

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6529492号
(P6529492)

(45) 発行日 令和1年6月12日 (2019.6.12)

(24) 登録日 令和1年5月24日 (2019.5.24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/48 (2006.01)

C O 7 D 239/48

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14 C S P

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 493/06 (2006.01)

C O 7 D 493/06

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 26 (全 185 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-525490 (P2016-525490)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月10日 (2014.7.10)
 (65) 公表番号 特表2016-523976 (P2016-523976A)
 (43) 公表日 平成28年8月12日 (2016.8.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/046202
 (87) 国際公開番号 W02015/006591
 (87) 国際公開日 平成27年1月15日 (2015.1.15)
 審査請求日 平成29年7月7日 (2017.7.7)
 (31) 優先権主張番号 61/845,286
 (32) 優先日 平成25年7月11日 (2013.7.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511223394
 アジオス ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ス
 トリート 8 8
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

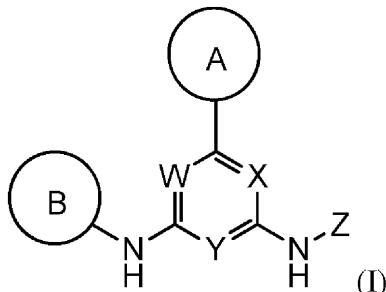
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌の処置のための I D H 2 突然変異体阻害剤としての 2, 4-または 4, 6-ジアミノピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



式中、

環 A は、置換されていてもよい 6 員単環式ヘテロアリアルであり；

環 B は、置換されていてもよい 6 員単環式ヘテロアリアルであり；

W および X は N であり、かつ Y は C H であり；

Z は、- C (R ¹) (R ²) (R ³) であり；

R ¹ および R ³ はそれぞれ独立して、水素、C ₁ ~ C ₄ アルキル、C ₁ ~ C ₄ ハロアルキル、- O - C ₁ ~ C ₄ アルキル、および C N から選択され、ここで、R ¹ の任意のアルキル部分は、- O H、N H ₂、N H (C ₁ ~ C ₄ アルキル)、または N (C ₁ ~ C ₄ アルキル) ₂ で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - N(R^6) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - N(R^6) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - N(R^6) - S(O)_{1 \sim 2} - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - N(R^6) - S(O)_{1 \sim 2} - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキル}) - Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - S(O)_{1 \sim 2} - N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - S(O)_{1 \sim 2} - N(R^6) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-C(O)N(R^6) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^6) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - C(O) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキル}) - Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - C(O) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - O - C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - C(O)N(R^6) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - C(O)N(R^6) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - N(R^6)C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - S(O)_{0 \sim 2} - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - S(O)_{0 \sim 2} - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - N(R^6) - C(O) - N(R^6) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - C(O) - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - Q$ から選択され、ここで、

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

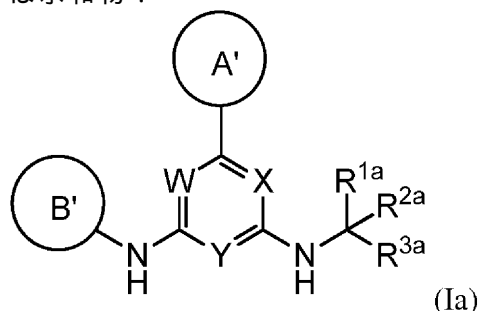
Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよく；または

R^1 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよいが、または

R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されているカルボシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい。

【請求項2】

構造式 I a を有する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



10

20

30

40

50

式中、

環 A' は、ピリジン - 2 - イルであり、ここで、環 A' は、クロロ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、および $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく；

環 B' は、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、およびピリミジン - 6 - イルから選択され、ここで、環 B' は、ハロ； $-CN$ ； $-OH$ ；ハロ、 CN 、 $-OH$ 、またはシクロプロピルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O) - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - NH - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ ； $-S(O)_2 - \text{アゼチジン} - 1 - \text{イル}$ ； $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-CH_2 - O - CH_3$ 、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、 $-S(O)_2 - NH - \text{シクロプロピル}$ ； $-C(O) - O - CH_3$ から独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されていてもよく；

W および X は N であり、かつ Y は CH であり；かつ

$-C(R^1)^a(R^2)^a(R^3)^a$ は、ハロまたは $-OH$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；アリールが $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、ハロ、 $-OCH_3$ またはメチルで置換されていてもよい、 $-(C_1 \text{ アルキレン}) - \text{アリール}$ ；アルキレンがメチルで置換されていてもよく、かつシクロアルキルがハロ、 $-OCH_3$ またはメチルで置換されていてもよい、 $-(C_0 \sim C_1 \text{ アルキレン}) - \text{シクロアルキル}$ ；ハロまたはメチルで置換されていてもよい飽和ヘテロシクリル； $-C(O) - C_1 \sim C_6$ アルキル； $-C(O) - O - C_1 \sim C_6$ アルキル； $-C(O) - (C_0 \sim C_1 \text{ アルキレン}) - \text{シクロプロピル}$ ；および $C(O) - \text{ベンジル}$ から選択される。

【請求項 3】

R^1 が独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 CN から選択されるか、または R^1 および R^3 が互いに結合して $=O$ を形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 4】

R^1 および R^2 が互いに結合して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、および $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル から独立して選択される最大 3 つの置換基で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 5】

R^2 が、フルオロまたは $-OH$ で置換されていてもよい $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ； $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、および $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキレン}) - Q$ から選択され、ここで、Q は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $=O$ 、 $-C(O) - C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CN$ 、およびハロから独立して選択される最大 3 つの置換基で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 6】

Q が、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、ここで、Q は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $=O$ 、フルオロ、クロロ、およびブromoから独立して選択される最大 2 つの置換基で置換されていてもよい、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 7】

R^1 および R^2 が互いに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、またはアゼチジニルを形成し、それらのいずれも、 $C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-OH、-C(O)CH₃、フルオロ、およびクロロから独立して選択される最大2つの置換基で置換されているもよい、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項8】

環Aが、ピリジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、ここで、環Aは、ハロ、-C₁ ~ C₄ アルキル、-C₁ ~ C₄ ハロアルキル、-C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-CN、-S(O)₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-OH、-CN、および-NH₂から独立して選択される最大2つの置換基で置換されているもよい、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

10

【請求項9】

環Bが、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびピラジニルから選択され、ここで、環Bは、ハロ、-C₁ ~ C₄ アルキル、-C₂ ~ C₄ アルキニル、-C₁ ~ C₄ ハロアルキル、-C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-(C₀ ~ C₂ アルキレン)-O-C₁ ~ C₄ アルキル、-O-(C₁ ~ C₄ アルキレン)-C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-S(O)₂-NH-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-S(O)₂-(飽和ヘテロシクリル)、-CN、-S(O)₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、-OH、C(O)-O-(C₁ ~ C₄ アルキル)、飽和ヘテロシクリル、および-NH₂から独立して選択される最大2つの置換基で置換されているもよい、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

20

【請求項10】

環Aが、6-アミノピリジン-2-イル、6-クロロピリジン-2-イル、および6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルから選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項11】

環Bが、ピリジン-2-イル、4-クロロピリジン-2-イル、4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、4-シアノピリジン-2-イル、4-イソプロピルピリジン-2-イル、6-クロロピリジン-2-イル、4-(1-シアノシクロプロピル)ピリジン-2-イル、4-ジフルオロメチルピリジン-2-イル、4-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル、2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル、2-ジメチルアミノピリジン-4-イル、5-クロロピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-4-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-4-イル、6-シアノピリジン-4-イル、6-シクロプロピルピリジン-4-イル、6-エトキシピリジン-4-イル、6-フルオロピリジン-3-イル、6-フルオロピリジン-4-イル、6-メチルピリジン-4-イル、6-トリフルオロメチルピリジン-4-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-4-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルから選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

30

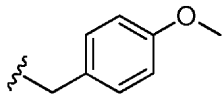
40

【請求項12】

C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})で表される前記部分が、2-ヒドロキシシクロペンチル、2-メチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、-(CH₂)₃CH₃、-CH(CH₃)-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)-CH₂OCH₃、-C(O)-C(CH₃)₃、-C(O)-CH(CH₃)₂、-C(O)-CH₂(CH)(CH₃)₂、-C(O)-シクロプロピル、-C(O)-OC(CH₃)₃、-C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-OCH₂CH₃、-C(O)-OCH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-CH₂CH₃、-C

50

$\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{シクロプロピル}$ 、

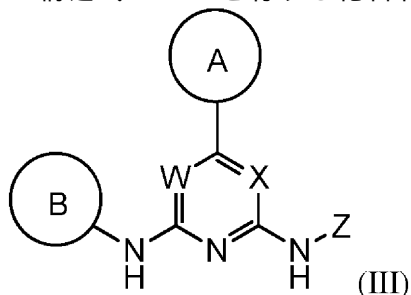


シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、イソプロピル、オキセタン - 3 - イル、ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、テルトラヒドロピラン - 4 - イル、およびテトラヒドロピラン - 3 - イルから選択される、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

10

【請求項 13】

構造式 I I I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



20

式中、

環 A および環 B は、それぞれ置換されていないフェニルであり；

X および W は、N または CH であるが、X が N である場合は、W は CH であり；そして W が N である場合は、X は CH であり；

Z は、 $-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ であり；

R^2 は、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6 \text{ アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6) - \text{S}(\text{O})_{1-2} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6) - \text{S}(\text{O})_{1-2} - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{S}(\text{O})_{1-2} - \text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキレン}) - \text{S}(\text{O})_{1-2} - \text{N}(\text{R}^6) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{O} - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{S}(\text{O})_{0-2} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{S}(\text{O})_{0-2} - (\text{C}_0 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン}) - \text{N}(\text{R}^6) - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^6) -$

30

40

50

($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、またはハロで置換されていてもよく；

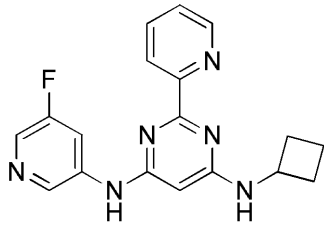
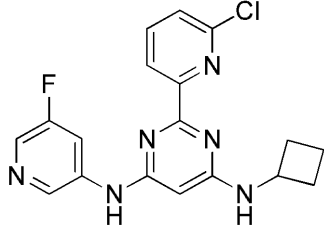
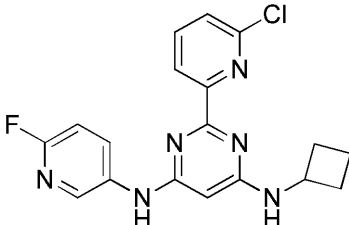
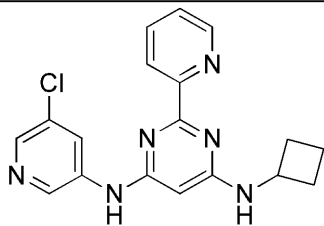
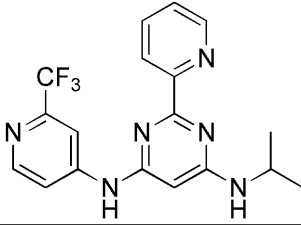
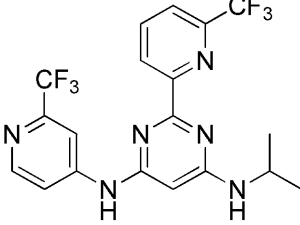
R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；かつ Q は、置換されていてもよく；

R^1 および R^3 は、それらが結合する炭素と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成する。

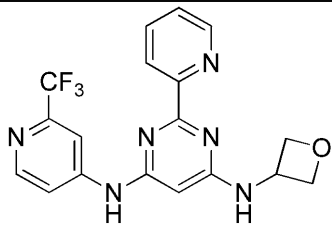
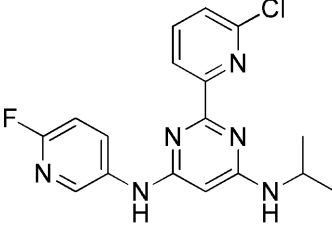
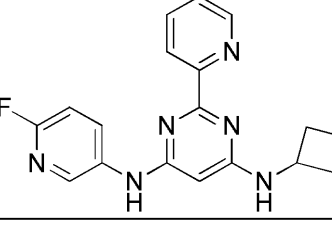
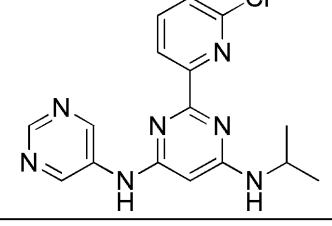
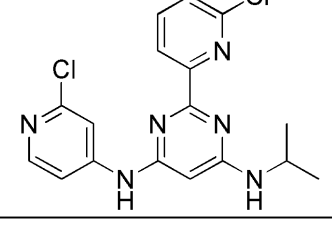
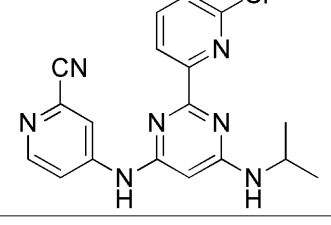
【請求項 14】

