

【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24年6月14日 (2012.6.14)

【公表番号】特表2011-528039(P2011-528039A)

【公表日】平成23年11月10日 (2011.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2011-045

【出願番号】特願2011-518843(P2011-518843)

【国際特許分類】

C 07 D 403/04 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 3/00 (2006.01)

A 61 P 37/00 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 19/00 (2006.01)

A 61 P 1/00 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

C 07 D 409/14 (2006.01)

A 61 K 31/53 (2006.01)

C 07 D 417/14 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 403/04 C S P

A 61 K 45/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 3/00

A 61 P 37/00

A 61 P 3/10

A 61 P 25/00

A 61 P 25/28

A 61 P 11/00

A 61 P 9/00

A 61 P 19/00

A 61 P 1/00

A 61 P 13/12

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 K 31/506

C 07 D 409/14

A 61 K 31/53

C 07 D 417/14

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月25日(2012.4.25)

【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

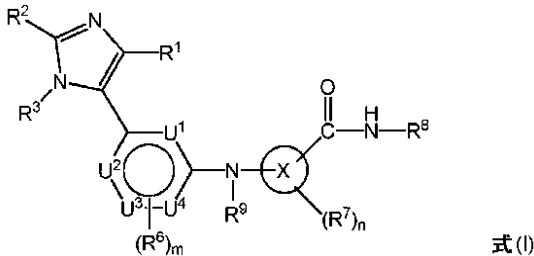
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容可能な塩：

【化51】



から選択される化合物であって、式中、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は独立に、H、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ( $C_{1-10}$  アルキル)、アミノ ( $C_{1-10}$  アルキル)、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、ヒドロキシ ( $C_{1-10}$  アルコキシ) ( $C_{1-10}$  アルコキシ)、( $C_{1-10}$  アルコキシ) ( $C_{1-10}$  アルコキシ)、( $C_{1-10}$  アルコキシ) ( $C_{1-10}$  アルキル)、 $C_{1-10}$  アルカノイル、 $C_{1-10}$  アルカノイルオキシ、N - ( $C_{1-10}$  アルキル) アミノ、N, N - ( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> アミノ、 $C_{1-10}$  アルカノイルアミノ、N - ( $C_{1-10}$  アルキル) カルバモイル、N, N - ( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、 $C_{1-10}$  アルキル - S(O)<sub>a</sub> (式中、a は 0、1、又は 2 である)、 $C_{1-10}$  アルコシカルボニル、NH<sub>2</sub> - S(O)<sub>2</sub> NH -、NH<sub>2</sub> - CONH -、N - ( $C_{1-10}$  アルキル) スルファモイル、N, N - ( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル ( $C=O$ ) -、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから成る群から選択され、ここで  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ 1 つ又は複数の A によって任意選択により置換されており；

$U^1$ 、 $U^2$ 、 $U^3$ 、及び  $U^4$  は独立に、- N -、- CH -、及び - CR<sup>6</sup> - から選択されるが、ただし  $U^1$ 、 $U^2$ 、 $U^3$ 、及び  $U^4$  のうち少なくとも 1 つは - N - であり；

m は 0、1、2、又は 3 であり；

$R^6$  は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-10}$  アルカノイル、N - ( $C_{1-10}$  アルキル) アミノ、N, N - ( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> アミノ、 $C_{1-10}$  アルカノイルアミノ、N - ( $C_{1-10}$  アルキル) カルバモイル、N, N - ( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、 $C_{1-10}$  アルキル - S(O)<sub>a</sub> (式中、a は 0、1、又は 2 である)、NH<sub>2</sub> - S(O)<sub>2</sub> NH -、N - ( $C_{1-10}$  アルキル) スルファモイル、又は N, N - ( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> スルファモイルであり；ここで  $R^6$  は 1 つ又は複数の B によって任意選択により置換されており；

X はフェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで前記ヘテ

ロアリールは N、S、及び O から選択される 1 つ又は複数のヘテロ原子を含有し；

$R^7$  は環 X 上の 1 つ又は複数の任意選択の非水素置換基を表し、存在する場合、各  $R^7$  は独立に、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{1 \sim 10}$  アルコキシ、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイル、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  アミノ、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  アミノ、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  カルバモイル、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  カルバモイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル -  $S(O)_a$  (式中、 $a$  は 0、1、又は 2 である)、 $NH_2 - S(O)_2 NH -$ 、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  スルファモイル、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  スルファモイル、シクロアルキル、アリーール、及びヘテロシクリルから選択され；

$n$  は 0、1、2、3、又は 4 であり；

$R^8$  はヒドロキシ、アリーール、又はヘテロアリーールであり、ここでアリーール又はヘテロアリーールは  $-NH_2$  又は  $-OH$  で置換されており、アリーール又はヘテロアリーールは、アミノ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロシクリルから選択される 1 つ又は複数の基で任意選択によりさらに置換されており、ここでアルキル、アルケニル、又はアルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、及びシクロアルキルから選択される 1 つ又は複数の基で任意選択によりさらに置換されており；

$R^9$  は H、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、アリーール、又はヘテロシクリルであり、ここで  $R^9$  は 1 つ又は複数の D によって任意選択により置換されており；

A、B、及び D は独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{1 \sim 10}$  アルコキシ、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  アミノ、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  アミノ、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  カルバモイル、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  カルバモイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル -  $S(O)_a$  (式中、 $a$  は 0、1、又は 2 である)、 $C_{1 \sim 10}$  アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  スルファモイル、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  スルファモイル、 $H_2 N S(O)_2 NH -$ 、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル}) N H S(O)_2 NH -$ 、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2 N S(O)_2 NH -$ 、アリーール、アリーールオキシ、アリーールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル ( $C=O$ ) -、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから選択される、化合物。

