

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年5月29日 (2014.5.29)

【公表番号】特表2013-523891(P2013-523891A)

【公表日】平成25年6月17日 (2013.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2013-031

【出願番号】特願2013-505087(P2013-505087)

【国際特許分類】

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 498/04 1 1 2 T

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 31/553

C 0 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成26年4月11日 (2014.4.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

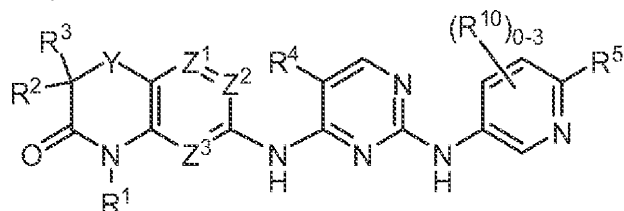
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式の化合物またはその薬学的に許容できる塩：

【化 1】



(式中：

Yが、酸素または硫黄であり；

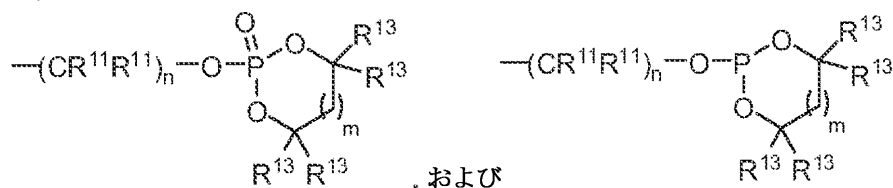
Z¹、Z²、およびZ³が、独立して、CHおよびNから選択され；R¹が、水素、C₁～C₆アルキル、またはR⁸であり；R²およびR³が、独立して、水素およびメチルから選択され；R⁴が、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、またはハロ(C₁～C₆アルキル)であり；R⁵が、1、2、3、4、5、6、7、または8つのR⁶基で置換されているヘテロシクロアルキル、ここで、ヘテロシクロアルキルはモルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、または2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルであり、-N(R⁷)₂、C₁～C₆アルキル、1、2、3、または4つのR⁶基で置換されているアリール、1、2、3、または4つのR⁶基で置換されているヘテロアリール、あるいは1、2、3、4、5、6、7、または8つのR⁶基で置換されているシクロアルキルであり、ここで、

各R⁶が、独立して、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、ハロ(C₁～C₆アルキル)、C₁～C₆アルコキシ、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、アミノ、(C₁～C₆アルキル)アミノ、ジ(C₁～C₆アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C₁～C₆アルキル)、(C₁～C₆アルコキシ)C₁～C₆アルキル、アミノ(C₁～C₆アルキル)、((C₁～C₆アルキル)アミノ)(C₁～C₆アルキル)、(ジ(C₁～C₆アルキル)アミノ)(C₁～C₆アルキル)、-C(O)OH、-C(O)NH₂、C₃～C₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択されるか、または2つのR⁶基が、スピロ縮合C₃～C₆シクロアルキル、スピロ縮合ヘテロシクロアルキル、オキソ、=CH₂、または=CH(C₁～C₆アルキル)を形成し；かつ

各R⁷が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、ハロ(C₁～C₆アルキル)、ヒドロキシ(C₁～C₆アルキル)、(C₁～C₆アルコキシ)C₁～C₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリール)C₁～C₆アルキル、(ヘテロアリール)C₁～C₆アルキル、および(ヘテロシクロアルキル)C₁～C₆アルキルから選択され；かつ

R⁸が、-(CR¹¹R¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂、

【化 2】



から選択され、式中、

各R¹¹が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、アリール、および(アリール)C₁～C₆アルキルから選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒ

ドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリーールオキシ、または ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリーールオキシで置換されていてもよいが、または2つの R_{11} 基が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーール、(アリーール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CR^{11}R^{11})_k - OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k - O - C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k - O - C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k - S - C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k - S - C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k - NH - C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k - NH - C(O)OR^{16}$ および $Si(R^{11})_3$ から選択され、ここで、各アルキルまたはアリーールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリーールオキシ、または ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリーールオキシで置換されていてもよく、かつ各 R^{16} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーール、および (アリーール) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーール、(アリーール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリーール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、

各 k が、1、2または3であり、

各 m が、0、1、または2であり、かつ

各 n が、1、2または3であり；

各 R^{10} が、独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) から選択され、ただし、化合物が、

$N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (6 - モルホリノピリド - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、または$

$N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (6 - モルホリノピリド - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミンではない)。$

【請求項2】

前記 R^5 が、前記ピリミジン - 2 - イルアミンに対して前記ピリジレンのパラ位で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Y が酸素である、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

Z^1 が CH であり、 Z^2 が CH であり、かつ Z^3 が窒素である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 および R^3 がメチルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R_1 が水素である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 が $-CH_2 - O - P(O)(OH)(OH)$ 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】

R^4 が $-F$ である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

前記ピリジレンが非置換であるかまたはハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシから選択される1つの R^{10} で置換される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^5 が、1、2、3、4、5、6、7または8つの R^6 で置換されていてもよいヘテロ

シクロアルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R⁵ が、1 つまたは 2 つの R⁶ で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記ヘテロシクロアルキルが、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、または 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルである、請求項 1 0 または 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