化合物 番号	構造
322	
323	
325	
330	
334	
335	

10

20

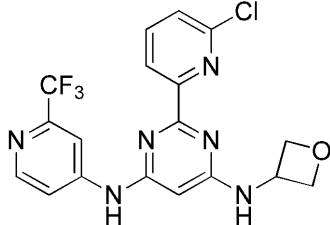
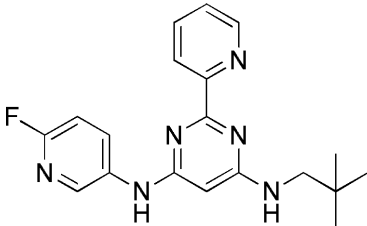
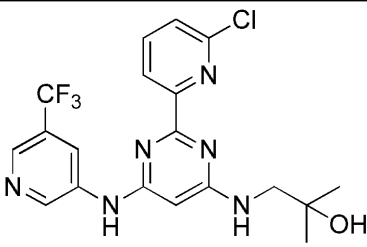
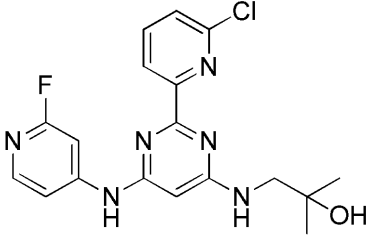
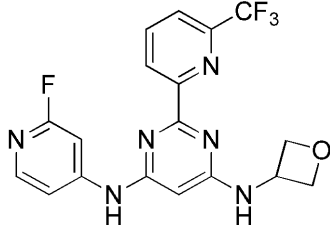
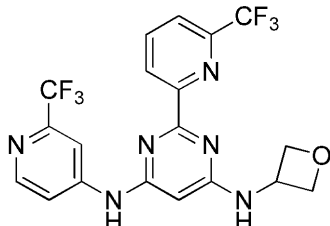
30

化合物 番号	構造
336	
344	
345	
353	
354	
355	

10

20

30

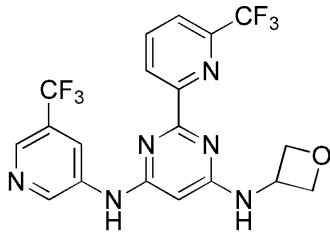
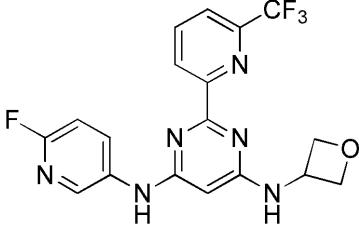
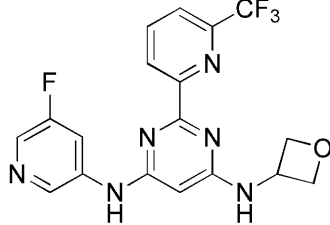
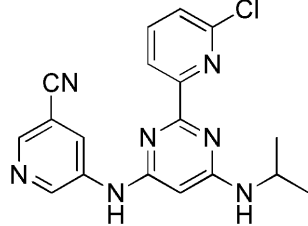
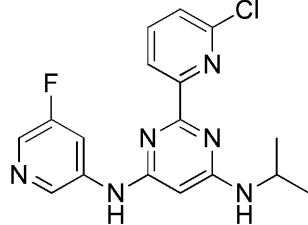
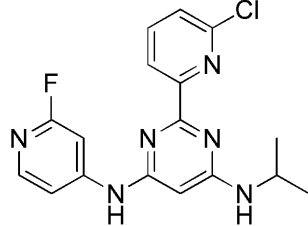
化合物 番号	構造
356	
363	
367	
368	
377	
378	

10

20

30

40

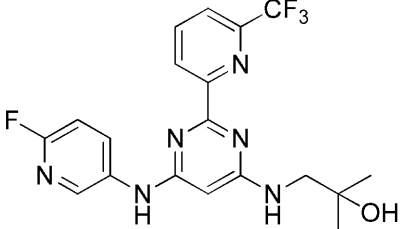
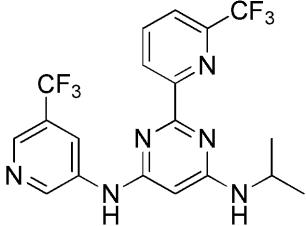
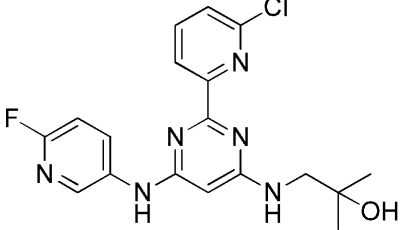
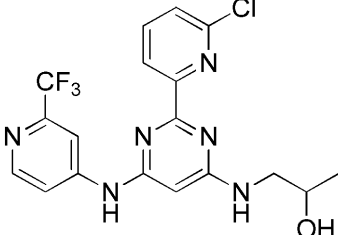
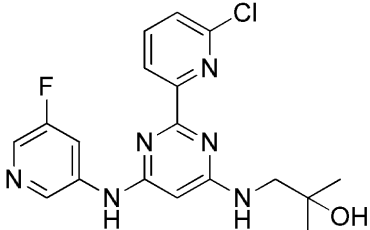
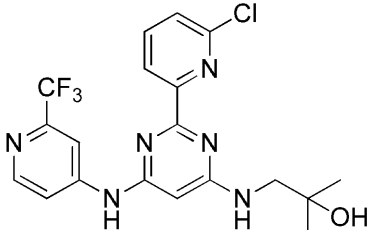
化合物 番号	構造
379	
380	
381	
382	
383	
384	

10

20

30

40

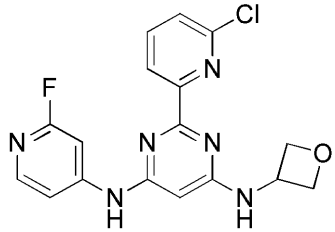
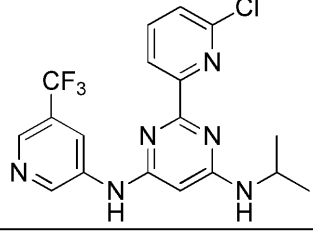
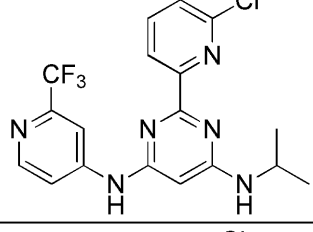
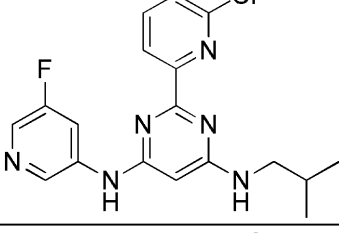
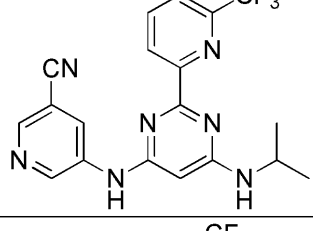
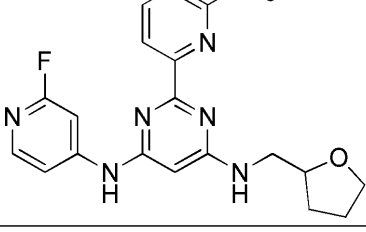
化合物 番号	構造
385	
386	
388	
389	
390	
391	

10

20

30

40

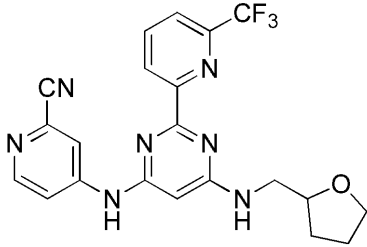
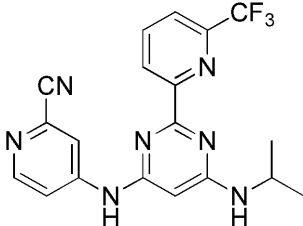
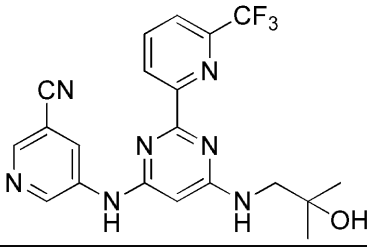
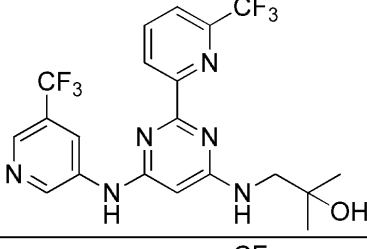
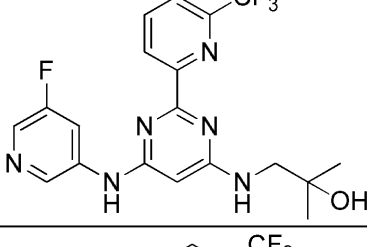
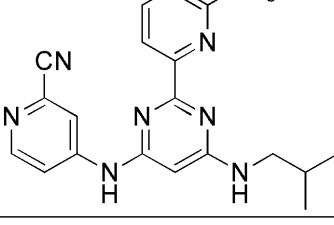
化合物 番号	構造
393	
394	
396	
399	
401	
402	

10

20

30

40

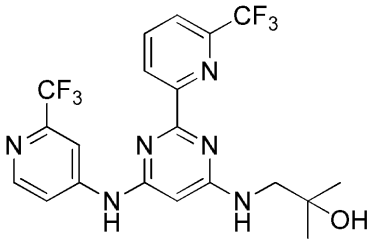
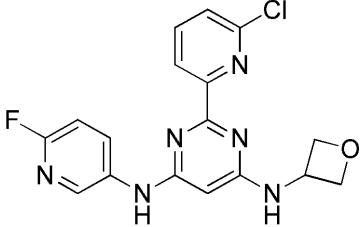
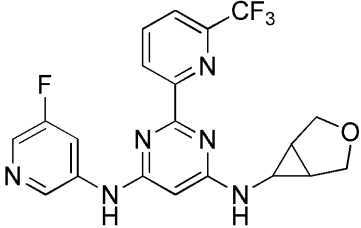
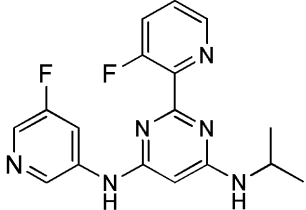
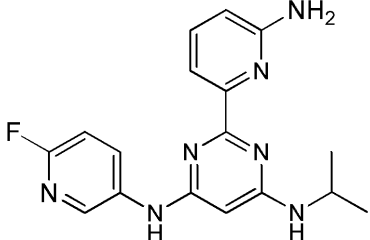
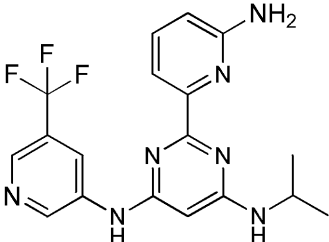
化合物 番号	構造
403	
404	
405	
406	
407	
408	

10

20

30

40

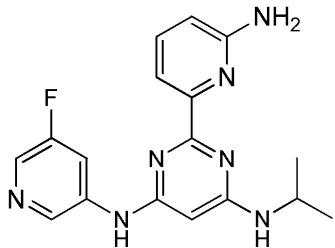
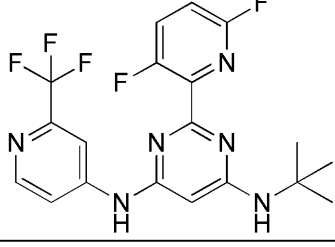
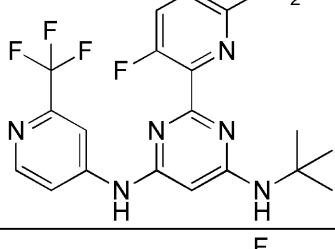
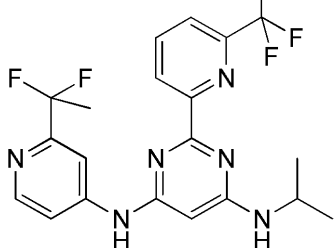
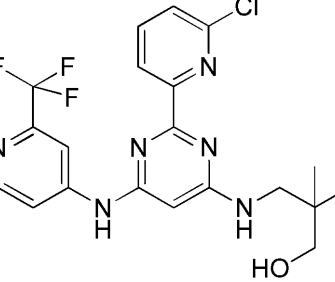
化合物 番号	構造
409	
410	
411	
456	
462	
468	

