バイオケミストリー (Annual Review of Biochemistry)、第72巻、609－642頁、2003年
非特許文献2：トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、第27巻、85－91頁、2006年
非特許文献3：ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (New England Journal of Medicine)、第363巻、1521－1531頁、2010年
非特許文献4：ペイン (Pain)、第152巻、2248－2258頁、2011年
非特許文献5：ジャーナル・オブ・ウロロジー (Journal of Urology)、第185巻、1716－1721頁、2011年
非特許文献6：ペイン (Pain)、第116巻、8－16頁、2005年
非特許文献7：ボーン (Bone)、第48巻、389－398頁、2011年
非特許文献8：モレキュラー・ペイン (Molecular Pain)、

第6巻、87、2010年

非特許文献9：ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・アンド・エクスperimental・セラピューティックス (Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics)、第322巻、282-287頁、2007年

非特許文献10：ガストロエンテロロジー (Gastroenterology)、第141巻、370-377頁、2011年

非特許文献11：エキスパート・オピニオン・セラピューティック・パテント (Expert Opinion Therapeutic Patents)、第19巻、305-319頁、2009年

非特許文献12：ガット (Gut)、第46巻、670-679頁、2000年

非特許文献13：カレント・オピニオン・イン・アラジー・アンド・クリニカル・イミュノロジー (Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology)、第10巻、8-13頁、2010年

非特許文献14：インフラメーション・アンド・アラジー・ドラッグ・ターゲット (Inflammation and Allergy Drug Targets)、第9巻、173-180頁、2010年

非特許文献15：ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・ダーマトロジー (Journal of Investigative Dermatology)、第126巻、1719-1727頁、2006年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0020] 本発明の課題は、Trkに対して選択的に阻害活性を有する化合物を創製し、疼痛を代表とする種々の疾患の予防および／または治療薬として有用である化合物を見出すことである。

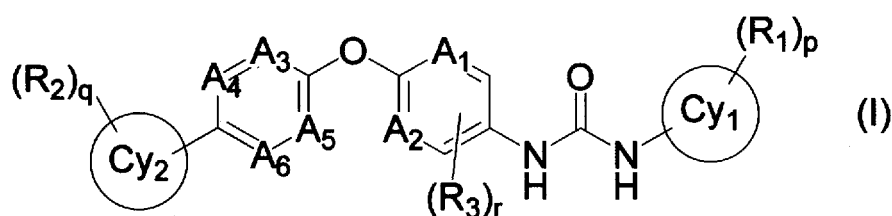
課題を解決するための手段

[0021] 本発明者らは、T r k に対して選択的に阻害活性を有し、疼痛を代表とする種々の疾患の予防および／または治療薬となり得る化合物を見出すべく鋭意研究した結果、後述の一般式（I）で示される化合物が、T r k 阻害作用を有すること、優れたキナーゼ選択性を有すること、およびN G F 血管透過性亢進を持続的に抑制することを見出し、本発明を完成した。

[0022] すなわち、本発明は、

〔1〕 一般式（I）

[0023] [化5]



[0024] (式中、

環C y₁は、C 3～1 0の単環式炭素環もしくは二環式炭素環、または4～1 0員の単環式複素環もしくは二環式複素環を表し、

環C y₂は、1，3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた4～1 0員の単環式複素環または二環式複素環を表し、

R₁は、

(1) ハロゲン、

(2) (i) ハロゲンおよび(ii) 水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、C 1～6のアルキル基、C 2～6のアルケニル基、もしくはC 2～6のアルキニル基、

(3) 1～2個のR₅で置換されていてもよいC 5～6の単環式炭素環、

(4) 1～2個のR₅で置換されていてもよい5～6員の単環式複素環、

(5) -S(O)_{m1}-R₆、

(6) -SO₂NR₇R₈、

(7) -C(O)OR₉、

(8) -NR₁₀C(O)R₁₁、

(9) $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、

(10) $-OR_{14}$ 、

(11) $-NR_{15}R_{16}$ 、

(12) シアノ基、または

(13) ニトロ基を表し、

R_5 は、

(1) ハロゲン、

(2) $-S(O)_{m2}-R_{17}$ 、

(3) $-SO_2NR_{18}R_{19}$ 、

(4) $-C(O)OR_{20}$ 、

(5) $-NR_{21}C(O)R_{22}$ 、

(6) $-C(O)NR_{23}R_{24}$ 、

(7) $-OR_{25}$ 、

(8) $-NR_{26}R_{27}$ 、

(9) シアノ基、

(10) ニトロ基、または

(11) (i) ハロゲン、(ii) 水酸基、および(iii) オキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC1～3のアルキル基を表し、

R_5 が2個である場合、 R_5 はそれぞれ独立して同一でも異なってもよく、

さらに、2個の R_5 がそれぞれ独立してC1～3のアルキル基または水酸基であって、 R_5 がC5～6の単環式炭素環または5～6員の単環式複素環上の隣接する炭素原子に位置していた場合は、それらの基が一緒になって環を形成してもよく、

R_6-R_{27} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2) (i) ハロゲンもしくは(ii) 水酸基で置換されていてもよいC1～6のアルキル基を表し、

R_{18} および R_{19} がそれぞれ独立してC 1～6のアルキル基の場合、それらの基が一緒になって環を形成してもよく、

R_2 は、

- (1) ハロゲン、
- (2) (i) ハロゲンもしくは(i i) 水酸基で置換されていてもよいC 1～6のアルキル基、
- (3) (i) ハロゲンもしくは(i i) 水酸基で置換されていてもよいC 3～6のシクロアルキル基、
- (4) ハロゲンで置換されていてもよいC 1～6のアルコキシ基、
- (5) $-NR_{28}R_{29}$ 、
- (6) 3～7員の単環式複素環、または
- (7) $-O-$ (3～7員の単環式複素環) を表し、

R_{28} および R_{29} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、または(2) (i) ハロゲンもしくは(i i) 水酸基で置換されていてもよいC 1～6のアルキル基を表し、

A_1 および A_2 は、それぞれ独立して、 $=CR_3-$ または $=N-$ を表し、

A_3 、 A_4 、 A_5 、および A_6 は、それぞれ独立して、 $=CR_4-$ または $=N-$ を表し、

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを表し、

m_1 は0～2の整数を表し、

m_2 は0～2の整数を表し、

p は0～7の整数を表し、

q は0～7の整数を表し、

r は0～2の整数を表す。

ただし、 p 、 q 、および r がそれぞれ2以上の整数を表す場合、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、それぞれ独立して、同一でも異なってもよい。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

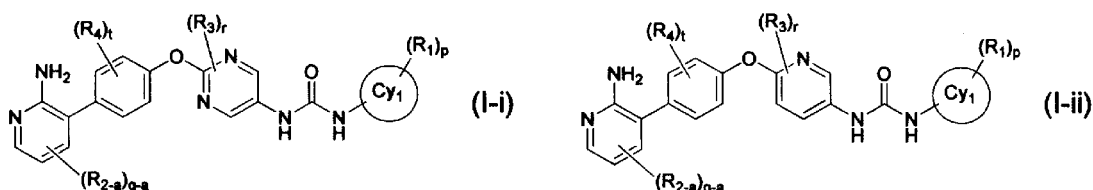
〔２〕 環 Cy_2 が、１，３－チアゾール－５－イル基である複素環を除いた５～１０員の単環式芳香族複素環または二環式芳香族複素環である前記〔１〕記載の化合物、

〔３〕 環 Cy_2 が、ピリジン環、ピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、イミダゾピリダジン環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、イミダゾピラジン環、またはピラゾロピリジン環である前記〔１〕または〔２〕記載の化合物、

〔４〕 A_1 および A_2 は、どちらか一方が＝ $N-$ で、他方が＝ $CH-$ であるか、または両方とも＝ $N-$ であり、 A_3 、 A_4 、 A_5 、および A_6 は＝ $CH-$ である前記〔１〕～〔３〕のいずれか一項に記載の化合物、

〔５〕 一般式（Ⅰ）が、一般式（Ⅰ－ⅰ）または一般式（Ⅰ－ⅱ）

[0025] [化6]



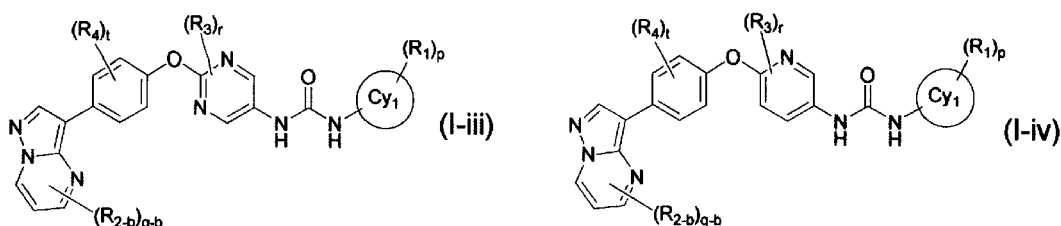
[0026] （式中、 R_{2-a} は R_2 と同じ意味を表し、 $q-a$ は 0～3 の整数を表し、 t は 0～4 の整数を表し、その他の記号は前記〔１〕記載の記号と同じ意味を表す。ただし、 $q-a$ および t が 2 以上の整数を表す場合、 R_{2-a} および R_4 はそれぞれ独立して同一でも異なってもよい。）

で示される前記〔１〕記載の化合物、

〔６〕 R_{2-a} が、３～７員の単環式複素環である前記〔５〕記載の化合物、

〔７〕 一般式（Ⅰ）が、一般式（Ⅰ－ⅱⅱ）または一般式（Ⅰ－ⅱⅴ）

[0027] [化7]



[0028] (式中、 R_{2-b} は R_2 と同じ意味を表し、 $q-b$ は0～4の整数を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。ただし、 $q-b$ が2以上の整数を表す場合、 R_{2-b} はそれぞれ独立して同一でも異なっているもよい。)

で示される前記〔1〕記載の化合物、

〔8〕 R_{2-b} が、3～7員の単環式複素環である前記〔7〕記載の化合物、

〔9〕 環 C_{y_1} が、ベンゼン環または5～6員の単環式芳香族複素環である前記〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の化合物、

〔10〕 環 C_{y_1} が、ベンゼン環、ピリジン環、またはピラゾール環である前記〔9〕記載の化合物、

〔11〕 前記〔1〕記載の一般式(1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる医薬組成物、

〔12〕 Trk 阻害剤である前記〔11〕記載の組成物、

〔13〕 Trk 関連疾患の予防および／または治療剤である前記〔11〕記載の組成物、

〔14〕 Trk 関連疾患が、疼痛、掻痒症、下部尿路障害、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、またはシャーガス病である前記〔13〕記載の組成物、

〔15〕 疼痛が、変形性関節症に伴う疼痛、癌性疼痛、慢性腰痛症、骨粗鬆症に伴う腰痛、骨折痛、関節リウマチに伴う疼痛、神経障害性疼痛、帯状疱疹後疼痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症、膵炎に伴う疼痛、間質性膀胱炎に伴う疼痛、子宮内膜症に伴う疼痛、過敏性腸症候群に伴う疼痛、片頭痛、術後痛、または歯髄炎に伴う疼痛である前記〔14〕記載の組成物、

〔16〕 前記〔1〕記載の一般式(1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド薬、抗うつ薬、抗てんか

ん薬、N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬、筋弛緩薬、抗不整脈薬、ステロイド薬、およびビスホスホネート薬から選ばれる少なくとも1種以上と組み合わせてなる医薬、

〔17〕 前記〔1〕記載の一般式（1）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を患者に投与することを特徴とするTrk関連疾患の予防および／または治療方法、

〔18〕 Trk関連疾患の予防および／または治療のための、前記〔1〕記載の一般式（1）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

〔19〕 前記〔1〕記載の一般式（1）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を患者に投与することを特徴とするTrk阻害方法、

〔20〕 Trk関連疾患の予防および／または治療剤を製造するための前記〔1〕記載の一般式（1）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

〔21〕 （1） 1-（2-（1H-ピラゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）-3-（2-（4-（2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）フェノキシ）ピリミジン-5-イル）ウレア、

（2） 1-（2-（4-（2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）フェノキシ）ピリミジン-5-イル）-3-（2-（4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア、

（3） 1-（2-（4-（2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）フェノキシ）ピリミジン-5-イル）-3-（5-（トリフルオロメチル）-2-（3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）フェニル）ウレア、

（4） 1-（2-（4-（2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）

フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(5) 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル-3-(6-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) ウレア、

(6) 1-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル-3-(6-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) ウレア、

(7) 1-(6-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -3-(2-(ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(8) 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(9) 1-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) ウレア、

(10) 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-(ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(11) 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル) -4-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) ウレア、

(12) 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(13) 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル

) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(14) 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- {5- (トリフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア、

(15) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア、

(16) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア、

(17) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(18) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5-クロロ-2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア、

(19) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(20) 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(21) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(22) 1 - (2 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (メチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(23) 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (メチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、または

(24) 2 - { [(2 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) カルバモイル] アミノ } - N, N - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミドである前記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物、

〔22〕 (1) 1 - (2 - (4 - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(2) 1 - (2 - (4 - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(3) 1 - (2 - (4 - (5 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(4) 1 - (2 - (4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(5) 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(6) 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a

] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(7) 1- {2- [4- (5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(8) 1- (2- {4- [5- (エチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [3'-メチル-4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア、

(9) 1- (2- {4- [5- (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア、

(10) 1- (2- {4- [5- (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [3'-メチル-4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア、
または

(11) 1- (2- {4- [5- (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2'-メチル-4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレアである前記 [1] ~ [4] または前記 [7] のいずれか一項に記載の化合物、

[23] (1) 前記 [1] 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物と、(2) 容器と、(3) 前記組成物がT r k関連疾患の予防および／または治療のために使用することができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベルとを含む、製品、

[24] T r k関連疾患が疼痛である前記 [23] 記載の製品、

[25] (1) 前記 [1] 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有

してなる医薬組成物と、（２）容器と、（３）前記組成物をアセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、N－メチル－D－アスパラギン酸拮抗薬、筋弛緩薬、抗不整脈薬、ステロイド薬、および／またはビスホスホネート薬と組み合わせてT r k 関連疾患の予防および／または治療のために使用することができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベルとを含む、製品、

〔２６〕 T r k 関連疾患が疼痛である前記〔２５〕記載の製品、

〔２７〕 （１）前記〔１〕記載の一般式（１）で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、N－メチル－D－アスパラギン酸拮抗薬、筋弛緩薬、抗不整脈薬、ステロイド薬、および／またはビスホスホネート薬とを組み合わせてなる配合剤の形態の医薬組成物と、（２）容器と、（３）前記組成物がT r k 関連疾患の予防および／または治療のために使用することができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベルとを含む、製品、

〔２８〕 T r k 関連疾患が疼痛である前記〔２７〕記載の製品などに関する。

発明の効果

[0029] 本発明化合物は、T r k 阻害活性および優れたキナーゼ選択性を有し、さらにN G F 血管透過性亢進を持続的に抑制することから、T r k 関連疾患、例えば、疼痛、掻痒症、下部尿路障害、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、またはシャーガス病などの疾患に対して予防および／または治療薬となる。

発明を実施するための形態

[0030] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0031] 本発明において、「C 3 ～ 1 0 の単環式炭素環もしくは二環式炭素環」とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シ

クロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、およびパーヒドロナフタレン環などである。

[0032] 本発明において、環C_{y1}における「4～10員の単環式複素環もしくは二環式複素環」とは、例えば、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、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、ベンゾジオキサゾール、ベンゾオキサチオール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒド

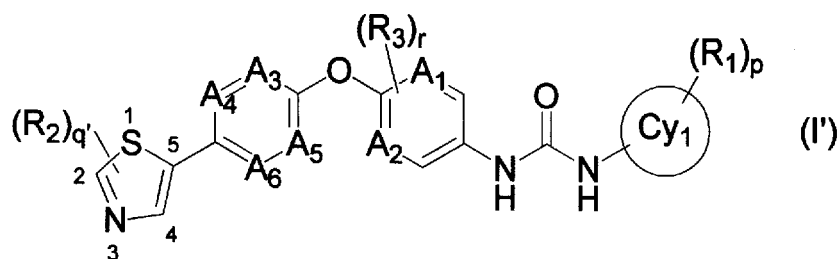
ロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナ

ゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、チオクロマン、ジヒドロベンゾジオキシン、ジヒドロベンゾオキサチン、クロマン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリジン、およびトリアゾロピリジン環などである。

[0033] 本発明において、環 Cy_2 における「1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた4～10員の単環式複素環または二環式複素環」とは、1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた、前記の環 Cy_1 における「4～10員の単環式複素環もしくは二環式複素環」と同じ意味を表す。

[0034] 本発明において、環 Cy_2 が「1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた4～10員の単環式複素環または二環式複素環」である化合物とは、一般式 (I) から下記の一般式 (I') を除いた化合物である。

[0035] [化8]



[0036] (式中、 q' は0～2の整数を表し、その他の記号は、前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。ただし、 q' が2を表す場合、 R_2 はそれぞれ独立して同一でも異なってもよい。)

本発明において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素

である。

[0037] 本発明において、「C 1～6のアルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-メチル-1-エチルプロピル、2-メチル-2-エチルプロピル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、および1, 1-ジメチルペンチル基などである。

[0038] 本発明において、「C 2～6のアルケニル基」とは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、および5-ヘキセニル基などである。

[0039] 本発明において、「C 2～6のアルキニル基」とは、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、および5-ヘキシニル基などである。

[0040] 本発明において、「C 5～6の単環式炭素環」とは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、およびベンゼン環である。

[0041] 本発明において、「5～6員の単環式複素環」とは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン

、チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、およびオキサチアン環などである。

[0042] 本発明において、「C 1～3のアルキル基」とは、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピル基である。

[0043] 本発明において、「C 3～6のシクロアルキル基」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル基である。

[0044] 本発明において、「C 1～6のアルコキシ基」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、tert-ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、1-メチルブトキ

シ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、2, 2-ジメチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、1-メチル-1-エチルプロポキシ、1-メチル-2-エチルプロポキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1-エチル-2-メチルプロポキシ、2-エチル-2-メチルプロポキシ、および1-エチルブトキシ基などである。

[0045] 本発明において、「3～7員の単環式複素環」とは、例えば、アジリジン、オキセタン、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒ

ドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、およびオキサチアン環などである。

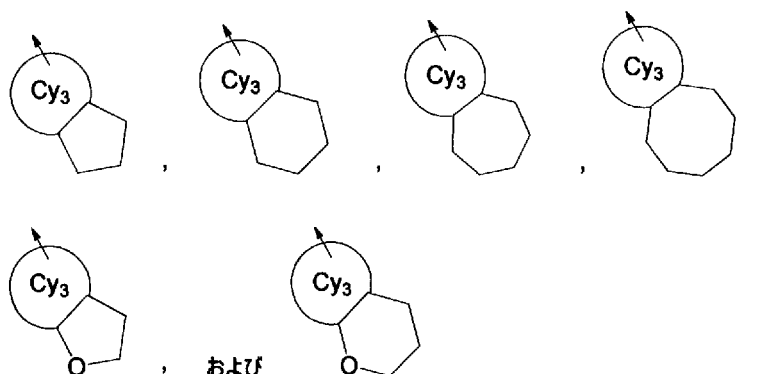
[0046] 本発明において、「1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた5～10員の単環式芳香族複素環または二環式芳香族複素環」とは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、オキセピン、チオフエン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、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、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、イミダゾピ

ラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリジン、およびトリアゾロピリジン環などである。

[0047] 本発明において、「5～6員の単環式芳香族複素環」とは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、およびチアジアゾール環などである。

[0048] 本発明において、「2個の R_5 がそれぞれ独立してC 1～3のアルキル基または水酸基であって、 R_5 がC 5～6の単環式炭素環または5～6員の単環式複素環上の隣接する炭素原子に位置していた場合は、それらの基が一緒になって環を形成してもよく、」とは、例えば、下記の基などをさす。

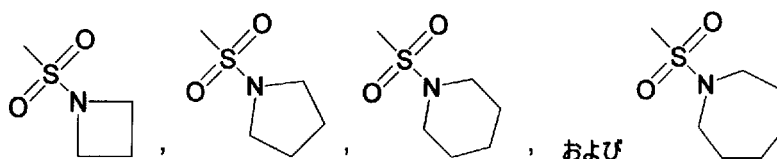
[0049] [化9]



[0050] (式中、環 Cy_3 はC 5～6の単環式炭素環または5～6員の単環式複素環を表し、矢印は、環 Cy_1 への結合を意味する。)

本発明において、「 R_5 が $-SO_2NR_{18}R_{19}$ であって、 R_{18} および R_{19} がそれぞれ独立してC 1～6のアルキル基の場合、それらの基が一緒になって環を形成してもよく、」とは、例えば、下記の基などをさす。

[0051] [化10]



- [0052] 本発明において、環C_{y1}として好ましくは、C₅～6の単環式炭素環または5～6員の単環式複素環である。
- [0053] 本発明において、環C_{y1}としてより好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピラン、チオピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、および5～6員の単環式芳香族複素環である。
- [0054] 本発明において、環C_{y1}として次に好ましくは、ベンゼンおよび5～6員の単環式芳香族複素環である。
- [0055] 本発明において、環C_{y1}としてなお好ましくは、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、およびイソチアゾール環である。
- [0056] 本発明において、環C_{y1}としてさらに好ましくは、ベンゼン、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、およびピリダジン環である。
- [0057] 本発明において、環C_{y1}としてさらにより好ましくは、ベンゼン、ピラゾール、およびピリジン環である。
- [0058] 本発明において、環C_{y1}として最も好ましくは、ベンゼンおよびピリジン環である。
- [0059] 本発明において、環C_{y2}として好ましくは、1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた5～10員の単環式芳香族複素環または二環式芳香族複素環である。
- [0060] 本発明において、環C_{y2}としてより好ましくは、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、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、ベンゾフラザ

ン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリジン、およびトリアゾロピリジン環である。

[0061] 本発明において、環C_{y2}としてなお好ましくは、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、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、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリジン、およびトリアゾロピリジン環である。

[0062] 本発明において、環C_{y2}としてさらに好ましくは、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリジン、およびトリアゾロピリジン環である。

[0063] 本発明において、環C_{y2}としてさらにより好ましくは、ピリジン、ピリミジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、イミダゾピラジン、およびピラゾロピリジン環である。

[0064] 本発明において、環C_{y2}として最も好ましくは、ピリジンおよびピラゾロピリミジン環である。

[0065] 本発明において、R₁として好ましくは、(1) ハロゲン、(2) ハロゲンで置換されていてもよいC₁～3のアルキル基、(3) 1～2個のR₅で置換されていてもよいベンゼン環、(4) 1～2個のR₅で置換されていてもよい5～6員の単環式芳香族複素環、(5) メチルスルホニル基、および(6) N, N-ジメチルスルホンアミドである。

[0066] 本発明において、 R_1 としてより好ましくは、(1) ハロゲン、(2) メチル基、(3) トリフルオロメチル基、(4) ジフルオロメチル基、(5) モノフルオロメチル基、(6) トリクロロメチル基、(7) ジクロロメチル基、(8) モノクロロメチル基、(9) 1～2個の R_5 で置換されていてもよいベンゼン環、(10) 1～2個の R_5 で置換されていてもよい、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、およびチアジアゾール環、(11) メチルスルホニル基、ならびに(12) N, N-ジメチルスルホンアミドである。

[0067] 本発明において、 R_1 としてなお好ましくは、(1) ハロゲン、(2) メチル基、(3) トリフルオロメチル基、(4) ジフルオロメチル基、(5) モノフルオロメチル基、(6) ベンゼン環、(7) インダン環、(8) トリル基、(9) ジメチルベンゼン環、(10) 1～2個の R_5 で置換されていてもよい、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、およびピリジン環、ならびに(11) メチルスルホニル基である。

[0068] 本発明において、 R_1 としてさらに好ましくは、(1) ハロゲン、(2) トリフルオロメチル基、(3) ジフルオロメチル基、(4) ベンゼン環、(5) インダン環、(6) トリル基、(7) ジメチルベンゼン環、(8) 1～2個のメチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、およびピリジン環、ならびに(9) メチルスルホニル基である。

[0069] 本発明において、 R_1 としてさらにより好ましくは、(1) トリフルオロメチル基、(2) ジフルオロメチル基、(3) ベンゼン環、ならびに(4) 1～2個のメチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい、トリアゾール、ピラゾール、およびピリジン環、ならびに(5) メチルスルホニル基である。

[0070] 本発明において、 R_1 として最も好ましくは、(1) トリフルオロメチル基

、ならびに（２）１～２個のメチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい、トリアゾール、ピラゾール、およびピリジン環である。

[0071] 本発明において、 R_5 として好ましくは、（１）ハロゲン、（２）ハロゲンで置換されていてもよいメチル基、および、（３）水酸基またはオキソ基で置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ のアルキル基である。

[0072] 本発明において、 R_5 としてより好ましくは、メチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、アセチル基、およびヒドロキシエチル基である。

[0073] 本発明において、 R_5 として最も好ましくは、メチル基、トリフルオロメチル基、およびジフルオロメチル基である。

[0074] 本発明において、 R_2 として好ましくは、（１）ハロゲン、（２）ハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ のアルキル基、（３） $C_3 \sim 6$ のシクロアルキル基、（４） $C_1 \sim 3$ のアルコキシ基、（５）アミノ基、（６）水酸基で置換されていてもよい、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、およびジメチルアミノ基、（７）３～７員の単環式複素環、ならびに（８） O （３～７員の単環式複素環）である。

[0075] 本発明において、 R_2 としてより好ましくは、ハロゲン、メチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、２-メチルーヒドロキシエチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、２-メチルー２-ヒドロキシプロピルアミノ基、オキセタニルオキシ基、アゼチジン環、ピロリジン環、およびピペリジン環である。

[0076] 本発明において、 R_2 としてなお好ましくは、ハロゲン、メチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、オキセタニルオキ

シ基、アゼチジン環、ピロリジン環、およびピペリジン環である。

[0077] 本発明において、 R_2 としてさらに好ましくは、ハロゲン、メチル基、アミノ基、アゼチジン環、およびピロリジン環である。

[0078] 本発明において、 R_2 として最も好ましくは、フッ素、塩素、メチル基、アミノ基、およびアゼチジン環である。

[0079] 本発明において、 R_3 として好ましくは、水素およびフッ素であり、最も好ましくは、水素である。

[0080] 本発明において、 R_4 として好ましくは、水素およびフッ素であり、最も好ましくは、水素である。

[0081] 本発明において、 R_6 として好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよいC 1～3のアルキル基である。

[0082] 本発明において、 R_6 としてより好ましくは、メチル基、エチル基、およびn-プロピル基である。

[0083] 本発明において、 R_7 および R_8 として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子および水酸基で置換されていてもよいC 1～3のアルキル基である。