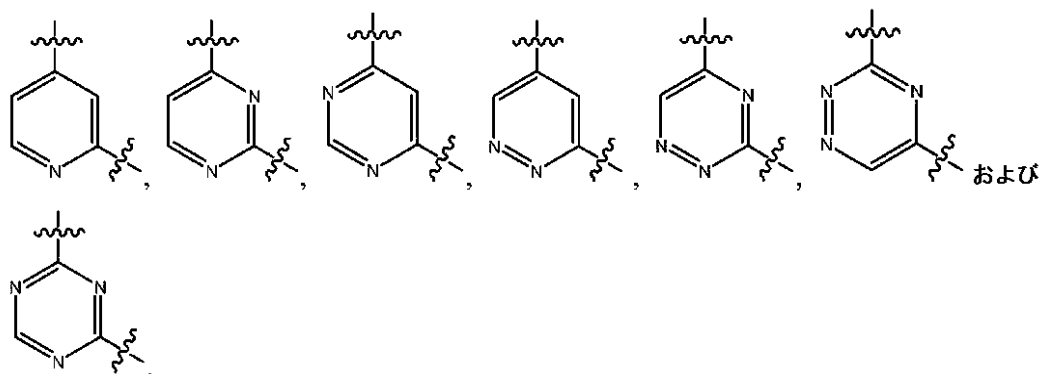
#### 【請求項 2】

$R^8$  がヒドロキシ、フェニル、又は 5 員若しくは 6 員のヘテロアリーールであり、ここでフェニル又はヘテロアリーールは、 $-CONH-$  部分の結合に隣接する環の位置において  $-NH_2$  又は  $-OH$  で置換されており、フェニル又はヘテロアリーールは任意選択により、アミノ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロシクリルから選択される 1 つ又は複数の置換基でさらに置換されており、ここでアルキル、アルケニル、又はアルキニルは任意選択により、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、及びシクロアルキルから選択される 1 つ又は複数の基でさらに置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$U^1$ 、 $U^2$ 、 $U^3$ 、及び  $U^4$  が、以下のヘテロアリーール部分：

## 【化 5 2】

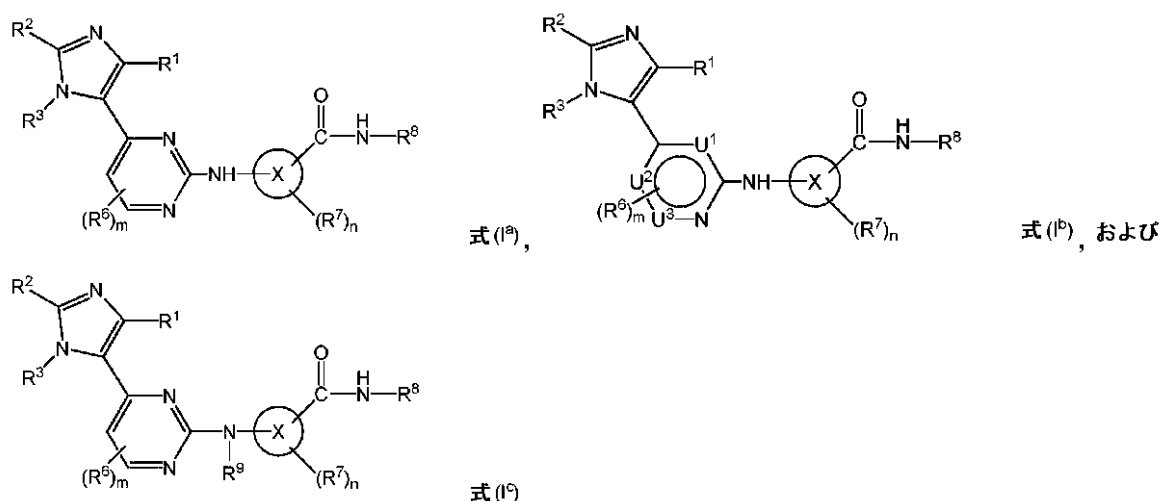


のいずれかを形成するように選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

式 (I<sup>a</sup>)、(I<sup>b</sup>)、及び (I<sup>c</sup>) の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩：

## 【化 5 3】



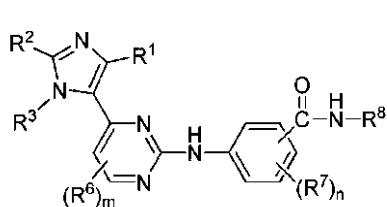
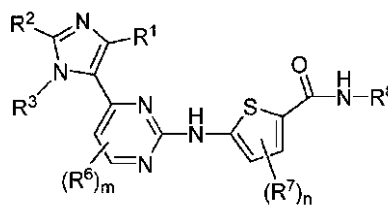
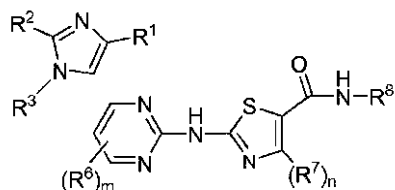
から選択され、

式中、U<sup>1</sup>、U<sup>2</sup>、及び U<sup>3</sup> は、(a) U<sup>1</sup>、U<sup>2</sup>、及び U<sup>3</sup> が -CH- 又は -CR<sup>6</sup>- である；(b) U<sup>1</sup> 及び U<sup>2</sup> が -CH- 又は -CR<sup>6</sup>- であり、U<sup>3</sup> が -N- である；(c) U<sup>1</sup> 及び U<sup>3</sup> が -CH- 又は -CR<sup>6</sup>- であり、U<sup>2</sup> が -N- である；並びに (d) U<sup>1</sup> 及び U<sup>2</sup> が -N- であり、U<sup>3</sup> が -CH- 又は -CR<sup>6</sup>- である、のうちのいずれかであるように選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