10

20

30

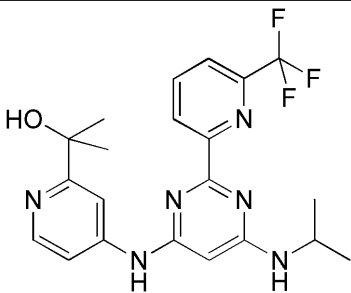
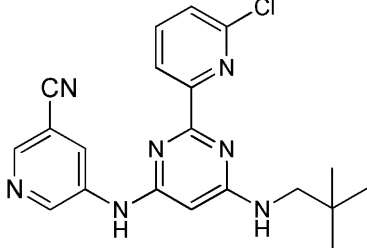
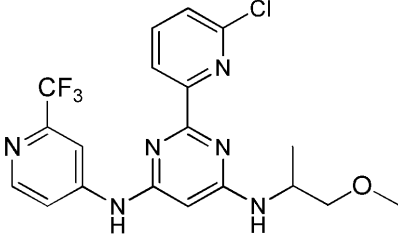
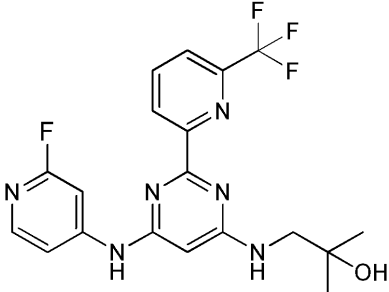
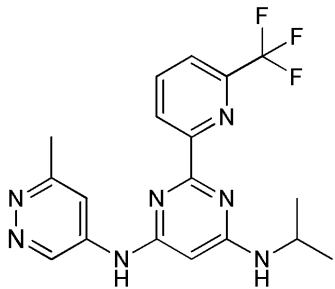
40

化合物 番号	構造
470	
493	
494	
495	
496	

10

20

30

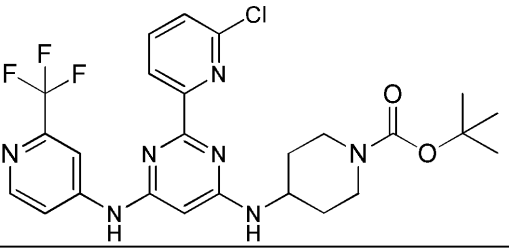
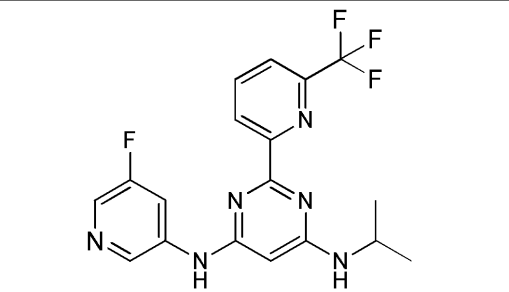
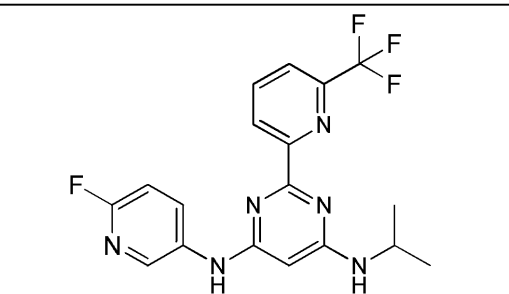
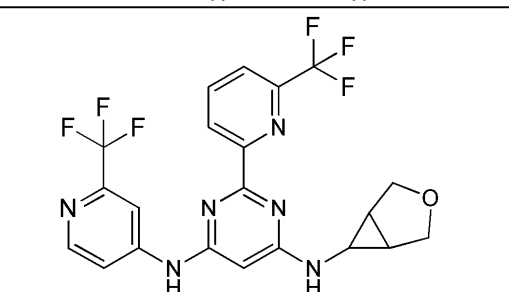
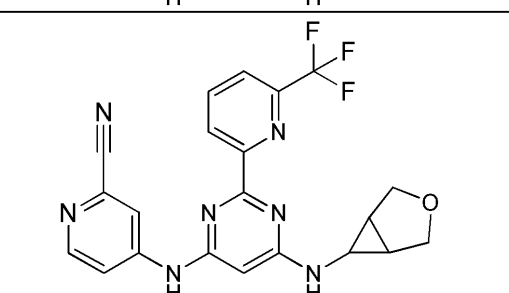
化合物 番号	構造
497	
499	
500	
501	
502	

10

20

30

40

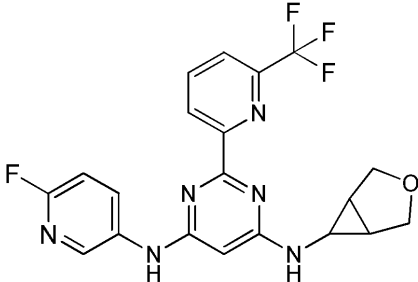
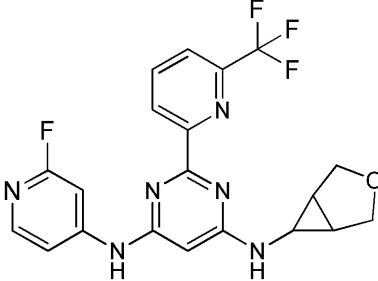
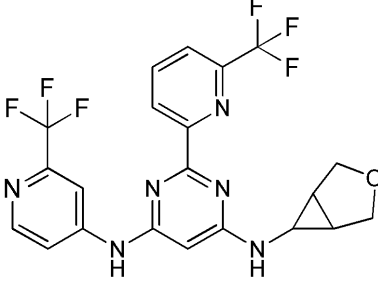
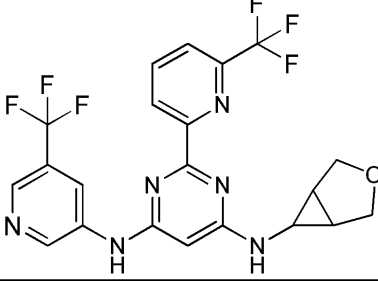
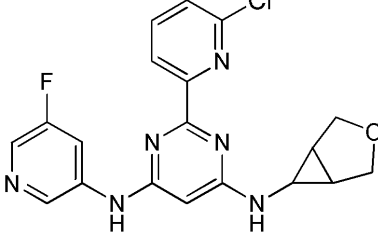
化合物 番号	構造
503	
504	
505	
506	
507	

10

20

30

40

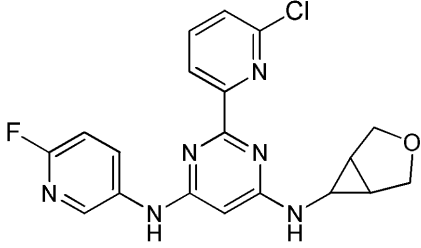
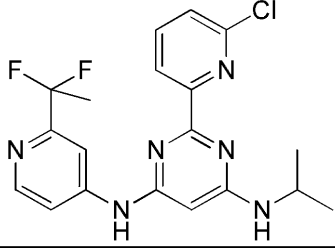
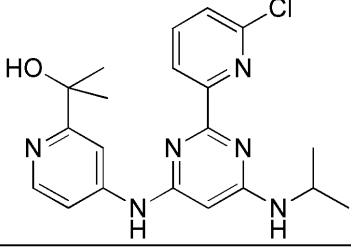
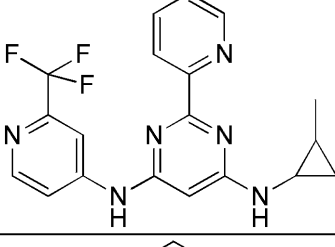
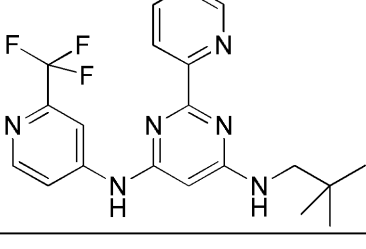
化合物 番号	構造
508	
509	
510	
511	
512	

10

20

30

40

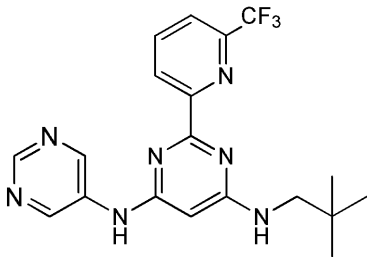
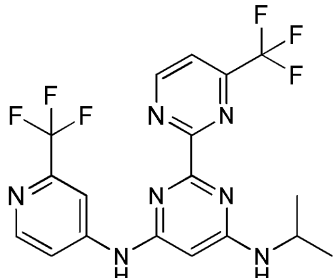
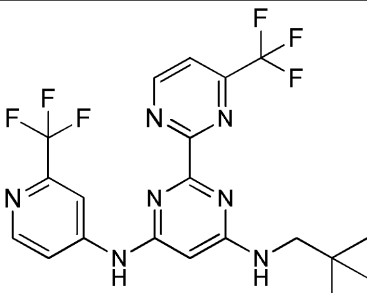
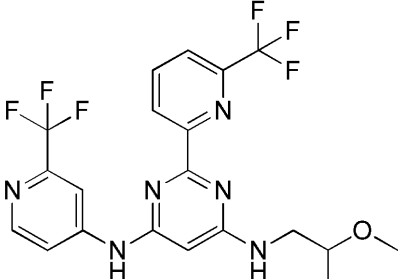
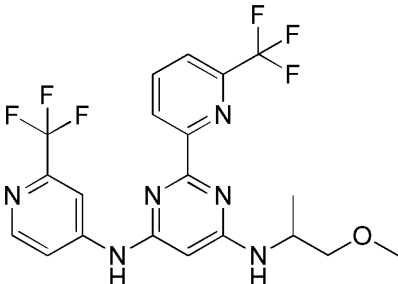
化合物 番号	構造
513	
514	
515	
517	
518	

10

20

30

40

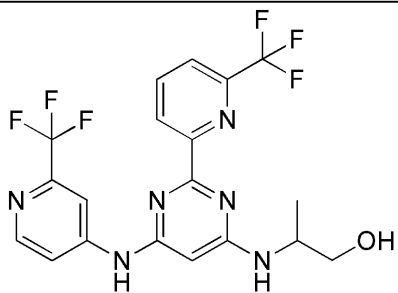
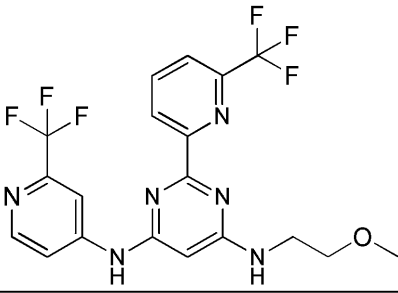
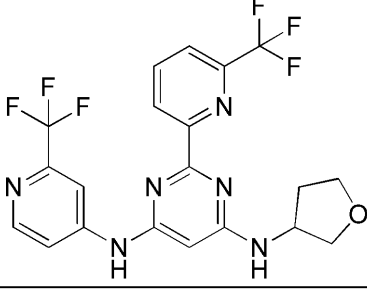
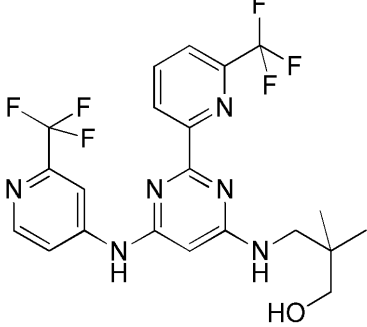
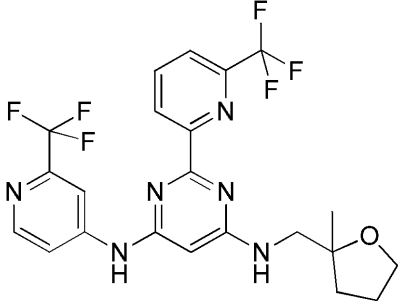
化合物 番号	構造
522	
523	
524	
526	
527	

10

20

30

40

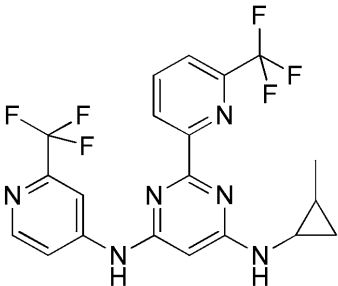
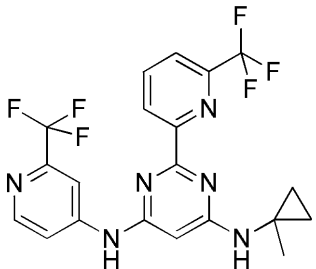
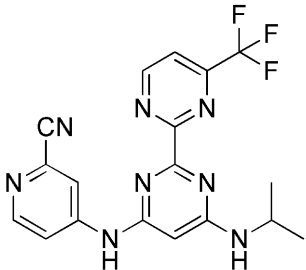
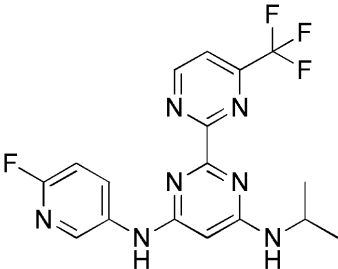
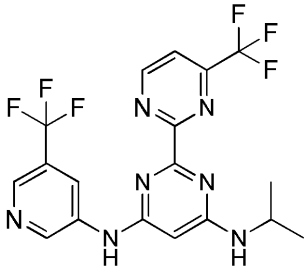
化合物 番号	構造
528	
529	
530	
531	
532	