各 R⁶ が、独立して、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロ (C₁ ~ C₆ アルキル)、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、アミノ、(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ、およびジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノから選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R⁵ が非置換である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R⁵ が、- N (R⁷)₂ であり、ここで、各 R⁷ が、独立して、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ (C₁ ~ C₆ アルキル)、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリール) C₁ ~ C₆ アルキル、(ヘテロアリール) C₁ ~ C₆ アルキル、および (ヘテロシクロアルキル) C₁ ~ C₆ アルキルから選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

各 R⁷ が、独立して、C₁ ~ C₆ アルキル、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、ヘテロシクロアルキル、および (ヘテロシクロアルキル) C₁ ~ C₆ アルキルから選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

少なくとも 1 つの R⁷ がメチルである、請求項 1 5 または 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 R) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - フルオロ - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

メトキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;
N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 -

[illegible]

イソプロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 -
ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((4 S) - 4 -
イソプロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 -
ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [2, 3' - ビピリジン
- 5 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - メチルピリジン -
3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((1 S, 4 S)
- 5 - オキサ - 2 - アザ - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 -
イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキ
サジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 S) - 2 - メチルモルホリノ)
ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 S) - 2 -
メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

r a c - シス - N 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b]
[1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリ
ジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

r a c - シス - N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピ
リド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (2, 6 - ジメチ
ルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 4 - [(二水素ホスホノオキシ) メチル] - 3 - オキソ -
2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 -
[6 - ((3 S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジン
ジアミン;

N 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキ
サジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 - メトキシエチル) メチルアミノ
) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 - メトキシエ
チル) メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキ
サジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 S) - 2 - エトキシメチル) モルホリノ) ピ
リジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 S) - 2 - エトキシメチ
ル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキ
サジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 R) - 2 - エトキシメチル) モルホリノ) ピ
リジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 R) - 2 - エトキシメチ
ル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

r a c - N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

r a c - N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - N 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 , 3 , 3 , 5 , 5 , 6 , 6 - d₈ - モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 , 3 , 3 , 5 , 5 , 6 , 6 - d₈ - モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((S) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((S) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((R) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((R) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((3 S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((3 S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (メチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 R) - 2 - (フルオロメチル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 -

b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N² - [6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

またはその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

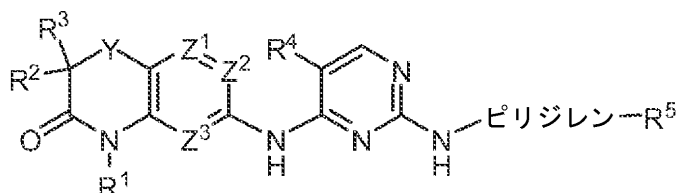
【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物または塩と、許容できる担体、賦形剤および/または希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 20】

以下の式の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、対象における細胞の脱顆粒を阻害するための、またはアレルギー性疾患、軽度の瘢痕、組織破壊に関連する疾病、組織炎症に関連する疾病、炎症性疾患、自己免疫疾患、および瘢痕から選択される疾病を治療または予防するための、医薬組成物:

【化 3】



(式中:

Y が、酸素または硫黄であり;

Z¹、Z²、および Z³ が、独立して、CH および N から選択され;

R¹ が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、または R⁸ であり;

R² および R³ が、独立して、水素およびメチルから選択され;

R⁴ が、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ ~ C₆ アルキル、またはハロ(C₁ ~ C₆ アルキル)であり;

R⁵ が、1、2、3、4、5、6、7、または 8 つの R⁶ 基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、

- N(R⁷)₂、

C₁ ~ C₆ アルキル、

1、2、3、または 4 つの R⁶ 基で置換されていてもよいアリール、

1、2、3、または 4 つの R⁶ 基で置換されていてもよいヘテロアリール、あるいは

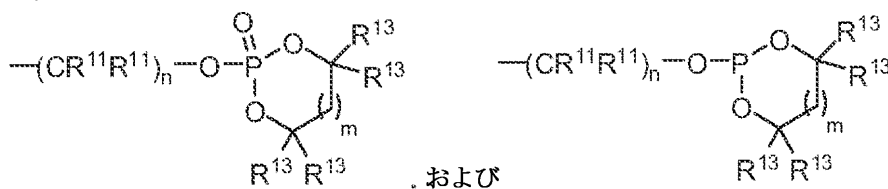
1、2、3、4、5、6、7、または 8 つの R⁶ 基で置換されていてもよいシクロアルキル、ここで、

各 R⁶ が、独立して、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆ アルキル)、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆ アルコキシ)、アミノ、(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ、ジ(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ アルコキシ)C₁ ~ C₆ アルキル、アミノ(C₁ ~ C₆ アルキル)、((C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ)(C₁ ~ C₆ アルキル)、(ジ(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)OH、-C(O)NH₂、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択されるか、または 2 つの R⁶ 基が、スピロ縮合 C₃ ~ C₆ シクロアルキル、スピロ縮合ヘテロシクロアルキル、オキソ、=CH₂、または =CH(C₁ ~ C₆ アルキル)を形成し;かつ