式 (I<sup>a</sup> - a)、(I<sup>a</sup> - b)、及び (I<sup>a</sup> - c) の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩：

## 【化 5 4】

式(I<sup>a</sup>-a),式(I<sup>a</sup>-b), および式(I<sup>a</sup>-c),

から選択され、

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は独立に、H、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、C<sub>1</sub> ~ 10 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ 10 アルカノイルオキシ、N - (C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル) アミノ、N, N - (C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル)<sub>2</sub> アミノ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルカノイルアミノ、N - (C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル) カルバモイル、N, N - (C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル - S(O)<sub>a</sub> (式中、a は 0、1、又は 2 である)、C<sub>1</sub> ~ 10 アルコキシカルボニル、NH<sub>2</sub> - S(O)<sub>2</sub> NH - 、N - (C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル) スルファモイル、N, N - (C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C=O) - 、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから成る群から選択され；ここで R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> はそれぞれ 1 つ又は複数の A によって任意選択により置換されている、

請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

式(I<sup>a</sup> - a)、(I<sup>a</sup> - b)、及び(I<sup>a</sup> - c)の化合物から選択され、式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は独立に、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、アセチル、カルボキシル、メチルカルボキシル、シアノ、メトキシメチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、メトキシエトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシエトキシ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミド、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル、イソプロピルカルボニル、1 - ヒドキシエチル、3 - オキセタノキシ、トリフルオロエチルアミノメチル、N - メチル - N - メトキシエチル - アミノエチル、シクロプロパニルメチル、シクロブトキシ、1 - シクロプロパニルエトキシ、シクロプロパニルメチルアミノメチル、4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル、イソインドリン - 2 - イル、N - メトキシエチルカルバモイル、N - (モルホリン - 4 - イル) - エチルカルバモイル、ジメチルアミノエチルアミノ、メチルカルボキシル、N, N - ジメチルアミノエチルカルバモイル、ベンジル、フェニルエチル、トリフルオロメチルフェニルエチル、フェノキシメチル、フルオロフェノキシメチル、フェニルエチルアミノメチル、ベンジルアミノメチル、トリアジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルオキシ、トリフルオロメチルピペリジニルメチル、ピリジニルオキシメチル、ピリジニルメトキシ、テトラヒドロピラジニルオキシ、メチルピペラジニルメチル、メタンスルホン、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジ

ン - 1 - イルメチル、ピロリジン - 2 - イルメチル、ピロリジン - 3 - イルメチル、ピロリジン - 1 - イルエトキシ、ピロリジン - 2 - イルエトキシ、ピロリジン - 3 - イルエトキシ、チアゾール - 4 - イル、2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イルメチル、イミダゾール - 2 - イルメチル、イミダゾール - 4 - イルメチル、イミダゾリジン - 1 - イル、イミダゾリジン - 2 - イル、イミダゾリジン - 4 - イル、イミダゾリジン - 1 - イルメチル、イミダゾリジン - 2 - イルメチル、イミダゾリジン - 4 - イルメチル、イミダゾリン - 1 - イル、イミダゾリン - 2 - イル、イミダゾリン - 4 - イル、ピラゾリジン - 1 - イル、ピラゾリジン - 3 - イル、ピラゾリジン - 4 - イル、ピラゾリン - 1 - イル、ピラゾリン - 3 - イル、ピラゾリン - 4 - イル、ペペリジン - 1 - イル、ペペリジン - 2 - イル、ペペリジン - 3 - イル、ペペリジン - 4 - イル、ペペリジン - 1 - イルメチル、ペペリジン - 2 - イルメチル、ペペリジン - 3 - イルメチル、ペペリジン - 4 - イルメチル、ピペラジン - 1 - イル、ピペラジン - 2 - イル、ピペラジン - 3 - イル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、モルホリン - 2 - イルメチル、モルホリン - 3 - イルメチル、モルホリン - 4 - イルメチル、モルホリン - 4 - イルスルホニル、モルホリン - 2 - イルエトキシ、モルホリン - 3 - イルエトキシ及びモルホリン - 4 - イルエトキシから成る群から選択され；

R<sup>6</sup> は、存在する場合、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、又はハロアルキルであり；

m は 0、1、又は 2 であり；

n は 0、1、又は 2 であり；

R<sup>7</sup> は、存在する場合、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり；

R<sup>8</sup> はヒドロキシ、2 - ヒドロキシフェニル、2 - アミノフェニル、2 - アミノ - 6 - フルオロフェニル、2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル、2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、4 - アミノピフェニル - 3 - イル、4' - フルオロ - 4 - アミノピフェニル - 3 - イル、2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル、5' - クロロ - 2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル、5' - メチル - 2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル、2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 3 - イル)フェニル、2 - アミノピリジン - 3 - イル、4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、2 - アミノ - 5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イニル)フェニル、2 - アミノ - 5 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタ - 1 - イニル)フェニル、2 - アミノ - 5 - (3 - シクロプロピルプロパ - 1 - イニル)フェニル又は 2 - アミノ - 5 - (3 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル)プロパ - 1 - イニル)フェニルである、

請求項 5 に記載の化合物。

#### 【請求項 7】

N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - ヒドロキシ - 3 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 3 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル) - 4 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 2 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ヒドロキシ - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