[0084] 本発明において、 R_7 および R_8 としてより好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、および2-ヒドロキシプロピル基である。

[0085] 本発明において、 R_7 および R_8 としてさらに好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、およびn-プロピル基である。

[0086] 本発明において、 R_9 として好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基である。

[0087] 本発明において、 R_{10} – R_{16} として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、およびn-プロピル基である。

[0088] 本発明において、 R_{17} として好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよいC 1～3のアルキル基である。

[0089] 本発明において、 R_{17} としてより好ましくは、メチル基、エチル基、およびn-プロピル基である。

[0090] 本発明において、 R_{18} および R_{19} として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子および水酸基で置換されていてもよいC 1～3のアルキル基である。

[0091] 本発明において、 R_{18} および R_{19} としてより好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、および2-ヒドロキシプロピル基である。

[0092] 本発明において、 R_{18} および R_{19} としてさらに好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、および n -プロピル基である。

[0093] 本発明において、 R_{20} として好ましくは、水素原子、メチル基、およびエチル基である。

[0094] 本発明において、 R_{21} – R_{29} として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、および n -プロピル基である。

[0095] 本発明において、 m_1 として好ましくは、2の整数である。

[0096] 本発明において、 m_2 として好ましくは、2の整数である。

[0097] 本発明において、 p として好ましくは、0～3の整数である。

[0098] 本発明において、 q として好ましくは、0～3の整数である。

[0099] 本発明において、 r として好ましくは、0～1の整数である。

[0100] 本発明において、 R_{2-a} および R_{2-b} は、それぞれ独立して、 R_2 と同じ意味であり、好ましい基についても R_2 と同様である。

[0101] 本発明において、 $q-a$ として好ましくは、0～1の整数である。

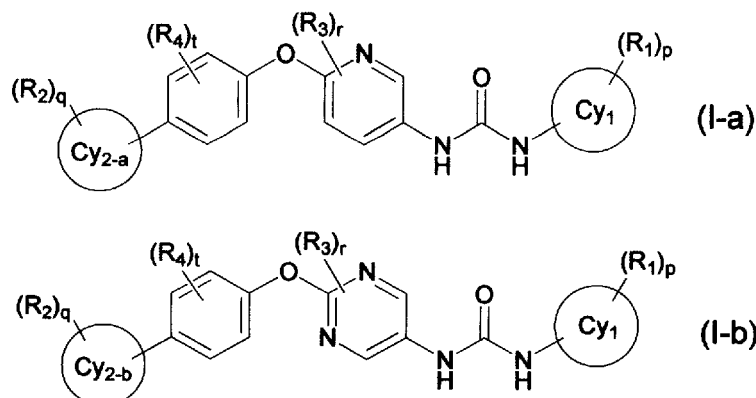
[0102] 本発明において、 $q-b$ として好ましくは、0～1の整数である。

[0103] 本発明において、一般式(1)として好ましくは、前記の環 Cy_1 、環 Cy_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{2-a} 、 R_{2-b} 、 m_1 、 m_2 、 p 、 q 、 r 、 t 、 $q-a$ 、および $q-b$ の各々の好ましい定義の組み合わせである。

[0104] 本発明において、一般式(1)としてより好ましくは、一般式(1-a)または一般式(1-b)

[0105]

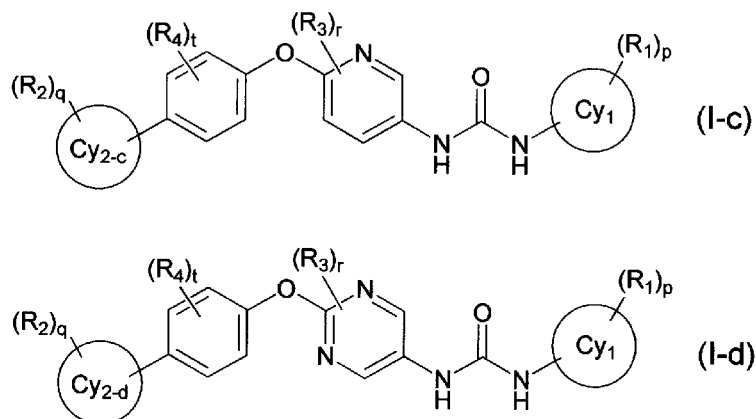
[化11]



[0106] (式中、環 Cy_{2-a} および環 Cy_{2-b} は、1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた 5 ~ 10 員の単環式芳香族複素環または二環式芳香族複素環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0107] 本発明において、一般式 (I) としてなお好ましくは、一般式 (I-c) または一般式 (I-d)

[0108] [化12]

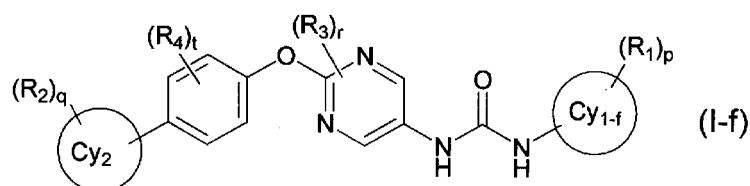
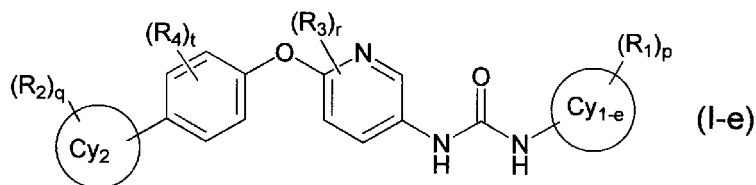


[0109] (式中、環 Cy_{2-c} および環 Cy_{2-d} は、ピリジン環、ピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、イミダゾピリダジン環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、イミダゾピラジン環、またはピラゾロピリジン環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロ

ドラッグである。

[0110] 本発明において、一般式 (I) としてより好ましくは、一般式 (I-e)
または一般式 (I-f)

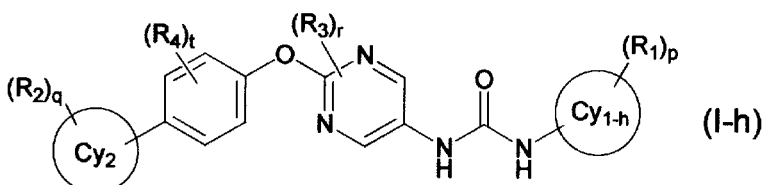
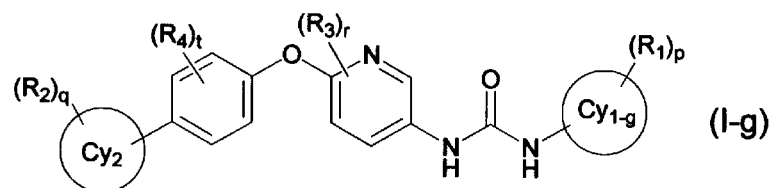
[0111] [化13]



[0112] (式中、環 Cy_{1-e} および環 Cy_{1-f} は、ベンゼン環または 5～6 員の単環式芳香族複素環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0113] 本発明において、一般式 (I) としてなお好ましくは、一般式 (I-g)
または一般式 (I-h)

[0114] [化14]

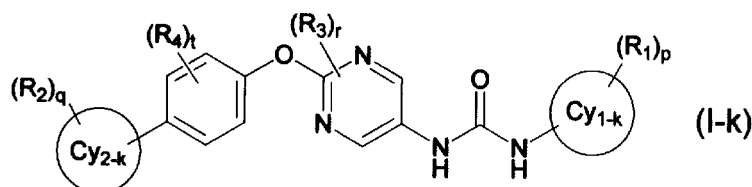
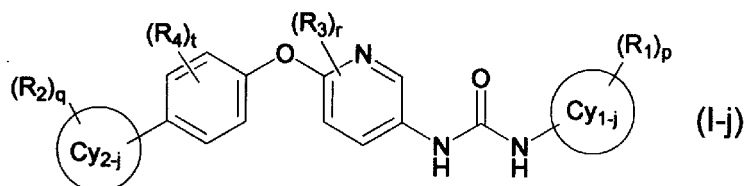


[0115] (式中、環 Cy_{1-g} および環 Cy_{1-h} は、ベンゼン環、ピリジン環、またはピラゾール環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同

じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0116] 本発明において、一般式(Ⅰ)としてさらに好ましくは、一般式(Ⅰ-j)または一般式(Ⅰ-k)

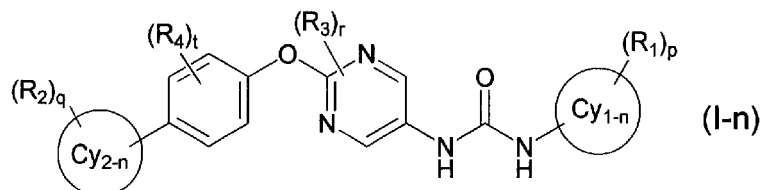
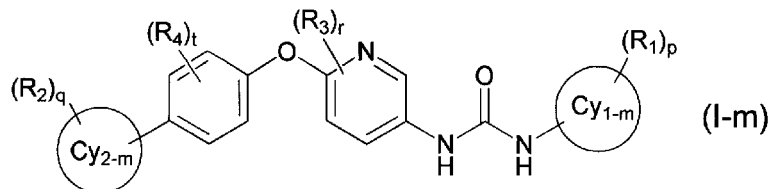
[0117] [化15]



[0118] (式中、環 Cy_{2-j} および環 Cy_{2-k} は、1,3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた5~10員の単環式芳香族複素環または二環式芳香族複素環を表し、環 Cy_{1-j} および環 Cy_{1-k} は、ベンゼン環または5~6員の単環式芳香族複素環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0119] 本発明において、一般式(Ⅰ)としてさらに好ましくは、一般式(Ⅰ-m)または一般式(Ⅰ-n)

[0120] [化16]



[0121] (式中、環 $C_{y_{2-m}}$ および環 $C_{y_{2-n}}$ は、ピリジン環、ピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、イミダゾピリダジン環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、イミダゾピラジン環、またはピラゾロピリジン環を表し、環 $C_{y_{1-m}}$ および環 $C_{y_{1-n}}$ は、ベンゼン環、ピリジン環、またはピラゾール環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0122] 本発明において、一般式 (I-n) で示される $C_{y_{2-n}}$ がピリミジン環である化合物として好ましくは、後記の実施例 16-1 ~ 実施例 16-8 の本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

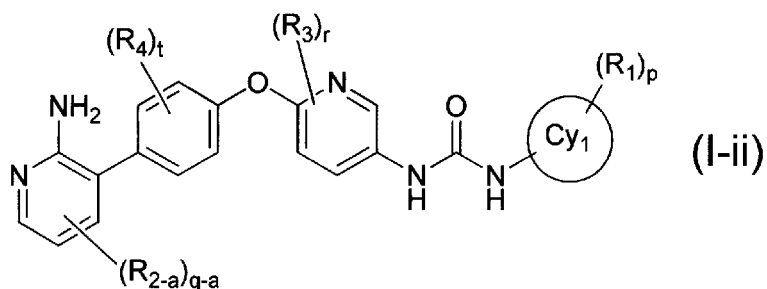
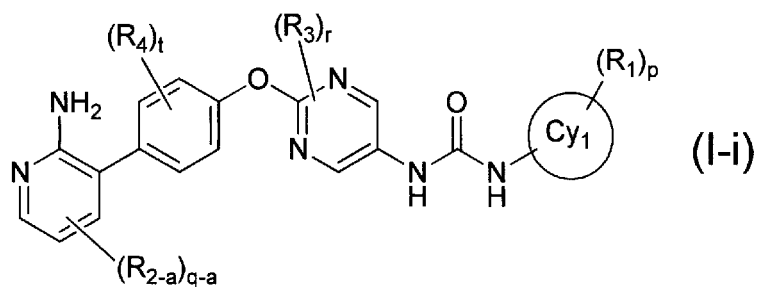
[0123] 本発明において、一般式 (I-m) または一般式 (I-n) で示される環 $C_{y_{2-m}}$ または $C_{y_{2-n}}$ がイミダゾピリダジン環である化合物として好ましくは、後記の実施例 22-1 ~ 実施例 22-67 の本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0124] 本発明において、一般式 (I-m) または一般式 (I-n) として好ましくは、後記の実施例 23-1 ~ 実施例 23-12 の本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0125] 本発明において、一般式 (I) としてさらになお好ましくは、一般式 (I-i) または一般式 (I-ii)

[0126]

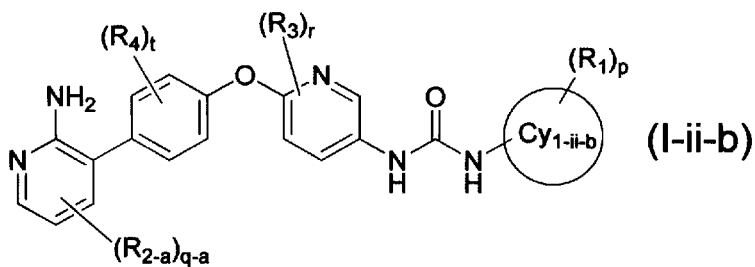
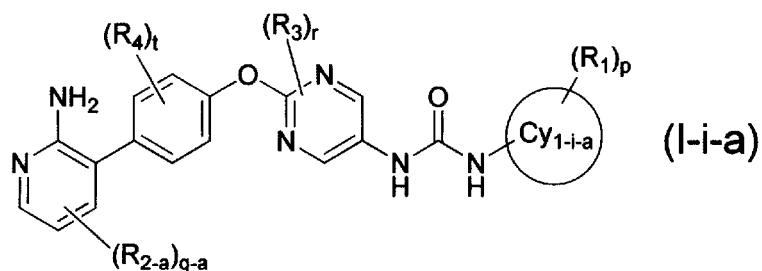
[化17]



[0127] (式中、すべての記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0128] 本発明において、一般式(I-i)または一般式(I-ii)として好ましくは、一般式(I-ia)または一般式(I-ii-b)

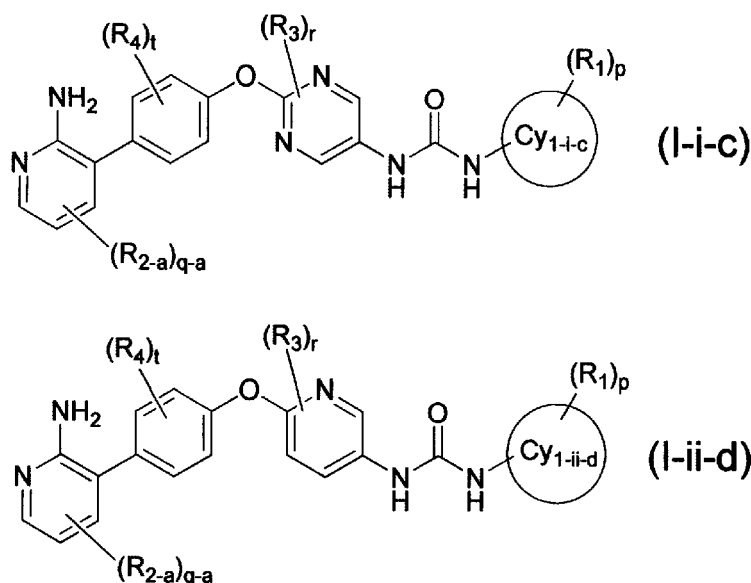
[0129] [化18]



[0130] (式中、環 Cy_{1-i-a} および環 Cy_{1-i-b} は、ベンゼン環または5～6員の単環式芳香族複素環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0131] 本発明において、一般式(Ⅰ-i)または一般式(Ⅰ-ii)としてより好ましくは、一般式(Ⅰ-i-c)または一般式(Ⅰ-ii-d)

[0132] [化19]



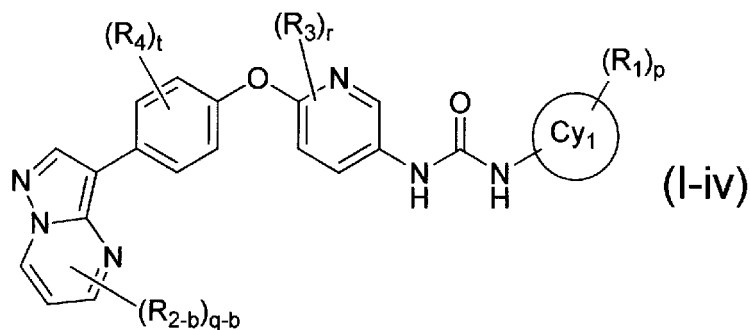
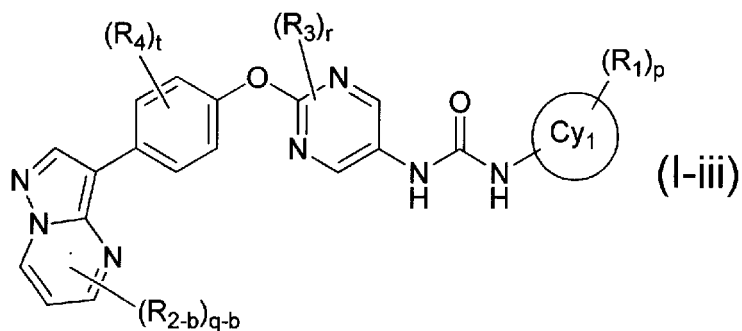
[0133] (式中、環 Cy_{1-i-c} および環 Cy_{1-ii-d} は、ベンゼン環、ピリジン環、またはピラゾール環を表し、その他の記号は前記〔1〕および〔5〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0134] 本発明において、一般式(Ⅰ-i)または一般式(Ⅰ-ii)として最も好ましくは、後記の実施例7、実施例8-1～実施例8-22、実施例9-1～実施例9-3、実施例11、実施例12、実施例13-1～実施例13-4、実施例14-1～実施例14-20、もしくは実施例15-1～実施例15-251の本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0135] 本発明において、一般式(Ⅰ)としてさらになお好ましくは、一般式(Ⅰ

— i i i) または一般式 (I — i v)

[0136] [化20]

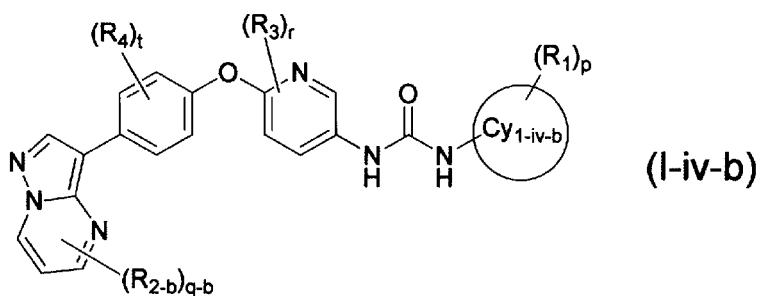
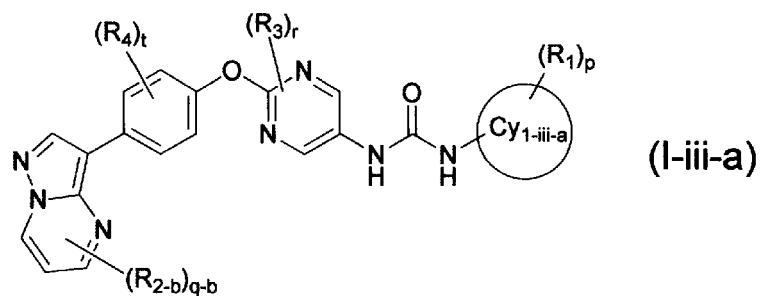


[0137] (式中、すべての記号は前記〔1〕、〔5〕および〔7〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグある。

[0138] 本発明において、一般式 (I — i i i) または一般式 (I — i v) として好ましくは、一般式 (I — i i i — a) または一般式 (I — i v — b)

[0139]

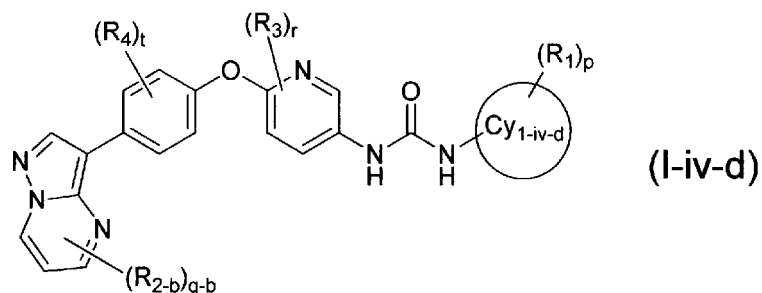
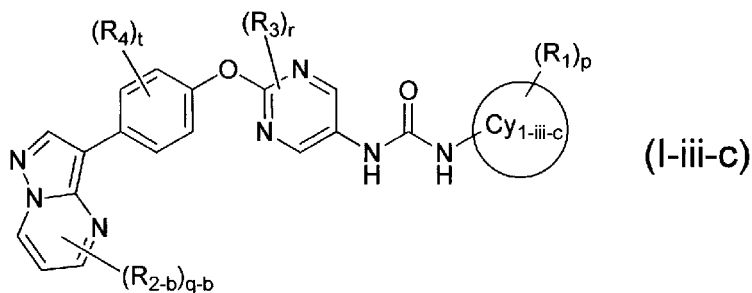
[化21]



[0140] (式中、環Cy_{1-iii-a}および環Cy_{1-iv-b}は、ベンゼン環または5～6員の単環式芳香族複素環を表し、その他の記号は前記〔1〕、〔5〕および〔7〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0141] 本発明において、一般式(I-iii)または一般式(I-iv)としてより好ましくは、一般式(I-iii-c)または一般式(I-iv-d)

[0142] [化22]



[0143] (式中、環 $C_{y1-iii-c}$ および環 $C_{y1-iv-d}$ は、ベンゼン環またはピリジン環を表し、その他の記号は前記〔1〕、〔5〕および〔7〕記載の記号と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0144] 本発明において、一般式(Ⅰ-iii)または一般式(Ⅰ-iv)として最も好ましくは、後記の実施例20、もしくは実施例21-1～実施例21-134の本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

[0145] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルコキシ基などには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在などによる異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回轉異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性による異性体をもすべて包含する。

[0146] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号：

[0147] [化23]



[0148] は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表し、記号：

[0149] [化24]



[0150] は紙面の手前側(すなわち β -配置)に結合していることを表し、記号：

[0151] [化25]



[0152] は α -配置または β -配置であることを表し、記号：

[0153] [化26]



[0154] は、 α -配置と β -配置の任意の割合の混合物であることを表す。

[塩]

一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。

[0155] 塩としては薬学的に許容される塩が好ましい。

[0156] 塩は、水溶性のものが好ましい。

[0157] 塩としては、例えば、酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またはアミン塩などが挙げられる。

[0158] 酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、またはグルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

[0159] アルカリ金属塩としては、例えば、カリウムおよびナトリウムなどが挙げられる。

[0160] アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウムおよびマグネシウムなどが挙げられる。

[0161] アンモニウム塩としては、例えば、テトラメチルアンモニウムなどが挙げられる。

[0162] アミン塩としては、例えば、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、およびN-メチル-D-グルカミンなどが挙げられる。

[0163] また、本発明化合物は、任意の方法でN-オキシド体にするができる

。N-オキシド体とは、一般式（1）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表し、具体的には、一般式（1）で示される化合物の A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、または A_6 が、 $=N-$ である場合に、その窒素原子が酸化されたものを表す。または、 C_{y1} または C_{y2} が、含窒素複素環である場合に、その窒素原子が酸化されたものを表す。さらには、アミノ基が酸化されたものを表す。

[0164] 一般式（1）で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。

[0165] 溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、またはアルコール系の溶媒（例えば、エタノールなど）のような溶媒和物が挙げられる。

[プロドラッグ]

一般式（1）で示される化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により一般式（1）で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式（1）で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式（1）で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式（1）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式（1）で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式（1）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）が挙げられ；一般式（1）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（1）で示される化合

物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1-{(エトキシカルボニル)オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、1-{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)などが挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(1)で示される化合物に変化するものであってもよい。

[0166] さらに、一般式(1)で示される化合物を構成する各原子は、その同位元素(例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{77}Br 、 ^{125}I など)などで置換されていてもよい。

[本発明化合物の製造方法]

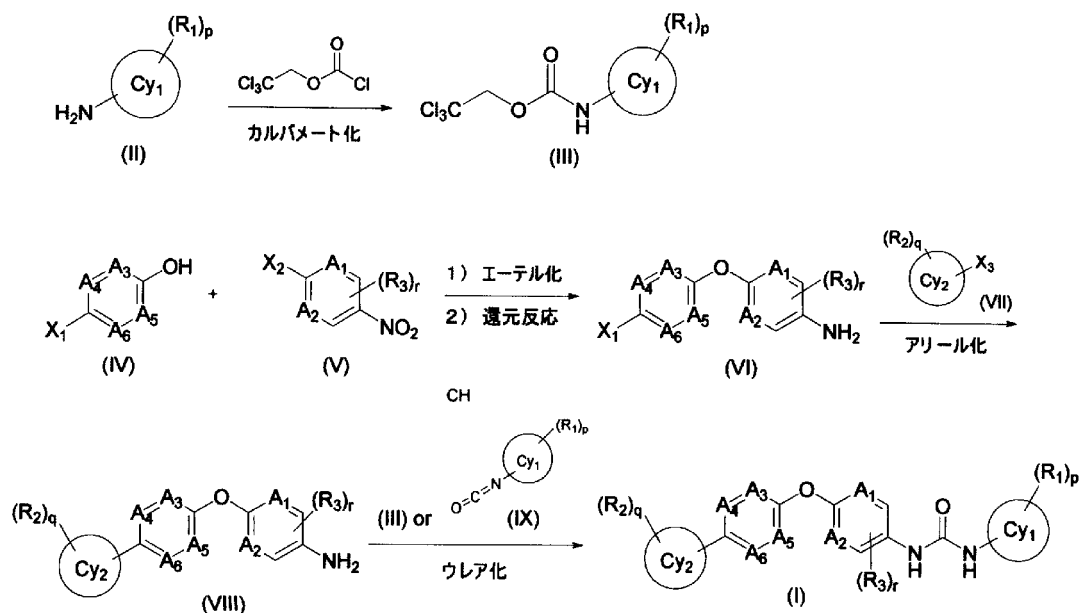
一般式(1)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、一般式(1)の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

[0167] 一般式(1)である本発明化合物は、例えば、以下の反応工程式に示す方法で製造することができる。

[0168]

[化27]

反応工程式



[0169] (式中、 X_1 はボロン酸基 ($-\text{B}(\text{OH})_2$)、またはボロン酸エステル基 ($-\text{B}(\text{OR}_i)(\text{OR}_{ii})$) (式中、 R_i および R_{ii} はC1~3のアルキル基を表し、 R_i および R_{ii} は、一緒になって環を形成してもよい)、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルなど)を表し、 X_2 はハロゲンを表し、 X_3 はハロゲンを表し、その他の記号は、前記〔1〕記載の記号と同じ意味を表す。)