10

20

30

40

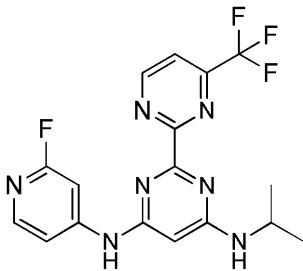
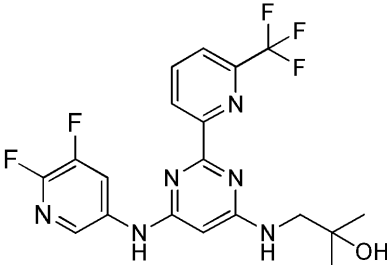
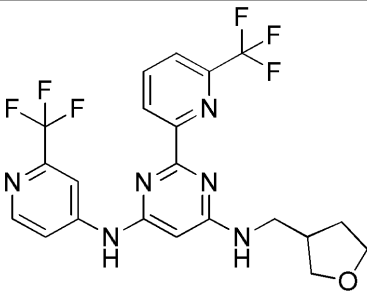
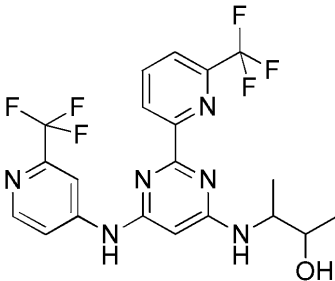
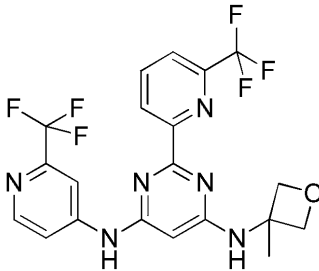
化合物 番号	構造
533	
534	
535	
536	
537	

10

20

30

40

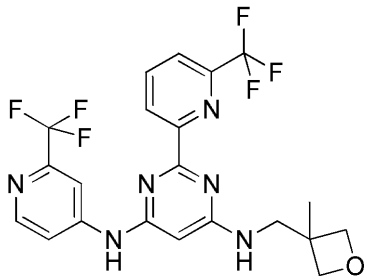
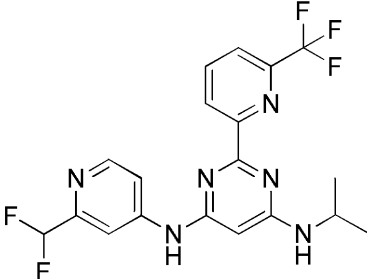
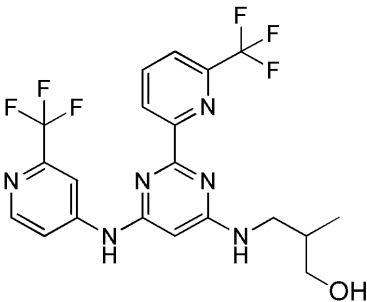
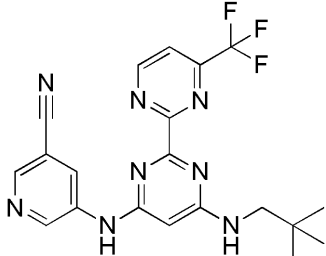
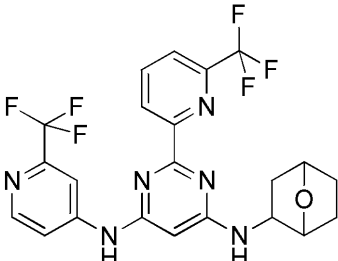
化合物 番号	構造
538	
540	
547	
548	
549	

10

20

30

40

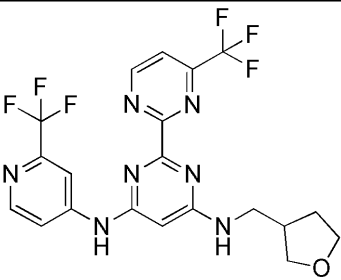
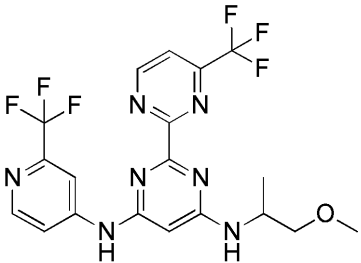
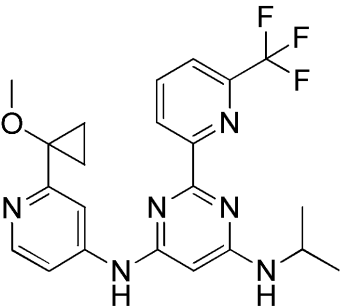
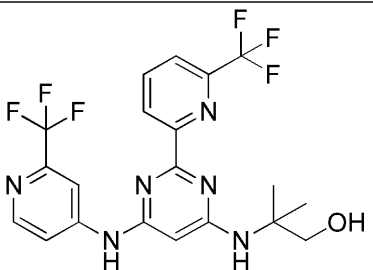
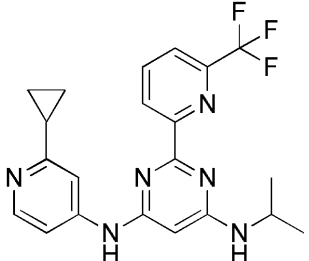
化合物 番号	構造
550	
551	
552	
554	
556	

10

20

30

40

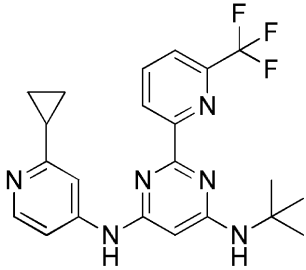
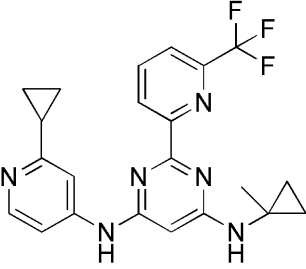
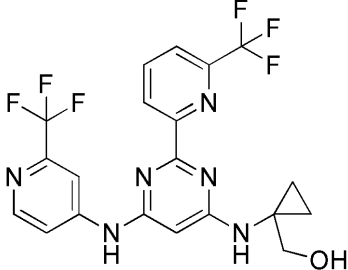
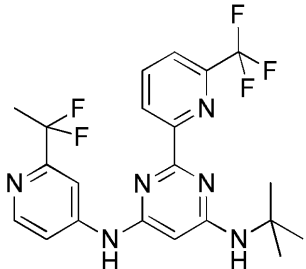
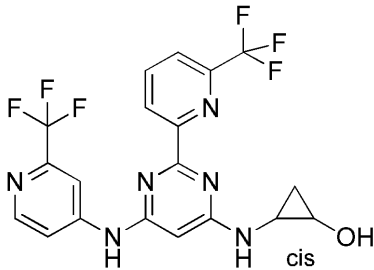
化合物 番号	構造
557	
558	
559	
562	
563	

10

20

30

40

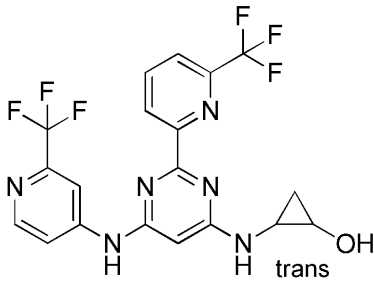
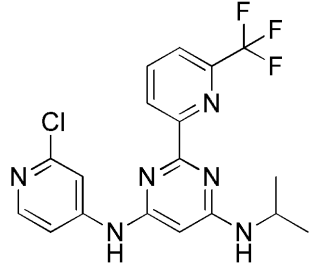
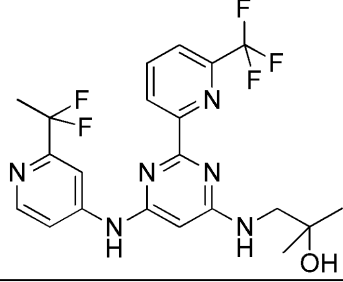
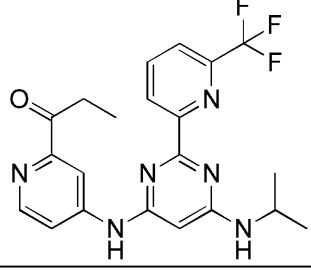
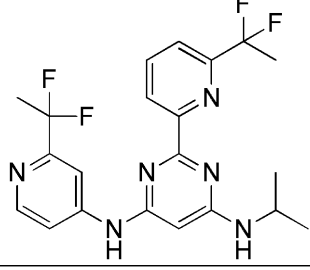
化合物 番号	構造
564	
565	
566	
567	
568	

10

20

30

40

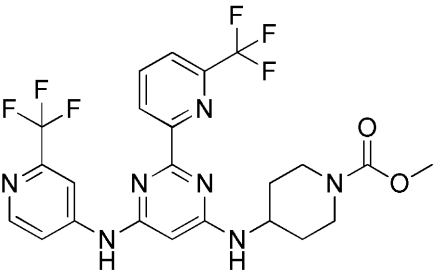
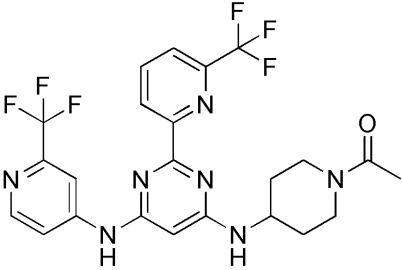
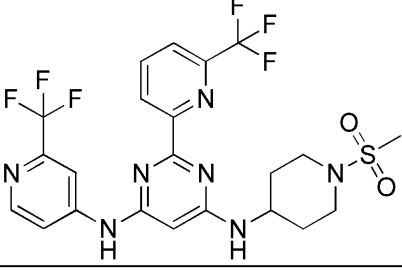
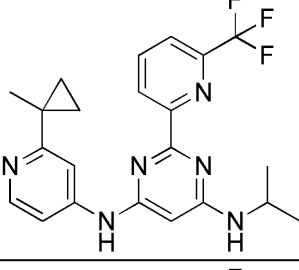
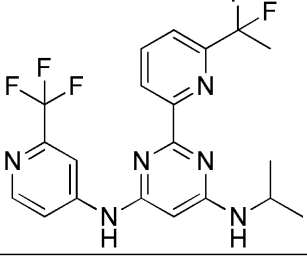
化合物 番号	構造
569	 <chem>CC1(O)CC1Nc2cc(Nc3cc(NC4=CC=CC=C4C(F)(F)F)=cn3)cnc2C5=CC=CC=C5C(F)(F)F</chem>
572	 <chem>CC(C)Nc1cc(Nc2cc(NC3=CC=CC=C3C(F)(F)F)=cn2)cnc1C4=CC=CC=C4Cl</chem>
573	 <chem>CC(C)(O)CNc1cc(Nc2cc(NC3=CC=CC=C3C(F)(F)F)=cn2)cnc1C4=CC=CC=C4C(F)(F)F</chem>
574	 <chem>CC(C)Nc1cc(Nc2cc(NC3=CC=CC=C3C(F)(F)F)=cn2)cnc1C4=CC=CC=C4C(=O)CC</chem>
576	 <chem>CC(C)Nc1cc(Nc2cc(NC3=CC=CC=C3C(F)(F)F)=cn2)cnc1C4=CC=CC=C4C(F)(F)F</chem>

10

20

30

40

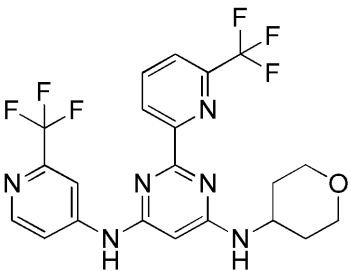
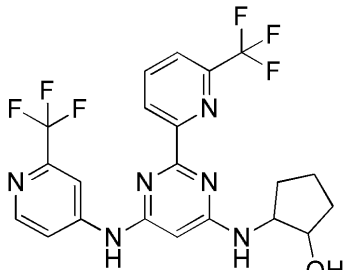
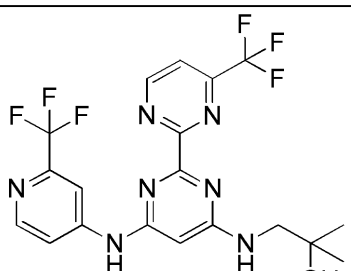
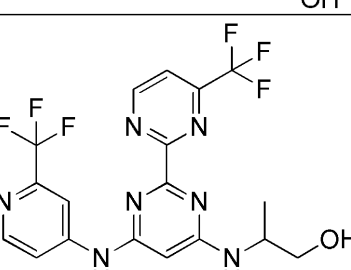
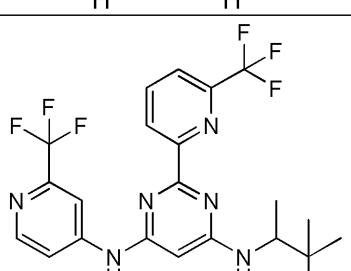
化合物 番号	構造
577	
578	
580	
581	
582	