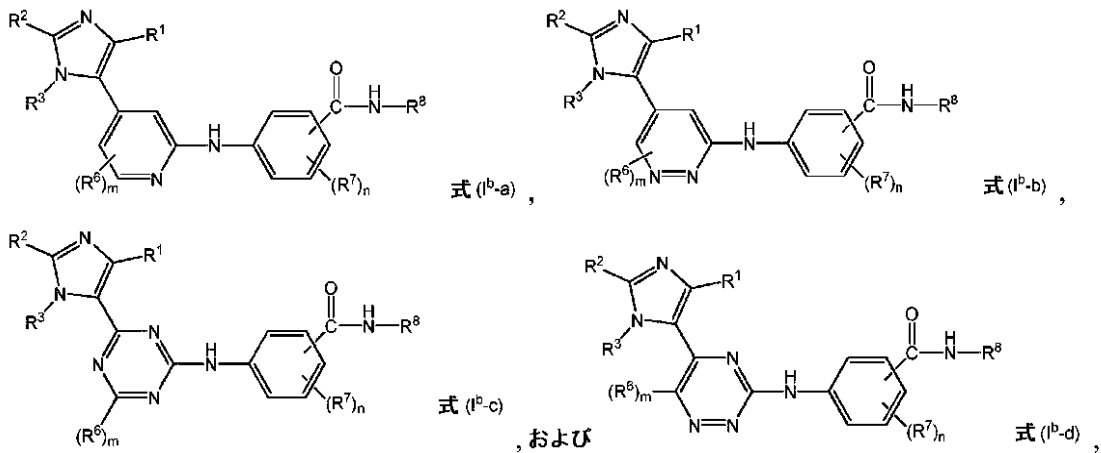
N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - 4 - メチルチオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 5 - ( 5 - フルオロ - 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) チオフェン - 2 - カルボキサミドから成る群から選択される、請求項 6 に記載の化合物 ; 並びにその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

式 ( I<sup>b</sup> - a )、( I<sup>b</sup> - b )、( I<sup>b</sup> - c )、及び ( I<sup>b</sup> - d ) の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩 ;

## 【化 5 5】



から選択され、式中、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は独立に、H、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{1 \sim 10}$  アルコキシ、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  アミノ、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  アミノ、 $C_{1 \sim 10}$  アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  カルバモイル、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  カルバモイル、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル -  $S(O)_a$  (式中、 $a$  は 0、1、又は 2 である)、 $C_{1 \sim 10}$  アルコキシカルボニル、 $NH_2 - S(O)_2 NH -$ 、 $N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})$  スルファモイル、 $N, N - (C_{1 \sim 10} \text{ アルキル})_2$  スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル ( $C=O$ ) -、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから成る群から選択され；ここで  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ 1 つ又は複数の A によって任意選択により置換されている、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$N - \text{ヒドロキシ} - 4 - (4 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - (2 - \text{アミノフェニル}) - 4 - (4 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - (2 - \text{アミノ} - 5 - (\text{チオフェン} - 2 - \text{イル}) \text{フェニル}) - 4 - (4 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - (2 - \text{アミノ} - 5 - \text{フルオロフェニル}) - 4 - (4 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - \text{ヒドロキシ} - 4 - (5 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリダジン} - 3 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - (2 - \text{アミノフェニル}) - 4 - (5 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリダジン} - 3 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - (2 - \text{アミノ} - 5 - (\text{チオフェン} - 2 - \text{イル}) \text{フェニル}) - 4 - (5 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリダジン} - 3 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - (2 - \text{アミノ} - 5 - \text{フルオロフェニル}) - 4 - (5 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリダジン} - 3 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；  
 $N - \text{ヒドロキシ} - 4 - (4 - (1 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{メチルイミダゾール} - 5 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2 - \text{イルアミノ}) \text{ベンズアミド}$ ；



N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

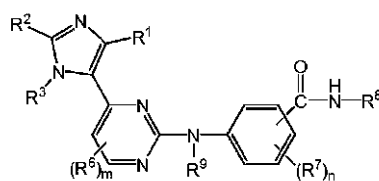
N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミドから成る群から選択される、請求項 8 に記載の化合物 ; 並びにその薬学的に許容可能な塩。

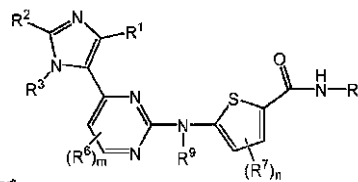
【請求項 10】

式 ( I<sup>c</sup> - a )、及び ( I<sup>c</sup> - b ) の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩 ;

【化 56】



式 (I<sup>c</sup>-a)および



式 (I<sup>c</sup>-b),

から選択され、

式中、R<sup>9</sup> はアルキル、ハロアルキル、又はアミノアルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) ベンズアミド ;

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( エチル ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ;

4 - ( エチル ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) ベンズアミド ;

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) ベンズアミドから成る群から選択される、請求項 10 に記載の化合物 ; 並びにその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

有効量の 1 つ又は複数の請求項 1 に記載の化合物、及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

シクロホスファミド、ダカルバジン、シスプラチン、メトトレキサート、メルカプトプリン、チオグアニン、フルオロウラシル、シタラビン、ビンブラスチン、パクリタキセル、ドキソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、プレドニゾン、タモキシフェン、フルタミド、アスパラギナーゼ、リツキシマブ、トラスツズマブ、イマチニブ、レチノイ

ン酸、コロニー刺激因子、アミホスチン、レナリドミド、H D A C 阻害剤、C D K 阻害剤、カンプトテシン、及びトポテカンから成る群から選択される、1つ又は複数の抗癌剤をさらに含む、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

動物における、ヒストン脱アセチル化酵素又はC D Kによって媒介される疾患を抑制又は治療するための組成物であって、治療有効量の1つ又は複数の請求項1に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項15】

前記疾患が異常な細胞増殖及び/又は細胞分化を伴う、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記疾患が、細胞増殖性疾患、常染色体優性遺伝疾患、遺伝関連性代謝疾患、線維症、自己免疫疾患、糖尿病、神経疾患、及びアルツハイマー病から成る群から選択される、請求項14に記載の組成物。