また、アミノ基、エステル基、または水酸基を有する本発明化合物は、必要に応じて、これらの基に対して汎用される保護基、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された保護基で保護された化合物を用いて、上記の反応工程式に記載されたウレア化反応までの反応を行った後、公知の脱保護反応、あるいは、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された脱保護反応を行って製造することができる。

[0170] 反応工程式中、一般式 (I) で示される化合物から一般式 (III) で

示される化合物を製造する反応工程（カルバメート化反応）は、公知の方法である。この反応により得られる一般式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物は、例えば、一般式（ⅠⅠ）で示される化合物および2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルクロライドを用いて、有機溶媒（例えば、ピリジン、酢酸エチル、塩化メチレン、ジオキサン、ジエチルエーテル、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）またはこれらの有機溶媒と水の混合溶媒中、塩基（例えば、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウムなど）存在下または非存在下、約-20℃～80℃の温度で反応させることにより製造される。

[0171] 反応工程式中、一般式（ⅠⅤ）で示される化合物から一般式（ⅤⅠ）で示される化合物を製造する反応工程（エーテル化反応、還元反応）は、公知の方法である。この反応により得られる一般式（ⅤⅠ）で示される化合物は、例えば、一般式（ⅠⅤ）で示される化合物および一般式（Ⅴ）で示される化合物を用いて、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）またはこれらの有機溶媒と水の混合溶媒中、塩基（例えば、フッ化カリウム、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなど）存在下、約0℃～120℃の温度で反応させることにより得られた化合物を、水素雰囲気下、有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、1, 2-ジメトキシエタン、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）またはこれらの有機溶媒と水の混合溶媒中、触媒（例えば、銀触媒（例えば、酢酸銀など）、白金触媒（例えば、白金-カーボン、酸化白金など）、ロジウム触媒（例えば、ロジウム-カーボンなど）、鉄触媒（例えば、酢酸鉄など）、ルテニウム触媒（例えば、ルテニウム-カーボンなど）、パラジウム触媒（例えば、パラジウム-カーボン、水酸化パラジウムなど）、亜鉛触媒（臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、酢酸亜鉛など）、ラネーニッケル、またはこれらの触媒を適宜混合した触媒など）存在下、室温～

約 80℃ の温度で反応させるか、または有機溶媒（例えば、酢酸、塩酸、エタノール、メタノール、ジメチルホルムアミド、トルエン、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）またはこれらの有機溶媒と水の混合溶媒中、触媒（例えば、鉄触媒（例えば、鉄、塩化鉄、鉄-塩化アンモニウムなど）、亜鉛触媒（例えば、亜鉛など）、ニッケル触媒（例えば、塩化ニッケルなど）、インジウム触媒（例えば、インジウムなど）、スズ触媒（例えば、スズ、塩化スズなど）、またはこれらの触媒を適宜混合した触媒など）存在下、室温～約 80℃ の温度で反応させることにより製造される。

[0172] 反応工程式中、一般式 (V I) で示される化合物から一般式 (V I I I) で示される化合物を製造する反応工程（アリール化反応）は、公知の方法である。この反応により得られる一般式 (V I I I) で示される化合物は、例えば、一般式 (V I) で示される化合物および一般式 (V I I) で示される化合物を用いて、有機溶媒（例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、ジエチルカルボネート、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、またはこれらの有機溶媒を適宜混合した溶媒など）またはこれらの有機溶媒と水の混合溶媒中、塩基（例えば、炭酸セシウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リチウム-*t*-ブトキシド、炭酸銀、リン酸三カリウム、トリエチルアミン、またはこれらの塩基を適宜混合した塩基など）存在下または非存在下、触媒（例えば、パラジウム触媒（例えば、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、ビス（トリ-*t*-ブチルホスフィン）パラジウム、パラジウム (0) テトラキス（トリフェニルホスフィン）、ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロロパラジウム (I I)）、またはこれらの触媒を適宜混合した触媒など）中、室温～約 120℃ の温度で反応させることにより製造される。

[0173] 反応工程式中、一般式 (V I I I) で示される化合物から一般式 (I) で示される本発明化合物を製造する反応工程（ウレア化反応）は、一般式 (V I I I) で示される化合物、および一般式 (I I I) または一般式 (I X)

で示される化合物を用いて行われる反応であり、本明細書中に記載された実施例の条件、または公知の条件下で行うことができる。

[0174] 反応工程式中、出発原料として用いる一般式 (I I)、(I V)、(V)、(V I I) および (I X) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

[0175] また、一般式 (I) である本発明化合物は、例えば、別法として、上記の反応工程式中の一般式 (V I I I) で示される化合物および 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルクロライドを用いて製造された 2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート誘導体を用いて、一般式 (I I) で示される化合物とウレア化反応を行うことでも製造することができる。

[0176] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

[0177] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴、またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

[0178] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコールなど）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

[0179] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹

脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低い。本発明化合物は、例えば、肝毒性および消化管障害などを呈さず、脳移行性が低い化合物である。よって、本発明化合物は医薬品として安全に使用することができる。

〔医薬品への適用〕

本発明化合物は、T r k 阻害活性を示すため、T r k 関連疾患、例えば、疼痛、掻痒症、下部尿路障害、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、またはシャーガス病などの予防および／または治療剤として有用である。

[0180] より具体的には、疼痛として、例えば、変形性関節症に伴う疼痛、癌性疼痛、慢性腰痛症、骨粗鬆症に伴う腰痛、骨折痛、関節リウマチに伴う疼痛、神経障害性疼痛、带状疱疹後疼痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症、膵炎に伴う疼痛、間質性膀胱炎に伴う疼痛、子宮内膜症に伴う疼痛、過敏性腸症候群に伴う疼痛、片頭痛、術後痛、歯髄炎に伴う疼痛などが挙げられる。掻痒症として、全身性皮膚掻痒症、限局性皮膚掻痒症、老人性皮膚掻痒症、妊娠掻痒症、肛門掻痒症、外陰掻痒症などが挙げられる。炎症性腸疾患として、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病などが挙げられる。

[0181] 本発明化合物は、特に、疼痛の予防および／または治療剤として有用である。

[0182] 本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

[0183] 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとって

もよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0184] 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

[0185] 本発明化合物の疼痛に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬、筋弛緩薬、抗不整脈薬、ステロイド薬、およびビスホスホネート薬などが挙げられる。

[0186] 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合などのアスピリン製剤、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、

セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、シメトリド配合剤、および非ピリン系感冒薬などが挙げられる。

[0187] オピオイド薬としては、例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、およびプロポキシフェンなどが挙げられる。

[0188] 抗うつ薬としては、例えば三環系抗うつ薬（例えば、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸ドスレピン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、マレイン酸トリミプラミン、アモキサピン）、四環系抗うつ薬（例えば、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、マレイン酸セチプチリン）、モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬（塩酸サフラジン）、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）（例えば、塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシン）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）（例えば、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、塩酸フルオキセチン、塩酸シタロプラム）、およびセロトニン再取り込み阻害薬（例えば、塩酸トラゾドン）などが挙げられる。

[0189] 抗てんかん薬としては、例えば、フェノバルビタール、プリドミン、フェニトイン、エトサクシミド、ゾニサミド、ニトラゼパム、クロナゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、アセタゾラミド、およびスルチアムなどが挙げられる。

[0190] N-メチルーD-アスパラギン酸拮抗薬としては、例えば、塩酸ケタミン、塩酸アマンダジン、塩酸メマンチン、デキストロメトルファン、およびメサドンなどが挙げられる。

[0191] 筋弛緩薬としては、例えば、スクシニルコリン、スキサメトニウム、臭化ベクロニウム、臭化バンクロニウム、およびダントロレンナトリウムなどが挙げられる。

- [0192] 抗不整脈薬としては、例えば、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール、リドカイン、メキシレチン、アプリンジン、ピルジカイニド、フレカイニド、プロパフェノン、プロプラノロール、アテノロール、ビソプロロール、アミオダロン、ソタロール、ベラパミル、ジルチアゼム、およびベプリジルなどが挙げられる。
- [0193] ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、およびフルドロキシコルチドなどが挙げられる。
- [0194] 内服薬または注射薬としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、およびベタメタゾンなどが挙げられる。
- [0195] 吸入薬としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シク

レソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、およびメチルプレドニゾロンナトリウムスクシネートなどが挙げられる。

[0196] ビスホスホネート薬としては、例えば、エチドロネート、バミドロネート、アレンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネート、およびミノドロネートなどが挙げられる。

[0197] 本発明化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

[0198] 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

[0199] また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0200] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、薬学的に許容される担体とともに適当な医薬組成物として製剤化したうえで、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

[0201] 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

[0202] もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

[0203] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤などとして用いられる。

[0204] 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

[0205] このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプンなど）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウムなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸など）などと混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも包含される。

[0206] 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などを含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液など）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤などを含有していてもよい。

[0207] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤などが含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

[0208] 噴霧剤、吸入剤およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば

塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

[0209] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類などおよびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）など）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などを含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0210] 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリーなどが含まれる。

[0211] 本発明において、「製品」は、（1）本発明化合物を含有してなる医薬組成物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる配合剤の形態の医薬組成物と、（2）前記の組成物を含む容器に加え、（3）前記の組成物が、必要に応じて適当な併用剤（好ましくは、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬、筋弛緩薬、抗不整脈薬、ステロイド薬、および／またはビスホスホネート薬など）と組み合わせ、T r k 関連疾患の予防および／または治療のために使用することができる旨を示す、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベル（米国におけるラベルまたはラベリングに相当するものも含む）などの少なくともひとつを含む。

[0212] ここで、添付文書とは、日本においては薬事法でいう「添付文書」（能書

と呼ばれることもある）、欧州連合（EU）においては指令でいう「製品情報概要（Summary of Product Characteristics : SPC or SmPC）」、米国においては連邦規則でいう「米国添付文書（US Package Insert : USPI）」、あるいはその他の国においてはこれらの文書に相当する、医薬品の適正使用に必要な事項を記載して医薬品に添付する公的文書のことを意味するものである。

[0213] これらの文書に記載する事項については、例えば、日本の添付文書であれば、薬事法第52条、第54条、および第68条の4など（必要に応じて、平成9年4月25日付薬発第606号、607号、および／または関連する通知などを参照のこと）に、欧州連合の製品情報概要であればDirective 2001/83/EC Article 11など（必要に応じて、A guideline on SmPC、および／または関連するガイドラインなどを参照のこと）に、米国の米国添付文書であれば21 CFR 201.100など（必要に応じて、21 CFR 201.57、および／または関連する連邦規則などを参照のこと）に詳しく規定されているが、通常、適応症、用法、用量、投与方法、警告、および／または禁忌などについての情報が含まれる。

[0214] なお、米国においては、上記米国添付文書の他に、ラベル（Label）もしくはラベリング（Labeling or Labelling）として、米国添付文書に記載された内容の一部もしくは全部を記載することが21 CFR 201 Subpart Bに定められている。ここで、ラベルとは、容器に直接表示されているものを意味し、ラベリングとは、ラベルに加えて包装上の印刷や製品に付随する印刷物などをも包含する概念を意味する。

[0215] 本発明において、「容器」とは、本発明化合物を含有してなる医薬組成物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる配合剤の形態の医薬組成物を直接内包するものを意味し、「直接の容器（immediate container）」、「直接の被包（immediate wrapper）」、または「内袋（inner seals）」などと称されることもある。容器には、例えば、缶、びん、箱、アンプル、バイアル、チューブ、点眼剤用ユニットドース容器、紙、布、ビニール、

ポリ袋、SPシート、PTPシート、プラスチックコンテナなどが含まれる。

[0216] 医薬組成物を内包する容器は、上記のとおり、指示書、説明書、添付文書、または製品ラベル（米国におけるラベルまたはラベリングに相当するものも含む）などの少なくともひとつを組み合わせた状態で、通常、外部の容器（outer container）または外部の被包（outer wrapper）により包装され、市場に流通しうる。

[0217] また、本発明は、本発明化合物を含有してなる医薬組成物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる配合剤の形態の医薬組成物の広告方法であって、対象とする視聴者に、Trk関連疾患の予防および／または治療のための前記組成物の使用を促すことを含む方法をも開示する。

[0218] 前記方法においては、Trk関連疾患の予防および／または治療に際し、本発明化合物を含有してなる医薬組成物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる配合剤の形態の医薬組成物を用いることの有用性、特に健康面での利点を記述する情報が公衆に配給（public distribution）される。かかる情報の配給は、言語によるコミュニケーションの他、適当な広告媒体を介して行われる。ここで、広告媒体としては、新聞、雑誌、テレビ、ラジオ、ビデオ、パンフレット、リーフレット、ポスター、ソーシャルネットワーキングシステム、電子メール、電子看板、デジタルサイネージ、インターネット広告（ホームページ／ウェブサイト、バナー広告など）、屋外広告（ポスターボード、ネオンサイン、大型ビジョンなど）、交通広告（電車・バス・タクシーなどの中吊り広告、窓上広告、額面広告、駅貼広告など）、映画・スライド広告（映画館のスクリーン広告など）、POP広告（店頭広告、店内広告など）、直接広告（ダイレクトメール、新聞折込広告、チラシ広告など）、特殊広告（カレンダーやボールペンなどのノベルティ広告など）、その他の広告（スカイライティング、ベンチ広告など）など、任意のものを用いてもよい。当業者であれば、これら広告媒体を製造することは容易である。

[0219] 他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的、科学的用語、および略語は、本発明の分野に属する当業者によって普通に理解されるものと同様の意味を有する。

[0220] 本出願は、2013年2月19日に出願された日本出願第2013-029563号および2013年7月5日に提出された日本出願第2013-141246号に基づく優先権を主張し、当該日本出願に記載された全ての記載内容を援用するものである。

[0221] また、本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得る。

実施例

[0222] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0223] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

[0224] NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

[0225] LC-MS/ELSDは、下記条件：

{カラム：Waters ACQUITY C₁₈（粒子径：1.7 x 10⁻⁶m；カラム長：30 x 2.1 mm I.D.）；流速：1.0 mL/min；カラム温度：40℃；移動相（A）：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液；移動相（B）：0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液；グラジエント（移動相（A）：移動相（B）の比率を記載）：[0分] 95：5；[0.1分] 95：5；[1.2分] 5：95；[1.4分] 5：95；[1.41分] 95：5；[1.5分] 95：5；検出器：UV（PDA）、ELSD、MS}で行った。

[0226] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標）を用いる

か、Chemdraw Ultra (バージョン12.0、Cambridge Software社製)を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0227] 実施例1：1-(2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール

1H-ピラゾール(0.39g)のジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略記)(5.2mL)溶液に、tert-ブトキシカリウム(0.7g)を加えた。反応混合物を室温で40分間攪拌した。1-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.1g)を少量ずつ加え、さらに反応混合物を90分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1→2：1)によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(0.43g)を得た。

TLC：R_f 0.43 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 6.61-6.64(m, 1H), 7.82(d, 1H), 8.07(d, 1H), 8.20(dd, 1H), 8.45-8.49(m, 2H)。

[0228] 実施例2：2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

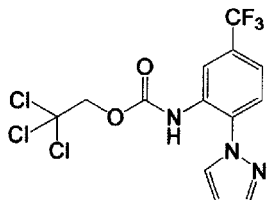
実施例1で製造した化合物(430mg)のメタノール(16mL)溶液に、パラジウム-カーボン(5%w/w、380mg)を加えた。その反応混合物を水素雰囲気下にして、室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライト(商品名)でろ過後、ろ液を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物(357mg)を得た。

TLC：R_f 0.56 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 6.10 (s, 2H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.21 (d, 1H)。

[0229] 実施例 3 : 2, 2, 2-トリクロロエチル (2- (1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) カルバメート

[0230] [化28]



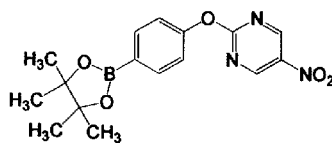
[0231] 実施例 2 で製造した化合物 (356 mg) の酢酸エチル (8 mL) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (400 mg) および 2, 2, 2-トリクロロエチルカルボノクロリデート (430 mg) を加えた。反応混合物を室温で 150 分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 2 : 1) によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (610 mg) を得た。

TLC : R_f 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.93 (s, 2H), 6.63-6.66 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.6 (s, 1H)。

[0232] 実施例 4 : 5-ニトロ-2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ) ピリミジン

[0233] [化29]



[0234] 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノール (10 g) のテトラヒドロフラン (以下、THFと略記) (91 mL) 溶液に、トリエチルアミン (7 mL) および 2-クロロ-

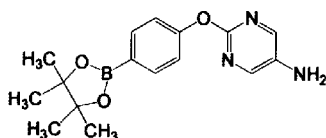
5-ニトロピリミジン（7.6 g）を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（17 g）を得た。

TLC: R_f 0.45（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.35（s, 12H），7.20（d, 2H），7.93（d, 2H），9.31（s, 2H）。

[0235] 実施例5：2-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ）ピリミジン-5-アミン

[0236] [化30]



[0237] 実施例4で製造した化合物（17 g）のエタノール（187 mL）および酢酸エチル（94 mL）混合溶液に、水酸化パラジウム（20% w/w、1.56 g）を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下、35℃で4時間攪拌した。反応混合物にメタノール（90 mL）および活性炭（0.32 g）を加えて室温で5分間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）でろ過後、ろ液を濃縮した。得られた残渣に、tert-ブチルメチルエーテル／ヘキサンの1：1混合溶媒を加えて析出した固体をろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物（12.8 g）を得た。

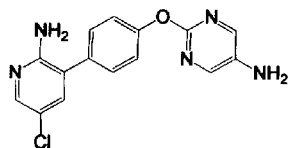
TLC: R_f 0.29（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.33（s, 12H），3.51（br s, 2H），7.14（d, 2H），7.85（d, 2H），8.06（s, 2H）。

[0238] 実施例6：2-（4-（2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）フェノキシ）ピリミジン-5-アミン

[0239]

[化31]



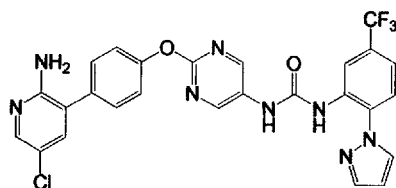
[0240] 実施例5で製造した化合物（1 g）の2-プロパノール（6.4 mL）および1,2-ジメトキシエタン（1.6 mL）の混合溶液に、3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン（662 mg）、リン酸カリウム水溶液（2 M、3.2 mL）およびビス（トリフェニルホスフィンパラジウム）ジクロリド（112 mg）を加えた。反応混合物を、アルゴン雰囲気下、85℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。得られた有機層を塩酸（0.5 M、120 mL）で逆抽出した。得られた水層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和して酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過した。得られた有機層を100 mL程度に濃縮した。濃縮された溶液をカラムクロマトグラフィー（富士シリシア Chromatorex NH DM1020（商品名）、酢酸エチル）によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（857 mg）を得た。

TLC: R_f 0.32（ジクロロメタン：酢酸エチル：メタノール＝8：4：1）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 5.28 (br s, 2H), 5.82 (br s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (s, 2H)。

[0241] 実施例7：1-（2-（1H-ピラゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）-3-（2-（4-（2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）フェノキシ）ピリミジン-5-イル）ウレア

[0242] [化32]



[0243] 実施例6で製造した化合物（400mg）および実施例3で製造した化合物（513mg）のN，N-ジメチルアセトアミド（以下、DMAと略記）（2.6mL）溶液に、トリエチルアミン（0.018mL）を加えた。アルゴン雰囲気下、反応混合物を65℃で21時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。得られた有機層を水で3回および飽和食塩水で1回で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル＝2：1）によって精製することにより、以下の物性値を有する本発明化合物（465mg）を得た。

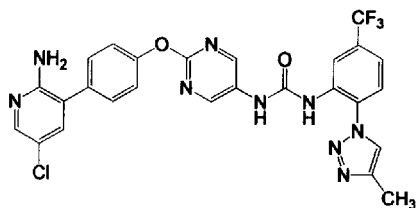
TLC：R_f 0.29（ヘキサン：酢酸エチル：酢酸エチル＝1：3）；
¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 5.86（br s, 2H），6.68（dd, 1H），7.27（d, 2H），7.42（d, 1H），7.46-7.56（m, 3H），7.75（d, 1H），7.92-7.99（m, 2H），8.41（d, 1H），8.58（d, 1H），8.70（s, 2H），9.71（br s, 1H），9.97（br s, 1H）。

[0244] 実施例8

実施例3で製造された化合物の代わりに、相当するカルバメート化合物またはイソシアネート化合物を用いて、実施例7と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0245] 実施例8-1：1-（2-（4-（2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）フェノキシ）ピリミジン-5-イル）-3-（2-（4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア

[0246] [化33]

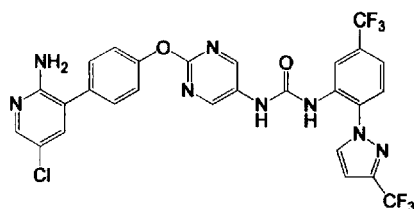


[0247] TLC：R_f 0.21（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）；

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.38 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[0248] 実施例 8-2 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ウレア

[0249] [化34]



[0250] TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

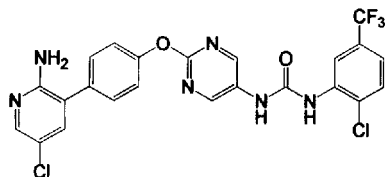
[0251] 実施例 8-3 : 1-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.84 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.71 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[0252] 実施例 8-4 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0253] [化35]



[0254] TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.86–7.89 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[0255] 実施例 8-5 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-(4-トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.54–8.59 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.98 (d, 2H), 9.75 (s, 1H)。

[0256] 実施例 8-6 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.90–6.96 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.53–7.59 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.41–8.46 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0257] 実施例 8-7 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(5-(トリフルオロメ

チル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ウレア

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)

。

[0258] 実施例 8-8 : 1 - (2 - (3 - アセチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) ウレア

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.58 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

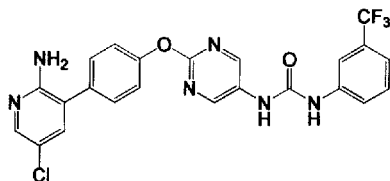
[0259] 実施例 8-9 : 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.37 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0260] 実施例 8-10 : 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

[0261] [化36]

[0262] TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.27-7.34 (m, 3H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.73 (s, 2H)。

[0263] 実施例 8-11 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.38-7.55 (m, 5H), 7.95 (d, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[0264] 実施例 8-12 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.15 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[0265] 実施例 8-13 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.63 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.19 (s, 3H), 5.84 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0266] 実施例 8-14 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.32 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

[0267] 実施例 8-15 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.44 (d, 3H), 4.92 (quint., 1H), 5.23 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0268] 実施例 8-16 : 1-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0269] 実施例 8-17 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (d, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

[0270] 実施例 8-18 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.53-7.65 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

[0271] 実施例 8-19 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.25 (dd, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[0272] 実施例 8-20 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.20 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (

d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.73 (s, 1H)。

[0273] 実施例 8-21 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.19 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.38 (s, 1H)。

[0274] 実施例 8-22 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル) ;

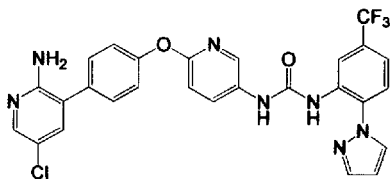
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

[0275] 実施例 9

3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン、または3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンの代わりに3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-アミンを用いて、2-クロロ-5-ニトロピリミジンの代わりに2-クロロ-5-ニトロピリジンを用いて、実施例3で製造された化合物、または実施例3で製造された化合物の代わりに相当するカルバメート化合物を用いて、実施例4→実施例5→実施例6→実施例7と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0276] 実施例 9-1 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル-3-(6-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

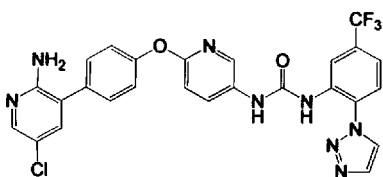
[0277] [化37]

[0278] TLC : R_f 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.93-7.94 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)。

[0279] 実施例 9-2 : 1-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル-3-(6-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

[0280] [化38]

[0281] TLC : R_f 0.69 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.84 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

[0282] 実施例 9-3 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル-3-(6-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

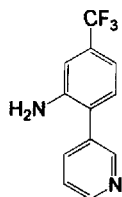
TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.55 (s, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.72 (d, 1H),

7.91–7.94 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)。

[0283] 実施例 10 : 2 – (ピリジン – 3 – イル) – 5 – (トリフルオロメチル) アニリン

[0284] [化39]



[0285] 2 – ブロモ – 5 – (トリフルオロメチル) アニリン (10 g) とピリジン – 3 – イルボロン酸 (5.63 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、水 (10 mL)、炭酸ナトリウム (14.57 g) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (1.46 g) を加えた。アルゴン雰囲気下、反応混合物を 100℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 → 0 : 1) によって精製し、ヘキサン洗浄後、乾燥することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (7.62 g) を得た。

TLC : R_f 0.56 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

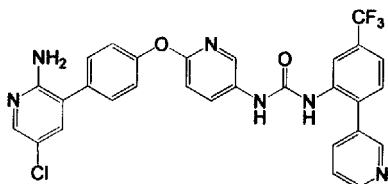
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.40 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。

[0286] 実施例 11 : 1 – (6 – (4 – (2 – アミノ – 5 – クロロピリジン – 3 – イル) フェノキシ) ピリジン – 3 – イル) – 3 – (2 – (ピリジン – 3 – イル) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

2 – クロロ – 5 – ニトロピリミジンの代わりに 2 – クロロ – 5 – ニトロピリジンを用いて、実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 10 で製造し

た化合物を用いて、実施例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0287] [化40]



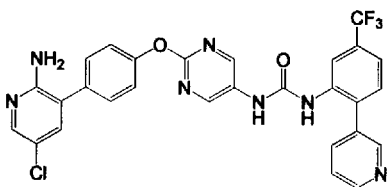
[0288] TLC : R_f 0.43 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.80 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.90 (dt, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.64-8.71 (m, 2H), 9.20 (s, 1H)。

[0289] 実施例 12 : 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 3 → 実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0290] [化41]



[0291] TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.84 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.23 (s, 1H)。

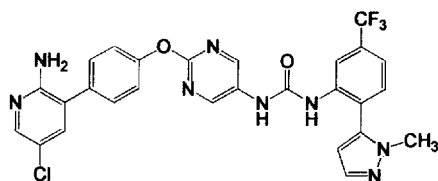
[0292] 実施例 13

3 - ピリジンボロン酸の代わりに相当するボロン酸化合物またはボロン酸

エステル化合物を用いて、実施例 10→実施例 3→実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0293] 実施例 13-1 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0294] [化42]

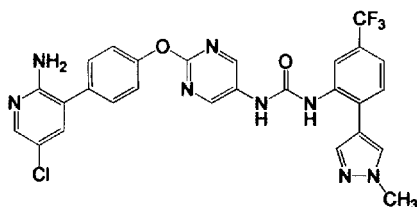


[0295] TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.65 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。