10

20

30

40

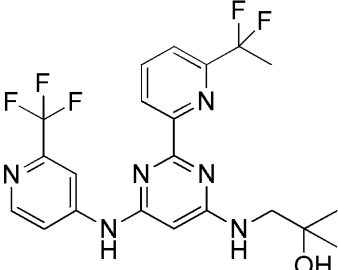
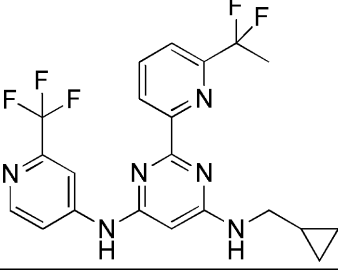
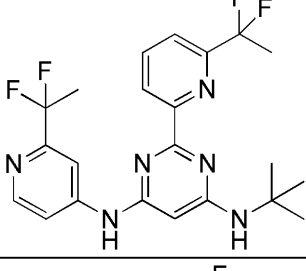
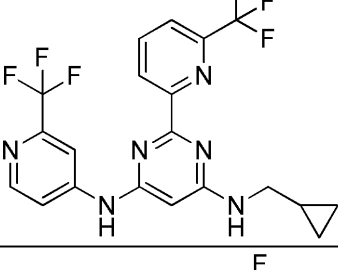
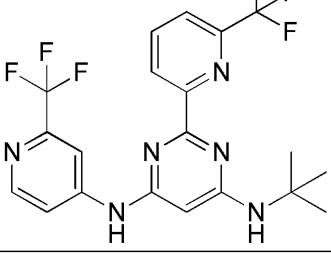
化合物 番号	構造
587	
588	
589	
590	
591	

10

20

30

40

化合物 番号	構造
594	
595	
596	
597	
602	

10

20

30

40

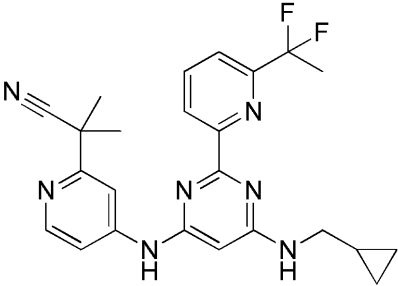
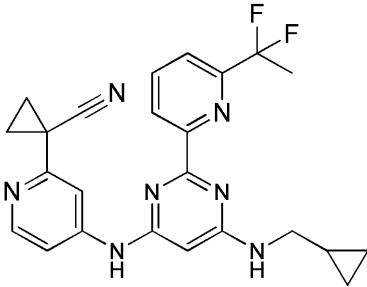
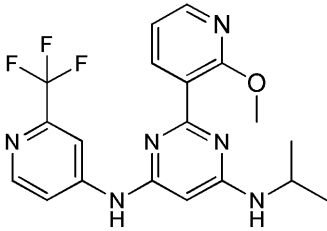
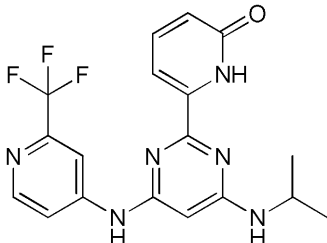
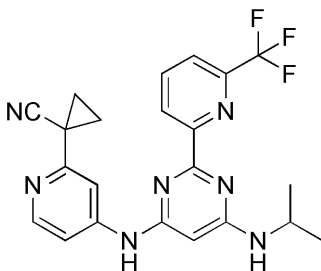
化合物 番号	構造
604	 <chem>CC1(C)CC1CNc2cc(C(F)(F)F)nc(Nc3cc(C(F)(F)F)ncn3)c2</chem>
605	 <chem>CC(C)(O)CNc2cc(C(F)(F)F)nc(Nc3cc(C(F)(F)F)ncn3)c2</chem>
606	 <chem>CC(C)CNc2cc(C(F)(F)F)nc(Nc3cc(C(F)(F)F)ncn3)c2</chem>
608	 <chem>CC(C)CNc2cc(C(F)(F)F)nc(Nc3cc(C(F)(F)F)ncn3)c2</chem>
617	 <chem>CC1(C)CC1CNc2cc(C(F)(F)F)nc(Nc3cc(C(F)(F)F)ncn3)c2</chem>

10

20

30

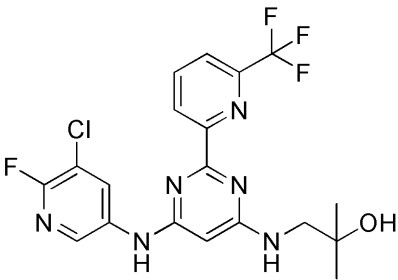
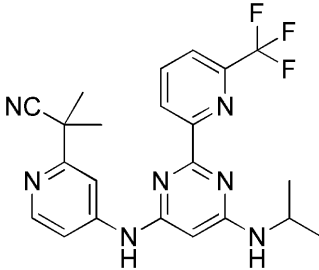
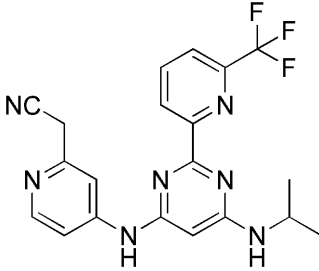
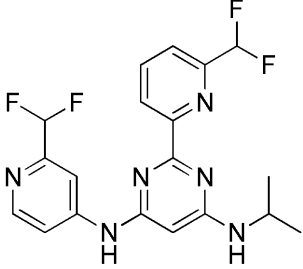
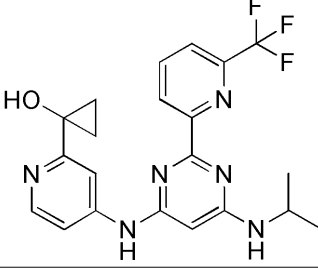
40

化合物 番号	構造
618	
619	
648	
650	
669	

10

20

30

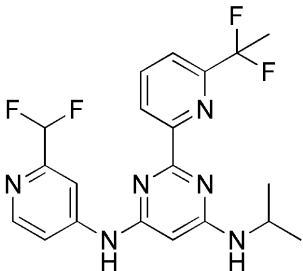
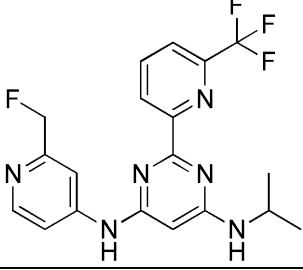
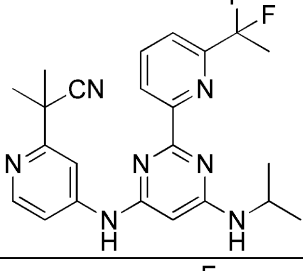
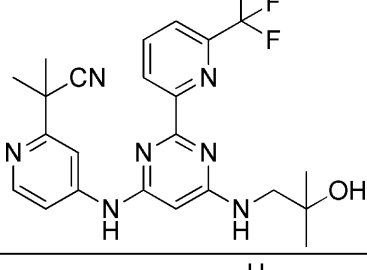
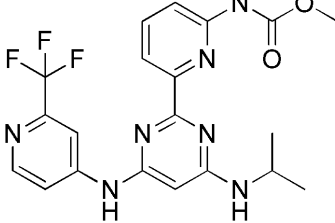
化合物 番号	構造
670	
671	
672	
673	
674	

10

20

30

40

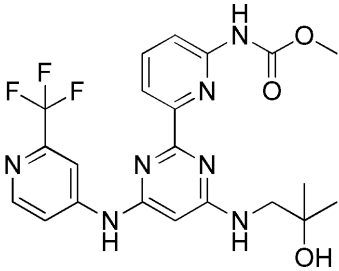
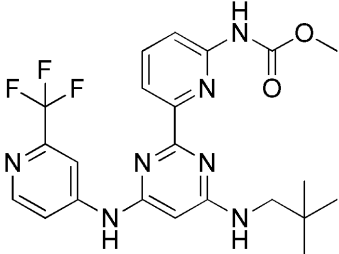
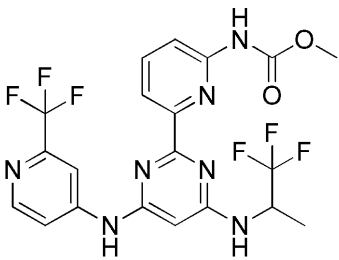
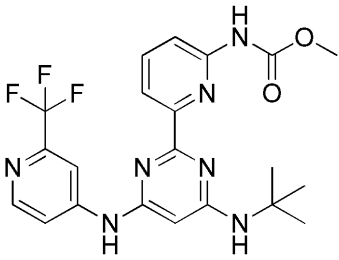
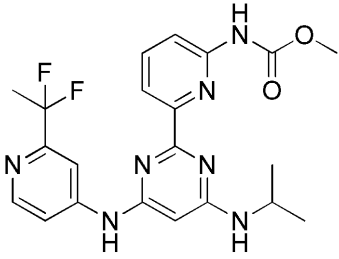
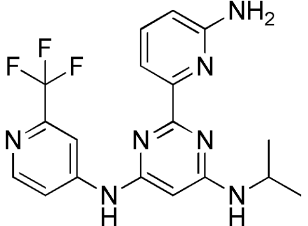
化合物 番号	構造
675	
676	
677	
678	
679	

10

20

30

40

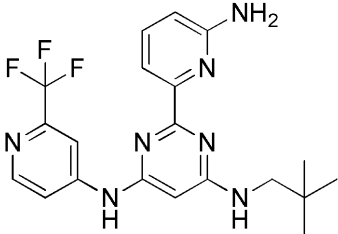
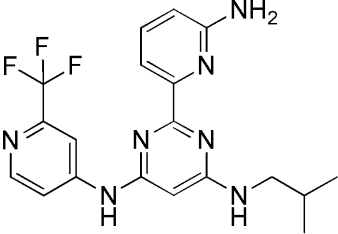
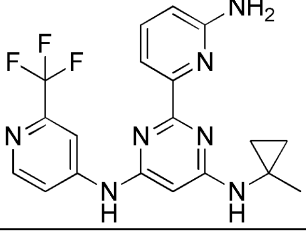
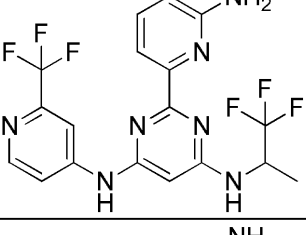
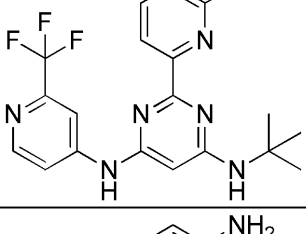
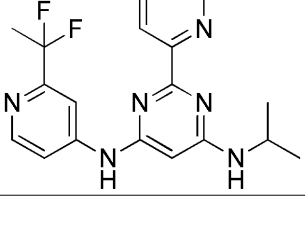
化合物 番号	構造
680	
681	
683	
685	
686	
687	

10

20

30

40

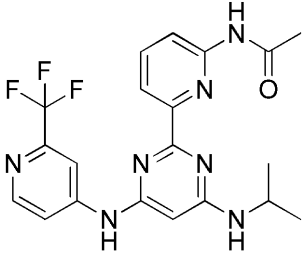
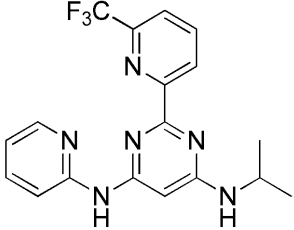
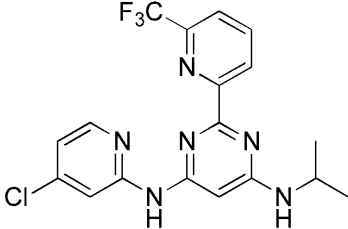
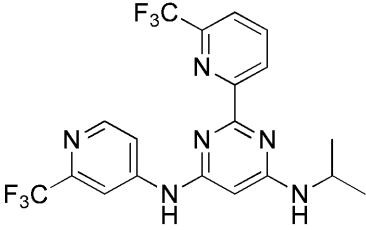
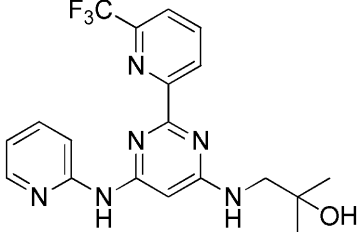
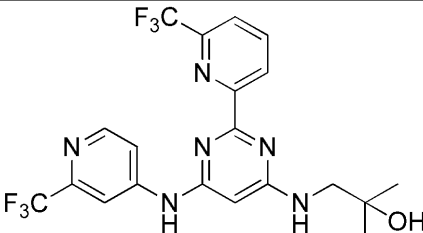
化合物 番号	構造
689	
690	
692	
694	
695	
696	