【請求項17】

前記疾患が、嚢胞性線維症、注射線維症、心内膜心筋線維症、肺線維症、縦隔線維症、骨髓線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、及び腎線維症から成る群から選択される線維症、又は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、白血病、肺癌、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、脾臓癌、前立腺癌、皮膚癌、及び甲状腺癌から成る群から選択される癌である、請求項16に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

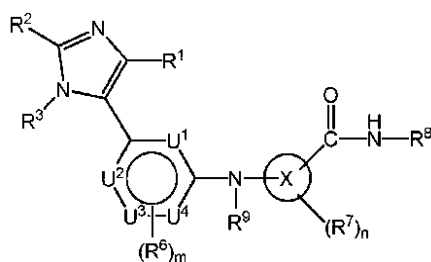
【0011】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式(I)の化合物及びその薬学的に許容可能な塩：

【化51】



式(I)

から選択される化合物であって、式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立に、H、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~10アルキル)、アミノ(C<sub>1</sub>~10アルキル)、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1</sub>~10アルキル、C<sub>2</sub>~10アルケニル、C<sub>2</sub>~10アルキニル、C<sub>1</sub>~10アルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~10アルコキシ)(C<sub>1</sub>~10アルコキシ)、(C<sub>1</sub>~10アルコキシ)(C<sub>1</sub>~10アルコキシ)、(C<sub>1</sub>~10アルコキシ)(C<sub>1</sub>~10アルキル)、C<sub>1</sub>~10アルカノイル、C<sub>1</sub>~10アルカノイルオキシ、N-(C<sub>1</sub>~10アルキル)アミノ、N,N-(C<sub>1</sub>~10アルキル)<sub>2</sub>アミノ、C<sub>1</sub>~10アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1</sub>~10アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1</sub>~10アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1</sub>~10アルキル-S(O)<sub>a</sub>(式中、aは0、1、又は2である)、C<sub>1</sub>~10アルコキシカルボニル、NH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>NH-、NH<sub>2</sub>-CONH-、N-(C<sub>1</sub>~10

$_0$  アルキル) スルファモイル、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  スルファモイル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、アリーールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル( $C=O$ )-、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから成る群から選択され、ここで $R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  はそれぞれ1つ又は複数の $A$ によって任意選択により置換されており；

$U^1$ 、 $U^2$ 、 $U^3$ 、及び $U^4$  は独立に、 $-N-$ 、 $-CH-$ 、及び $-CR^6-$  から選択されるが、ただし $U^1$ 、 $U^2$ 、 $U^3$ 、及び $U^4$  のうち少なくとも1つは $-N-$  であり；

$m$  は0、1、2、又は3であり；

$R^6$  は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-10}$  アルカノイル、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) アミノ、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  アミノ、 $C_{1-10}$  アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) カルバモイル、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-10}$  アルキル- $S(O)_a$  (式中、 $a$  は0、1、又は2である)、 $NH_2 - S(O)_2 NH-$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) スルファモイル、又は $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  スルファモイルであり；ここで $R^6$  は1つ又は複数の $B$ によって任意選択により置換されており；

$X$  はフェニル、5員ヘテロアリーール、又は6員ヘテロアリーールであり、ここで上記ヘテロアリーールは $N$ 、 $S$ 、及び $O$ から選択される1つ又は複数のヘテロ原子を含有し；

$R^7$  は環 $X$ 上の1つ又は複数の任意選択の非水素置換基を表し、存在する場合、各 $R^7$  は独立に、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-10}$  アルカノイル、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) アミノ、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  アミノ、 $C_{1-10}$  アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) カルバモイル、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-10}$  アルキル- $S(O)_a$  (式中、 $a$  は0、1、又は2である)、 $NH_2 - S(O)_2 NH-$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) スルファモイル、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  スルファモイル、シクロアルキル、アリーール、及びヘテロシクリルから選択され；

$n$  は0、1、2、3、又は4であり；

$R^8$  はヒドロキシ、アリーール、又はヘテロアリーールであり、ここでアリーール又はヘテロアリーールは $-NH_2$  又は $-OH$  で置換されており、アリーール又はヘテロアリーールは、アミノ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ハロアリーール、ハロヘテロシクリルから選択される1つ又は複数の基で任意選択によりさらに置換されており、ここでアルキル、アルケニル、又はアルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、及びシクロアルキルから選択される1つ又は複数の基で任意選択によりさらに置換されており；

$R^9$  は $H$ 、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、アリーール、又はヘテロシクリルであり、ここで $R^9$  は1つ又は複数の $D$ によって任意選択により置換されており；

$A$ 、 $B$ 、及び $D$  は独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-10}$  アルカノイル、 $C_{1-10}$  アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) アミノ、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  アミノ、 $C_{1-10}$  アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) カルバモイル、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-10}$  アルキル- $S(O)_a$  (式中、 $a$  は0、1、又は2である)、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) スルファモイル、 $N$ 、 $N - (C_{1-10}$  アルキル) $_2$  スルファモイル、 $H_2 N S(O)$

$\text{)}_2 \text{NH} -$ 、 $\text{N} - (\text{C}_{1 \sim 10} \text{アルキル}) \text{NHS}(\text{O})_2 \text{NH} -$ 、 $\text{N}, \text{N} - (\text{C}_{1 \sim 10} \text{アルキル})_2 \text{NS}(\text{O})_2 \text{NH} -$ 、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル( $\text{C}=\text{O}$ ) $-$ 、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから選択される、  
 化合物。