各 R⁷ が、独立して、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆ アルキル)、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ アルコキシ)C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリール)C₁ ~ C₆ アルキル、(ヘテロアリール)C₁ ~ C₆ アルキル、および(ヘテロシクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキルから選択され;かつ

R⁸ が、-(CR¹¹CR¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂、

【化 4】



から選択され、式中、

各 R^{11} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および (アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリールオキシで置換されていてもよいが、または 2 つの R^{11} 基が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CR^{11}R^{11})_k-OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)OR^{16}$ および $Si(R^{11})_3$ から選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリールオキシで置換されていてもよく、かつ各 R^{16} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および (アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、

各 k が、1、2 または 3 であり、

各 m が、0、1、または 2 であり、かつ

各 n が、1、2 または 3 であり；

ピリジレンは 0、1、2、または 3 つの R^{10} でさらに置換され、各 R^{10} が、独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) から選択され、

ただし、化合物が、

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - (6 - モルホリノピリド - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、または

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - (6 - モルホリノピリド - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミンではない)。

【請求項 21】

前記疾病が関節リウマチである、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記疾病が、変形性関節症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、特発性炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、けいれん性結腸、軽度の癍痕、強皮症、線維増多 (increased fibrosis)、ケロイド、手術後癍痕、肺線維症、血管けいれん、片頭痛、再かん流傷害、心筋梗塞の後遺症、合併乾燥症または乾燥症候群、強皮症、心筋梗塞の後遺症、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸症候群、喘息、COPD、肺の炎症、結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪肺症、腎炎、アミロイド症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、慢性気管支炎、紅斑性狼瘡、多発性筋炎、虫垂炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、骨盤内炎症性疾患、過敏性腸症候群、眼窩炎症性疾患、血栓症、環境刺激に対する不適切なアレルギー反応、橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性精巣炎、グッドパスチャー

病、自己免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、慢性侵襲性肝炎、潰瘍性大腸炎、糸球体腎炎および膜性糸球体症、全身性自己免疫障害を含むとされる疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡から選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

R⁵ が、1、2、3、4、5、6、7 または 8 つの R⁶ で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、かつ前記ヘテロシクロアルキルが、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、または 1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナニルである、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記化合物が以下である、請求項 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物：

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 R) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - フルオロ - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - メチル - 6 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - メチル - 6 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - フルオロ - 6 - (2 , 2 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [5 - フルオロ - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

メチル)モルホリノ)ピリジン-3-イル]-2,4-ピリミジンジアミン;
N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-

b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (4 - モルホリノ
ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (4 - (ジエチル
アミノ)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (1, 4 - ジアザ
ビシクロ [3.2.2] ノナン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジン
ジアミン;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキ
サジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3S) - 3 - ヒドロキシピロリジ
ン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3R) - 3 -
ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン
;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3R) - 3 -
メトキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - (ジエチル
アミノ)ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - モルホリノ
ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3R) - 3 -
(エチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジ
アミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - メトキシア
ゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - (アミノカ
ルボニル)ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン
;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3S) - 3 -
(ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジ
ンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (2 - オキソオキ
サゾリジン - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((4R) - 4 -
イソプロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 -
ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 -
b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((4S) - 4 -
イソプロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 -

ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [2 , 3' - ビビリジン - 5 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - メチルピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((1 S , 4 S) - 5 - オキサ - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

r a c - シス - N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

r a c - シス - N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 4 - [(二水素ホスホノオキシ) メチル] - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((3 S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 - メトキシエチル) メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 - メトキシエチル) メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 S) - 2 - エトキシメチル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 S) - 2 - エトキシメチル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 R) - 2 - エトキシメチル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (((2 R) - 2 - エトキシメチル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

r a c - N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン；

r a c - N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - N 2 - [6 - (2 , 5 - ジメチル

モルホリノ)ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 , 3 , 3 , 5 , 5 , 6 , 6 - d₈ - モルホリノ)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 , 2 , 3 , 3 , 5 , 5 , 6 , 6 - d₈ - モルホリノ)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((S) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((S) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((R) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (((R) - メチル (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((3 S) - 3 - メチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((3 S) - 3 - メチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (メチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - ((2 R) - 2 - (フルオロメチル) モルホリノ)ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ;

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン ; または

N 4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

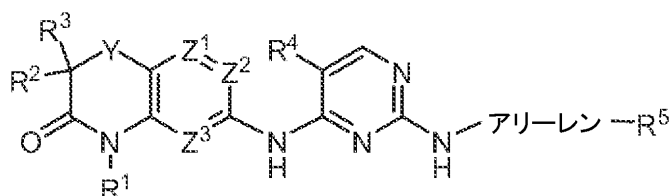
【0022】

本開示の別の態様は、シグナル伝達カスケードを調節または阻害する方法であって、S y k 依存性受容体またはS y k 依存性受容体を発現する細胞を、本開示の化合物または塩と接触させる工程を含む方法を提供する。