10

20

30

40

化合物 番号	構造
697	
704	
705	
706	
707	
709	

10

20

30

40

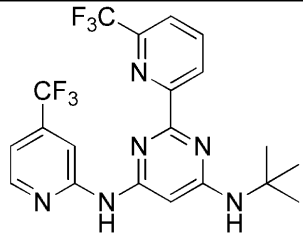
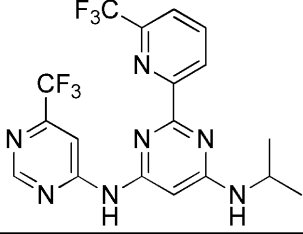
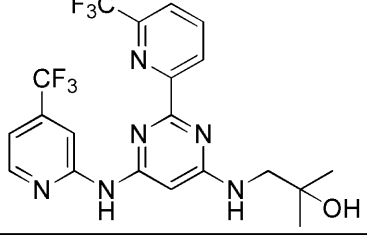
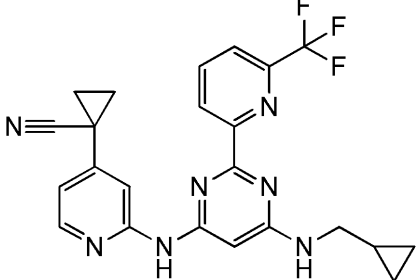
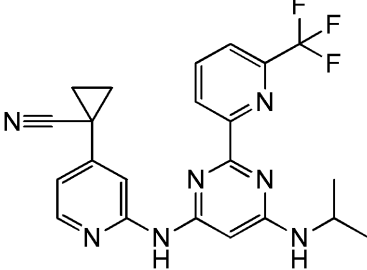
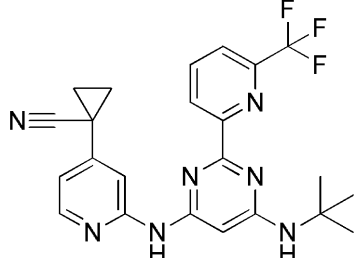
化合物 番号	構造
710	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc(Nc3ccc(Cl)cc3)nc(C4=CC=C(C(F)(F)F)N4)c2</chem>
711	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc(Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)nc(C4=CC=C(C(F)(F)F)N4)c2</chem>
712	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc(Nc3ccc(C#N)cc3)nc(C4=CC=C(C(F)(F)F)N4)c2</chem>
713	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc(Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)nc(C4=CC=C(C(F)(F)F)N4)c2</chem>
714	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc(Nc3ccc(C(F)F)cc3)nc(C4=CC=C(C(F)(F)F)N4)c2</chem>
715	 <chem>C1CC1CNc2cc3nc(Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)nc(C5=CC=C(C(F)(F)F)N5)c3</chem>

10

20

30

40

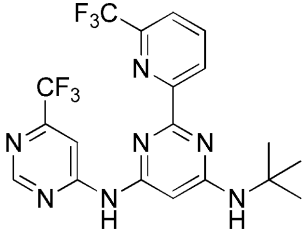
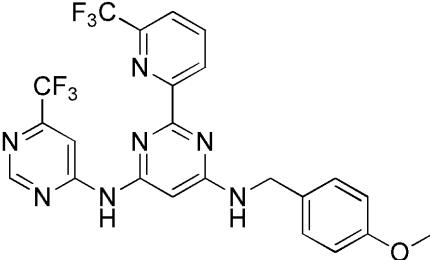
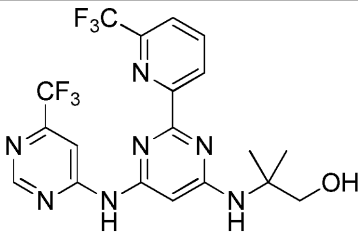
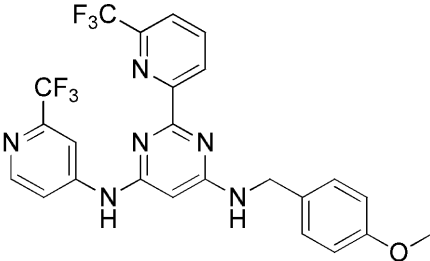
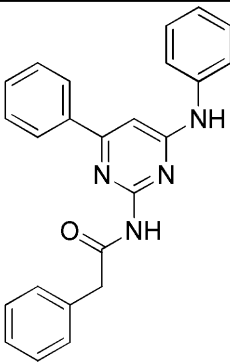
化合物 番号	構造
716	
717	
718	
719	
720	
721	

10

20

30

40

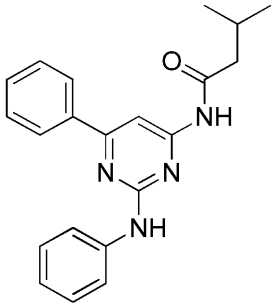
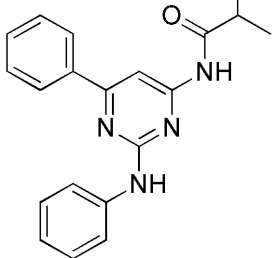
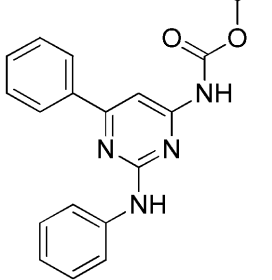
化合物 番号	構造
723	
724	
725	
727	
734	

10

20

30

40

化合物 番号	構造
735	
736	
737	

10

20

からなる群より選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 15】

30

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

癌の処置に有用な第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

患者において - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への NADPH 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす IDH2 突然変異の存在を特徴とする癌を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは水和物または請求項 15 もしくは 16 に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項 18】

前記 IDH2 突然変異が、IDH2 R140Q または R172K 突然変異である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

前記 IDH2 突然変異が、IDH2 R140Q 突然変異である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

前記癌が、神経膠芽腫（または神経膠腫）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性新生物（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管細胞癌、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）から選択される

50

、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 21】

前記医薬が、癌の処置に有用な第 2 の治療剤と組み合わせて投与されるように用いられる、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 22】

患者において - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への NADPH 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす IDH2 突然変異の存在を特徴とする癌を処置することにおける使用のための、請求項 15 または 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記 IDH2 突然変異が、IDH2 R140Q または R172K 突然変異である、請求項 22 に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 24】

前記 IDH2 突然変異が、IDH2 R140Q 突然変異である、請求項 23 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 25】

前記癌が、神経膠芽腫（または神経膠腫）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性新生物（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管細胞癌、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）から選択される、請求項 22 に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 26】

癌の処置に有用な第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 22 に記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本出願は、2013 年 7 月 11 日に提出された米国特許出願 61/845,286 号明細書からの優先権を主張するものであり、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【背景技術】

30

【0002】

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）は、イソクエン酸の 2 - オキシグルタル酸（すなわち - ケトグルタル酸）への酸化的脱炭酸を触媒する。これらの酵素は、2 つの別個のサブクラスに属し、その一方は電子受容体として NAD（+）を利用し、他方は NADP（+）を利用する。5 つのイソクエン酸デヒドロゲナーゼが報告されている、すなわちミトコンドリアマトリックスに局在する、3 つの NAD（+）依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、および一方はミトコンドリア性であり、他方は主として細胞質性である、2 つの NADP（+）依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。各 NADP（+）依存性アイソザイムはホモ二量体である。

【0003】

40

IDH2（イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 2（NADP+）、ミトコンドリア性）は、IDH；IDP；IDHM；IDPM；ICD-M；または mNADP-IDH としても知られている。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ミトコンドリアに見出される NADP（+）依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。これは中間代謝およびエネルギー産生において役割を果たしている。このタンパク質は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体と密接に結合または相互作用することができる。ヒト IDH2 遺伝子は、452 個のアミノ酸からなるタンパク質をコードする。IDH2 のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列はそれぞれ、GenBank のエントリー NM_002168.2 および NP_002159.2 として見出すことができる。ヒト IDH2 のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列はまた、例えば、Hu et al. EMBL/GenBank/DB

50

Jデータベースに提出 (NOV - 1992) (非特許文献1) ; および The MGC Project Team, Genome Res. 14 : 2121 - 2127 (2004) (非特許文献2) に記載されている。

【0004】

突然変異していない、例えば野生型のIDH2は、イソクエン酸の α -ケトグルタル酸 (α -KG) への酸化的脱炭酸を触媒し、それによって、例えば、次の正反応：



において $\text{NAD}^+ (\text{NADP}^+)$ を $\text{NADH} (\text{NADPH})$ に還元する。

【0005】

特定の癌細胞中に存在するIDH2の突然変異によって、 α -ケトグルタル酸の R (α)-2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) への NADPH 依存性還元を触媒するための新規な能力が酵素にもたらされることが発見されている。2HGは野生型IDH2によって形成されない。2HGの生成は癌の形成および進行に寄与すると考えられる (Dang, L et al, Nature 2009, 462 : 739 - 44 (非特許文献3))。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Huh et al. EMBL / GenBank / DDBJデータベースに提出 (NOV - 1992)

【非特許文献2】The MGC Project Team, Genome Res. 14 : 2121 - 2127 (2004)

【非特許文献3】Dang, L et al, Nature 2009, 462 : 739 - 44

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

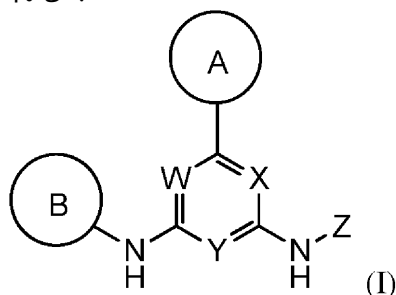
【0007】

したがって、突然変異IDH2ならびにそれらの新活性の阻害は、癌に対する潜在的な治療処置法である。したがって、アルファヒドロキシル新活性を有するIDH2突然変異体の阻害剤に対する必要性が現在存在する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

構造式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が本明細書に記載される：



式中、

環Aは、置換されていてもよい5～6員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、置換されていてもよい5～6員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

X、YおよびWは、NまたはCHであるが、YがNである場合は、WはNでありかつXはCHであるか、またはXはNでありかつWはCHであり；そしてYがCHである場合は、

WおよびXの両方がNであり；

Zは、Hまたは $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ であり；

R^1 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、およびCNから選択され、ここで、 R^1 の任意のアルキル部分は、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)$ $-S(O)_{1-2}$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)$ $-S(O)_{1-2}$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキル) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{1-2}$ $-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-S(O)_{1-2}$ $-N(R^6)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^6)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキル) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{0-2}$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{0-2}$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)$ $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)$ $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)またはハロで置換されていてもよく；

R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、CN、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

Qは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；それらは置換されていてもよく；または

R^1 および R^3 は、それらが結合する炭素と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されているカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；

ここで、

(i) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されていてもよいフェニルである場合、環Bは、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルではなく；

(ii) WおよびXがNであり、YがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルであ

10

20

30

40

50

る場合、Zは、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく；

(i i i) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されているフェニルであり、環Bが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく；

(i v) YおよびXがNであり、WがCHであり、環Aが5員ヘテロアリールであり、かつZがCH (CH₃) - (4 - フルオロフェニル) である場合、環Bは、ピラジニルでも、5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルでもなく；

(v) YおよびXがNであり、WがCHであり、かつ環Aが5員ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく；

(v i) YおよびXがNであり、かつWがCHである場合、環Aが6員ヘテロアリールであるとき、環Aは、3 - 置換ピリド - 2 - イルでなければならず；

(v i i) WおよびYがNであり、XがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが6員単環式アリールである場合、Bは、置換されていないフェニルでなければならず；

(v i i i) 化合物は、以下のものではない：

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(11) N⁴ , 2 - ジフェニル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(12) N⁴ - シクロヘキシル - N⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、

(14) 2 - (2 - フラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、

(16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル

10

20

30

40

50

-) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、
 (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、
 (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
 (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
 (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
 (22) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
 (23) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
 (24) 6 - (4 - フルオロフェニル) - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (25) 6 - (3 - フルオロフェニル) - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (26) N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (4 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (27) N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (28) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (29) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (30) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (31) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インダゾール - 3 - オン、
 (32) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インダゾール - 3 - オン、
 (33) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - (3 - ピリジニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (34) N² , 6 - ジフェニル - N⁴ - (2 - フェニルエチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (35) N⁴ - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N² , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (36) N² , 6 - ジフェニル - N⁴ - (フェニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

- (37) N^4 - [5 - (2 - フラニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (38) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (39) N^4 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (40) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸 5 - エチルエステル、
- (41) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (42) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (43) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (44) 3 - [5 - [2 - [(1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、
- (45) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (46) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (47) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (48) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (49) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (50) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (51) 2 - [[4 - [[(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (52) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (53) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (54) 2 - フェニル - N^4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - N^6 - [1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

10

20

30

40

50

(55) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(56) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - , シクロブタンカルボン酸 , メチルエステル、または

(57) N^4 - メチル - N^6 , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

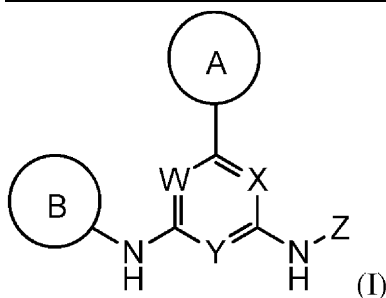
【 0 0 0 9 】

式 I、I a、I I、I I a もしくは I I I の化合物または本明細書の実施形態のいずれか 1 つに記載される化合物は、突然変異 I D H 2、特にアルファヒドロキシル新活性を有する突然変異 I D H 2 を阻害する。式 I の化合物を含む医薬組成物および突然変異 I D H 2 の存在を特徴とする癌を処置するためにそのような組成物を使用する方法についても本明細書に記載される。