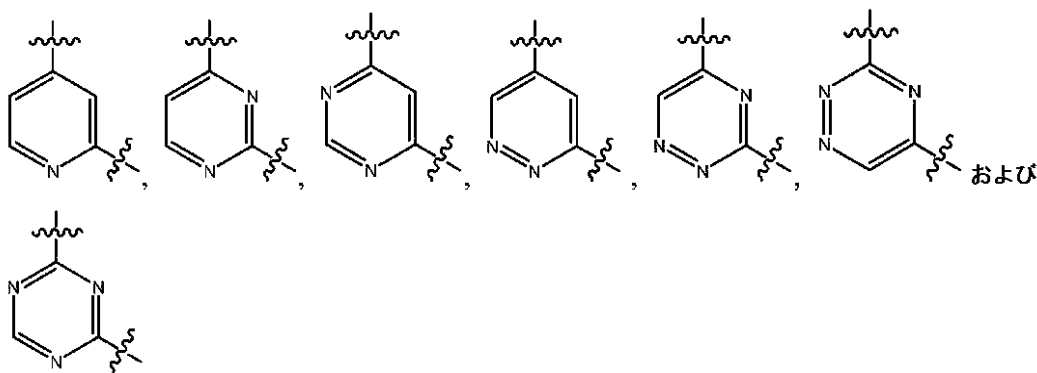
(項目2)

$\text{R}^8$  がヒドロキシ、フェニル、又は5員若しくは6員のヘテロアリールであり、ここでフェニル又はヘテロアリールは、 $-\text{CONH}-$ 部分の結合に隣接する環の位置において $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ で置換されており、フェニル又はヘテロアリールは任意選択により、アミノ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ハロヘテロシクリルから選択される1つ又は複数の置換基でさらに置換されており、ここでアルキル、アルケニル、又はアルキニルは任意選択により、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、及びシクロアルキルから選択される1つ又は複数の基でさらに置換されている、項目1に記載の化合物。

(項目3)

$\text{U}^1$ 、 $\text{U}^2$ 、 $\text{U}^3$ 、及び $\text{U}^4$ が、以下のヘテロアリール部分：

【化52】

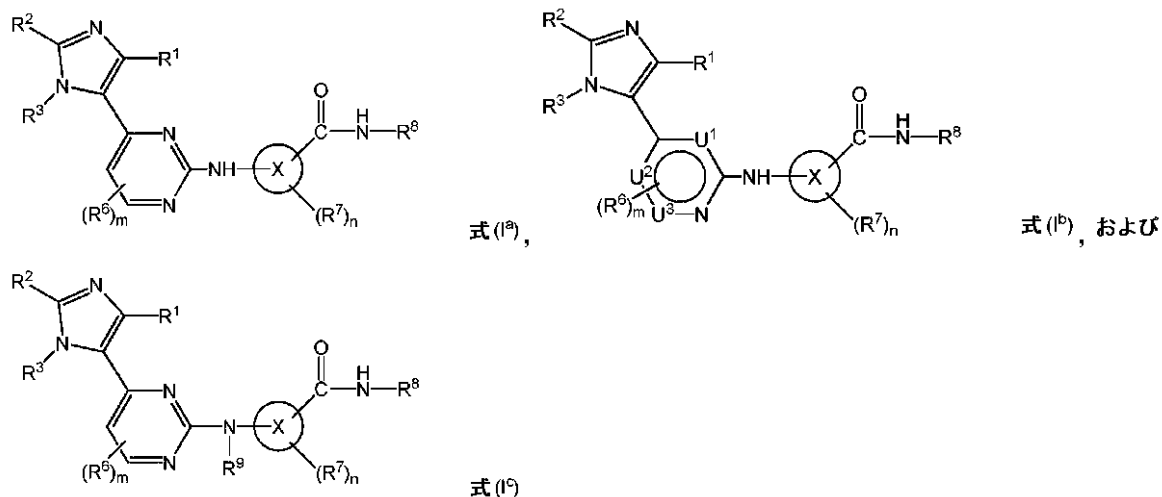


のいずれかを形成するように選択される、項目1に記載の化合物。

(項目4)

式(I<sup>a</sup>)、(I<sup>b</sup>)、及び(I<sup>c</sup>)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩：

【化53】



から選択され、

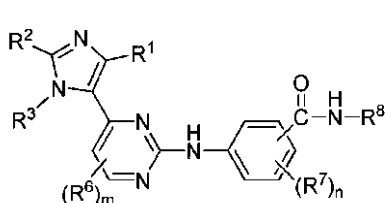
式中、 $\text{U}^1$ 、 $\text{U}^2$ 、及び $\text{U}^3$ は、(a)  $\text{U}^1$ 、 $\text{U}^2$ 、及び $\text{U}^3$ が $-\text{CH}-$ 又は $-\text{CR}^6-$

である；(b)  $U^1$  及び  $U^2$  が -CH- 又は -CR<sup>6</sup>- であり、 $U^3$  が -N- である；(c)  $U^1$  及び  $U^3$  が -CH- 又は -CR<sup>6</sup>- であり、 $U^2$  が -N- である；並びに (d)  $U^1$  及び  $U^2$  が -N- であり、 $U^3$  が -CH- 又は -CR<sup>6</sup>- である、のうちのいずれかであるように選択される、項目 1 に記載の化合物。

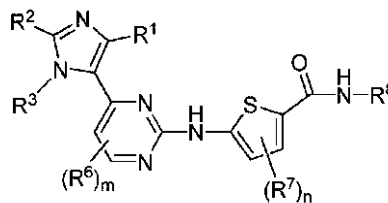
(項目 5)

式 (I<sup>a</sup> - a)、(I<sup>a</sup> - b)、及び (I<sup>a</sup> - c) の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩：