[0296] 実施例 13-2 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0297] [化43]



[0298] TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.92 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24-8.27 (m, 2H), 8.71 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0299] 実施例 1 3-3 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.73 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.32 (s, 1H)。

[0300] 実施例 1 3-4 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.03 (s, 3H), 8.57 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (dd, 3H), 8.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.93 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)。

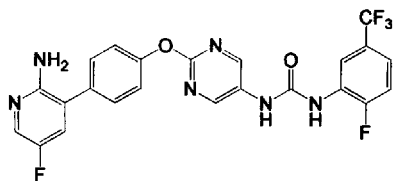
[0301] 実施例 1 4

3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンの代わりに3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-アミンを用いて、実施例3、または実施例3の代わりに相当するカルバメート化合物もしくはイソシアネート化合物を用いて、実施例6→実施例7と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0302] 実施例 1 4-1 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0303]

[化44]

[0304] TLC : R_f 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 9) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

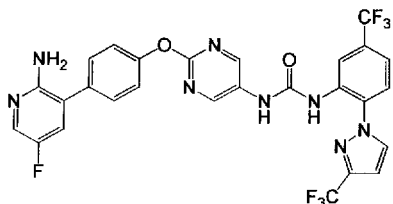
[0305] 実施例 14-2 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.16 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.431 (s, 1H)。

[0306] 実施例 14-3 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ウレア

[0307] [化45]

[0308] TLC : R_f 0.74 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

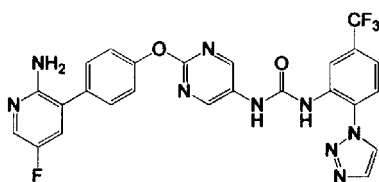
[0309] 実施例 14-4 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : R_f 0.49 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。
。

[0310] 実施例 14-5 : 1-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

[0311] [化46]

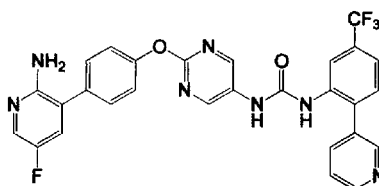


[0312] TLC : R_f 0.69 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.55 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.71 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[0313] 実施例 14-6 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0314] [化47]



[0315] TLC : R_f 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.55 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 9.23 (s, 1H)。

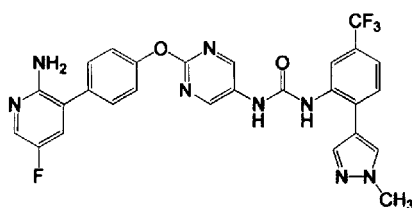
[0316] 実施例 14-7 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.68 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[0317] 実施例 14-8 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0318] [化48]



[0319] TLC : R_f 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.92 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0320] 実施例 14-9 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-

3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.65 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.49-7.54 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。
。

[0321] 実施例 14-10 : 1-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) ウレア

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0322] 実施例 14-11 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.25-7.46 (m, 5H), 7.54 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.33 (s, 1H)。

[0323] 実施例 14-12 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

TLC: Rf 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 9) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)。

[0324] 実施例 14-13 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.15 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.83 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

[0325] 実施例 14-14 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.20 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

[0326] 実施例 14-15 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.36 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

[0327] 実施例 14-16 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン

－3－イル）フェノキシ）ピリミジン－5－イル）－3－（2－（3－メチル－1H－ピラゾール－1－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.37 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.48–7.60 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0328] 実施例 14－17 : 1－（2－（4－（2－アミノ－5－フルオロピリジン－3－イル）フェノキシ）ピリミジン－5－イル）－3－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア

TLC : Rf 0.20 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 7.22–7.33 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

[0329] 実施例 14－18 : 1－（2－（4－（2－アミノ－5－フルオロピリジン－3－イル）フェノキシ）ピリミジン－5－イル）－3－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[0330] 実施例 14－19 : 1－（2－（4－（2－アミノ－5－フルオロピリジン－3－イル）フェノキシ）ピリミジン－5－イル）－3－（3－クロロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア

TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 7.27 (dd, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.7

3 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)。

[0331] 実施例 14-20 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.39 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

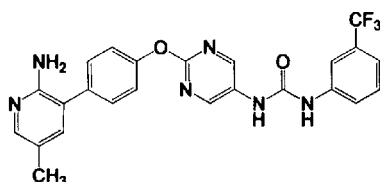
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.20 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.51-7.55 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.73 (s, 1H)。

[0332] 実施例 15

3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンまたは3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、2-クロロ-5-ニトロピリミジンまたは2-クロロ-5-ニトロピリミジンの代わりに2-クロロ-5-ニトロピリジンを用いて、実施例3で製造された化合物の代わりに相当するカルバメート化合物またはイソシアネート化合物を用いて、実施例4→実施例5→実施例6→実施例7と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0333] 実施例 15-1 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0334] [化49]



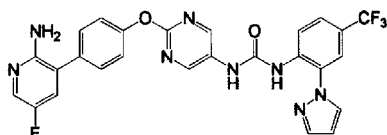
[0335] TLC : R_f 0.22 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.16 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (s, 1

H), 7.97 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0336] 実施例 15-2 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

[0337] [化50]



[0338] TLC : R_f 0.54 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.42-8.44 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)

。

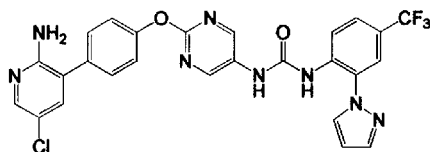
[0339] 実施例 15-3 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[0340] 実施例 15-4 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

[0341] [化51]

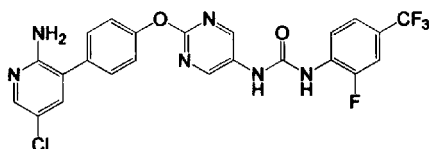


[0342] TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.83 (s, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.94–7.97 (m, 2H), 8.43–8.45 (m, 2H), 8.72 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

[0343] 実施例 15-5 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0344] [化52]

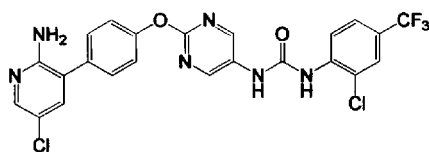


[0345] TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.84 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46–7.55 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.24 (br, 2H)。

[0346] 実施例 15-6 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0347] [化53]



[0348] TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[0349] 実施例 15-7 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,4-ジクロロフ

エニル) ウレア

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

[0350] 実施例 15-8: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレア

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

[0351] 実施例 15-9: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ウレア

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)。

[0352] 実施例 15-10: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.85 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.94-8.04 (m, 2H), 8.71-8.72 (m, 3H), 9.16 (s, 1H)。

[0353] 実施例 15-11: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,5-ジクロロ

フェニル) ウレア

TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 9.68 (s, 1H)。

[0354] 実施例 15-12: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)ウレア

TLC: Rf 0.54 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.93-8.01 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

[0355] 実施例 15-13: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.85 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

[0356] 実施例 15-14: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.84 (s, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.71 (d, 2H), 9.40 (br, 2H)。

[0357] 実施例 15-15: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,5-ジクロ

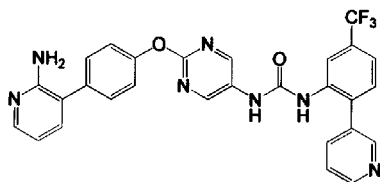
ロフェニル) ウレア

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

[0358] 実施例 15-16 : 1-(2-(4-(2-アミノピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0359] [化54]



[0360] TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 6.66 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.46-7.58 (m, 6H), 7.89 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 3H), 9.24 (s, 1H)。

[0361] 実施例 15-17 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ウレア

TLC : Rf 0.79 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

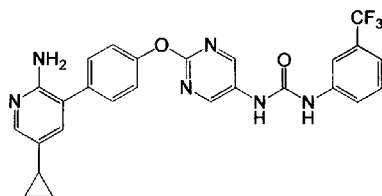
[0362] 実施例 15-18 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.36 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.63 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0363] 実施例 15-19 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0364] [化55]



[0365] TLC : Rf 0.54 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.59-0.64 (m, 2H), 0.81-0.87 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0366] 実施例 15-20 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.15 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

[0367] 実施例 15-21 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.84 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51-7.56 (m, 5H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.66-8.68 (m, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0368] 実施例 15-22 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.57 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

[0369] 実施例 15-23 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: Rf 0.82 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.64 (d, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

[0370] 実施例 15-24 : 1-(2-(4-(2-アミノピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル:メタノール=19:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.58 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.47-7.63 (m, 4H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0371] 実施例 15-25 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-

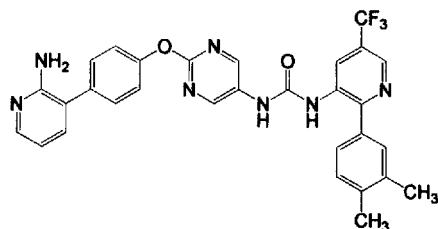
イル) -フェニル) ウレア

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

[0372] 実施例 15-26 : 1 - (2 - (4 - (2-アミノピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3 - (2 - (3, 4-ジメチルフェニル) -5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ウレア

[0373] [化56]



[0374] TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.31 (s, 6H), 5.57 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.68-8.72 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

[0375] 実施例 15-27 : 1 - (2 - (4 - (2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.55 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.15 (s, 1H)。

[0376] 実施例 15-28 : 1 - (2 - (4 - (2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3 - (2-フルオロフェニル) ウレア

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.85 (s, 2H), 7.03–7.06 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.15 (br, 2H)。

[0377] 実施例 15-29: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレア

TLC: Rf 0.60 (ヘキサン:酢酸エチル=1:9);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.85 (s, 2H), 7.24–7.30 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.22 (s, 1H)。

[0378] 実施例 15-30: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.56 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53–7.55 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89–7.94 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.67–8.69 (m, 2H), 9.29 (s, 1H)。

[0379] 実施例 15-31: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46–7.55 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

[0380] 実施例 15-32: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3,4-ジフル

オロフェニル) ウレア

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

[0381] 実施例 15-33 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.32-8.42 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.12 (d, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0382] 実施例 15-34 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)ウレア

TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.25-7.58 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

[0383] 実施例 15-35 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.53 (d, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (dd, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

[0384] 実施例 15-36 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-(トリフル

オロメチル) フェニル) ウレア

TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.58 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.61-7.68 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

[0385] 実施例 15-37 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) -4-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.18 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.75 (s, 1H)。

[0386] 実施例 15-38 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(3, 5-ジフルオロフェニル) ウレア

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

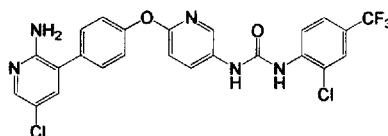
[0387] 実施例 15-39 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) ウレア

TLC : Rf 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 9) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.24 (s, 1H)。

[0388] 実施例 15-40 : 1-(6-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0389] [化57]



[0390] TLC : Rf 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.84 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[0391] 実施例 15-41 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)ウレア

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)。

[0392] 実施例 15-42 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ウレア

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)。

[0393] 実施例 15-43 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2,3-ジフル

オロフェニル) ウレア

TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

[0394] 実施例 15-44 : 1-(6-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

TLC: Rf 0.52 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.55 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[0395] 実施例 15-45 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2, 6-ジフルオロフェニル) ウレア

TLC: Rf 0.75 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.55 (s, 2H), 7.12-7.28 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[0396] 実施例 15-46 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル) ウレア

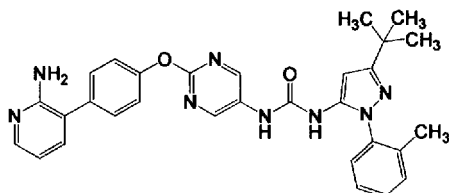
TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.74-7.88 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0397] 実施例 15-47 : 1-(2-(4-(2-アミノピリジン-3-イル) フ

エノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(tert-ブチル)-1-(o-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア

[0398] [化58]



[0399] TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.94 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

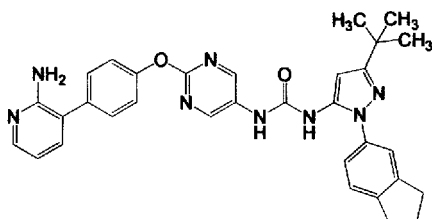
[0400] 実施例15-48: 1-(2-(4-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(tert-ブチル)-1-(o-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア

TLC: Rf 0.71 (酢酸エチル:メタノール=9:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

[0401] 実施例15-49: 1-(2-(4-(2-アミノピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(tert-ブチル)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア

[0402] [化59]



[0403] TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.25 (s, 9H), 2.06 (quint., 2H), 2.85-2.94 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.62-6.69 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[0404] 実施例 15-50 : 1-(2-(4-(2-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(tert-ブチル)-1-(オトリル)-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.26 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.31-7.48 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.06 (s, 1H)。

[0405] 実施例 15-51 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

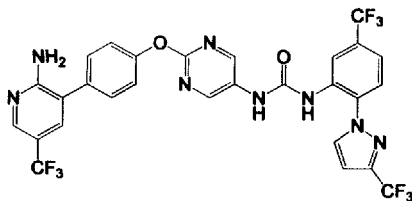
MASS (ESI, Pos.) : 601 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.49 (s, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.71 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[0406] 実施例 15-52 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-{5-(トリフルオロメチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}ウレア

[0407]

[化60]



[0408] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.07分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 669 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

[0409] 実施例15-53 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 568 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.67 (s, 1H), 10.03 (s, 1H)。

[0410] 実施例15-54 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [5 - クロロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル] ウレア

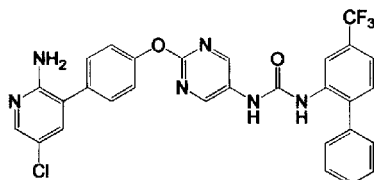
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.97分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 534 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

[0411] 実施例 15-55 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

[0412] [化61]



[0413] T L C : R f 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.40-7.60 (m, 10H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

[0414] 実施例 15-56 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (2 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

T L C : R f 0.58 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.35-7.56 (m, 6H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

[0415] 実施例 15-57 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [5 - フェニル - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル] ウレア

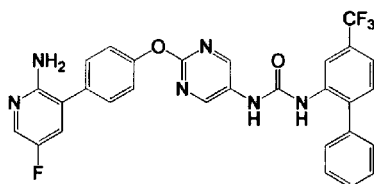
T L C : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50-7.66 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[0416] 実施例 15-58 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [4 - (トリフルオロ

メチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

[0417] [化62]

[0418] TLC : R_f 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.57 (s, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.58 (m, 10H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

[0419] 実施例 15-59 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : R_f 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.56-8.60 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0420] 実施例 15-60 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.57 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0421] 実施例 15-61 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリ

ジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] ウレア

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.70 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H)。

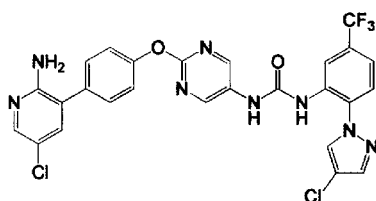
[0422] 実施例 15-62 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [3', 4' - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.72 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.29 (s, 6H), 5.85 (s, 2H), 7.12-7.55 (m, 10H), 7.95 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.44 (s, 1H)。

[0423] 実施例 15-63 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (4 - クロロ - 1 - H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0424] [化63]



[0425] TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。

[0426] 実施例 15-64 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリ

ジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [4' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.63 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 5.86 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.29-7.49 (m, 7H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0427] 実施例 15-65 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [4' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 5.56 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.29-7.48 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0428] 実施例 15-66 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [3' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.58 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 5.86 (brs, 2H), 7.19-7.55 (m, 11H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0429] 実施例 15-67 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [3' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.38 (s, 3H), 5.57 (brs, 2H), 7.19–7.48 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0430] 実施例 15-68 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6 : 4 : 0.4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.48–7.57 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0431] 実施例 15-69 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6 : 4 : 0.4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.56 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.49–7.57 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

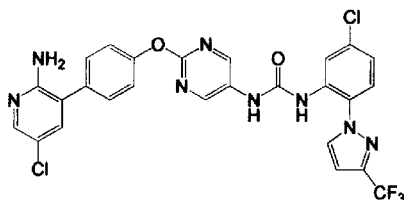
[0432] 実施例 15-70 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5-クロロ-2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6 : 4 : 0.4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0433] 実施例 15-71 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5-クロロ-2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

[0434] [化64]



[0435] $\text{TLC} : R_f$ 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6 : 4 : 0.4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0436] 実施例 15-72 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5-クロロ-2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

$\text{TLC} : R_f$ 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.25 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.20-7.55 (m, 11H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

[0437] 実施例 15-73 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3'-エチル-4- (

トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.24-7.55 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0438] 実施例 15 - 74 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [3' - エチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.24-7.56 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0439] 実施例 15 - 75 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 531 (M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.97 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.66 (s, 1H)。

[0440] 実施例 15 - 76 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (メチルスルホニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

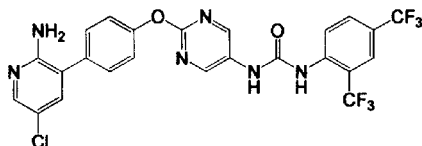
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.90 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 579 (M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.42 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

[0441] 実施例 15-77 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0442] [化65]



[0443] 純度 (LC-MS / ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98 分) ;
 MASS (ESI , Pos.) : 569 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.80 (s, 1H)。

[0444] 実施例 15-78 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ウレア

純度 (LC-MS / ELSD) : 100% (保持時間 : 0.88 分) ;
 MASS (ESI , Pos.) : 481 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.22 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

[0445] 実施例 15-79 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ウレア

TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。

[0446] 実施例 15-80 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - {5 - (ジフルオロメチル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.40-8.43 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0447] 実施例 15-81 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - {4-クロロ-2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.84 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.35 (s, 1H)。

[0448] 実施例 15-82 : 1 - (2 - {4 - [2-アミノ-5 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジニル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) - 3 - {2 - [3 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.04 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 651 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0449] 実施例 15-83 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-{5-(トリフルオロメチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル}ウレア

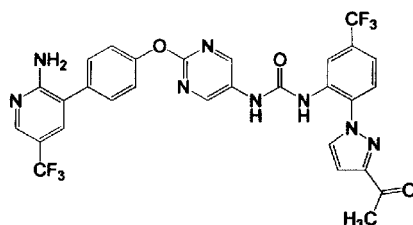
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 670 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.66-8.69 (m, 3H), 9.24 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0450] 実施例 15-84 : 1-[2-(3-アセチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

[0451] [化66]



[0452] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 643 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.59 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)。

[0453] 実施例 15-85 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(2-メチル-3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

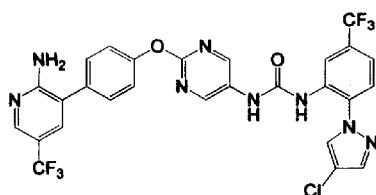
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.84 分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 626 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.25 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.23-7.57 (m, 8H), 7.63 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

[0454] 実施例 15-86 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02 分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 619 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.56-8.63 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0455] 実施例 15-87 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

[0456] [化67]



[0457] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06 分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 635 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.81 (s,

1H)。

[0458] 実施例 15-88 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.04 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 569 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0459] 実施例 15-89 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 569 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

[0460] 実施例 15-90 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 553 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38-7.59 (m, 5H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0461] 実施例 15-91 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-(2,5-ジクロロフェニル)ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 535 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

[0462] 実施例 15-92 : 1 - (2 - {4 - [2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) - 3 - (2,4-ジクロロフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 535 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

[0463] 実施例 15-93 : 1 - (2 - {4 - [2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) - 3 - [2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 549 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

[0464] 実施例 15-94 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : R_f 0.67 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (d, 6H), 3.21 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 5H), 7.95 (d, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

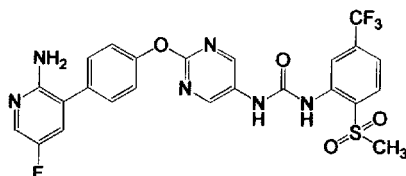
[0465] 実施例 15-95 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.20 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。
。

[0466] 実施例 15-96 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (メチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0467] [化68]



[0468] TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.38 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

[0469] 実施例 15-97 : 1 - (2 - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (メチルスルホニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

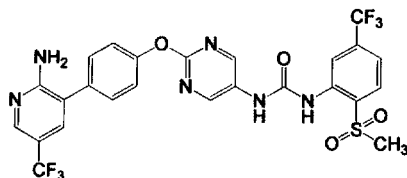
TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.42 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

[0470] 実施例 15-98 : 1 - (2 - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメ

チル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 -
(メチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0471] [化69]



[0472] TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.38 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。
。

[0473] 実施例 15-99 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

[0474] 実施例 15-100 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [3-メチル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[0475] 実施例 15-101 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2-メチル-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

[0476] 実施例 15-102 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.97分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 569 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.73 (s, 1H)。

[0477] 実施例 15-103 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93分) ;

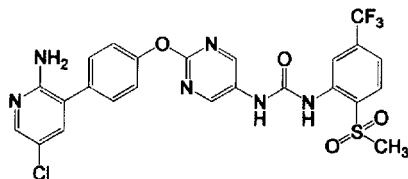
MASS (ESI, Pos.) : 531 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.96 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.17-7.37 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

[0478] 実施例 15-104 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0479]

[化70]



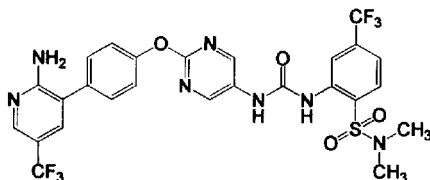
[0480] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.91分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 579 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.38 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[0481] 実施例15-105 : 2 - { [(2 - {4 - [2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) カルバモイル] アミノ} - N, N-ジメチル-4-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

[0482] [化71]



[0483] TLC : Rf 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.76 (s, 6H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 4H), 7.94 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[0484] 実施例15-106 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3' - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2-ビフェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.95分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 607 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.59 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.37-7.53 (m, 7H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0485] 実施例 15-107 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3' - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2-ビフェニルイル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.88分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 591 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.35-7.56 (m, 8H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0486] 実施例 15-108 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3' - (1-ヒドロキシエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2-ビフェニルイル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 621 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.36 (d, 3H), 4.74-4.93 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.38-7.56 (m, 8H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

[0487] 実施例 15-109 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3' - (1-ヒドロキシエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2-ビフェニルイル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.91分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 605 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.36 (d, 3H), 4.74-4.93 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.57 (m, 11H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

- [0488] 実施例 15-110 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (エチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア
 T L C : R f 0. 59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.15 (t, 3H), 3.45 (q, 2H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。
- [0489] 実施例 15-111 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [5-クロロ-2- (メチルスルホニル) フェニル] ウレア
 T L C : R f 0. 38 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.33 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)。
- [0490] 実施例 15-112 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [5-フルオロ-2- (メチルスルホニル) フェニル] ウレア
 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0. 92分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 563 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.31 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.25-8.32 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。
- [0491] 実施例 15-113 : 2- { [(2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) カルバモイル] アミノ} -4-フルオロ-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 592 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.70 (s, 6H), 6.49 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

[0492] 実施例 15-114 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (メチルチオ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.53 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.64 (s, 1H)。

[0493] 実施例 15-115 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (メチルスルフィニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.88 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[0494] 実施例 15-116 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (メチルスルフィニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.88 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[0495] 実施例 15-117 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [5-

ークロロ-2-(メチルスルフィニル)フェニル]ウレア

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.86 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[0496] 実施例15-118: 1-{2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[3'-(2-ヒドロキシー-2-プロパニル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD): 100% (保持時間: 1.00分);

MASS (ESI, Pos.): 635 (M+H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.45 (s, 6H), 5.07 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 8H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.38 (s, 1H)。

[0497] 実施例15-119: 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[3'-(2-ヒドロキシー-2-プロパニル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD): 100% (保持時間: 1.06分);

MASS (ESI, Pos.): 669 (M+H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.45 (s, 6H), 5.07 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 8H), 8.10 (s, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

[0498] 実施例15-120: 1-{2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[5-クロロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ウレア

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン:酢酸エチル=3:7);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.87 (s, 2H), 6.63-6.64 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.91 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)。

[0499] 実施例 15-121 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [4-クロロ-2- (1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.86 (s, 2H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

[0500] 実施例 15-122 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 568 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.86 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.68-8.70 (m, 4H), 9.69 (brs, 1H)。

[0501] 実施例 15-123 : 1- {6- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -3-ピリジニル} -3- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.99分) ;

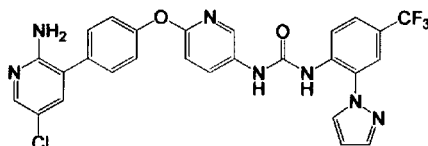
MASS (ESI, Pos.) : 518 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.39-7.53 (m, 5H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H),

8.56 (dd, 1H), 8.96 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。

[0502] 実施例 15-124 : 1- {6- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -3-ピリジニル} -3- [2- (1H-ピラゾール-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0503] [化72]



[0504] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 566 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.93-8.00 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.42-8.44 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 9.84 (s, 1H)。

[0505] 実施例 15-125 : 1- {6- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -3-ピリジニル} -3- [2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 567 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.59-8.61 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

[0506] 実施例 15-126 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [5-クロロ-2- (3-ピリジニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 98% (保持時間 : 0.79分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 544 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.56-8.65 (m, 4H), 9.21 (s, 1H)。

[0507] 実施例 15-127 : 1- {2- [4- (2-アミノ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.76分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 533 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.58 (s, 2H), 6.64-6.68 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.60-10.08 (br, 2H)。

[0508] 実施例 15-128 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.90分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 612 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 6H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.62-8.71 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

[0509] 実施例 15-129 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 602 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.50-7.

56 (m, 3H), 7.61 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.69-8.73 (m, 4H), 9.67 (s, 1H)。

[0510] 実施例 15-130 : 1- {6- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -3-ピリジニル} -3- {5- (トリフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.08 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 634 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.40 (s, 1H)。

[0511] 実施例 15-131 : 1- {6- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -3-ピリジニル} -3- {5- (トリフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 618 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.55 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.39 (s, 1H)。

[0512] 実施例 15-132 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3- (1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 567 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.87 (s, 2H), 6.58-6.59 (m, 1H), 7.

28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

[0513] 実施例 15-133 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3 - (3-ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.82 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 578 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.87 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.95-7.96 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.62-8.64 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.90 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[0514] 実施例 15-134 : 1 - {6 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 3-ピリジニル} - 3 - [2 - (4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.96 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 581 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.39 (s, 3H), 5.84 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 9.59 (s, 1H)。

[0515] 実施例 15-135 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [5-クロロ-2 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 98% (保持時間 : 0.85 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 534 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.