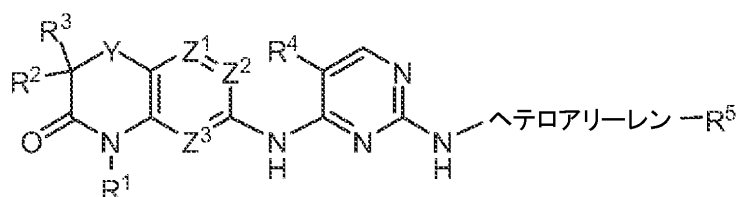
[本発明1001]

以下の式の化合物またはその薬学的に許容できる塩：

[化1]



または



(式中：

Y が、酸素または硫黄であり；

Z¹、Z²、およびZ³が、独立して、CHおよびNから選択され；

R¹が、水素、C₁～C₆アルキル、またはR⁸であり；

R²およびR³が、独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、およびハロ(C₁～C₆アルキル)から選択されるか、またはR²およびR³が、それらが結合される炭素と一緒にあって、C₃～C₆シクロアルキルを形成し；

R⁴が、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、またはハロ(C₁～C₆アルキル)であり；

R⁵が、C₁～C₆アルキル、-N(R⁷)₂、1、2、3、または4つのR⁶基で任意に置換されるアリール、1、2、3、または4つのR⁶基で任意に置換されるヘテロアリール、1、2、3、4、5、6、7、または8つのR⁶基で任意に置換されるシクロアルキル、または1、2、3、4、5、6、7、または8つのR⁶基で任意に置換されるヘテロシクロアルキルであり、ここで

各R⁶が、独立して、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、ハロ(C₁～C₆アルキル)、C₁～C₆アルコキシ、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、アミノ、(C₁～C₆アルキル)アミノ、ジ(C₁～C₆アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C₁～C₆アルキル)、(C₁～C₆アルコキシ)C₁～C₆アルキル、アミノ(C₁～C₆アルキル)、((C₁～C₆アルキル)アミノ)(C₁～C₆アルキル)、(ジ(C₁～C₆アルキル)アミノ)(C₁～C₆アルキル)、-C(O)OH、-C(O)NH₂、C₃～C₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択されるか、または2つのR⁶基が、スピロ縮合C₃～C₆シクロアルキル、スピロ縮合ヘテロシクロアルキル、オキソ、=CH₂、または=CH(C₁～C₆アルキル)を形成し；かつ

各R⁷が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、ハロ(C₁～C₆アルキル)、ヒドロキシ(C₁～C₆アルキル)、(C₁～C₆アルコキシ)C₁～C₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリー

$$\text{R}^8 \text{が、} -(\text{C R}^{11} \text{R}^{11})_k - \text{O} - \text{P}(\text{O})(\text{O R}^{12})_2、$$

$$-(\text{CR}^{11}\text{R}^{11})_n-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{C}(\text{R}^{13})_2)_m-\text{C}(\text{R}^{13})_2$$
 および

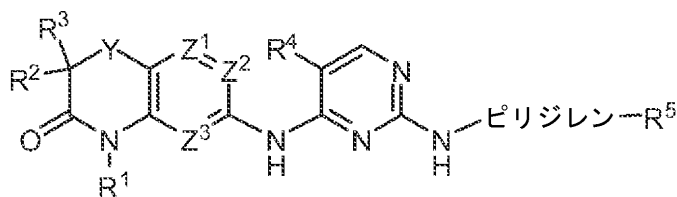
N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6

-イル)-5-フルオロ-N2-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル(フェニル)))-2,4-ピリミジンジアミンではない)。

[本発明1002]

以下の式を有する、本発明1001の化合物：

[化3]



。

[本発明1003]

前記 R⁵が、前記ピリミジン-2-イルアミンに対して前記ヘテロアリーレンのパラ位で置換される、本発明1002の化合物。

[本発明1004]

Yが酸素である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1005]

Yが硫黄である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

Z¹が炭素であり、Z²が炭素であり、かつZ³が窒素である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

Z¹が窒素であり、Z²が炭素であり、かつZ³が炭素である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1008]

Z¹が炭素であり、Z²が炭素であり、かつZ³が炭素である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1009]

R²およびR³が、独立して、水素およびC₁～C₆アルキルから選択されるか、またはR²およびR³が、それらが結合される炭素と一緒にあって、C₃～C₆シクロアルキルを形成する、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

R²およびR³が、独立して、水素およびメチルから選択される、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1011]

R²およびR³が両方とも水素である、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1012]

R²およびR³が両方ともメチルである、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1013]

R¹が、水素またはR⁸である、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

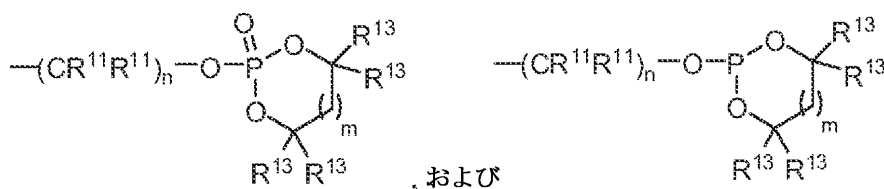
[本発明1014]

R₁が水素である、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1015]

R¹が、(CR¹¹R¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂、

[化4]