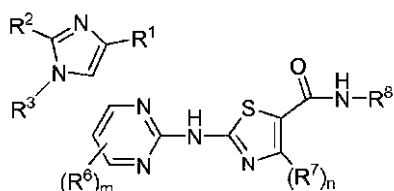
【化 5 4】



式 (I<sup>a</sup>-a) ,



式 (I<sup>a</sup>-b), および



式 (I<sup>a</sup>-c),

から選択され、

式中、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は独立に、H、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-10}$  アルカノイル、 $C_{1-10}$  アルカノイルオキシ、N-( $C_{1-10}$  アルキル) アミノ、N,N-( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> アミノ、 $C_{1-10}$  アルカノイルアミノ、N-( $C_{1-10}$  アルキル) カルバモイル、N,N-( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、 $C_{1-10}$  アルキル-S(O)<sub>a</sub> (式中、a は 0、1、又は 2 である)、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル、NH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>NH-、N-( $C_{1-10}$  アルキル) スルファモイル、N,N-( $C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C=O)-、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから成る群から選択され；ここで  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ 1 つ又は複数の A によって任意選択により置換されている、

項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

式 (I<sup>a</sup> - a)、(I<sup>a</sup> - b)、及び (I<sup>a</sup> - c) の化合物から選択され、式中、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は独立に、H、クロロ、フルオロ、プロモ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、アセチル、カルボキシル、メチルカルボキシル、シアノ、メトキシメチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、メトキシエトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシエトキシ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノカルボニル、ジメチルアミノエチルアミド、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル、イソプロピルカルボニル、1-ヒドロキシエチル、3-オキセタノキシ、トリフルオロエチルアミノメチル、N-メチル-N-メトキシエチル-アミノエチル、シクロプロパニルメチル、シクロブトキシ、1-シクロプロパニルエトキシ、シクロプロパニルメチルアミノメチル、4-メチルピペラジン-1-カルボニル、イソインドリン-2-イル、N-メトキシエチルカルバモイル、N-(モルホリン-4-イ

ル) - エチルカルバモイル、ジメチルアミノエチルアミノ、メチルカルボキシル、N, N - ジメチルアミノエチルカルバモイル、ベンジル、フェニルエチル、トリフルオロメチルフェニルエチル、フェノキシメチル、フルオロフェノキシメチル、フェニルエチルアミノメチル、ベンジルアミノメチル、トリアジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルオキシ、トリフルオロメチルピペリジニルメチル、ピリジニルオキシメチル、ピリジニルメトキシ、テトラヒドロピラジニルオキシ、メチルピペラジニルメチル、メタンスルホニル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 1 - イルメチル、ピロリジン - 2 - イルメチル、ピロリジン - 3 - イルメチル、ピロリジン - 1 - イルエトキシ、ピロリジン - 2 - イルエトキシ、ピロリジン - 3 - イルエトキシ、チアゾール - 4 - イル、2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イルメチル、イミダゾール - 2 - イルメチル、イミダゾール - 4 - イルメチル、イミダゾリジン - 1 - イル、イミダゾリジン - 2 - イル、イミダゾリジン - 4 - イル、イミダゾリジン - 1 - イルメチル、イミダゾリジン - 2 - イルメチル、イミダゾリジン - 4 - イルメチル、イミダゾリン - 1 - イル、イミダゾリン - 2 - イル、イミダゾリン - 4 - イル、ピラゾリジン - 1 - イル、ピラゾリジン - 3 - イル、ピラゾリジン - 4 - イル、ピラゾリン - 1 - イル、ピラゾリン - 3 - イル、ピラゾリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イルメチル、ピペリジン - 2 - イルメチル、ピペリジン - 3 - イルメチル、ピペリジン - 4 - イルメチル、ピペラジン - 1 - イル、ピペラジン - 2 - イル、ピペラジン - 3 - イル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、モルホリン - 2 - イルメチル、モルホリン - 3 - イルメチル、モルホリン - 4 - イルメチル、モルホリン - 4 - イルスルホニル、モルホリン - 2 - イルエトキシ、モルホリン - 3 - イルエトキシ及びモルホリン - 4 - イルエトキシから成る群から選択され；

R<sup>6</sup> は、存在する場合、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、又はハロアルキルであり；

m は 0、1、又は 2 であり；

n は 0、1、又は 2 であり；

R<sup>7</sup> は、存在する場合、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり；

R<sup>8</sup> はヒドロキシ、2 - ヒドロキシフェニル、2 - アミノフェニル、2 - アミノ - 6 - フルオロフェニル、2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル、2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、4 - アミノピフェニル - 3 - イル、4' - フルオロ - 4 - アミノピフェニル - 3 - イル、2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル、5' - クロロ - 2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル、5' - メチル - 2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル、2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 3 - イル)フェニル、2 - アミノピリジン - 3 - イル、4 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、2 - アミノ - 5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イニル)フェニル、2 - アミノ - 5 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ブタ - 1 - イニル)フェニル、2 - アミノ - 5 - (3 - シクロプロピルプロパ - 1 - イニル)フェニル又は 2 - アミノ - 5 - (3 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル)プロパ - 1 - イニル)フェニルである、

項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

N - ヒドロキシ - 4 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - ヒドロキシ - 3 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノフェニル) - 3 - (4 - (1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド；

N - (2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル) - 4 - (4 - (1 - イソブ

ロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル )フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( トリフルオロメチル )フェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド ;

N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)ベンズアミド ;

N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル )フェニル ) - 2 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ヒドロキシ - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル )フェニル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