32 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

[0516] 実施例 15-136 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (5 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.58 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.40-8.47 (m, 2H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0517] 実施例 15-137 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (5 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.38 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.40-8.46 (m, 2H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

[0518] 実施例 15-138 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (2 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.33-7.56 (m, 6H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.56-8.61 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0519] 実施例 15-139 : 1 - { 2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 -

ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [5 - フェニル - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル] ウレア

TLC: Rf 0.44 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.50-7.65 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.42-8.47 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[0520] 実施例 15-140 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (6-メチル-3-ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル: メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.55 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42-7.53 (m, 6H), 7.76 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0521] 実施例 15-141 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] ウレア

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.57 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.51-7.69 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H)。

[0522] 実施例 15-142 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [3', 4' -ジメチル-4 - (トリフルオロメチル) - 2-ビフェニルイル] ウレア

TLC: Rf 0.79 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.29 (s, 6H), 5.56 (s, 2H), 7.13-7.56 (m, 10H), 7.93 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

[0523] 実施例 15-143 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-

ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (6 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.55 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.35-7.57 (m, 6H), 7.77 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0524] 実施例 15 - 144 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.04 (s, 3H), 5.86 (brs, 2H), 7.16-7.46 (m, 9H), 7.50 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0525] 実施例 15 - 145 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.56 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.04 (s, 3H), 5.56 (brs, 2H), 7.16-7.48 (m, 9H), 7.52 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0526] 実施例 15 - 146 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2' - エチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.99 (t, 3H), 2.21-2.50 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.15-7.51 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.94 (d,

1H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.47 (s, 1H)。

[0527] 実施例 15-147 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2'-エチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル] ウレア

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.99 (t, 3H), 2.21-2.50 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22-7.56 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.47 (s, 1H)。

[0528] 実施例 15-148 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6 : 4 : 0.4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[0529] 実施例 15-149 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6 : 4 : 0.4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0530] 実施例 15-150 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピ

リジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.85 (s, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.38-7.54 (m, 4H), 7.91-7.99 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[0531] 実施例 15 - 151 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)。

[0532] 実施例 15 - 152 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [4' - エチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.24 (t, 3H), 2.69 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.34-7.56 (m, 9H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0533] 実施例 15 - 153 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [5 - フルオロ - 2 - (3 - ピリジニル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.86 (s, 2H), 7.02 (dt, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.82 (dt, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.58-8.65 (m, 4H), 9.23 (s, 1H)。

[0534] 実施例 15-154 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.99分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 569 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.87 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.86-7.98 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[0535] 実施例 15-155 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-メチル-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.39 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.42-7.61 (m, 6H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0536] 実施例 15-156 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 519 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.87 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

[0537] 実施例 15-157 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.90分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 531 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.84 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 5H), 7.95 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)。

[0538] 実施例 15-158 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2, 3-ジフルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.95 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 537 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.13-8.21 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.36 (s, 2H)。

[0539] 実施例 15-159 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 531 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.84 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)。

[0540] 実施例 15-160 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.91 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 531 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.80 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.83-6.90 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0541] 実施例 15-161 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.92 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 553 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.58 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.85-7.99 (m, 3H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0542] 実施例 15-162 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-メチル-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 499 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.40 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.25-7.60 (m, 8H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0543] 実施例 15-163 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.86 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 503 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.58 (s, 2H), 7.25-7.43 (m, 4H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。

[0544] 実施例 15-164 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.97 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.57 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 8.69-8.75 (m, 3H), 9.66 (s, 1H)。

[0545] 実施例 15-165 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.83分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.83 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.35-7.57 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

[0546] 実施例 15-166 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 88% (保持時間 : 0.83分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 503 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.58 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.35-7.58 (m, 4H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.72 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0547] 実施例 15-167 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.80分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.84 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.03 (s

, 1H)。

[0548] 実施例 15-168 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.84 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.80 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.25-7.58 (m, 7H), 7.94 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0549] 実施例 15-169 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.84 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 537 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.37-7.55 (m, 4H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.38 (brs, 1H)。

[0550] 実施例 15-170 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2, 6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.77 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 521 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.57 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.37 (s, 1H)。

[0551] 実施例 15-171 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 569 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.87 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.74 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[0552] 実施例 15-172 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.89分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 485 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0553] 実施例 15-173 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.96分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 501 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0554] 実施例 15-174 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (3-クロロ-5-メチルフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.91分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 481 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.32 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.86-6.90 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 4H),

7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)。

[0555] 実施例 15-175 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (3-クロロ-5-フルオロフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.90分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 485 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

[0556] 実施例 15-176 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.90分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 497 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.88 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.59 (s, 1H)。

[0557] 実施例 15-177 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (3-クロロ-5-メトキシフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 497 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.74 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)。

[0558] 実施例 15-178 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [5-クロロ-2 - (

トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 535 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.67 (brs, 1H)。

[0559] 実施例 15-179 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (2, 3-ジクロロフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.91 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 501 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.55 (m, 7H), 7.96 (d, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.65 (s, 1H)。

[0560] 実施例 15-180 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (4-クロロ-2-メトキシフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.89 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 497 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.90 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.52 (s, 1H)。

[0561] 実施例 15-181 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (4-クロロ-2-メチルフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 481 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.23 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.18-7.31 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.21 (s, 1H)。

[0562] 実施例 15-182 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 485 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.20-7.55 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。

[0563] 実施例 15-183 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [4-クロロ-2-(メチルスルホニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.85 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 545 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.36 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)。

[0564] 実施例 15-184 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [4-クロロ-3-(メチルスルホニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.75 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 545 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.35 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

[0565] 実施例 15-185 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

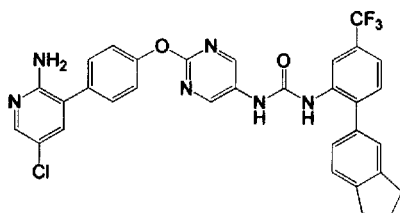
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 535 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.95-8.01 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.57 (s, 1H)。

[0566] 実施例 15-186 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0567] [化73]



[0568] TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.93 (t, 4H), 5.85 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0569] 実施例 15-187 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.93 (t, 4H), 5.

57 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0570] 実施例 15-188 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.25 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0571] 実施例 15-189 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.25 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.45 (s, 1H)。

[0572] 実施例 15-190 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5- (ジフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.56 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7

.92 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0573] 実施例 15-191 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {4-クロロ-2-[3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.56 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.92 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.36 (s, 1H)。

[0574] 実施例 15-192 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2, 3-ジフルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 93% (保持時間 : 0.89分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 521 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.57 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.13-8.22 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.36 (s, 2H)。

[0575] 実施例 15-193 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [3-クロロ-2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 553 (M+H)⁺ ;

[0576] 実施例 15-194 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (5-メチル-3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.89分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 626 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.24-8.54 (m, 13H), 8.66 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

[0577] 実施例 15-195 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.09分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 611 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.40-7.59 (m, 10H), 8.09 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

[0578] 実施例 15-196 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 612 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 8H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[0579] 実施例 15-197 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 612 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.49-7.70 (m, 8H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.74-8.75 (m, 1H), 8.76-8.78 (m, 1H), 9.47 (s, 1H)。

[0580] 実施例 15-198 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロ

メチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [3', 4' - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.17 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 639 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.29 (s, 6H), 6.48 (s, 2H), 7.12-7.58 (m, 10H), 8.01 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

[0581] 実施例 15-199 : 1 - (2 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (6 - メチル - 3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 98% (保持時間 : 0.84 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 626 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.55 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.39-7.59 (m, 6H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 8.49-8.53 (m, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0582] 実施例 15-200 : 1 - (2 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.96 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 535 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.48-7.66 (m, 5H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0583] 実施例 15-201 : 1 - (2 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2

ーフルオロー４－（トリフルオロメチル）フェニル］ウレア

純度（LC-MS/ELSD）：100%（保持時間：1.00分）；

MASS（ESI, Pos.）：553（M+H）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 6.49（s, 2H）, 7.26-7.34（m, 2H）, 7.49-7.59（m, 4H）, 7.72（dd, 1H）, 8.26-8.31（m, 1H）, 8.37（t, 1H）, 8.75（s, 2H）, 9.14（s, 1H）, 9.34（s, 1H）。

[0584] 実施例 15-202：1－（2－{4－[2-アミノ-5－（トリフルオロメチル）-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル）-3－[2-フルオロ-4－（トリフルオロメチル）フェニル]ウレア

TLC：Rf 0.28（酢酸エチル）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 1.20（t, 3H）, 2.68（q, 2H）, 5.57（s, 2H）, 7.25-7.46（m, 5H）, 7.51-7.58（m, 2H）, 7.94（d, 1H）, 8.25（s, 1H）, 8.38（s, 1H）, 8.75（s, 2H）, 9.34（s, 1H）。

[0585] 実施例 15-203：1－{2－[4－（2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル）フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3－[2－（6-エチル-3-ピリジニル）-5－（トリフルオロメチル）フェニル]ウレア

TLC：Rf 0.34（塩化メチレン：酢酸エチル：メタノール＝8：4：1）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 1.29（t, 3H）, 2.84（q, 2H）, 5.86（brs, 2H）, 7.26（d, 2H）, 7.39-7.54（m, 6H）, 7.80（dd, 1H）, 7.95（d, 1H）, 8.24（s, 1H）, 8.40（s, 1H）, 8.54（d, 1H）, 8.67（s, 2H）, 9.26（s, 1H）。

[0586] 実施例 15-204：1－{2－[4－（2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル）フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3－[2－（6-エチル-3-ピリジニル）-5－（トリフルオロメチル）フェニル]ウレア

TLC：Rf 0.34（塩化メチレン：酢酸エチル：メタノール＝8：4：1）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 1.29（t, 3H）, 2.84（q, 2H）, 5.58（b

rs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.41–7.55 (m, 5H), 7.80 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.26 (s, 1H)。

[0587] 実施例 15-205 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (5-エチル-3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.23 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 5.86 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.45–7.55 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

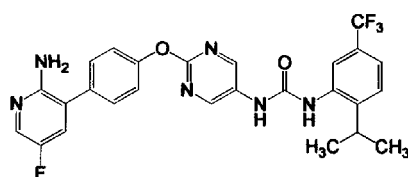
[0588] 実施例 15-206 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (5-エチル-3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.23 (t, 3H), 2.70 (q, 2H), 5.57 (brs, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.47–7.56 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

[0589] 実施例 15-207 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2-イソプロピル-5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0590] [化74]



[0591] TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.22 (d, 6H), 3.14–3.27 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.26–7.33 (m, 2H), 7.36–7.57 (m, 5H), 7.94 (d, 1H), 8.12–8.15 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0592] 実施例 15-208 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (メチルスルホニル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.42 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.27–7.34 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05–8.12 (m, 2H), 8.46–8.56 (m, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。

[0593] 実施例 15-209 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.85 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

[0594] 実施例 15-210 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.56 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.52

(s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

[0595] 実施例 15-211 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3-フェニルウレア

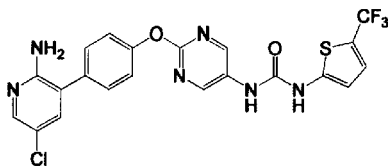
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.77分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 433 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.41-7.55 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)。

[0596] 実施例 15-212 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] ウレア

[0597] [化75]



[0598] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.90分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 507 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 6.62-6.66 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

[0599] 実施例 15-213 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (4-モルホリニル) -3-ピリジニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.71分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 519 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.96-3.03 (m, 4H), 3.80-3.86 (m, 4H), 5.86 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.48

-7.55 (m, 2H), 7.95-8.02 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.71 (s, 1H)。

[0600] 実施例 15-214 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.80分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 475 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.22 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.24 (s, 1H)。

[0601] 実施例 15-215 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) ウレア

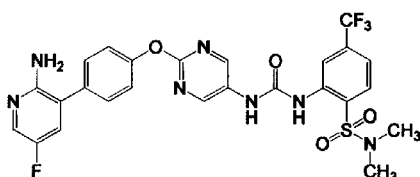
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.75分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 475 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.14 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.65-8.97 (m, 4H)。

[0602] 実施例 15-216 : 2- [({2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} カルバモイル) アミノ] -N, N-ジメチル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

[0603] [化76]



[0604] TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.76 (s, 6H), 5.57 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[0605] 実施例 15-217 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (メチルスルホニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.76分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 511 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.28 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)。

[0606] 実施例 15-218 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (メチルスルホニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.69分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 495 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.28 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.69 (td, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)。

[0607] 実施例 15-219 : 1 - (2 - {4 - [2-アミノ-5 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジニル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) - 3 - [2 - (メチルスルホニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.85分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 545 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.28 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.26-7.

33 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.69 (td, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.75-8.81 (m, 3H), 10.13 (s, 1H)。

[0608] 実施例 15-220 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- (5-クロロ-2-メチルフェニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.82 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 465 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.22 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

[0609] 実施例 15-221 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [3'- (ヒドロキシメチル) -4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 1.01 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 641 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.22-7.58 (m, 11H), 8.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0610] 実施例 15-222 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- {5-クロロ-2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 635 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.48 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.43-7.59 (m, 4H), 8.18 (d, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 9.44 (s, 1H)。

[0611] 実施例 15-223 : 2- { [(2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) カルバモイル] アミノ} -N-メチル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.27-3.38 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.49-7.63 (m, 4H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.02-8.13 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)。

[0612] 実施例 15-224 : 2- [({2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} カルバモイル) アミノ] -N, N-ジメチル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 608 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.76 (s, 6H), 5.87 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[0613] 実施例 15-225 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [5-メチル-2- (メチルスルホニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.92分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 559 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 6.49 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 10.12 (s, 1H)。

[0614] 実施例 15-226 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [5-

ークロロ-2-(メチルスルホニル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.97分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 579 (M+H)⁺。

[0615] 実施例 15-227 : 1-{2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[5-フルオロ-2-(メチルスルホニル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.85分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 529 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.15 (d, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

[0616] 実施例 15-228 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.53 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.64 (s, 1H)。

[0617] 実施例 15-229 : 1-{2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 519 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.40-7.57 (m, 4H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

[0618] 実施例 15-230 : 1-(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロ

メチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [3
' - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェ
ニルイル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.05 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 655 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.36 (d, 3H), 4.79 (quint, 1H), 5.20 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.58 (m, 8H), 8.09 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)。

[0619] 実施例 15-231 : 1 - (2 - {4 - [2-アミノ-5 - (トリフルオロ
メチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [5
-クロロ-2 - (メチルチオ) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.42 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.76 (s, 1H)。

[0620] 実施例 15-232 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5 - フルオロ-3 -
ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [5 - クロロ-2 -
(メチルチオ) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.42 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.76 (s, 1H)。

[0621] 実施例 15-233 : 1 - {2 - [4 - (2-アミノ-5 - フルオロ-3 -
ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [5 - クロロ-2 -
(メチルスルフィニル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.85 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[0622] 実施例 15-234 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 615 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.65 (s, 3H), 6.48 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.62 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

[0623] 実施例 15-235 : 2- [({2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} カルバモイル) アミノ] -N-エチル-N-メチル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.04 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

[0624] 実施例 15-236 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.65分) ;

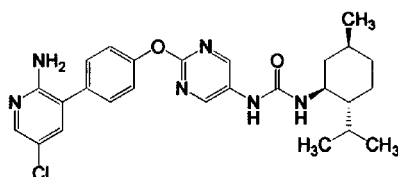
MASS (ESI, Pos.) : 441 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.32-1.50 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.60-3.89 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.48 (d, 1H),

7.22-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.65 (s, 2H)。

[0625] 実施例 15-237 : rel-1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [(1R, 2S, 5R) -2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル] ウレア

[0626] [化77]



[0627] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 495 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.70-1.15 (m, 12H), 1.32-2.04 (m, 6H), 3.31-3.50 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 2H)。

[0628] 実施例 15-238 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.67分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 455 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.00-1.35 (m, 4H), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.78-1.97 (m, 2H), 3.15-3.38 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.62-8.69 (m, 3H)。

[0629] 実施例 15-239 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.65分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 455 (M+H)⁺;

- [0630] 実施例 15-240 : 2-[(2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}カルバモイル)アミノ]-N,N-ジエチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.03 (s, 6H), 3.30 (q, 4H), 5.87 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

- [0631] 実施例 15-241 : 1-{2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[5-クロロ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ウレア
TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 5.85 (s, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

- [0632] 実施例 15-242 : 2-[(2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}カルバモイル)アミノ]-N-メチルベンゼンスルホンアミド
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.80分) ;
MASS (ESI, Pos.) : 526 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.46 (s, 3H), 6.04 (brs, 2H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.47-7.65 (m, 4H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.71-8.79 (m, 3H), 10.06 (s, 1H)。

- [0633] 実施例 15-243 : 2-[(2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}カルバモイル)アミノ]-N-プロピル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 622 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.77 (t, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 6.15 (brs, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)。

[0634] 実施例 15-244 : 2-[(2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル]カルバモイル)アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.85 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 540 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.69 (s, 6H), 5.86 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.62-7.78 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。

[0635] 実施例 15-245 : 2-[(2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)フェノキシ]-5-ピリミジニル]カルバモイル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.97 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 652 (M+H)⁺ ;

[0636] 実施例 15-246 : 2-{[(2-{4-[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)カルバモイル]アミノ}-N-エチル-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.07 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 656 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.04 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 4H), 7.97 (d, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 10.3

1 (s, 1H)。

[0637] 実施例 15-247 : 2- { [(2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) カルバモイル] アミノ} -N, N-ジエチル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.09分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 670 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.03 (s, 6H), 3.27-3.35 (m, 4H), 6.48 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.50-7.61 (m, 4H), 8.00 (d, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

[0638] 実施例 15-248 : 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (1-アゼチジニルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.05分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 654 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.02-2.15 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 4H), 7.99 (d, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)。

[0639] 実施例 15-249 : 2- { [(2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) カルバモイル] アミノ} -N- (2-ヒドロキシプロピル) -N-メチル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

LC-MS/ELSD : 保持時間 : 1.02分 ;

MASS (ESI, Pos.) : 686 (M+H)⁺ ;

[0640] 実施例 15-250 : 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピ

リジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.95 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 587 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.17 (s, 6H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.28 (s, 1H)。

[0641] 実施例 15-251 : 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 583 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.54 (s, 6H), 5.60 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.84 (s, 1H)。

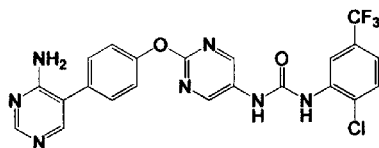
[0642] 実施例 16

3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 2 - アミンの代わりに 4 - アミノ - 5 - ブロモピリミジンを用いて、実施例 3 で製造された化合物の代わりに相当するカルバメート化合物またはイソシアネート化合物を用いて、実施例 6 → 実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0643] 実施例 16-1 : 1 - (2 - (4 - (4 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

[0644]

[化78]



[0645] TLC : Rf 0.58 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.66 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.75-8.79 (m, 3H), 9.72 (s, 1H)。

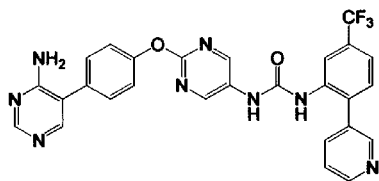
[0646] 実施例 16-2 : 1-(2-(4-(4-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.67 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43-7.54 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[0647] 実施例 16-3 : 1-(2-(4-(4-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0648] [化79]



[0649] TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.66 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.45-7.58 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

[0650] 実施例 16-4 : 1-(2-(4-(4-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

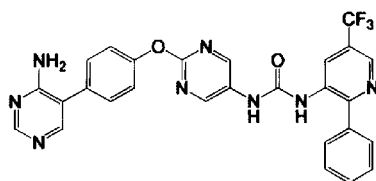
エノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC: R_f 0.51 (酢酸エチル:メタノール:アンモニア水=9:1:0.5);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.67 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0651] 実施例16-5: 1-(2-(4-(4-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア

[0652] [化80]



[0653] TLC: R_f 0.25 (酢酸エチル);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.65 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.45-7.67 (m, 7H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

[0654] 実施例16-6: 1-(2-(4-(4-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(3,4-ジメチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア

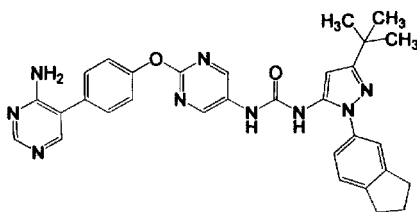
TLC: R_f 0.68 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.31 (s, 6H), 6.65 (s, 2H), 7.25-7.48 (m, 7H), 8.02 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 2H), 8.60-8.65 (m, 3H), 8.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

[0655] 実施例16-7: 1-(2-(4-(4-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(tert-ブチル)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1H-ピラゾール-

5-イル) ウレア

[0656] [化81]

[0657] TLC : R_f 0.49 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.25 (s, 9H), 2.05 (quint., 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.19 (s, 1H)。

[0658] 実施例 16-8 : 1-(2-(4-(4-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(tert-ブチル)-1-(オトリル)-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア

TLC : R_f 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.25 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.31-7.48 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.07 (s, 1H)。

[0659] 実施例 17 : 3-ブromo-5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (9 g) の THF (147 mL) 溶液を 5℃ で攪拌した。反応混合物に N-ブromosuccinimide (11 g) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて 5 分間攪拌した後、THF を減圧留去した。得られた残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で 2 回、水で 1 回、および飽和食塩水で 1 回洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を留去することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (13.6 g) を得た。

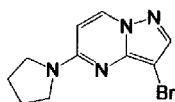
。

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 6.85 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.54 (d, 1H)。
)。

[0660] 実施例 18 : 3-ブロモ-5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

[0661] [化82]



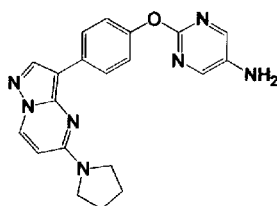
[0662] 実施例 17 で製造した化合物 (2.5 g) のジメチルスルホキシド (以下、DMSO と略記) (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.25 mL) およびピロリジン (1.3 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層をろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣に *tert*-ブチルメチルエーテルを加えてろ取することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.49 g) を得た。

TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.95-2.12 (br s, 4H), 3.35-3.85 (br s, 4H), 6.14 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (d, 1H)。

[0663] 実施例 19 : 2-(4-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-アミン

[0664] [化83]



[0665] 3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンの代わりに実施例 18 で製造された化合物を用いて、実施例 6 と同様の操作を行って、以下の物性値を

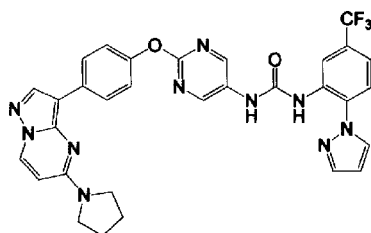
有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.52 (ジクロロメタン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.94-2.08 (br s, 4H), 3.40-3.74 (br s, 4H), 5.05-5.35 (br s, 2H), 6.41 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (d, 1H)。

[0666] 実施例 20 : 1 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5 - (ピロリジン - 1 - イル)) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) ウレア

[0667] [化84]



[0668] 実施例 6 で製造された化合物の代わりに実施例 19 で製造された化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.94-2.08 (br s, 4H), 3.40-3.72 (br s, 4H), 6.42 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.68 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H)。

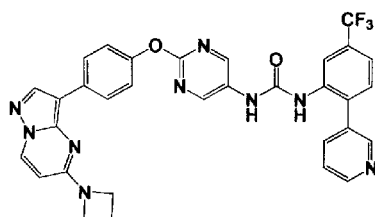
[0669] 実施例 21

実施例 19 で製造された化合物または実施例 19 で製造された化合物の代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 3 で製造された化合物もしくは実施例 3 で製造された化合物の代わりに相当するカルバメート化合物また

はイソシアネート化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0670] 実施例 21-1 : 1-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0671] [化85]

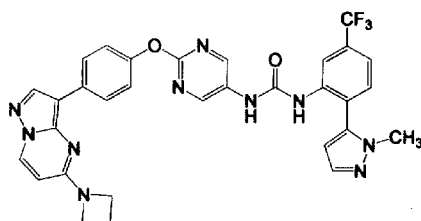


[0672] TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 4H), 6.23 (d, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.86-7.90 (m, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.60-8.68 (m, 5H), 9.21 (s, 1H)。

[0673] 実施例 21-2 : 1-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0674] [化86]



[0675] TLC : R_f 0.33 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.37 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.15 (t, 4H), 6.23 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.61 (

d, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.46 (s, 1H)。

[0676] 実施例 2 1-3 : 1-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.66 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.35-2.44 (m, 5H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.78 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

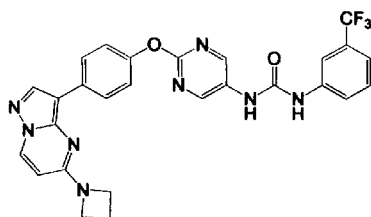
[0677] 実施例 2 1-4 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.37 (t, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.58-8.67 (m, 4H), 9.68 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0678] 実施例 2 1-5 : 1-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0679] [化87]



[0680] TLC : R f 0.19 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 4H), 6.25 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0681] 実施例 21-6 : 1-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : R f 0.34 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.94-2.05 (m, 4H), 3.51-3.67 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.61-8.68 (m, 5H), 9.22 (s, 1H)。

[0682] 実施例 21-7 : 1-(2-(4-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R f 0.68 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.95-2.04 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H), 6.44 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 10.23 (s, 1H)。

[0683] 実施例 21-8 : 1-(2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(4-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

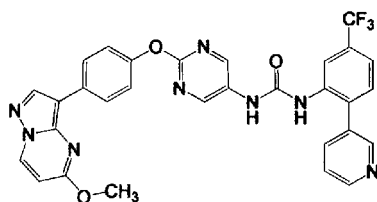
TLC : R f 0.76 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.92-2.05 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H)

), 6.43 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.56 (d, 3H), 7.65–7.68 (m, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[0684] 実施例 21-9 : 1-(2-(4-(5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0685] [化88]



[0686] TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.46–7.58 (m, 3H), 7.89 (dt, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.64–8.68 (m, 4H), 8.93 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[0687] 実施例 21-10 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.04 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.20–7.26 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09–8.14 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.58–8.61 (m, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

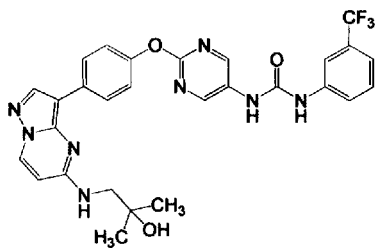
[0688] 実施例 21-11 : 1-(2-(4-(5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.04 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0689] 実施例 21-12 : 1-(2-(4-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0690] [化89]