から選択され、式中、

各 R^{11} が、独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^{12} が、独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^{13} が、独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

k が、1、2または3であり；

各 m が、0、1、または2であり；かつ

各 n が、1、2または3である、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R^1 が、 $-CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$ 、 $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$ 、 $-CH_2-O-P(O)(OtBu)_2$ 、または $-CH_2CH_2-O-P(O)(OtBu)_2$ である、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R^1 が $-CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$ である、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R^4 が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)である、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R^4 がハロゲンである、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

[本発明1020]

R^4 が $-F$ である、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

[本発明1021]

前記アリーレンまたはヘテロアリーレンが非置換である、本発明1001～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

前記アリーレンが、1つの R^9 でさらに置換されており、ここで、各 R^9 が、ハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシであるか、または前記ヘテロアリーレンが、1つの R^{10} で置換され、ここで、各 R^{10} が、ハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシである、本発明1001～1020のいずれかの化合物。

[本発明1023]

R^5 が、1、2、3、4、5、6、7または8つの R^6 で任意に置換されるヘテロシクロアルキルである、本発明1001～1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

R^5 が、1つまたは2つの R^6 で任意に置換されるヘテロシクロアルキルである、本発明1001～1022のいずれかの化合物。

[本発明1025]

前記ヘテロシクロアルキルが、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、または1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナニルである、本発明1023～1024のいずれかの化合物。

[本発明1026]

前記ヘテロシクロアルキルが、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピロリジニルである、本発明1023～1024のいずれかの化合物。

[本発明1027]

前記ヘテロシクロアルキルがモルホリニルである、本発明1023～1024のいずれかの化合物。

[本発明1028]

前記ヘテロシクロアルキルがピペリジニルである、本発明1023～1024のいずれかの化合物。

[本発明1029]

各 R^6 が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-C(O)NH_2$ 、およびヘテロシクロアルキルから選択されるか、または2つの R^6 基が、スピロ縮合ヘテロシクロアルキル、オキソ、 $=CH_2$ 、または $=CH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) を形成する、本発明1001～1028のいずれかの化合物。

[本発明1030]

各 R^6 が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、および $-C(O)NH_2$ から選択される、本発明1001～1028のいずれかの化合物。

[本発明1031]

各 R^6 が、独立して、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、およびジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノから選択される、本発明1001～1028のいずれかの化合物。

[本発明1032]

各 R^6 がメチルである、本発明1001～1028のいずれかの化合物。

[本発明1033]

R^5 が非置換である、本発明1001～1022のいずれかの化合物。

[本発明1034]

R^5 が、 $-N(R^7)_2$ であり、ここで、各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、および(ヘテロシクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される、本発明1001～1022のいずれかの化合物。

[本発明1035]

各 R^7 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、および(ヘテロシクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

少なくとも1つの R^7 がメチルである、本発明1034または1035の化合物。

[本発明1037]

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (4 - モルホリノフェニル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (4 - モルホリノフェニル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - メチル - 4 - モルホリノフェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - メチル - 4 - ((1S,4S) - 5 - オキサ - 2 - アザ - ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - ジフルオロメトキシ - 4 - モルホリノフェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - トリフルオロメトキシ - 4 - モルホリノフェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - フルオロ - 4 - (4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3,5 - ジフルオロ - 4 - モルホリノフェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - モルホリノ) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

r a c - シス - N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2,6 - ジメチルモルホリノ) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

r a c - シス - N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2,6 - ジメチルモルホリノ) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((1S,4S) - 5 - オキサ - 2 - アザ - ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((1S,4S) - 5 - オキサ - 2 - アザ - ピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (モルホリン - 2 - オン) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-(モルホリン-2-オン)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-((2S)-2-エトキシメチル)モルホリノ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-((2S)-2-エトキシメチル)モルホリノ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-ホモモルホリノフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-ホモモルホリノフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[3-(2-プロボキシ)-4-モルホリノフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-テトラヒドロピラノフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-テトラヒドロピラノフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[3-メトキシ-4-テトラヒドロピラノフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[3-メトキシ-4-テトラヒドロピラノフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[6-((2S)-2-メチルモルホリノ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[6-((2S)-2-メチルモルホリノ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[6-((3R)-2-メチルモルホリノ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[6-((3R)-2-メチルモルホリノ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン;

N4-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-2,4-ピリミ

ジンジアミン；

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [1,2,4a,5 - テトラヒドロ - 4H - [1,4] オキサジノ [3,4 - c] [1,4] ベンゾオキサジン - 8 - イル) - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - イソプロポキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - (ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (3 - メチル - 4 - モルホリノフェニル) - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (4 - モルホリノフェニル) - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - N2 - [4 - (2,2 - ジメチルモルホリノ) フェニル] - 5 - フルオロ - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - N2 - [4 - (2,2 - ジメチルモルホリノ) フェニル] - 5 - フルオロ - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((2R) - 2 - メチルモルホリノ) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((2R) - 2 - メチルモルホリノ) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((3S) - 3 - メチルモルホリノ) フェニル] - 2,4 - ピリミジンジアミン；

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,

4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((3S) - 3 - メチルモルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

r a c - N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N2 - [4 - ((2 - ジメチルアミノメチル)モルホリノ)フェニル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N2 - [4 - ((3S) - 3 - メチルモルホリノ)フェニル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