10

[本 発 明 1001]

式 I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



20

式中、

環 A は、置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり

;

環 B は、置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり

;

X、Y および W は、N または CH であるが、Y が N である場合は、W は N でありかつ X は CH であるか、または X は N でありかつ W は CH であり；そして Y が CH である場合は、W および X の両方が N であり；

30

Z は、H または $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ であり；

R^1 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、および CN から選択され、ここで、 R^1 の任意のアルキル部分は、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - $N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - $N(R^6)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - $N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - $N(R^6)$ - $S(O)_{1 \sim 2}$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - $N(R^6)$ - $S(O)_{1 \sim 2}$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキル) - Q 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - $S(O)_{1 \sim 2}$ - $N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) - $S(O)_{1 \sim 2}$ - $N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - Q 、 $-C(O)N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキル) - Q 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - Q 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン) - O - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン) - Q 、 $-(C$

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - C(O) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O)N(R^6) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O)N(R^6) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - N(R^6)C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - N(R^6)C(O) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - S(O)₀₋₂ - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - S(O)₀₋₂ - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - N(R^6) - C(O) - N(R^6) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、および - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Qから選択され、ここで、
 R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の - OH、 - O($C_1 \sim C_4$ アルキル)、またはハロで置換されていてもよく、
 R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 - CH₂OH、CF₃、 - CH₂F、 - CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN、またはCO₂Hに置き換えられていてもよく、
各 R^6 は独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、かつ
Qは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよく、または
 R^1 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよいが、または
 R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されているカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく、
ここで、
(i) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されていてもよいフェニルである場合、環Bは、5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルではなく、
(ii) WおよびXがNであり、YがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Zは、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルではなく、
(iii) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されているフェニルであり、環Bが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく、
(iv) YおよびXがNであり、WがCHであり、環Aが5員ヘテロアリールであり、かつZがCH(CH₃) - (4 - フルオロフェニル)である場合、環Bは、ピラジニルでも、5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イルでもなく、
(v) YおよびXがNであり、WがCHであり、かつ環Aが5員ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく、
(vi) YおよびXがNであり、かつWがCHである場合、環Aが6員ヘテロアリールであるとき、環Aは、3 - 置換ピリド - 2 - イルでなければならない、
(vii) WおよびYがNであり、XがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが6員単環式アリールである場合、Bは、置換されていないフェニルでなければならない、
(viii) 化合物は、以下のものではない：
(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
(2) N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ)

10

20

30

40

50

- 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、
- (6) N^4 - (4 - クロロフェニル) - N^6 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (7) N^4 - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N^6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、
- (9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N^4 - 1H - インダゾール - 3 - イル - N^6 - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N^4 - (3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N^6 - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (11) N^4 , 2 - ジフェニル - N^6 - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (12) N^4 - シクロヘキシル - N^6 , 2 - ジフェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、
- (14) 2 - (2 - フラニル) - N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、
- (16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、
- (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、
- (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (22) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (23) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (24) 6 - (4 - フルオロフェニル) - N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (25) 6 - (3 - フルオロフェニル) - N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (26) N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (4 - メトキシフェニル) - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (27) N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

10

20

30

40

50

- (28) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (29) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (30) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (31) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
- (32) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
- (33) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N^2 - (3 - ピリジニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (34) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (2 - フェニルエチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (35) N^4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (36) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (フェニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (37) N^4 - [5 - (2 - フラニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (38) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (39) N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (40) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸5 - エチルエステル、
- (41) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (42) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (43) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (44) 3 - [5 - [2 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 - [[(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、
- (45) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (46) 1 - [4 - [[4 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (47) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (48) 1 - [4 - [[4 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン

10

20

30

40

50

酸、

(49) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(50) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(51) 2 - [[4 - [[(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(52) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(53) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(54) 2 - フェニル - N⁴ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - N⁶ - [1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

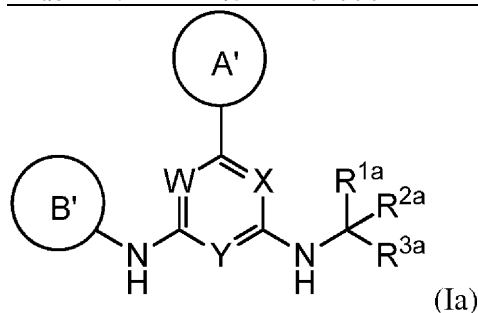
(55) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(56) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、メチルエステル、または

(57) N⁴ - メチル - N⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

[本発明1002]

構造式 I a を有する化合物またはその薬学的に許容される塩：



式中、

環 A' は、フェニルおよびピリジン - 2 - イルから選択され、ここで、環 A' は、クロロ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、および $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく；

環 B' は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、イソオキサゾリ - 4 - イル (isoxazolyl - 4 - yl)、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 6 - イル、およびピラゾール - 4 - イルから選択され、ここで、環 B' は、ハロ； $-CN$ ； $-OH$ ；ハロ、 CN 、 $-OH$ 、またはシクロプロピルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O) - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - NH - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ ； $-S(O)_2 -$ アゼチジン - 1 - イル； $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-CH_2 - O - CH_3$ 、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、 $-S(O)_2 - NH -$ シクロプロピル； $-C(O) - O - CH_3$ から独立して選択される1~2つの置換基で置換されていてもよく；

X、Y および W は、N または CH であるが、Y が N である場合は、W は N でありかつ X は CH であるか、または X は N でありかつ W は CH であり；そして Y が CH である場合は、

WおよびXの両方がNであり；かつ

- C (R^{1a}) (R^{2a}) (R^{3a}) は、ハロまたは - O H で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル；アリールが - O H、- C H₂ O H、ハロ、- O C H₃ またはメチルで置換されていてもよい、- (C₀ ~ C₁ アルキレン) - アリール；アルキレンがメチルで置換されていてもよく、かつシクロアルキルがハロ、- O C H₃ またはメチルで置換されていてもよい、- (C₀ ~ C₁ アルキレン) - シクロアルキル；ハロまたはメチルで置換されていてもよい飽和ヘテロシクリル；- C (O) - C₁ ~ C₆ アルキル；- C (O) - O - C₁ ~ C₆ アルキル；- C (O) - (C₀ ~ C₁ アルキレン) - シクロプロピル；および C (O) - ベンジルから選択され；

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(i i) W および X が N であり、Y が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく；

(i i i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(i v) Y および X が N であり、W が C H であり、環 A が 5 員ヘテロアリールであり、かつ Z が C H (C H₃) - (4 - フルオロフェニル) である場合、環 B は、ピラジニルでも、5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルでもなく；

(v) Y および X が N であり、W が C H であり、かつ環 A が 5 員ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(v i) Y および X が N であり、かつ W が C H である場合、環 A が 6 員ヘテロアリールであるとき、環 A は、3 - 置換ピリド - 2 - イルでなければならない；

(v i i) W および Y が N であり、X が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 6 員単環式アリールである場合、B は、置換されていないフェニルでなければならない；

(v i i i) 化合物は、以下のものではない：

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

10

20

30

40

50

- (11) N^4 - 2 - ジフェニル - N^6 - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (12) N^4 - シクロヘキシル - N^6 - 2 - ジフェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、
- (14) 2 - (2 - フラニル) - N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、
- (16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N 10
 N^6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
- (17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、
- (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、
- (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、 20
- (22) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (23) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (24) 6 - (4 - フルオロフェニル) - N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (25) 6 - (3 - フルオロフェニル) - N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、 30
- (26) N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (4 - メトキシフェニル) - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (27) N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N^4 - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (28) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、 40
- (29) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (30) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (31) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
- (32) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - フ 50

- エニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
 (33) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N^2 - (3 - ピリジニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
 (34) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (2 - フェニルエチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
 (35) N^4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
 (36) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (フェニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
 (37) N^4 - [5 - (2 - フラニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
 (38) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
 (39) N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
 (40) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸5 - エチルエステル、
 (41) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
 (42) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
 (43) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
 (44) 3 - [5 - [2 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、
 (45) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
 (46) 1 - [4 - [[4 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
 (47) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
 (48) 1 - [4 - [[4 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
 (49) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
 (50) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
 (51) 2 - [[4 - [[(3, 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
 (52) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

10

20

30

40

50

(53) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル

、
(54) 1 - [4 - [[6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(55) 1 - [4 - [[6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - , シクロブタンカルボン酸 , メチルエステル、または

(56) N4 - メチル - N6 , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

[本発明1003]

Y が N であり、W が N であり、かつ X が C H である、本発明1001の化合物。

10

[本発明1004]

Y が N であり、X が N であり、かつ W が C H である、本発明1001の化合物。

[本発明1005]

Y が C H であり、かつ W および X の両方が N である、本発明1001の化合物。

[本発明1006]

Z が、- C (R¹) (R²) (R³) である、本発明1001の化合物。

[本発明1007]

R¹ が独立して、水素、- C H₃、- C H₂ C H₃、- C H₂ O H、C N から選択されるか、または R¹ および R³ が互いに結合して = O を形成する、本発明1001の化合物。

20

[本発明1008]

R¹ および R² が互いに結合して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、- C N、= O、- O H、および - C (O) C₁ ~ C₄ アルキルから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

[本発明1009]

R² が、フルオロまたは - O H で置換されていてもよい - (C₁ ~ C₄ アルキル) ; - (C₀ ~ C₄ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₄ アルキル)、- (C₀ ~ C₂ アルキレン) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₂ アルキレン) - Q、および - O - (C₀ ~ C₂ アルキレン) - Q から選択され、ここで、Q は、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、= O、- C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル、- C N、およびハロから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

30

[本発明1010]

Q が、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、ここで、Q は、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、= O、フルオロ、クロロ、およびブロモから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい、本発明1009の化合物。

[本発明1011]

R¹ および R² が互いに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピシクロ [2.2.1] ヘプタニル、アゼチジニル、フェニル、およびピリジニルを形成し、それらのいずれも、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、- O H、- C (O) C H₃、フルオロ、およびクロロから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

40

[本発明1012]

環 A が、フェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびチアゾリルから選択され、ここで、環 A は、ハロ、- C₁ ~ C₄ アルキル、- C₁ ~ C₄ ハロアルキル、- C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキル、- N H - S (O)₂ - (C₁ ~ C₄ アルキル)、- S (O)₂ N H (C₁ ~ C₄ アルキル)、- C N、- S (O)₂ - (C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルコキシ、- N H (C₁ ~ C₄ アルキル)、

50

[本 発 明 1013]

10

式 I I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



30

40

50

- O - C (O) - (C₀ ~ C₆アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆アルキレン) - C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆アルキル)、 - (C₀ ~ C₆アルキレン) - C (O) N (R⁶) - (C₀ ~ C₆アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₁ ~ C₆アルキル)、 - (C₁ ~ C₆アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₀ ~ C₆アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆アルキレン) - S (O)_{0~2} - (C₁ ~ C₆アルキル)、 - (C₀ ~ C₆アルキレン) - S (O)_{0~2} - (C₀ ~ C₆アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆アルキレン) - N (R⁶) - C (O) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆アルキル)、 - (C₀ ~ C₆アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆アルキレン) - C (O) - (C₁ ~ C₆アルキル)、および - (C₀ ~ C₆アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆アルキレン) - Qから選択され、ここで、
R²に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の - OH、 - O (C₁ ~ C₄アルキル)、またはハロで置換されていてもよく；

10

R²に存在する任意の末端メチル部分は、 - CH₂OH、CF₃、 - CH₂F、 - CH₂Cl、C (O) CH₃、C (O) CF₃、CN、またはCO₂Hに置き換えられていてもよく；
各R⁶は独立して、水素およびC₁ ~ C₆アルキルから選択され；かつ
Qは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよく；または
R¹およびR³は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC (= O)を形成してもよいが、または

R¹およびR²は互いに結合して、置換されているカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；
ここで、

20

(i) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されていてもよいフェニルである場合、環Bは、5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(i i) WおよびXがNであり、YがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Zは、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルではなく；

(i i i) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されているフェニルであり、環Bが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく；

(i v) 化合物は、以下のものではない：

30

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

40

(6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

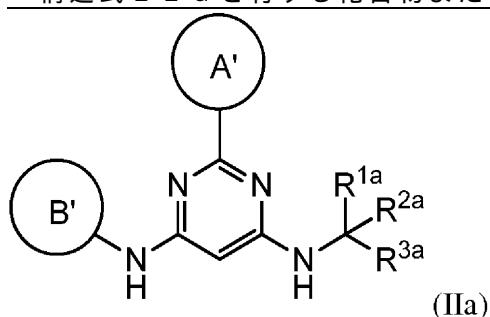
(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5