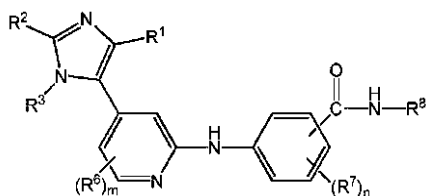
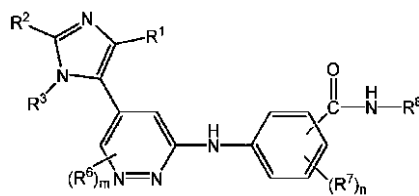
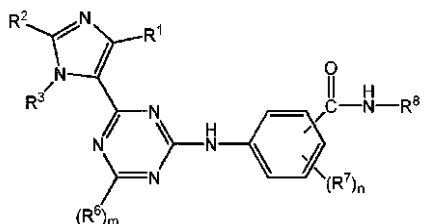
N - ( 4 - アミノ - 4 ' - フルオロビフェニル - 3 - イル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 4 - メチルチオフェン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル )フェニル ) - 5 - ( 5 - フルオロ - 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル )ピリミジン - 2 - イルアミノ)チオフェン - 2 - カルボキサミドから成る群から選択される、項目 6 に記載の化合物 ; 並びにその薬学的に許容可能な塩。

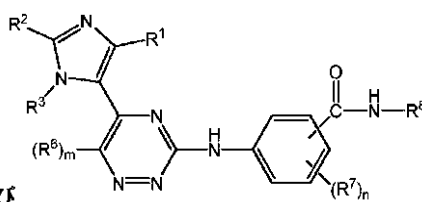
( 項目 8 )

式 ( I<sup>b</sup> - a )、( I<sup>b</sup> - b )、( I<sup>b</sup> - c )、及び ( I<sup>b</sup> - d ) の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩 ;

## 【化 5 5】

式 (I<sup>b-a</sup>),式 (I<sup>b-b</sup>),式 (I<sup>b-c</sup>)

, および

式 (I<sup>b-d</sup>),

から選択され、式中、

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は独立に、H、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アジド、カルボキシル、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-10}$  アルカノイル、 $C_{1-10}$  アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$  アルキル) アミノ、 $N, N-(C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> アミノ、 $C_{1-10}$  アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$  アルキル) カルバモイル、 $N, N-(C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、 $C_{1-10}$  アルキル-S(O)<sub>a</sub> (式中、a は 0、1、又は 2 である)、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル、 $NH_2-S(O)_2NH_2$ 、 $N-(C_{1-10}$  アルキル) スルファモイル、 $N, N-(C_{1-10}$  アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C=O)-、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルチオから成る群から選択され；ここで  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ 1 つ又は複数の A によって任意選択により置換されている、

項目 4 に記載の化合物。

(項目 9)

N - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ヒドロキシ - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリダジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリダジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリダジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリダジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;



N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

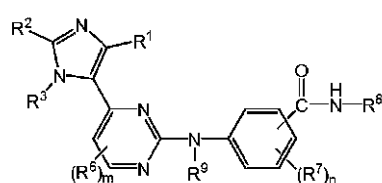
N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノ - 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - ( 5 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イルアミノ ) ベンズアミドから成る群から選択される、項目 8 に記載の化合物 ; 並びにその薬学的に許容可能な塩。

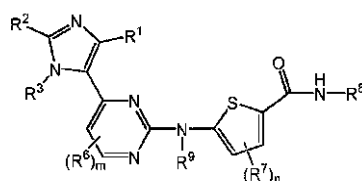
( 項目 1 0 )

式 ( I<sup>c</sup> - a )、及び ( I<sup>c</sup> - b ) の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩 ;

【化 5 6】



式 (I<sup>c</sup>-a)および



式 (I<sup>c</sup>-b),

から選択され、

式中、R<sup>9</sup> はアルキル、ハロアルキル、又はアミノアルキルである、  
項目 4 に記載の化合物。

( 項目 1 1 )

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ )  
ベンズアミド ;

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) ベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( エチル ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ;

4 - ( エチル ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ;

N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) ベンズアミド ;

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 4 - ( 1 - イソプロピル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) ベンズアミドから成る群から選択される、  
項目 1 0 に記載の化合物 ; 並びにその薬学的に許容可能な塩。

( 項目 1 2 )

有効量の 1 つ又は複数の項目 1 に記載の化合物、及び薬学的に許容可能な担体を含む、  
医薬組成物。

( 項目 1 3 )

シクロホスファミド、ダカルバジン、シスプラチン、メトトレキサート、メルカプトプリン、チオグアニン、フルオロウラシル、シタラビン、ビンブラスチン、パクリタキセル、ドキシソルピシン、プレオマイシン、マイトマイシン、プレドニゾン、タモキシフェン、フルタミド、アスパラギナーゼ、リツキシマブ、トラストズマブ、イマチニブ、レチノイ

ン酸、コロニー刺激因子、アミホスチン、レナリドミド、HDAC阻害剤、CDK阻害剤、カンプトテシン、及びトポテカンから成る群から選択される、1つ又は複数の抗癌剤をさらに含む、項目12に記載の医薬組成物。

(項目14)

動物における、ヒストン脱アセチル化酵素又はCDKによって媒介される疾患を抑制又は治療する方法であって、上記動物に治療有効量の1つ又は複数の項目1に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目15)

上記疾患が異常な細胞増殖及び/又は細胞分化を伴う、項目14に記載の方法。

(項目16)

上記疾患が、細胞増殖性疾患、常染色体優性遺伝疾患、遺伝関連性代謝疾患、線維症、自己免疫疾患、糖尿病、神経疾患、及びアルツハイマー病から成る群から選択される、項目14に記載の方法。

(項目17)

上記疾患が、嚢胞性線維症、注射線維症、心内膜心筋線維症、肺線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、及び腎線維症から成る群から選択される線維症、又は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、白血病、肺癌、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、及び甲状腺癌から成る群から選択される癌である、項目16に記載の方法。

様々な実施形態において、HDAC阻害活性を有する化合物、その化合物を含む組成物、及び異常な細胞増殖又は細胞分化に起因する疾患を治療するのに有用な方法が提供される。