5 - フルオロ - N2 - (4 - モルホリノフェニル) - N4 - (3' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [シクロブタン - 1, 2' - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン] - 6 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N2 - [4 - (2, 2 - ジメチルモルホリノ)フェニル] - 5 - フルオロ - N4 - (3' - オキソ - 3', 4' - ジヒドロスピロ [シクロブタン - 1, 2' - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン] - 6 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((2 - ヒドロキシエチル)モルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((2 - ヒドロキシエチル)モルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((2 - ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - ((2 - ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (イソキノリン - 7 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノピリド - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

(R) - N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル)ピリド - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2, 2 - ジメチルモルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈ - モルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈ - モルホリノ)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 4 - プロピル - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - モルホリノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - (アミノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - チオモルホリノフェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - シアノピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [4 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

またはその薬学的に許容できる塩である、本発明1001の化合物。

[本発明1038]

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 4 - [(二水素ホスホノオキシ)メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - モルホリノピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((2R) - 2 - メチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン;

N4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3R) - 3 - メチルモルホリノ

N4 - (2,2 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3,2 - b] [1,

4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - モルホリノピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3R) - 3 - (エチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - (アミノカルボニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((4R) - 4 - イソプロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((4S) - 4 - イソプロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [2, 3' - ビピリジン - 5 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - メチルピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((1S, 4S) - 5 - オキサ - 2 - アザ - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((2S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((2S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

r a c - シス - N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N2 - [6 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

r a c - シス - N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N2 - [6 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 4 - [(二水素ホスホノオキシ) メチル] - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((3S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (2 - メトキシエチル) メチルアミノ) ピリジン - 3

N4 - (2 , 2 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (メチル (テトラヒドロ - 2H - ピ

ラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - ((2R) - 2 - (フルオロメチル) モルホリノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン ;

またはその薬学的に許容できる塩である、本発明1001の化合物。

[本発明1039]

本発明1001 ~ 1038のいずれかの化合物の薬学的に許容できる塩。

[本発明1040]

本発明1001 ~ 1039のいずれかの化合物または塩と、許容できる担体、賦形剤および / または希釈剤とを含む医薬組成物。

[本発明1041]

対象において細胞の脱顆粒を阻害する方法であって、脱顆粒を阻害するのに有効な、薬学的に有効な量の本発明1001 ~ 1039のいずれかの化合物または塩あるいは本発明1040の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1042]

アレルギー性疾患、軽度の瘢痕、組織破壊に関連する疾病、組織炎症に関連する疾病、炎症および瘢痕から選択される、対象の疾病を治療または予防する方法であって、薬学的に有効な量の本発明1001 ~ 1039のいずれかの化合物または塩あるいは本発明1040の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1043]

前記疾病が関節リウマチである、本発明1042の方法。

[本発明1044]

対象においてS y k キナーゼの活性を阻害する方法であって、前記S y k キナーゼ活性を阻害するのに有効な、薬学的に有効な量の本発明1001 ~ 1039のいずれかの化合物または塩あるいは本発明1040の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1045]

対象においてF c 受容体シグナル伝達カスケードを阻害する方法であって、前記F c 受容体シグナル伝達カスケードを阻害するのに有効な、薬学的に有効な量の本発明1001 ~ 1039のいずれかの化合物または塩あるいは本発明1040の医薬組成物を前記対象に投与する工程を含む、方法。

【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 2 3

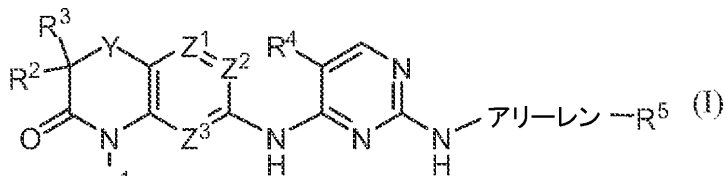
【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 2 3 】

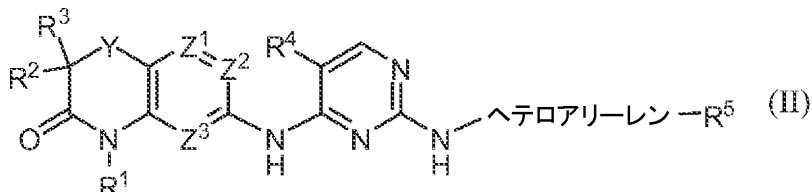
本開示の一態様は、式 (I) の化合物 :

【化 3】



または式 (I I) の化合物 :

【化 4】



あるいはそれらの薬学的に許容できる塩を提供し、式中 :

Y が、酸素または硫黄であり ;

Z¹、Z²、および Z³ が、独立して、CH および N から選択され ;

R¹ が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、または R⁸ であり ;

R² および R³ が、独立して、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、およびハロ (C₁ ~ C₆ アルキル) から選択され、または R² および R³ が、それらが結合される炭素と一緒に、C₃ ~ C₆ シクロアルキルを形成し ;

R⁴ が、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ ~ C₆ アルキル、またはハロ (C₁ ~ C₆ アルキル) であり ;