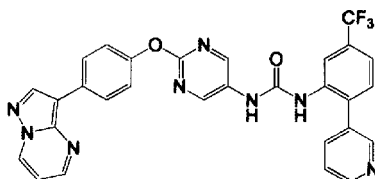


[0691] TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.19 (s, 6H), 3.43 (d, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0692] 実施例 21-13 : 1-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0693] [化90]



[0694] TLC : Rf 0.22 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.11 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60-8.68 (m, 5H), 8.76 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[0695] 実施例 21-14 : 1-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0696] 実施例 21-15 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.67 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.64-8.70 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

[0697] 実施例 21-16 : 1-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.10 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.67-8.70 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

[0698] 実施例 21-17 : 1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.11 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0699] 実施例 21-18 : 1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.10 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[0700] 実施例 21-19 : 1-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.72 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32 (s, 3H), 7.11 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0701] 実施例 21-20 : 1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.11 (dd, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7

.54-7.72 (m, 2 H), 8.18 (d, 2H), 8.65-8.76 (m, 4 H), 9.09 (s, 1H), 9.16-9.20 (m, 1H), 9.51 (s, 1H)。

[0702] 実施例 2 1-2 1 : 1-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.65 (dd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.17 (d, 1H)。

[0703] 実施例 2 1-2 2 : 1-(2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.52-7.62 (m, 3 H), 7.62-7.69 (m, 2 H), 8.17 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.62-8.80 (m, 6 H), 9.16 (dd, 1H), 9.45 (d, 1H)。

[0704] 実施例 2 1-2 3 : 1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.00 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.71-8.76 (m, 3 H), 8.89 (s, 1H), 9.17 (d, 2H)。

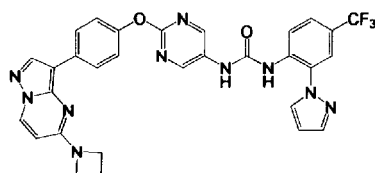
[0705] 実施例 2 1-2 4 : 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.80 (dt, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.16 (dd, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[0706] 実施例 21-25 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

[0707] [化91]



[0708] TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.45-2.42(m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.43 (dd, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

[0709] 実施例 21-26 : 1-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)。

[0710] 実施例 21-27 : 1-(2-(4-(5-(アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-フェニルウレア

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 4H), 6.25 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)。

[0711] 実施例 21-28 : 1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.62 (ジクロロメタン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.92-2.06 (br s, 4H), 3.40-3.70 (br s, 4H), 6.43 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)。

[0712] 実施例 21-29 : 1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.10 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[0713] 実施例 21-30 : 1-{2-[4-(5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 602 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.65 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.45 (d

, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.09-8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)。

[0714] 実施例 2 1-3 1 : 1 - { 2 - [4 - (5 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.37 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

[0715] 実施例 2 1-3 2 : 1 - { 2 - [4 - (5 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.08 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 602 (M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.14 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.57-8.58 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

[0716] 実施例 2 1-3 3 : 1 - { 2 - [4 - (5 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル } - 3 - [2 - (3 - ピリジニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.92 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 599 (M+H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.08

-8.12 (m, 2H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.93 (d, 1H), 9.28 (brs, 1H)。

[0717] 実施例 2 1-3 4 : 1- [2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{2-[4-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.05 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 556 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.57-8.59 (d, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[0718] 実施例 2 1-3 5 : 1-{2-[4-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 536 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0719] 実施例 2 1-3 6 : 1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-{2-[4-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.03 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 522 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.10-8.16 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)。

[0720] 実施例 2 1-3 7 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ [

ン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 540 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 2H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.02-9.36 (br s, 2H)。

[0727] 実施例 21-40 : 1 - [5-クロロ-2- (3-ピリジニル) フェニル] -3- {2- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 565 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 4H), 8.55-8.64 (m, 5H), 8.93 (d, 1H), 9.18 (s, 1H)。

[0728] 実施例 21-41 : 1 - {2- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5- (トリフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.09分) ;

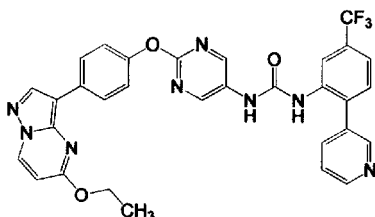
MASS (ESI, Pos.) : 656 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.46 (s, 1H)。

[0729] 実施例 21-42 : 1 - {2- [4- (5-エトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0730]

[化94]



[0731] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 613 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.40 (t, 3H), 4.49 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.92 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[0732] 実施例 21-43 : 1 - {2 - [4 - (5-シクロブチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (3-ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 1.03分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 623 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.85-2.12 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.73-3.84 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 5H), 9.01 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

[0733] 実施例 21-44 : 1 - {2 - [4 - (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.09分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 589 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.33 (s, 2H), 8.59 (s, 1H),

8.65 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)

。

[0734] 実施例 2 1-4 5 : 1- [5-クロロ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル] -3- {2- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 1.08 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 555 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)。

[0735] 実施例 2 1-4 6 : 1- (2- {4- [5- (1-アゼチジニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.31-2.44 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.39-7.59 (d, 7H), 8.03-8.12 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.60-8.66 (m, 3H), 9.37 (s, 1H)。

[0736] 実施例 2 1-4 7 : 1- (2- {4- [5- (1-アゼチジニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (6-メチル-3-ピリジニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.43 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 3H), 9.25 (s, 1H)。

[0737] 実施例 21-48 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(6-メチル-3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.55 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。

[0738] 実施例 21-49 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[4'-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.30-2.45 (m, 5H), 4.10-4.19 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 6H), 8.01-8.10 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.42-8.8.45 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

[0739] 実施例 21-50 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

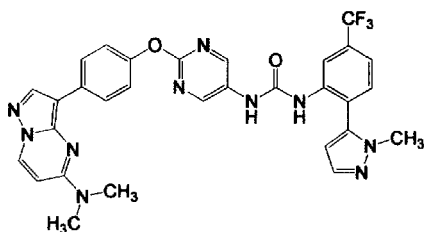
MASS (ESI, Pos.) : 612 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.51-7.68 (m, 5H), 8.05-8.13 (m, 2H), 8.36-8.47 (m, 2H), 8.62-8.67 (m, 3H), 8.71-8.73 (m, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 9.45 (s, 1H)

。

[0740] 実施例 2 1 - 5 1 : 1 - (2 - { 4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0741] [化95]



[0742] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 615 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.06-8.14 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 3H), 9.47 (s, 1H)。

[0743] 実施例 2 1 - 5 2 : 1 - (2 - { 4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.04分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 615 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.37 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.45 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.63-8.70 (m, 3H), 9.80 (s, 1H), 9.89 (s, 1H)。

[0744] 実施例 2 1 - 5 3 : 1 - (2 - { 4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル) -

3- {5- (トリフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.07分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 669 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63-8.67 (m, 3H), 9.45 (s, 1H)。
。

[0745] 実施例 21-54 : 1- [2- (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- (2- {4- [5- (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 635 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.06-8.14 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.56-8.71 (m, 5H), 9.09 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0746] 実施例 21-55 : 1- (2- {4- [5- (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- {5- (トリフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 670 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.57-8.68 (m, 4H), 9.21 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。
。

[0747] 実施例 21-56 : 1- [5-クロロ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾ

ールー2-イル) フェニル] - 3 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 568 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

[0748] 実施例 21-57 : 1 - [5-クロロ-2 - (3-ピリジニル) フェニル] - 3 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.83分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 578 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 4H), 8.38 (s, 1H), 8.56-8.66 (m, 5H), 9.17 (s, 1H)。

[0749] 実施例 21-58 : 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) - 3 - [2 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 601 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.37-8.46 (m, 3H), 8.61-8.69 (m, 3H), 9.55 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

[0750] 実施例 21-59 : 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [

1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -
3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 553 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.16 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.06-8.16 (m, 2H), 8.32-8.42 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

[0751] 実施例 21-60 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ) ピラゾロ [
1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -
3-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.97分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 535 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0752] 実施例 21-61 : 1-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a]
ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.03分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 569 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[0753] 実施例 21-62 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ) ピラゾロ [
1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -
3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : R_f 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.32 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.30 (s, 1H)。

[0754] 実施例 21-63 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.99分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 553 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.49-8.56 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

[0755] 実施例 21-64 : 1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

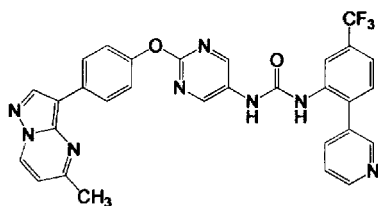
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 535 (M+H)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.56 (s, 1H)。

[0756] 実施例 21-65 : 1-{2-[4-(5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

[0757] [化96]



[0758] TLC : R_f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.60 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.61-8.72 (m, 5H), 9.00 (d, 1H), 9.23 (s, 1H)。

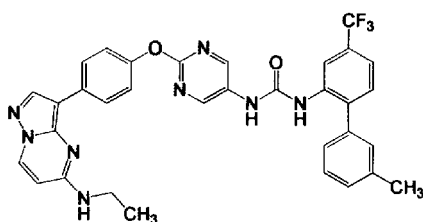
[0759] 実施例 21-66 : 1-(2-{4-[5-(エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (t, 3H), 3.38-3.47 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.46-7.65 (m, 4H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.04-8.11 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 4H), 9.22 (s, 1H)。

[0760] 実施例 21-67 : 1-(2-{4-[5-(エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[3'-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

[0761] [化97]



[0762] TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.36-3.48 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.46 (m, 8H), 7.60 (t, 1H), 8.00-8.11 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.63 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

[0763] 実施例 21-68 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ

[1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ}-5-ピリミジニル)-
-3-[2-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル
] ウレア

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.32-2.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 8.04-8.11 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.61-8.67 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

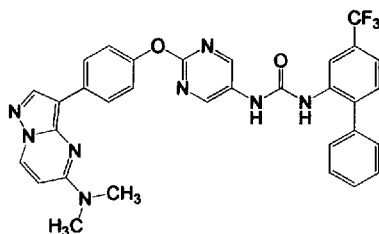
[0764] 実施例 21-69: 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.19 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)。

[0765] 実施例 21-70: 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

[0766] [化98]



[0767] 純度 (LC-MS/ELSD): 100% (保持時間: 1.09分);

MASS (ESI, Pos.): 611 (M+H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d

, 2H), 7.40-7.58 (m, 7H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.36 (s, 1H)。

[0768] 実施例 2 1-7 1 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[4'-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.13 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 625 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.39 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.28-7.47 (m, 6H), 8.03 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

[0769] 実施例 2 1-7 2 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[4'-エチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.16 分) ;

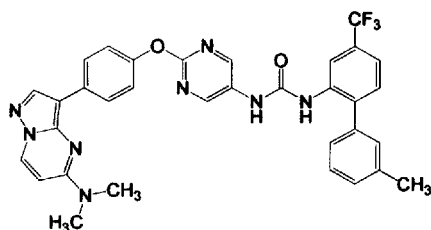
MASS (ESI, Pos.) : 639 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.24 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.35-7.49 (m, 6H), 8.03-8.12 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61-8.66 (m, 3H), 9.38 (s, 1H)。

[0770] 実施例 2 1-7 3 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[3'-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

[0771]

[化99]



[0772] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.13分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 625 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

[0773] 実施例 21-74 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[3'-エチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.17分) ;

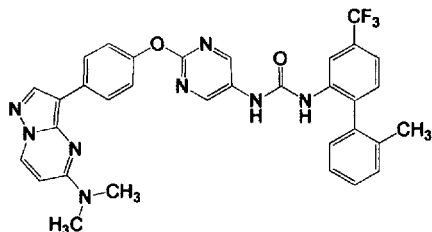
MASS (ESI, Pos.) : 639 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.22 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

[0774] 実施例 21-75 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2'-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル]ウレア

[0775]

[化100]



[0776] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.14 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 625 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.04 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

[0777] 実施例 21-76 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[3',4'-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.17 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 639 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.29 (s, 6H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 8.62-8.67 (m, 3H), 9.42 (s, 1H)。

[0778] 実施例 21-77 : 1-(2-{4-[5-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 599 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.93 (d, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.27 (d

, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.56-7.67 (m, 1H), 8.03-8.17 (m, 4H), 8.32 (s, 1H), 8.43-8.55 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。

[0779] 実施例 21-78 : 1-(2-{4-[5-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2'-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル]ウレア

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.04 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 6.28 (d, 1H), 7.11-7.45 (m, 8H), 7.56-7.73 (m, 2H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.62 (s, 2H), 9.42 (s, 1H)。

[0780] 実施例 21-79 : 1-(2-{4-[5-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.92 (d, 3H), 6.27 (d, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.46-7.65 (m, 4H), 7.89 (dt, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.61-8.69 (m, 4H), 9.22 (s, 1H)。

[0781] 実施例 21-80 : 1-(2-{4-[5-(メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル]ウレア

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.92 (d, 3H), 6.26 (d, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.38-7.64 (m, 8H), 8.04-8.12 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.39-8.42 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.35 (s, 1H)。

[0782] 実施例 21-81 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル]ウレア

1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -
3-[2-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル
] ウレア

TLC: R_f 0.14 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.89 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.22 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[0783] 実施例 21-82 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ) ピラゾロ [
1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -
3-[3'-(1-ヒドロキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-
-ビフェニルイル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 1.07 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 655 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.36 (d, 3H), 3.19 (s, 6H), 4.74-4.83 (m, 1H), 5.20-5.23 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 5H), 8.04-8.26 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

[0784] 実施例 21-83 : 1-{2-[4-(5-メトキシピラゾロ [1, 5-a
] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3-[2-
(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.05 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 588 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.65-6.66 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.00-8.13 (m, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.56 (brs, 1H), 9.95 (brs, 1H)。

[0785] 実施例 21-84 : 1- [3- (ジフルオロメチル) フェニル] -3- {2- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.92 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 504 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.00-7.24 (m, 4H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.90-8.95 (m, 2H), 9.16 (s, 1H)。

[0786] 実施例 21-85 : 1- (2, 5-ジクロロフェニル) -3- {2- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.04 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 522 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[0787] 実施例 21-86 : 1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -3- {2- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 490 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.81-6.89 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 3H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.92-8.96 (m, 2H), 9.25 (s, 1H)。

[0788] 実施例 21-87 : 1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- {2- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 556 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.00-8.14 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[0789] 実施例 21-88 : 1 - {2 - [4 - (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 603 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.58-7.71 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.51-8.60 (m, 2H), 8.67 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[0790] 実施例 21-89 : 1 - [5-クロロ-2 - (1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] - 3 - {2 - [4 - (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.05分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 554 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

[0791] 実施例 21-90 : 1 - (2 - {4 - [5 - (3-オキセタニルオキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) - 3 - [2 - (3-ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェ

ニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 94% (保持時間 : 0.89分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 641 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.67-4.71 (m, 2H), 4.99 (t, 2H), 5.71-5.79 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 4H), 9.00 (d, 1H), 9.24 (s, 1H)。

[0792] 実施例 21-91 : 1-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-3-{2-[4-(5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.95分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 555 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.03 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.06-8.12 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)。

[0793] 実施例 21-92 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-{5-(トリフルオロメチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 1.10分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 681 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.23 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.62-8.65 (m, 3H), 9.45 (s, 1H)。

[0794] 実施例 21-93 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ

[1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル)
-3-[2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) -5-(トリフ
ルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 98% (保持時間 : 1.10分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 627 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.15 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.62-8.68 (m, 3H), 9.82 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

[0795] 実施例 21-94 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル) ピラゾロ
[1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル)
-3-[2-(3-ピリジニル) -4-(トリフルオロメチル) フェニル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 97% (保持時間 : 0.93分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 624 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.62-8.68 (m, 5H), 9.27 (s, 1H)。

[0796] 実施例 21-95 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル) ピラゾロ
[1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル)
-3-[5-クロロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ウレ
ア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.03分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 579 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.3

7 (s, 1H), 8.62-8.66 (m, 3H), 9.37 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

[0797] 実施例 21-96 : 1 - (2 - {4 - [5 - (1 - アゼチジニル) ピラゾロ
[1, 5 - a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル)
- 3 - [5 - クロロ-2 - (3 - ピリジニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.86 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 590 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.04-8.12 (m, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.59-8.65 (m, 5H), 9.17 (s, 1H)。

[0798] 実施例 21-97 : 1 - (2 - {4 - [5 - (1 - アゼチジニル) ピラゾロ
[1, 5 - a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル)
- 3 - [2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 5 - (トリ
フルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.08 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 614 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.05-8.09 (m, 3H), 8.32 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.62-8.66 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 9.66 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

[0799] 実施例 21-98 : 1 - (2 - {4 - [5 - (1 - アゼチジニル) ピラゾロ
[1, 5 - a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル)
- 3 - [5 - クロロ-2 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)
フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 96% (保持時間 : 0.94 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 580 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.05-8.08

(m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59-8.65 (m, 4H), 9.57 (s, 1H)。

[0800] 実施例 21-99 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[5-クロロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 580 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

[0801] 実施例 21-100 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.03 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 581 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[0802] 実施例 21-101 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.00 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 565 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.38-7.53 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H),

8.37 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)。

[0803] 実施例 21-102 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア
純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 1.03 分) ;
MASS (ESI, Pos.) : 561 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 5H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37-8.38 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.31 (s, 1H)。

[0804] 実施例 21-103 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-(2,5-ジクロロフェニル)ウレア
純度 (LC-MS/ELSD) : 97% (保持時間 : 1.06 分) ;
MASS (ESI, Pos.) : 547 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.71 (m, 4H), 9.66 (s, 1H)。

[0805] 実施例 21-104 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレア
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02 分) ;
MASS (ESI, Pos.) : 547 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.57 (brs, 1H)。

[0806] 実施例 21-105 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-(2, 5-ジフルオロフェニル)ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.93分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 515 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)。

[0807] 実施例 21-106 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.90分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 529 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 6.81-7.19 (m, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

[0808] 実施例 21-107 : 1-{6-[4-(5-メトキシピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-3-ピリジニル}-3-[2-(3-ピリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.96分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 598 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.07-8.09 (m, 4H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.16 (s, 1H)。

[0809] 実施例 21-108 : 1-{6-[4-(5-メトキシピラゾロ[1, 5-a]

a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -3-ピリジニル} -3- [2-
(1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.08分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 587 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

[0810] 実施例 21-109 : 1- {6- [4- (5-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) フェノキシ] -3-ピリジニル} -3- {5-
(トリフルオロメチル) -2- [3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラ
ゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.13分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 655 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.12-7.15 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.07-8.13 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

[0811] 実施例 21-110 : 1- (2- {4- [5- (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 615 (M+H)⁺ ;

[0812] 実施例 21-111 : 1- (2- {4- [5- (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル)

－3－〔2－（3－ピリジニル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル〕
ウレア

純度（LC-MS/ELSD）：100%（保持時間：0.89分）；

MASS（ESI, Pos.）：612（M+H）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 3.19（s, 6H）, 6.63（d, 1H）, 7.12-7.19（m, 2H）, 7.52-7.60（m, 2H）, 7.75（dd, 1H）, 7.90（dt, 1H）, 8.07-8.13（m, 2H）, 8.22（s, 1H）, 8.28（d, 1H）, 8.38（s, 1H）, 8.62-8.70（m, 5H）, 9.26（s, 1H）。

[0813] 実施例21-112：1－（2－{4－〔5－（ジメチルアミノ）ピラゾロ
〔1, 5-a〕ピリミジン-3-イル〕フェノキシ}-5-ピリミジニル）
－3－〔2－（メチルスルホニル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル
〕ウレア

TLC：Rf 0.50（酢酸エチル）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 3.32（s, 6H）, 3.41（s, 3H）, 6.63（d, 1H）, 7.15-7.22（m, 2H）, 8.04-8.15（m, 4H）, 8.39（s, 1H）, 8.48-8.55（m, 1H）, 8.65（d, 1H）, 8.73（s, 2H）, 9.03（s, 1H）, 10.33（s, 1H）。

[0814] 実施例21-113：1－（2－{4－〔5－（1-アゼチジニル）ピラゾ
ロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-イル〕フェノキシ}-5-ピリミジニル
）－3－〔2－（メチルスルホニル）－4－（トリフルオロメチル）フェニ
ル〕ウレア

TLC：Rf 0.37（クロロホルム：メタノール＝19：1）；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 2.31-2.42（m, 2H）, 3.41（s, 3H）, 4.12-4.18（m, 4H）, 6.24（d, 1H）, 7.10-7.19（m, 2H）, 8.01-8.11（m, 4H）, 8.37（s, 1H）, 8.49（d, 1H）, 8.63（d, 1H）, 8.73（s, 2H）, 9.02（s, 1H）, 10.32（s, 1H）。

[0815] 実施例21-114：1－（2－{4－〔5－（ジメチルアミノ）ピラゾロ
〔1, 5-a〕ピリミジン-3-イル〕フェノキシ}-5-ピリミジニル）
－3－〔2－（5-メチル-3-ピリジニル）－5－（トリフルオロメチル

）フェニル】ウレア

純度（LC-MS/ELSD）：100%（保持時間：0.89分）；

MASS（ESI, Pos.）：626（M+H）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 2.38（s, 3H）, 3.19（s, 6H）, 6.63（d, 1H）, 7.13-7.19（m, 2H）, 7.44-7.53（m, 2H）, 7.69-7.73（m, 1H）, 8.07-8.13（m, 2H）, 8.18（s, 1H）, 8.38（s, 1H）, 8.42-8.45（m, 2H）, 8.51-8.54（m, 1H）, 8.63-8.67（m, 3H）, 9.25（s, 1H）。

[0816] 実施例21-115：1-（2-（4-（5-（1-アゼチジニル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）フェノキシ）-5-ピリミジニル）-3-（2-（5-メチル-3-ピリジニル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア

純度（LC-MS/ELSD）：99%（保持時間：0.90分）；

MASS（ESI, Pos.）：638（M+H）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 2.32-2.47（m, 5H）, 4.12-4.19（m, 4H）, 6.24（d, 1H）, 7.12-7.18（m, 2H）, 7.43-7.53（m, 2H）, 7.70-7.73（m, 1H）, 8.04-8.10（m, 2H）, 8.18（s, 1H）, 8.37（s, 1H）, 8.42-8.46（m, 2H）, 8.51-8.54（m, 1H）, 8.63-8.66（m, 3H）, 9.26（s, 1H）。

[0817] 実施例21-116：1-（2-（4-（5-（1-アゼチジニル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル）フェノキシ）-5-ピリミジニル）-3-（3',4'-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-2-ビフェニルイル）ウレア

純度（LC-MS/ELSD）：99%（保持時間：1.19分）；

MASS（ESI, Pos.）：651（M+H）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 2.30（s, 6H）, 2.33-2.44（m, 2H）, 4.11-4.19（m, 4H）, 6.24（d, 1H）, 7.12-7.18（m, 3H）, 7.20-7.22（m, 1H）, 7.28-7.46（m, 3H）, 8.00（s, 1H）, 8.04-8.10（m, 2H）, 8.37（s, 1H）, 8.45-8.48（m, 1H）, 8.62-8.66（m, 3H）, 9.42（s, 1H）。

[0818] 実施例21-117：1-（2-（4-（5-（1-アゼチジニル）ピラゾ

ロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル
)-3-[3'-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル
イル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.15 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 637 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.43 (m, 5H), 4.11-4.20 (m, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 3H), 8.00-8.11 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H), 8.63-8.66 (m, 3H), 9.41 (s, 1H)。

[0819] 実施例 21-118 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ
[1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル)
-3-[2-(メチルスルホニル)フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.86 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 545 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.27 (td, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.09-8.18 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72-8.78 (m, 3H), 10.09 (s, 1H)。

[0820] 実施例 21-119 : 1-(2-{4-[5-(メチルアミノ)ピラゾロ
[1, 5-a] ピリミジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -
3-[2-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.92 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 599 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.93 (d, 3H), 3.38 (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.56-7.68 (m, 2H), 8.03-8.18 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[0821] 実施例 2 1 - 1 2 0 : 1 - (2 - { 4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (エチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : R_f 0. 24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.14 (t, 3H), 3.18 (s, 6H), 3.45 (q, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.61-8.67 (m, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[0822] 実施例 2 1 - 1 2 1 : 1 - (2 - { 4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (メチルチオ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

TLC : R_f 0. 28 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.53 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.62 (s, 1H)。

[0823] 実施例 2 1 - 1 2 2 : 1 - (2 - { 4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル) - 3 - [5 - フルオロ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0. 93分) ;

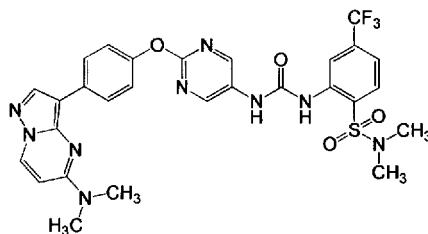
MASS (ESI, Pos.) : 599 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.20 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.09-7.21 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 8.08-8.17 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)。

[0824] 実施例 2 1 - 1 2 3 : 2 - { [(2 - { 4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ } - 5 - ピリミジニル)

ル) カルバモイル] アミノ} -N, N-ジメチル-4-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

[0825] [化101]



[0826] 純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.04 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 642 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.75 (s, 6H), 3.19 (s, 6H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[0827] 実施例 21-124 : 2-{[(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)カルバモイル]アミノ}-N, N-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 654 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.31-2.44 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 4.15 (t, 4H), 6.24 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[0828] 実施例 21-125 : 2-{[(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)カルバモイル]アミノ}-4-フルオロ-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.98 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 592 (M+H)⁺;

[0829] 実施例 21-126 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ
[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)
-3-[3'-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-
ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.04 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 641 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.19 (s, 6H), 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.37-7.56 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.62-8.68 (m, 3H), 9.39 (s, 1H)。

[0830] 実施例 21-127 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ
[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)
-3-[3'-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-
ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.05 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 653 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.37 (quint, 2H), 4.15 (t, 4H), 4.58 (d, 2H), 5.30 (t, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.24-7.56 (m, 6H), 8.02-8.09 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.60-8.63 (m, 3H), 9.38 (s, 1H)。

[0831] 実施例 21-128 : 1-(2-{4-[5-(1-アゼチジニル)ピラゾロ
[1, 5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)
-3-[3'-(ヒドロキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-
ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.08 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 667 (M+H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.36 (d, 3H), 2.37 (quint, 2H), 4.1

5 (t, 4H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.38-7.53 (m, 5H), 8.02-8.10 (m, 3H), 8.37 (s, 2H), 8.62-8.64 (m, 3H), 9.37 (s, 1H)。

[0832] 実施例 21-129 : 1-(2-{4-[5-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)-3-[3'-(2-ヒドロキシ-2-プロパニル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 669 (M+H)⁺ ;

[0833] 実施例 21-130 : 1-[3'-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]-3-{2-[4-(5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.02 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 612 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.60 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.34-7.56 (m, 5H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.40 (s, 1H)。

[0834] 実施例 21-131 : 1-[3'-(1-ヒドロキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]-3-{2-[4-(5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.04 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 626 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.36 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.74-4.83 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 8.10-8.17 (m, 2H), 8.37 (s, 1H),

8.64 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

[0835] 実施例 2 1-132 : 1-[3'-(2-ヒドロキシ-2-プロパニル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル] -3-{2-[4-(5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.06 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 640 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.45 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.41-7.59 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 8.11-8.18 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.37 (s, 1H)。

[0836] 実施例 2 1-133 : 1-{2-[4-(5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル} -3-{5-(トリフルオロメチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.09 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 640 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.60 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63-8.67 (m, 3H), 9.00 (d, 1H), 9.46 (s, 1H)。

[0837] 実施例 2 1-134 : 1-[2-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル] -3-(2-{4-[5-(3-オキセタニルオキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.97 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 642 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.38 (s, 3H), 4.63-4.76 (m, 2H), 4.

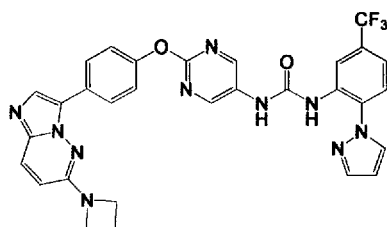
96-5.04 (m, 2H), 5.76 (quint, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.99-8.11 (m, 3H), 8.59-8.64 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 8.93-9.03 (m, 2H), 10.29 (s, 1H)。

[0838] 実施例 2 2

5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを用いて製造された実施例 1 9 の代わりに、6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンを用いて製造された相当するアミン化合物を用いて、実施例 3 で製造された化合物もしくは実施例 3 で製造された化合物の代わりに相当するカルバメート化合物またはイソシアネート化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0839] 実施例 2 2-1 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

[0840] [化102]



[0841] TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.08 (t, 4H), 6.64-6.68 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

[0842] 実施例 2 2-2 : 1-(2-(4-(6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.08 (t, 4H), 6.66 (d, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.95 (m, 3H), 8.20-8.23 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

[0843] 実施例 22-3 : 1-(2-(4-(6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.19-8.26 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0844] 実施例 22-4 : 1-(2-(4-(6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア

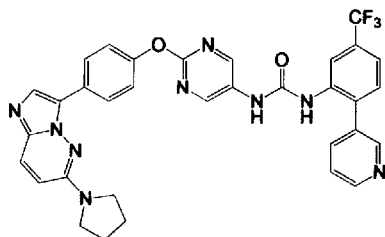
TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.33-2.43 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 4H), 6.68 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 3H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.72-8.75 (m, 1H), 8.76-8.79 (m, 1H), 9.47 (s, 1H)。

[0845] 実施例 22-5 : 1-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

[0846]

[化103]



[0847] TLC : R_f 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.96-2.01 (m, 4H), 3.47-3.52 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.85-7.94 (m, 3H), 8.23-8.28 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)

。

[0848] 実施例 22-6 : 1-(2-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.96-2.02 (m, 4H), 3.47-3.54 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0849] 実施例 22-7 : 1-(2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(4-(6-(ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

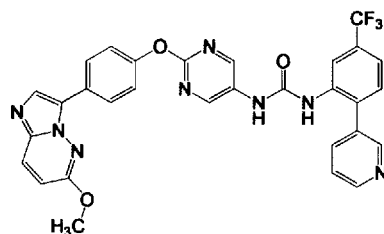
TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.96-2.03 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.52-7.69 (m, 5H), 7.86 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.67-8.78 (m, 4H), 9.45 (s, 1H)。

[0850] 実施例 22-8 : 1-(2-(4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-b]

ピリダジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(2-(ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

[0851] [化104]



[0852] TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.24 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

[0853] 実施例 22-9 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(6-メトキシイミダゾ[1, 2-b]

TLC : R_f 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.68 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[0854] 実施例 22-10 : 1-(2-(4-(6-メトキシイミダゾ[1, 2-b]

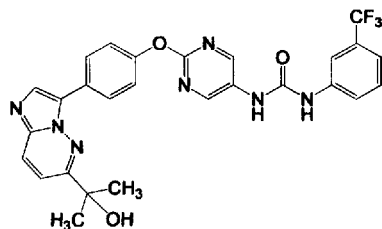
TLC : R_f 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0855] 実施例 22-11 : 1-(2-(4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2

－イル) イミダゾ [1, 2－b] ピリダジン－3－イル) フェノキシ) ピリミジン－5－イル) －3－ (3－ (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

[0856] [化105]



[0857] T L C : R f 0. 20 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.59 (s, 6H), 5.61 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.22-8.28 (m, 3H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

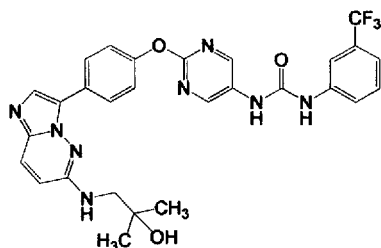
[0858] 実施例 22-12 : 1－ (2－ (4－ (6－ (1－ヒドロキシエチル) イミダゾ [1, 2－b] ピリダジン－3－イル) フェノキシ) ピリミジン－5－イル) －3－ (3－ (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

T L C : R f 0. 19 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.49 (d, 3H), 4.85-4.93 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.18-8.25 (m, 4H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0859] 実施例 22-13 : 1－ (2－ (4－ (6－ ((2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル) アミノ) イミダゾ [1, 2－b] ピリダジン－3－イル) フェノキシ) ピリミジン－5－イル) －3－ (3－ (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

[0860] [化106]

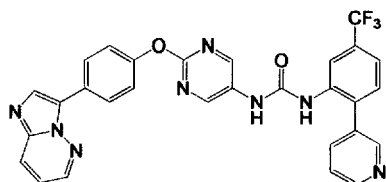


[0861] TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.19 (s, 6H), 3.27 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0862] 実施例 22-14 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0863] [化107]



[0864] TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.26-7.34 (m, 3H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.15-8.28 (m, 5H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.70 (m, 5H), 9.24 (s, 1H)。

[0865] 実施例 22-15 : 1-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.27-7.38 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.58 (s, 1H), 8.63-8.73 (m, 4H), 9.66 (s, 1H)。

[0866] 実施例 22-16 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.67-6.72 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.16-8.30 (m, 4H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.70 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

[0867] 実施例 22-17 : 1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.28-7.43 (m, 4H), 7.74 (d, 1H), 8.16-8.27 (m, 4H), 8.56 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

[0868] 実施例 22-18 : 1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.27-7.54 (m, 5H), 8.16-8.27 (m, 4H), 8.53 (dd, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0869] 実施例 22-19 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.32 (s, 3H), 7.27-7.41 (m, 6H), 8.17-8.26 (m, 6H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H)。

[0870] 実施例 22-20 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.27-7.36 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.26 (m, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0871] 実施例 22-21 : 1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.22 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.22-7.37 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15-8.27 (m, 4H), 8.26 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.73 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

[0872] 実施例 22-22 : 1-(2-(4-(6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : Rf 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ; CHROMATOREX NH TLC PLATE) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.32-2.42 (m, 2H), 4.08 (t, 4H), 6.67 (d, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.82 (br s, 1H), 9.76 (brs, 1H)。

[0873] 実施例 22-23 : 1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21-8.24 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[0874] 実施例 22-24 : 1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)

フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル) ;

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.31 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.17-8.28 (m, 4H), 8.43 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)。[0875] 実施例 22-25 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

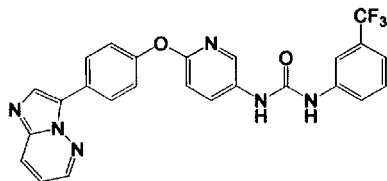
TLC: Rf 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル=1:3) ;

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.28 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.61-7.69 (m, 4H), 8.16-8.28 (m, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。[0876] 実施例 22-26 : 1-(2-(4-(6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)ウレア

TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル) ;

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.76-6.85 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 8.17-8.27 (m, 4H), 8.64 (dd, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。[0877] 実施例 22-27 : 1-(6-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0878] [化108]



[0879] TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル) ;

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.07 (d, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.

50 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.14-8.25 (m, 5H), 8.63 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。

[0880] 実施例 22-28 : 1 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 96% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 602 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.65 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.07-8.23 (m, 5H), 8.56 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。

[0881] 実施例 22-29 : 1 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.94 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 602 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.37 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.23-8.25 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.81 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

[0882] 実施例 22-30 : 1 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 96% (保持時間 : 0.95 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 602 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.14 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.95 (d

, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 3H), 8.57 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.84 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

[0883] 実施例 22-31 : 1 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (3-ピリジニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.78 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 599 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.29 (m, 4H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.30 (s, 1H)。

[0884] 実施例 22-32 : 1 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2-メチル-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 536 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.34 (s, 1H)。

[0885] 実施例 22-33 : 1 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - {5 - (トリフルオロメチル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

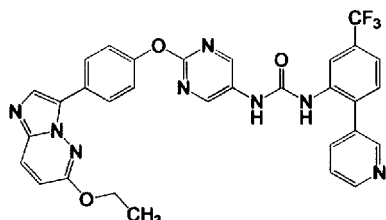
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.97 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 656 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。

[0886] 実施例 22-34 : 1 - {2 - [4 - (6 - エトキシイミダゾ [1, 2 - b]
ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 -
(3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

[0887] [化109]



[0888] 純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.86 分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 613 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.41 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 8.16-8.20 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H)。

[0889] 実施例 22-35 : 1 - (2 - {4 - [6 - (3 - オキセタニルオキシ) イ
ミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン-3-イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジ
ニル) - 3 - [2 - (3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェ
ニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.79 分) ;
 MASS (ESI, Pos.) : 641 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.70 (dd, 2H), 4.95 (t, 2H), 5.62-5.71 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.36-7.59 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 3H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.26 (s, 1H)。

[0890] 実施例 22-36 : 1 - {2 - [4 - (6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b]
ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (
3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

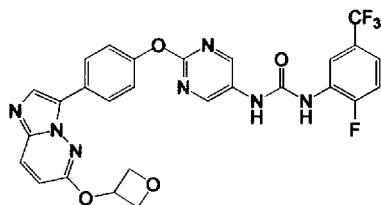
純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.76 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 583 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.59 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16-8.24 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。

[0891] 実施例 22-37 : 1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(2-{4-[6-(3-オキセタニルオキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

[0892] [化110]



[0893] TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.34-7.55 (m, 4H), 8.06-8.13 (m, 3H), 8.15 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0894] 実施例 22-38 : 1-[3'-(2-ヒドロキシ-2-プロパニル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニルイル]-3-(2-{4-[6-(3-オキセタニルオキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 698 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.45 (s, 6H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.61-5.72 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.41-7.60 (m, 5H), 8.03-8.19 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.39 (s, 1H)。

[0895] 実施例 22-39 : 1-{2-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-b]

] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3- [2-
(1H-ピラゾール-1-イル) - 4- (トリフルオロメチル) フェニル]
ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 98% (保持時間 : 0.91分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 588 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.65-6.66 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H), 8.71 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

[0896] 実施例 22-40 : 1- [3- (ジフルオロメチル) フェニル] - 3- {2-
[4- (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フ
ェノキシ] - 5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.77分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 504 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.82-7.19 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。
。

[0897] 実施例 22-41 : 1- [2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニ
ル] - 3- {2- [4- (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン
-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.91分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 556 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

[0898] 実施例 22-42 : 1- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェ
ニル] - 3- {2- [4- (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジ

ン-3-イル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 540 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 2H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.10 (d, 1H), 9.31 (s, 1H)。

[0899] 実施例 22-43 : 1-(2, 5-ジクロロフェニル)-3-{2-[4-(6-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル) フェノキシ]-5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.89分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 522 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.26 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.68 (s, 1H)。

[0900] 実施例 22-44 : 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-3-{2-[4-(6-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル) フェノキシ]-5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.89分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 522 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.60 (s, 1H)。

[0901] 実施例 22-45 : 1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-{2-[4-(6-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル) フェノキシ]-5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.79分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 490 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.81-6.90 (m, 1H), 6.

95 (d, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0902] 実施例 22-46 : 1 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} - 3 - [2 - (4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.86 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 603 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.38 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.20-8.24 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[0903] 実施例 22-47 : 1 - [5-クロロ-2 - (1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] - 3 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.88 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 554 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.89 (s, 1H)。

[0904] 実施例 22-48 : 1 - [5-クロロ-2 - (3-ピリジニル) フェニル] - 3 - {2 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 77% (保持時間 : 0.75 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 565 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.54 (dd, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.07-8.23 (m, 6H), 8.59

-8.66 (m, 4H), 9.20 (brs, 1H)。

[0905] 実施例 22-49 : 1 - {6 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 3-ピリジニル} - 3 - [2 - (3-ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 98% (保持時間 : 0.83 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 598 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.00 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.06-8.21 (m, 6H), 8.42 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 2H), 9.18 (s, 1H)。

[0906] 実施例 22-50 : 1 - {6 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 3-ピリジニル} - 3 - [2 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.95 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 587 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H), 8.18-8.21 (m, 3H), 8.40 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H)。

[0907] 実施例 22-51 : 1 - {6 - [4 - (6-メトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 3-ピリジニル} - 3 - {5 - (トリフルオロメチル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 1.01 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 655 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.01 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H),

7.99 (dd, 1H), 8.01-8.21 (m, 5H), 8.45-8.52 (m, 3H), 9.40 (s, 1H)。

[0908] 実施例 22-52 : 1 - (2 - {4 - [6 - (3 - オキセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.84 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 564 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.68-4.72 (m, 2H), 4.93-4.98 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.07-8.17 (m, 4H), 8.74 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

[0909] 実施例 22-53 : 1 - [2-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - (2 - {4 - [6 - (3 - オキセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.90 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 598 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.68-4.73 (m, 2H), 4.93-4.99 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.07-8.17 (m, 4H), 8.57 (d, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)。

[0910] 実施例 22-54 : 1 - [2-メチル-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - (2 - {4 - [6 - (3 - オキセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.86 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 578 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.32 (s, 3H), 4.67-4.74 (m, 2H), 4.93-4.99 (m, 2H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.27-7.45 (m, 4H), 8.07-8.18 (m, 4H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.35 (s, 1H)。

[0911] 実施例 22-55 : 1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(2-{4-[6-(3-オキセタニルオキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.87 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 564 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.67-4.74 (m, 2H), 4.92-5.00 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H), 8.06-8.19 (m, 5H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.61 (s, 1H)。

[0912] 実施例 22-56 : 1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-{4-[6-(3-オキセタニルオキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.84 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 544 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.22 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.05-8.19 (m, 4H), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.31 (s, 1H)。

[0913] 実施例 22-57 : 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(2-{4-[6-(3-オキセタニルオキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.81 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 532 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.72 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.93-8.01 (m, 1H), 8.04-8.19 (m, 4H), 8.75 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

[0914] 実施例 22-58 : 1-[5-メチル-2-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(2-{4-[6-(3-オキセタニルオキシ)イミダゾ[1,2-

ー b] ピリダジンー3-イル] フェノキシ}ー5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.77 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 588 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 4.71 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05-8.20 (m, 4H), 8.73 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 10.13 (s, 1H)。

[0915] 実施例 22-59 : 1- [5-クロロ-2- (メチルスルホニル) フェニル]ー3- (2- {4- [6- (3-オキセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2- b] ピリダジンー3-イル] フェノキシ}ー5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.83 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 608 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.32 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.03-8.19 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。

[0916] 実施例 22-60 : 1- [5-フルオロ-2- (メチルスルホニル) フェニル]ー3- (2- {4- [6- (3-オキセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2- b] ピリダジンー3-イル] フェノキシ}ー5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.79 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 592 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.32 (s, 3H), 4.71 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.72 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.03-8.20 (m, 5H), 8.76 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

[0917] 実施例 22-61 : 1- [2- (メチルスルホニル)ー5- (トリフルオロメチル) フェニル]ー3- (2- {4- [6- (3-オキセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2- b] ピリダジンー3-イル] フェノキシ}ー5-ピリミ

ジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 98% (保持時間 : 0.87分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 642 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.39 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.62-5.73 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 8.03-8.20 (m, 5H), 8.63 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。

[0918] 実施例 22-62 : 1-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(2-{4-[6-(3-オキセタニルオキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]フェノキシ}-5-ピリミジニル)ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 93% (保持時間 : 0.73分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 574 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.28 (s, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.96 (dd, 2H), 5.62-5.73 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.04-8.20 (m, 5H), 8.77 (s, 3H), 10.14 (s, 1H)。

[0919] 実施例 22-63 : 2-[(2-[4-(6-エトキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}カルバモイル)アミノ]-N,N-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.99分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 643 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.41 (t, 3H), 2.76 (s, 6H), 4.42 (q, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[0920] 実施例 22-64 : 1-{2-[4-(6-エトキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノキシ]-5-ピリミジニル}-3-[2-

(メチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.94 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 614 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.41 (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 8.03-8.26 (m, 3H), 8.20 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)

。

[0921] 実施例 22-65 : 1 - [5-クロロ-2-(メチルスルホニル) フェニル] - 3 - {2 - [4 - (6-エトキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノキシ] - 5-ピリミジニル} ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.91 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 580 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.43 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。

[0922] 実施例 22-66 : 1 - [3' - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2-ビフェニルイル] - 3 - (2 - {4 - [6 - (3-オキセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノキシ} - 5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 1.07 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 670 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.58 (d, 2H), 4.70 (dd, 2H), 4.95 (dd, 2H), 5.29 (t, 1H), 5.67 (quint, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.27-7.56 (m, 8H), 8.04-8.15 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0923] 実施例 22-67 : 1 - [3' - (1-ヒドロキシエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2-ビフェニルイル] - 3 - (2 - {4 - [6 - (3-オ

キセタニルオキシ) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) ウレア

純度 (LC-MS/ELSD) : 99% (保持時間 : 0.94 分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 684 (M+H)⁺ ;

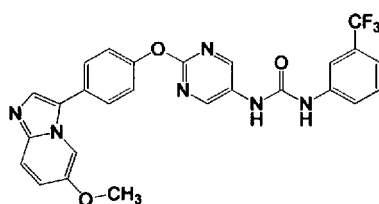
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.36 (d, 3H), 4.70 (dd, 2H), 4.76-4.83 (m, 1H), 4.95 (dd, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.67 (quint, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.27-7.56 (m, 8H), 8.03-8.13 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。

[0924] 実施例 23

5-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンを用いて製造された実施例 19 の代わりに、相当する二環式複素環化合物を用いて製造された相当するアミン化合物を用いて、実施例 3 で製造された化合物もしくは実施例 3 で製造された化合物の代わりに相当するカルバメート化合物またはイソシアネート化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0925] 実施例 23-1 : 1-(2-(4-(6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) フェノキシ) ピリミジン-5-イル) -3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

[0926] [化111]



[0927] TLC : R_f 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.81 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)

。

- [0928] 実施例 23-2 : 1-(2-(4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア
TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.48 (s, 6H), 5.30 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.49-7.74 (m, 6H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。
- [0929] 実施例 23-3 : 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア
TLC : Rf 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.67 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.64-7.77 (m, 5H), 7.95 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.55-8.58 (m, 2H), 8.71 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。
- [0930] 実施例 23-4 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア
TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.95-7.00 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.88 (dt, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.65-8.69 (m, 4H), 9.25 (s, 1H)。
- [0931] 実施例 23-5 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア
TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.95-7.05 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.57

(d, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

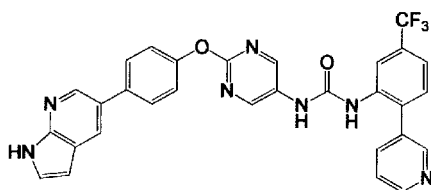
[0932] 実施例 23-6 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア

TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.95-7.01 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.54-7.78 (m, 9H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)。

[0933] 実施例 23-7 : 1-(2-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0934] [化112]



[0935] TLC : R_f 0.23 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.73 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.65-8.68 (m, 4H), 9.24 (s, 1H), 11.7 (s, 1H)。

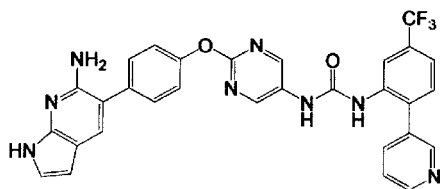
[0936] 実施例 23-8 : 1-(2-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

TLC : R_f 0.60 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.49-6.50 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 11.7 (s, 1H)。

[0937] 実施例 23-9 : 1-(2-(4-(6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0938] [化113]



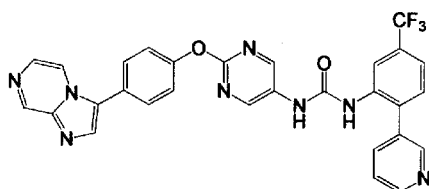
[0939] TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.19 (s, 2H), 6.20-6.24 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.46-7.58 (m, 6H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 4H), 9.23 (s, 1H), 10.9 (s, 1H)

。

[0940] 実施例 23-10 : 1-(2-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0941] [化114]



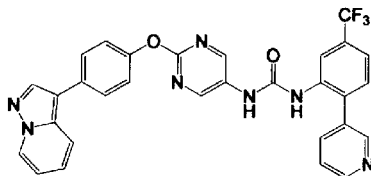
[0942] TLC : Rf 0.34 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.38 (d, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.58-8.69 (m, 5H), 9.13 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)。

[0943] 実施例 23-11 : 1-(2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0944]

[化115]

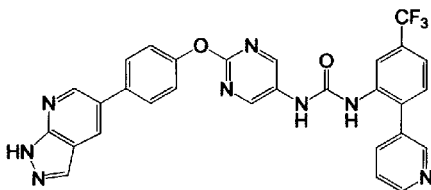


[0945] T L C : R f 0.29 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.94 (t, 1H), 7.74-7.35 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.36-8.38 (m, 2H), 8.64-8.74 (m, 5H), 9.22 (s, 1H)。

[0946] 実施例23-12 : 1-(2-(4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)-3-(2-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

[0947] [化116]



[0948] T L C : R f 0.23 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.29 (d, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 4H), 8.83 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 13.7 (s, 1H)。

薬理実験例 :

薬理実験例1 : ヒトTrkA発現細胞を用いたTrkAキナーゼ阻害活性の測定

細胞系でのTrkAキナーゼに対する阻害活性は、ヒトTrkA、及びNFAT- β 1aを発現させたCHO-K1細胞 (CellSenser™ TrkA-NFAT- β 1a CHO-K1細胞、Invitrogen社) を用いて実施した。

アッセイの前日、Cell S e n s e rTM Trk A-NFAT-bla CHO-K1細胞をアッセイ培地（0.5%透析処理済みウシ胎児血清（Invitrogen社）、0.1mM nonessential amino acids（Invitrogen社）、1mM sodium pyruvate（Invitrogen社）、及び抗生物質（100U/mL penicillin、及び100μg/mL streptomycin（Invitrogen社））を含むOpti-MEM1 Reduced Serum Medium（Invitrogen社））に懸濁し、 2.4×10^4 細胞/40μL/ウェルの密度で、96ウェルクリアボトムプレート（Corning、品番：3882）に播種した。また、一部のウェルにはアッセイ培地のみを40μL/ウェル添加した（セルフリー）。アッセイ当日、96ウェルプレート（Costar社、品番：3363）に10mMの本発明化合物（DMSO溶液）を分注後、DMSOで段階希釈し、3倍公比の希釈系列を調製した。その希釈系列をアッセイ培地で100倍希釈し、10倍濃度の本発明化合物溶液（DMSO濃度1%）を調製した。細胞を播種したプレートに本発明化合物を5μL/ウェル添加し、5%CO₂、95%Air、37℃のCO₂インキュベーター内で30分間インキュベーションした。対照及びブランクは、本発明化合物溶液の代わりに1%DMSOを含むアッセイ培地を5μL/ウェル添加した。その後、プレートにNGF（マウス2.5s、天然型、Invitrogen社）を含むアッセイ培地を5μL/ウェル添加（NGFの終濃度：50ng/mL）し、5%CO₂、95%Air、37℃のCO₂インキュベーター内で5時間インキュベーションした。ブランク群には、NGFの代わりにアッセイ培地を5μL/ウェル添加した。プレートにレポーターアッセイ検出用試薬を10μL/ウェル添加した後、遮光下、室温で120分間、インキュベーションした。なお、レポーターアッセイ検出用試薬はLiveBLAzerTM-FRET B/G Loading Kit（Invitrogen社）で調製した。Analyst GT（モレキュラーデバイスジャパン株式会社）を用いて、405n

mの励起光を各ウェルに掃射し、460nmおよび530nmの蛍光強度を測定した。各ウェルの時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（TR-FRET）比は下記の数式1を用いて算出した。

[0949] [数1]

$$\text{TR-FRET比} = (A_{460X} - A_{460F}) / (A_{530X} - A_{530F})$$

[0950] A_{460X} ：本発明化合物、対照あるいはブランクの460nmの蛍光強度

A_{460F} ：セルフリーの460nmの蛍光強度

A_{530X} ：本発明化合物、対照あるいはブランクの530nmの蛍光強度

A_{530F} ：セルフリーの530nmの蛍光強度

本発明化合物のTR-FRET阻害率（%）は、下記の数式2を用いて算出した。

[0951] [数2]

$$\text{阻害率（\%）} = \{1 - (A_X - A_B) / (A_C - A_B)\} \times 100$$

[0952] A_X ：本発明化合物添加時のTR-FRET比

A_B ：ブランクのTR-FRET比

A_C ：対照のTR-FRET比

本発明化合物の IC_{50} 値は、本発明化合物の各濃度における阻害率に基づく阻害曲線から算出した。

[0953] その結果、本発明化合物の IC_{50} 値は0.5 μ M以下であり、本発明化合物はTrkA阻害活性を有することが分かった。例えば、いくつかの本発明化合物の IC_{50} 値は下記の表1および表2に示したとおりであった。

[0954]

[表1]

実施例	T r k A阻害活性 (I C 5 0 ; μ M)
7	0 . 0 0 1
8 - 1	0 . 0 0 1
8 - 2	0 . 0 0 2
8 - 4	0 . 0 0 1
9 - 1	0 . 0 0 3
9 - 2	0 . 0 0 1
1 1	0 . 0 0 1
1 3 - 1	0 . 0 0 2
1 4 - 5	0 . 0 0 1
1 4 - 6	0 . 0 0 1
1 5 - 4	0 . 0 0 1
1 5 - 5	0 . 0 0 3
1 5 - 6	0 . 0 0 2
1 5 - 5 2	0 . 0 0 4
1 5 - 5 5	0 . 0 0 4
1 5 - 5 8	0 . 0 0 2
1 5 - 6 3	0 . 0 0 2
1 5 - 7 1	0 . 0 0 2
1 5 - 7 7	0 . 0 0 2
1 5 - 8 7	0 . 0 0 1
1 5 - 9 6	0 . 0 0 0 4
1 5 - 9 8	0 . 0 0 0 8
1 5 - 1 0 4	0 . 0 0 0 5
1 5 - 1 0 5	0 . 0 0 4