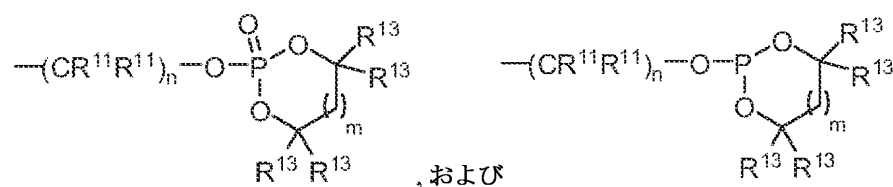
R⁵ が、C₁ ~ C₆ アルキル、-N(R⁷)₂、1、2、3、または 4 つの R⁶ 基で置換されていてもよいアリール、1、2、3、または 4 つの R⁶ 基で置換されていてもよいヘテロアリール、1、2、3、4、5、6、7、または 8 つの R⁶ 基で置換されていてもよいシクロアルキルまたは 1、2、3、4、5、6、7、または 8 つの R⁶ 基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、ここで、

各 R⁶ が、独立して、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ (C₁ ~ C₆ アルキル)、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ (C₁ ~ C₆ アルコキシ)、アミノ、(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ、ジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、アミノ (C₁ ~ C₆ アルキル)、((C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ) (C₁ ~ C₆ アルキル)、(ジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ) (C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)OH、-C(O)NH₂、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、または 2 つの R⁶ 基が、スピロ縮合 C₃ ~ C₆ シクロアルキル、スピロ縮合ヘテロシクロアルキル、オキソ、=CH₂、または =CH (C₁ ~ C₆ アルキル) を形成し ;

各 R⁷ が、独立して、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ (C₁ ~ C₆ アルキル)、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリール) C₁ ~ C₆ アルキル、(ヘテロアリール) C₁ ~ C₆ アルキル、および (ヘテロシクロアルキル) C₁ ~ C₆ アルキルから選択され ;

R⁸ が、-(CR¹¹R¹¹)_k-O-P(O)(OR¹²)₂、

【化 5】



から選択され、式中、

各 R^{11} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および (アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリールオキシで置換されていてもよいが、または2つの R^{11} 基が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CR^{11}R^{11})_k-OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)OR^{16}$ および $-Si(R^{11})_3$ から選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリールオキシで置換されていてもよく、各 R^{16} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および (アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、

各 k が、1、2または3であり、

各 m が、0、1、または2であり、

各 n が、1、2または3であり；

アリーレンが、0、1、2、3、または4つの R^9 でさらに置換され、ここで、各 R^9 が、独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) から選択され、または R^9 および R^5 が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

ヘテロアリーレンが、0、1、2、3、または4つの R^{10} でさらに置換され、ここで、各 R^{10} が、独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) から選択され、または R^{10} および R^5 が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

ただし、化合物が、

$N4-(3,4\text{-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド}[3,2-b][1,4]\text{オキサジン-6-イル})-5\text{-フルオロ-N}2-(4\text{-モルホリノフェニル})-2,4\text{-ピリミジンジアミン}$ 、

$N4-(2,2\text{-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド}[3,2-b][1,4]\text{オキサジン-6-イル})-5\text{-フルオロ-N}2-(4\text{-モルホリノフェニル})-2,4\text{-ピリミジンジアミン}$ 、

$N4-(2,2\text{-ジメチル-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド}[3,2-b][1,4]\text{オキサジン-6-イル})-5\text{-フルオロ-N}2-(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})\text{フェニル})-2,4\text{-ピリミジンジアミン}$ 、または

$N4-(3,4\text{-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ピリド}[3,2-b][1,4]\text{オキサジン-6-イル})-5\text{-フルオロ-N}2-(4\text{-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル})\text{フェニル})-2,4\text{-ピリミジンジアミン}$ ではない。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

さらに別の実施形態において、本開示は、式(I)~(X)(式中、 R^5 が、 $-N(R^7)_2$ 、1、2、3、または4つの R^6 基で置換されていてもよいアリール、1、2、3

、または4つのR⁶基で置換されていてもよいヘテロアリール、または1、2、3、4、5、6、7、または8つのR⁶基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである)のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

一実施形態において、本開示は、式(I)~(X)(式中、R⁵が、1、2、3、4、5、6、7または8つのR⁶で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである)のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

別の実施形態において、本開示は、式(I)~(X)(式中、R⁵が、1、2、3、または4つのR⁶で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである)のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

さらに別の実施形態において、本開示は、式(I)~(X)(式中、R⁵が、1つまたは2つのR⁶で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである)のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

さらに別の実施形態において、本開示は、式(I)~(X)(式中、R⁵が、1つのR⁶で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである)のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

一実施形態において、本開示は、式(I)~(X)(式中、R⁵が、1、2、3、4、5、6、7または8つのR⁶で置換されていてもよいシクロアルキルである)のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 7 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 7 1 】

別の実施形態において、本開示は、式 (I) ~ (X) (式中、 R^5 が、1、2、3、または4つの R^6 で置換されていてもよいシクロアルキルである) のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正 1 1 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 7 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 7 2 】

さらに別の実施形態において、本開示は、式 (I) ~ (X) (式中、 R^5 が、1つまたは2つの R^6 で置換されていてもよいシクロアルキルである) のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正 1 2 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 7 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 7 3 】