[0955]

[表2]

実施例	T r k A阻害活性 (I C 5 0 ; μ M)
2 1 - 1	0 . 0 0 1
2 1 - 2	0 . 0 0 1
2 1 - 9	0 . 0 0 1
2 1 - 1 3	0 . 0 0 1
2 1 - 3 7	0 . 0 0 1
2 1 - 5 1	0 . 0 0 1
2 1 - 6 5	0 . 0 0 0 7
2 1 - 6 7	0 . 0 0 4
2 1 - 7 0	0 . 0 0 2
2 1 - 7 3	0 . 0 0 3
2 1 - 7 5	0 . 0 0 4
2 2 - 8	0 . 0 0 1
2 2 - 9	0 . 0 0 1
2 2 - 3 4	0 . 0 0 1
2 3 - 3	0 . 0 0 1
2 3 - 7	0 . 0 0 2
2 3 - 1 0	0 . 0 0 1
2 3 - 1 1	0 . 0 0 1
2 3 - 1 2	0 . 0 0 1

[0956] 薬理実験例 2 : T r k 以外の他のキナーゼに対する酵素阻害活性試験（選択性実験）

被験物質（本発明化合物）はジメチルスルホキシドに溶解して3 μ Mの試験濃度の100倍濃度の溶液を調整した。その溶液をさらにアッセイバッファー（20 mM HEPES, 0.01% Triton X-100, 2 mM DTT, pH 7.5）にて25倍希釈して被験物質溶液とした。陽性対照物質もこれと同様にして陽性対照物質溶液を調整した。

[0957] アッセイバッファーにて調整した5 μ Lの4倍濃度被験物質溶液、5 μ Lの4倍濃度基質／ATP／金属溶液（Mg）および10 μ Lの2倍濃度キナーゼ溶液をポリプロピレン製384ウェルプレートのウェル内で混合し、室温にて1時間反応させた。60 μ LのTermination Buffer

r (QuickScout Screening Assist MSA ; Carna Biosciences) を添加して反応を停止させた。反応溶液中の基質ペプチドとリン酸化ペプチドを分離、定量した。キナーゼ反応は基質ペプチドピーク高さ (S) とリン酸化ペプチドピーク高さ (P) から計算される生成物比 ($P / (P + S)$) にて評価した。他のキナーゼとして、例えば、b-Raf およびKDRのキナーゼを用いてキナーゼ選択性実験を行った。以下の表3に各々のキナーゼ酵素阻害活性試験に使用した基質、基質濃度、ATP濃度、および陽性対照物質を示した。

[0958] [表3]

K i n a s e	S u b s t r a t e		A T P (μ M)	P o s i t i v e c o n t r o l
	N a m e	(n M)		
b - R a f	M A P 2 K 1	1	1000	Z M 3 3 6 3 7 2
K D R	C S K t i d e	1000	75	S t a u r o s p o r i n e

[0959] 全ての反応コンポーネントを含むコントロールウェルの平均シグナルを0%阻害、バックグラウンドウェル（酵素非添加）の平均シグナルを100%阻害とし、各被験物質試験ウェルの平均シグナルから阻害率を計算した。その結果、3 μ Mの濃度における本発明化合物の各キナーゼに対する阻害率は以下の表4に示すとおりであった。

[0960]

[表4]

実施例	阻害率 (%)	
	b-R a f	K D R
7	4 0	0
8-1	6. 5	0
8-2	2 1	0
1 3-1	3 3	7. 5
1 4-5	1 3	0
1 4-6	4 5	1. 7
1 5-4	0	0
1 5-6	3 7	0
1 5-5 2	2 0	0
1 5-5 5	3 0	0
1 5-5 8	3 0	0
1 5-6 3	4 3	0
1 5-7 1	4 0	0
1 5-7 7	3 2	0
1 5-8 7	3 4	0
1 5-9 6	2 2	2
1 5-9 8	2 3	8
1 5-1 0 4	5 3	1 8
1 5-1 0 5	2 6	0
2 1-1	3 6	1. 5
2 1-2	3 0	1
2 1-3 7	5 0	1 6
2 1-5 1	4 9	9
2 1-6 5	5 8	1 9
2 1-6 7	1 9	0
2 1-7 0	1 9	0
2 1-7 3	2 1	0
2 1-7 5	4 1	0
2 2-3 4	5 6	1 9

[0961] この結果から、本発明化合物は、T r k A以外の他のキナーゼ、例えば、b-R a fおよびK D Rのキナーゼに対する阻害は弱く、T r k Aに対して強く阻害することが分かった。言い換えると、本発明化合物は、薬理実施例 1の結果からT r k A阻害に対する IC_{50} が $0.5 \mu M$ 以下と強力であり、

一方で、薬理実施例2の結果からTrkA以外の上記のキナーゼについては、 $3\mu\text{M}$ の濃度における化合物であっても0%～約58%程度しか阻害しない。したがって、本発明化合物はTrkA阻害に対する選択性が高く、優れたキナーゼ選択性を有することが分かった。

薬理実験例3：ラットNGF惹起血管透過性亢進に対する抑制作用

本発明化合物の*in vivo*におけるTrkAに対する阻害活性を評価した。背部を毛剃りした雄性CD(SD)IGSラット(7～9週齢、日本チャールス・リバー社)に媒体に溶解させた本発明化合物を経口投与した(投与容量： 5 mL/kg)。対照群および正常群には媒体を経口投与した(投与容量： 5 mL/kg)。投与6、12もしくは14時間後、ハロタン麻酔下において、0.1%BSA(シグマアルドリッチ社)含有生理食塩液を用いて調製した $3\mu\text{g/mL}$ のNGF(マウス2.5s、天然型、Invitrogen社)溶液を、背部の3カ所に皮内投与(投与容量； $50\mu\text{L/site}$)した。正常群には0.1%BSA含有生理食塩液を、背部の3カ所に皮内投与(投与容量； $50\mu\text{L/site}$)した。皮内投与直後に生理食塩液で溶解させた1%エバンスブルー(東京化成株式会社)を尾静脈内投与した(投与容量： 3 mL/kg)。投与10分後、腹部大動脈を切断し、放血致死させた。背部皮膚の皮内投与部位(3カ所)を切り取り、その皮膚サンプルを48ウェルプレート(旭硝子社)の各ウェルに1サンプルずつ移した。プレートにホルムアミドを 0.8 mL/well ずつ加え、蓋をした後、 60°C で一晩、インキュベーションした。 $200\mu\text{L}$ のホルムアミドの抽出液を96ウェルプレートに移し、ホルムアミド中に抽出されたエバンスブルーの吸光度(波長： 620 nm)を吸光マイクロプレートリーダー(SpectraMAX190、モレキュラーデバイスジャパン株式会社)を用いて測定した。同時に、ホルムアミドに溶解させたエバンスブルーの標品(0、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、および $50\mu\text{g/mL}$)の吸光度(波長： 620 nm)を測定し、検量線を作成した。その検量線と各サンプルの吸光度から、各サンプルのエバンスブルー濃度

を算出した。同一個体から採取した3カ所の皮膚サンプルのエバンスブルー濃度の平均値を算出し、その個体の値とした。本発明化合物のラットNGF惹起血管透過性亢進抑制率は以下の式を用いて算出した。

[0962] [数3]

$$\text{抑制率 (\%)} = \{1 - (A_x - A_N) / (A_C - A_N)\} \times 100$$

[0963] A_x : 被験化合物のエバンスブルー濃度 (同一個体の3サンプルの平均値)

A_N : 正常群のエバンスブルー濃度 (同一個体の3サンプルの平均値)

A_C : 対照群のエバンスブルー濃度 (同一個体の3サンプルの平均値)

その結果、本発明化合物 (3 mg/kg ; 投与6時間後) のラットNGF惹起血管透過性亢進抑制率はおよそ70%であり、本発明化合物は長時間経ても強く血管透過性の亢進を抑制することが分かった。

[0964] 例えば、いくつかの本発明化合物の (1 mg/kg ; 投与14時間後または12時間後) のラットNGF惹起血管透過性亢進抑制率は以下の表5および表6に示すとおりであった。

[0965]

[表5]

実施例	血管透過性亢進抑制率 (%) (投与後時間 (h))
7	97% (14 h)
8-1	94% (14 h)
8-2	100% (14 h)
8-4	96% (14 h)
9-1	86% (14 h)
9-2	100% (14 h)
11	100% (14 h)
13-1	100% (14 h)
14-5	93% (14 h)
14-6	78% (12 h)
15-4	100% (14 h)
15-5	92% (14 h)
15-6	95% (14 h)
15-52	96% (14 h)
15-55	94% (14 h)
15-58	100% (14 h)
15-63	99% (14 h)
15-71	100% (14 h)
15-77	100% (14 h)
15-87	86% (14 h)
15-96	90% (14 h)
15-98	80% (14 h)
15-104	100% (14 h)
15-105	100% (14 h)

[0966]

[表6]

実施例	血管透過性亢進抑制率 (%) (投与後時間 (h))
21-1	87% (14h)
21-2	100% (14h)
21-9	100% (14h)
21-13	100% (12h)
21-37	98% (14h)
21-51	95% (14h)
21-65	92% (14h)
21-67	90% (14h)
21-70	100% (14h)
21-73	92% (14h)
21-75	100% (14h)
22-8	100% (14h)
22-9	100% (14h)
22-34	91% (14h)

[0967] 薬理実験例4：モノヨード酢酸ナトリウム惹起モデルラットに対する鎮痛作用

モノヨード酢酸ナトリウム（以下、MIAと略す。）（Sigma-Aldrich Japan）惹起モデルラットを用いて、本発明化合物の鎮痛作用を評価した。

[0968] （1）MIA惹起モデルラットの作製

イソフルラン麻酔下にラット右後肢膝周辺を毛剃りし、29G注射針付きの注射筒（BDロードーズ、日本ベクトン・ディッキンソン社）を用いて右後肢関節腔内に120mg/mLのMIA溶液を25μL投与した。正常対照群には生理食塩液を25μL投与した。

[0969] （2）群構成および群分け

正常対照群、発症対照群、被験物質投与群、およびトラマドール投与群またはモルヒネ投与群の群構成で行った。正常対照群以外は上記（1）の方法にて作製されたMIA惹起14日後のモデルラットの右後肢負荷重量比率（測定方法は後述）を測定して、右後肢負荷重量比率が各群で偏りがないよう

に群分けした。

[0970] (3) 被験物質、トラマドール、またはモルヒネの投与

被験物質である本発明化合物をWeilissolve（セステ社）で溶解して、0.1、0.3、または1mg/mL溶液に調製した。調製した0.1、0.3、または1mg/mL溶液を蒸留水で5倍希釈し、0.02、0.06、または0.2mg/mL溶液に調製した（Weilissolveの終濃度：20%）。陽性対照薬であるトラマドールを生理食塩液で溶解して、2mg/mL溶液に調製した。または陽性対照薬であるモルヒネを生理食塩液で溶解して、0.6mg/mL溶液に調製した。被験物質投与群にはMIA惹起14日～23日後まで被験物質溶液（0.1、0.3、または1mg/kg）を1日2回、10日間反復経口投与した。さらに、MIA惹起24日後の右後肢負荷重量比率測定の前3時間前に被験物質溶液を経口投与し、1時間前に生理食塩液を皮下投与した。トラマドール投与群またはモルヒネ投与群にはMIA惹起14日～23日後まで20%Weilissolveを1日2回、10日間反復経口投与した。さらに、MIA惹起24日後の右後肢負荷重量比率測定の前3時間前に20%Weilissolveを経口投与し、1時間前にトラマドール溶液（10mg/kg）またはモルヒネ溶液（3mg/kg）を皮下投与した。また、正常対照群および発症対照群にはMIA惹起14日～23日後まで20%Weilissolveを1日2回、10日間反復経口投与した。さらに、MIA惹起24日後の右後肢負荷重量比率測定の前3時間前に20%Weilissolveを経口投与し、1時間前に生理食塩液を皮下投与した。

[0971] (4) 右後肢負荷重量比率の測定

Linton Incapacitance Tester (MJS Technology INC., UK) を用いて左右後肢の負荷重量を測定した。すなわち、ラットをLinton Incapacitance Tester上の専用ケージに移し、左右の後肢が2対の重量測定センサーに別々に乗るように姿勢を正した。ラットの姿勢が左右および前後で偏りがな

いのを確認後、左および右後肢それぞれの負荷重量を3秒間測定した。負荷重量の測定を1個体当たり3回繰り返した。安定した測定値を得るために、M I A惹起当日から惹起14日後までの間に5日間以上ラットを専用ケージ内に入れて20分以上馴化させた。さらに、負荷重量測定直前にも約10分間馴化させて、負荷重量を測定した。M I A惹起14日後における群分け前、ならびに24日後における正常対照群、発症対照群、被験物質投与群（投与3時間後）、トラマドール投与群（投与1時間後）、およびモルヒネ投与群（投与1時間後）における左右後肢負荷重量を測定した。左右後肢負荷重量の平均値を基に下記の数式4から両後肢の負荷重量における右後肢の負荷重量比率を算出した。測定を盲検下で実施した。M I A惹起24日後の各群の右後肢負荷重量比率を基に下記の数式5から被験物質である本発明化合物の改善率を算出して、被験物質（本発明化合物）の鎮痛作用を評価した。

[0972] [数4]

$$\text{右後肢負荷重量比率 } B (\%) = \{A_R / (A_R + A_L) \times 100\}$$

[0973] A_R : 右後肢の負荷重量（同一個体を3回測定した値の平均値）

A_L : 左後肢の負荷重量（同一個体を3回測定した値の平均値）

[0974] [数5]

$$\text{被験物質の改善率 } (\%) = \{1 - (B_T - B_C) / (B_N - B_C)\} \times 100$$

[0975] B_C : 正常対照群の平均値

B_N : 発症対照群の平均値

B_T : 被験物質投与群の平均値

その結果、本発明化合物の改善率は鎮痛薬として汎用されているトラマドールおよびモルヒネと同等以上の改善率であった。したがって、本発明化合物の鎮痛作用はトラマドールおよびモルヒネと同等以上の鎮痛作用を有することが分かった。

[0976] 例えば、いくつかの本発明化合物のM I A惹起モデルラットに対する鎮痛

作用（改善率）は以下の表 7（陽性対照薬としてトラマドールを使用した場合の結果）および表 8（陽性対照薬としてモルヒネを使用した場合の結果）に示すとおりであった。

[0977] [表7]

実施例	改善率 (%)
7	6 1
8 - 1	6 0
1 4 - 5	4 7
1 5 - 6	5 1
2 1 - 9	6 4
2 1 - 1 3	6 6
陽性対照薬	改善率 (%)
トラマドール	4 3

[0978] [表8]

実施例	改善率 (%)
1 4 - 6	5 3
1 5 - 5 2	6 0
1 5 - 5 5	6 2
1 5 - 6 3	5 3
1 5 - 7 7	5 5
1 5 - 8 7	5 7
1 5 - 9 8	5 7
1 5 - 1 0 4	5 4
2 1 - 3 7	6 7
2 1 - 5 1	6 8
2 1 - 7 0	6 1
2 1 - 7 3	6 2
陽性対照薬	改善率 (%)
モルヒネ	5 4

[0979] [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後、打錠して、一錠中に 1 0 m g の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

・ 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (4 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア..... 100 g

・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 20 g

・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 10 g

・ 微結晶セルロース 870

g

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

・ 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (4 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア..... 200 g

・ マンニトール 20 g

・ 蒸留水 50 L

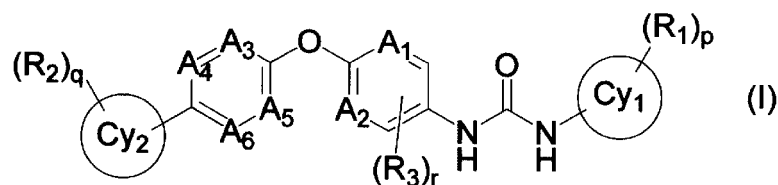
産業上の利用可能性

[0980] 本発明の化合物は、Trk 阻害活性を有し、Trk が関与する疾患、例えば、疼痛、掻痒症、下部尿路障害、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、またはシャーガス病などの疾患の予防および／または治療に有効である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



(式中、

環 Cy_1 は、C 3～10 の単環式炭素環もしくは二環式炭素環、または 4～10 員の単環式複素環もしくは二環式複素環を表し、

環 Cy_2 は、1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた 4～10 員の単環式複素環または二環式複素環を表し、

R_1 は、

(1) ハロゲン、

(2) (i) ハロゲンおよび (ii) 水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、C 1～6 のアルキル基、C 2～6 のアルケニル基、もしくは C 2～6 のアルキニル基、

(3) 1～2 個の R_5 で置換されていてもよい C 5～6 の単環式炭素環、

(4) 1～2 個の R_5 で置換されていてもよい 5～6 員の単環式複素環、

(5) $-S(O)_{m1}-R_6$ 、

(6) $-SO_2NR_7R_8$ 、

(7) $-C(O)OR_9$ 、

(8) $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、

(9) $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、

(10) $-OR_{14}$ 、

(11) $-NR_{15}R_{16}$ 、

(12) シアノ基、または

(13) ニトロ基を表し、

R_5 は、

(1) ハロゲン、

(2) $-S(O)_{m2}-R_{17}$ 、

(3) $-SO_2NR_{18}R_{19}$ 、

(4) $-C(O)OR_{20}$ 、

(5) $-NR_{21}C(O)R_{22}$ 、

(6) $-C(O)NR_{23}R_{24}$ 、

(7) $-OR_{25}$ 、

(8) $-NR_{26}R_{27}$ 、

(9) シアノ基、

(10) ニトロ基、または

(11) (i) ハロゲン、(ii) 水酸基、および (iii) オキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC1～3のアルキル基を表し、

R_5 が2個である場合、 R_5 はそれぞれ独立して同一でも異なってもよく、

さらに、2個の R_5 がそれぞれ独立してC1～3のアルキル基または水酸基であって、 R_5 がC5～6の単環式炭素環または5～6員の単環式複素環上の隣接する炭素原子に位置していた場合は、それらの基が一緒になって環を形成してもよく、

R_6-R_{27} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) (i) ハロゲンもしくは (ii) 水酸基で置換されていてもよいC1～6のアルキル基を表し、

R_{18} および R_{19} がそれぞれ独立してC1～6のアルキル基の場合、それらの基が一緒になって環を形成してもよく、

R_2 は、

- (1) ハロゲン、
 - (2) (i) ハロゲンもしくは (i i) 水酸基で置換されていてもよい C 1 ～ 6 のアルキル基、
 - (3) (i) ハロゲンもしくは (i i) 水酸基で置換されていてもよい C 3 ～ 6 のシクロアルキル基、
 - (4) ハロゲンで置換されていてもよい C 1 ～ 6 のアルコキシ基、
 - (5) $-NR_{28}R_{29}$ 、
 - (6) 3 ～ 7 員の単環式複素環、または
 - (7) $-O-$ (3 ～ 7 員の単環式複素環) を表し、
- R_{28} および R_{29} は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) (i) ハロゲンもしくは (i i) 水酸基で置換されていてもよい C 1 ～ 6 のアルキル基を表し、
- A_1 および A_2 は、それぞれ独立して、 $=CR_3-$ または $=N-$ を表し、
- A_3 、 A_4 、 A_5 、および A_6 は、それぞれ独立して、 $=CR_4-$ または $=N-$ を表し、
- R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを表し、
- m_1 は 0 ～ 2 の整数を表し、
- m_2 は 0 ～ 2 の整数を表し、
- p は 0 ～ 7 の整数を表し、
- q は 0 ～ 7 の整数を表し、
- r は 0 ～ 2 の整数を表す。

ただし、 p 、 q 、および r がそれぞれ 2 以上の整数を表す場合、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、それぞれ独立して、同一でも異なってもよい。) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項2] 環 C_{y_2} が、1, 3-チアゾール-5-イル基である複素環を除いた

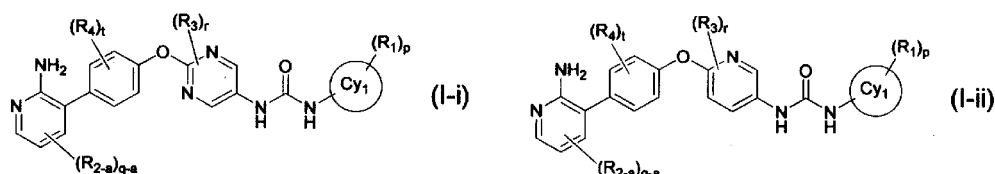
5～10員の単環式芳香族複素環または二環式芳香族複素環である請求項1記載の化合物。

[請求項3] 環Cy₂が、ピリジン環、ピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、イミダゾピリダジン環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、イミダゾピラジン環、またはピラゾロピリジン環である請求項1または請求項2記載の化合物。

[請求項4] A₁およびA₂は、どちらか一方が=N-で、他方が=CH-であるか、または両方とも=N-であり、A₃、A₄、A₅、およびA₆は=CH-である請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項5] 一般式(Ⅰ)が、一般式(Ⅰ-i)または一般式(Ⅰ-ii)

[化2]

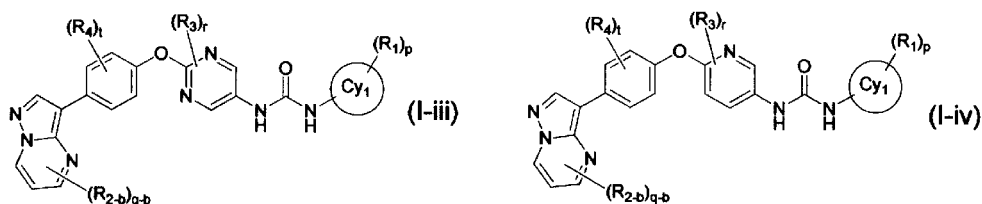


(式中、R_{2-a}はR₂と同じ意味を表し、q-aは0～3の整数を表し、tは0～4の整数を表し、その他の記号は請求項1記載の記号と同じ意味を表す。ただし、q-aおよびtが2以上の整数を表す場合、R_{2-a}およびR₄はそれぞれ独立して同一でも異なってもよい。)

で示される請求項1記載の化合物。

[請求項6] 一般式(Ⅰ)が、一般式(Ⅰ-iii)または一般式(Ⅰ-iv)

[化3]



(式中、R_{2-b}はR₂と同じ意味を表し、q-bは0～4の整数を表し、その他の記号は請求項1および請求項5記載の記号と同じ意味を

表す。ただし、 $q - b$ が2以上の整数を表す場合、 R_{2-b} はそれぞれ独立して同一でも異なってもよい。）

で示される請求項1記載の化合物。

[請求項7] 環C_{y1}が、ベンゼン環または5～6員の単環式芳香族複素環である請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項8] 環C_{y1}が、ベンゼン環、ピリジン環、またはピラゾール環である請求項7記載の化合物。

[請求項9] (1) 1－(2－(1H-ピラゾール-1-イル)－5－(トリフルオロメチル)フェニル)－3－(2－(4－(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)ウレア、

(2) 1－(2－(4－(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)－3－(2－(4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)－5－(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア、

(3) 1－(2－(4－(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)－3－(5－(トリフルオロメチル)－2－(3－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ウレア、

(4) 1－(2－(4－(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリミジン-5-イル)－3－(2-クロロ-5－(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア、

(5) 1－(2－(1H-ピラゾール-1-イル)－5－(トリフルオロメチル)フェニル)－3－(6－(4－(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア、

(6) 1－(2－(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)－5－(トリフルオロメチル)フェニル)－3－(6－(4－(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イ

ル) ウレア、

(7) 1 - (6 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(8) 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(9) 1 - (2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) ウレア、

(10) 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(11) 1 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) ウレア、

(12) 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(13) 1 - (2 - (4 - (2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(14) 1 - (2 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - {5 - (トリフルオロメチル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1

H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア、

(15) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア、

(16) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [4- (トリフルオロメチル) -2-ビフェニルイル] ウレア、

(17) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (4-クロロ-1 H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(18) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- {5-クロロ-2- [3- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-1-イル] フェニル} ウレア、

(19) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(20) 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (4-クロロ-1 H-ピラゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(21) 1- {2- [4- (2-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル) フェノキシ] -5-ピリミジニル} -3- [2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(22) 1- (2- {4- [2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] フェノキシ} -5-ピリミジニル) -3- [2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] ウ

レア、

(23) 1 - {2 - [4 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (メチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、または

(24) 2 - { [(2 - {4 - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) カルバモイル] アミノ } - N, N - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミドである請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項10]

(1) 1 - (2 - (4 - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(2) 1 - (2 - (4 - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(3) 1 - (2 - (4 - (5 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(4) 1 - (2 - (4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア、

(5) 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(6) 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(7) 1 - {2 - [4 - (5 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ] - 5 - ピリミジニル} - 3 - [2 - (3 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア、

(8) 1 - (2 - {4 - [5 - (エチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [3' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア、

(9) 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア、

(10) 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [3' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレア、または

(11) 1 - (2 - {4 - [5 - (ジメチルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル] フェノキシ} - 5 - ピリミジニル) - 3 - [2' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ビフェニルイル] ウレアである請求項 1 ~ 4 または請求項 6 のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項11] 請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N - オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる医薬組成物。

[請求項12] T r k 阻害剤である請求項 11 記載の組成物。

[請求項13] T r k 関連疾患の予防および／または治療剤である請求項 11 記載の

組成物。

- [請求項14] T r k 関連疾患が、疼痛、掻痒症、下部尿路障害、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、またはシャーガス病である請求項 1 3 記載の組成物。
- [請求項15] 疼痛が、変形性関節症に伴う疼痛、癌性疼痛、慢性腰痛症、骨粗鬆症に伴う腰痛、骨折痛、関節リウマチに伴う疼痛、神経障害性疼痛、帯状疱疹後疼痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症、腓炎に伴う疼痛、間質性膀胱炎に伴う疼痛、子宮内膜症に伴う疼痛、過敏性腸症候群に伴う疼痛、片頭痛、術後痛、または歯髄炎に伴う疼痛である請求項 1 4 記載の組成物。
- [請求項16] 請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N - オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、N - メチルー D - アスパラギン酸拮抗薬、筋弛緩薬、抗不整脈薬、ステロイド薬、およびビスホスホネート薬から選ばれる少なくとも 1 種以上と組み合わせてなる医薬。
- [請求項17] 請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N - オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を患者に投与することを特徴とする T r k 関連疾患の予防および／または治療方法。
- [請求項18] T r k 関連疾患の予防および／または治療のための、請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N - オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。
- [請求項19] 請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N - オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を患者に投与することを特徴とする T r k 阻害方法。
- [請求項20] T r k 関連疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N - オキシド

体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。