さらに別の実施形態において、本開示は、式 (I) ~ (X) (式中、 R^5 が、1つの R^6 で置換されていてもよいシクロアルキルである) のいずれかに関して上述される化合物を提供する。

【手続補正 1 3 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 3

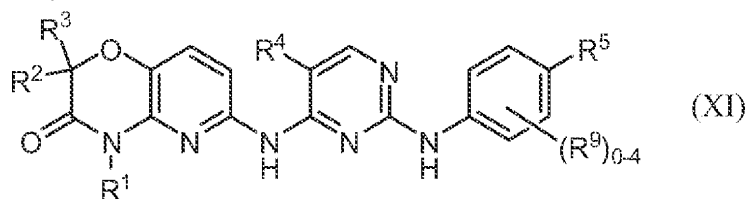
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 3 】

一実施形態において、本開示は、式 (X I) :

【化 3 1 】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し、式中 :

R^1 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または R^8 であり ;

R^2 および R^3 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、または R^2 および R^3 が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し ;

R^4 がハロゲンであり ;

R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^7)_2$ 、1、2、3、または4つの R^6 基で置換されていてもよいアリール、1、2、3、または4つの R^6 基で置換されていてもよいヘテロアリール、または1、2、3、4、5、6、7、または8つの R^6 基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、ここで、

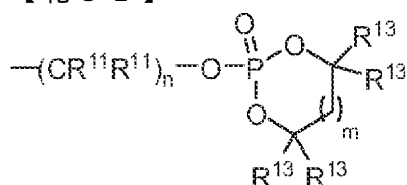
各 R^6 が、独立して、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、アミノ、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、(ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、または2つの R^6 基が、スピロ縮合 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、スピロ縮合ヘテロシクロアルキル、オキソ、 $=CH_2$ 、または $=CH(C_1 \sim C_6$ アルキル) を形成し；

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、および(ヘテロシクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-P(O)(OR^{12})_2$ 、および

【化32】



から選択され、式中、

各 R^{11} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリールオキシで置換されていてもよいが、または2つの R^{11} 基が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CR^{11}R^{11})_k-OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)OR^{16}$ および $-Si(R^{11})_3$ から選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリールオキシで置換されていてもよく、各 R^{16} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、

各 k が、1、2または3であり、

各 m が、0、1、または2であり、

各 n が、1、2または3であり；

各 R^9 が、独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) から選択され、または R^9 および R^5 が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

ただし、化合物が、

N4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (4 - モルホリノフェニル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

N4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - (4 - モルホリノフェニル)

ル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

N 4 - (2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、または

N 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロ - N 2 - (4 - エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル (フェニル)) - 2, 4 - ピリミジンジアミンではない。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 4

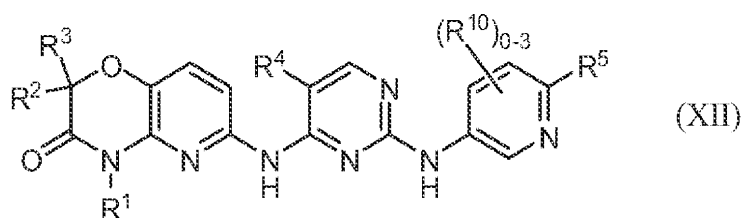
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 4】

一実施形態において、本開示は、式 (X I I) :

【化 3 3】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し、式中：

R^1 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または R^8 であり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、または R^2 および R^3 が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し；

R^4 がハロゲンであり；

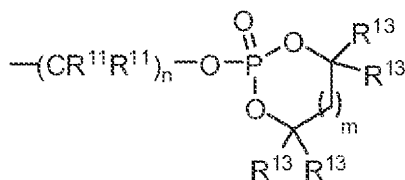
R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^7)_2$ 、1、2、3、または4つの R^6 基で置換されていてもよいアリール、1、2、3、または4つの R^6 基で置換されていてもよいヘテロアリール、または1、2、3、4、5、6、7、または8つの R^6 基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、ここで、

各 R^6 が、独立して、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、アミノ、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、(ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、または2つの R^6 基が、スピロ縮合 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、スピロ縮合ヘテロシクロアルキル、オキソ、 $=CH_2$ 、または $=CH(C_1 \sim C_6$ アルキル) を形成し；

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、(アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、および(ヘテロシクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^8 が、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-P(O)(OR^{12})_2$ 、および

【化 3 4】



から選択され、式中、

各 R^{11} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および（アリール） $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アリールオキシで置換されていてもよいが、または2つの R^{11} 基が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、（アリール） $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CR^{11}R^{11})_k-OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-O-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-S-C(O)OR^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{11}R^{11})_k-NH-C(O)OR^{16}$ および $-Si(R^{11})_3$ から選択され、ここで、各アルキルまたはアリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、または（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アリールオキシ置換されていてもよく、各 R^{16} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、および（アリール） $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、（アリール） $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、

各 k が、1、2または3であり、

各 m が、0、1、または2であり、

各 n が、1、2または3であり；

各 R^{10} が、独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、およびハロ（ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）から選択され、または R^{10} および R^5 が、それらが結合される炭素と一緒にあって、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキルを形成する。