50

- イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
 (11) N⁴ - 2 - ジフェニル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
 (12) N⁴ - シクロヘキシル - N⁶ - 2 - ジフェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
 (13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、
 (14) 2 - (2 - フラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
 (15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、
 (16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
 (17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、
 (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、
 (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
 (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
 (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
 (22) 2 - フェニル - N⁴ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - N⁶ - [1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4, 6 - ピリミジンジアミン、
 (23) 1 - [4 - [[6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
 (24) 1 - [4 - [[6 - [(1, 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、メチルエステル、または
 (25) N⁴ - メチル - N⁶ - 2 - ジフェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン。

[本発明1015]

構造式 I I a を有する化合物またはその薬学的に許容される塩：



式中、

環 A' は、フェニルおよびピリジン - 2 - イルから選択され、ここで、環 A' は、クロロ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、および $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく；
 環 B' は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、イソオキサゾリ - 4 - イル (isoxazolyl - 4 - yl)、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 6 - イル、およびピラゾール - 4 - イルから選択され、ここで、環 B' は、ハロ； $-CN$ ； $-OH$ ；ハロ、 CN 、 $-OH$ 、またはシクロプロピルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル

; - S (O)₂ - C₁ ~ C₄アルキル; - S (O) - C₁ ~ C₄アルキル; - S (O)₂ - NH - C₁ ~ C₄アルキル; - S (O)₂ - N (C₁ ~ C₄アルキル)₂; - S (O)₂ - アゼチジン - 1 - イル; - O - C₁ ~ C₄アルキル; - CH₂ - O - CH₃、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、- S (O)₂ - NH - シクロプロピル; - C (O) - O - CH₃から独立して選択される1~2つの置換基で置換されていてもよく; かつ

- C (R^{1a}) (R^{2a}) (R^{3a}) は、ハロまたは - OHで置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキル; アリールが - OH、- CH₂OH、ハロ、- OCH₃またはメチルで置換されていてもよい、- (C₀ ~ C₁アルキレン) - アリール; アルキレンがメチルで置換されていてもよく、かつシクロアルキルがハロ、- OCH₃またはメチルで置換されていてもよい、- (C₀ ~ C₁アルキレン) - シクロアルキル; ハロまたはメチルで置換されていてもよい飽和ヘテロシクリル; - C (O) - C₁ ~ C₆アルキル; - C (O) - O - C₁ ~ C₆アルキル; - C (O) - (C₀ ~ C₁アルキレン) - シクロプロピル; およびC (O) - ベンジルから選択され;

ここで、

(i) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されていてもよいフェニルである場合、環Bは、5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルではなく;

(i i) WおよびXがNであり、YがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Zは、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルではなく;

(i i i) WおよびXがNであり、YがCHであり、かつ環Aが置換されているフェニルであり、環Bが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく;

(i v) 化合物は、以下のものではない:

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(11) N⁴, 2 - ジフェニル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(12) N⁴ - シクロヘキシル - N⁶, 2 - ジフェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、

(14) 2 - (2 - フラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

10

20

30

40

50

(15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、

(16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、

(18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、

(19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(22) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(23) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - , シクロブタンカルボン酸 , メチルエステル、または

(24) N4 - メチル - N6 , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

[本発明1016]

環 A' が、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、6 - アミノピリジン - 2 - イル、6 - クロロピリジン - 2 - イル、6 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル、およびフェニルから選択される、本発明1015の化合物。

[本発明1017]

環 B' が、ピリジン - 2 - イル、4 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - シアノピリジン - 2 - イル、4 - イソプロピルピリジン - 2 - イル、6 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - (1 - シアノシクロプロピル) ピリジン - 2 - イル、4 - ジフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル、2 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 4 - イル、2 - ジメチルアミノピリジン - 4 - イル、3 - (2 - メチオキシエチル) フェニル (3 - (2 - m e t h y o x y e t h y l) p h e n y l) 、 3 , 5 - ジフルオロフェニル、3 - クロロフェニル、3 - シアノメチルフェニル、3 - シアノフェニル、3 - シクロプロピルアミノスルホニルフェニル、3 - ジメチルアミノスルホニルフェニル、3 - エチルスルホニルフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - メチルスルホニルフェニル、4 - フルオロフェニル、5 - クロロピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 4 - イル、5 - フルオロピリジン - 3 - イル、5 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル (5 - t r i f l u o r o m e t h y p y r i d i n - 3 - y l) 、 6 - クロロピリジン - 4 - イル、6 - シアノピリジン - 4 - イル、6 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル、6 - エトキシピリジン - 4 - イル、6 - フルオロピリジン - 3 - イル、6 - フルオロピリジン - 4 - イル、6 - メチルピリジン - 4 - イル、6 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、フェニル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 4 - イル、6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル、およびチアゾール - 5 - イルから選択される、本発明1015の化合物。

[本発明1018]

C (R^{1 a}) (R^{2 a}) (R^{3 a}) で表される前記部分が、2 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - メチルシクロプロピル、3 , 3 - ジフルオロシクロブチル、- (C H₂)₃ C H₃、- C H (C H₃) - C (C H₃)₃、- C H (C H₃) - C H₂ O C H₃、- C (O) - C (C H₃)₃、- C (O) - C H (C H₃)₂、- C (O) - C H₂ (C H) (C H₃)₂、- C (O)

10

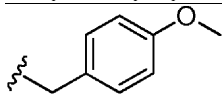
20

30

40

50

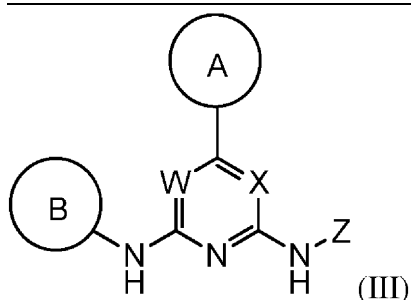
- シクロプロピル、 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、



シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、イソプロピル、オキセタン-3-イル、ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、テルトラヒドロピラン-4-イル(tertrahydorpyran-4-yl)、およびテトラヒドロピラン-3-イルから選択される、本発明1015の化合物。

[本発明1019]

構造式 I I I を有する化合物：



式中、

環 A は、置換されていてもよい5~6員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、置換されていてもよい5~6員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

X および W は、N または CH であるが、X が N である場合は、W は CH であり；そして W が N である場合は、X は CH であり；

Z は、H または $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ であり；

R^1 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、および CN から選択され、ここで、 R^1 の任意のアルキル部分は、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- Q 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)$ - $S(O)_{1 \sim 2}$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)$ - $S(O)_{1 \sim 2}$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキル)- Q 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $S(O)_{1 \sim 2}$ - $N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン)- $S(O)_{1 \sim 2}$ - $N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- Q 、 $-C(O)N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^6)$ - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- Q 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- O - $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキル)- Q 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- Q 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)$ - $(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- O - $(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- Q 、 $-(C$

$_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - O - C(O) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O)N(R^6) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O)N(R^6) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - N(R^6)C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - N(R^6)C(O) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - S(O) $_{0 \sim 2}$ - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - S(O) $_{0 \sim 2}$ - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - N(R^6) - C(O) - N(R^6) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q、 - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、および - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - C(O) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q から選択され、ここで、
 R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の - OH、 - O($C_1 \sim C_4$ アルキル)、またはハロで置換されていてもよく、
 R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 - CH₂OH、CF₃、 - CH₂F、 - CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN、またはCO₂Hに置き換えられていてもよく、
各 R^6 は独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ
Qは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；かつQは、置換されていてもよく；または

10

R^1 および R^3 は、それらが結合する炭素と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい；または
 R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；
ここで、
(i) YおよびXがNであり、WがCHであり、環Aが5員ヘテロアリールであり、かつZがCH(CH₃) - (4-フルオロフェニル)である場合、環Bは、ピラジニルでも、5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イルでもなく；
(ii) YおよびXがNであり、WがCHであり、かつ環Aが5員ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく；
(iii) YおよびXがNであり、かつWがCHである場合、環Aが6員ヘテロアリールであるとき、環Aは、3-置換ピリド-2-イルでなければならず；
(iv) WおよびYがNであり、XがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが6員単環式アリールである場合、Bは、置換されていないフェニルでなければならず；
(v) 化合物は、以下のものではない：

20

(1) 1 - [4 - [4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル]アミノ]フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
(2) 1 - [4 - [4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル]アミノ]フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
(3) 6 - (4-フルオロフェニル) - N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル] - N⁴ - (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2,4-ピリミジンジアミン、
(4) 6 - (3-フルオロフェニル) - N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル] - N⁴ - (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2,4-ピリミジンジアミン、
(5) N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル] - 6 - (4-メトキシフェニル) - N⁴ - (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2,4-ピリミジンジアミン、
(6) N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル] - 6 - (3-メトキシフェニル) - N⁴ - (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2,4-ピリミジンジア

30

40

50

ミン、

(7) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル)メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル)フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(8) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル)メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(9) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル)メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(10) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ] - 2 - ピリミジニル]アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、

(11) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ] - 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル]アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、

(12) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N^2 - (3 - ピリジニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(13) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (2 - フェニルエチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(14) N^4 - [3 - (ジエチルアミノ)プロピル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(15) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (フェニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(16) N^4 - [5 - (2 - フラニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(17) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(18) N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

(19) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル)フェニル]メチル]アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸5 - エチルエステル、

(20) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル]メチル]アミノ] - 2 - ピリミジニル]アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(21) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル]メチル]アミノ] - 6 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(22) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル]メチル]アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(23) 3 - [5 - [2 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル)アミノ] - 6 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル)エチル]アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、

(24) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル]アミノ]フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(25) 1 - [4 - [[4 - [(1, 1 - ジメチルエチル)アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル]アミノ]フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(26) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル]アミノ]フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(27) 1 - [4 - [[4 - [(1, 1 - ジメチルエチル)アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4

10

20

30

40

50

- イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(28) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(29) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(30) 2 - [[4 - [[(3, 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(31) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、または

(32) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル。

[本発明1020]

本発明1001の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[本発明1021]

癌の処置に有用な第2の治療剤をさらに含む、本発明1020の組成物。

[本発明1022]

患者において - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A P H 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす I D H 2 突然変異の存在を特徴とする癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1021の組成物を投与するステップを含む方法。

[本発明1023]

前記 I D H 2 突然変異が、I D H 2 R 140 Q または R 172 K 突然変異である、本発明1022の方法。

[本発明1024]

前記 I D H 2 突然変異が、I D H 2 R 140 Q 突然変異である、本発明1023の方法。

[本発明1025]

前記癌が、神経膠芽腫（または神経膠腫）、骨髓異形成症候群（M D S）、骨髓増殖性新生物（M P N）、急性骨髓性白血病（A M L）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管細胞癌、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（N H L）から選択される、本発明1022の方法。

[本発明1026]

それを必要とする患者に、癌の処置に有用な第2の治療剤を投与することをさらに含む、本発明1022の方法。

[本発明1027]

患者において - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A P H 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす I D H 2 突然変異の存在を特徴とする癌を処置することにおける使用のための、本発明1021の組成物。

[本発明1028]

前記 I D H 2 突然変異が、I D H 2 R 140 Q または R 172 K 突然変異である、本発明1027の使用のための組成物。

[本発明1029]

前記 I D H 2 突然変異が、I D H 2 R 140 Q 突然変異である、本発明1028の使用のための組成物。

[本発明1030]

前記癌が、神経膠芽腫（または神経膠腫）、骨髓異形成症候群（M D S）、骨髓増殖性

10

20

30

40

50

新生物（M P N）、急性骨髄性白血病（A M L）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管細胞癌または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（N H L）から選択される、本発明1027の使用のための組成物。

[本発明1031]

癌の処置に有用な第2の治療剤をさらに含む、本発明1027の使用のための組成物。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下の説明で示されるかまたは図面に図示される構築物の詳細および成分の配置は限定することを意図するものではない。本発明を実施するための他の実施形態および異なる方法も含まれることは明らかである。また、本明細書に使用する語法および専門用語は、説明を目的とするものであり、限定するものとみなされるべきでない。本明細書における「含む（including）」、「含む（comprising）」、または「有する（having）」、「含有する（containing）」、「含む（involving）」、およびその変形体は、その後列挙されるアイテムおよびその均等物、ならびに追加のアイテムを包含することを意図する。

【0011】

定義：

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素の任意のラジカルを指す。

【0012】

「アルキル」という用語は、指定の炭素原子数を含有する、直鎖または分岐鎖であり得る完全飽和または不飽和の炭化水素鎖を指す。例えば、 $C_1 - C_{12}$ アルキルは、その基がその中に1～12個（両端の数値を含む）の炭素原子を有し得ることを示す。「ハロアルキル」という用語は、1個または複数の水素原子がハロに置き換えられたアルキルを指し、水素がすべてハロに置き換えられたアルキル部分（例えば、ペルフルオロアルキル）を含む。「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、アルキル水素原子がアリール基に置き換えられたアルキル部分を指す。アラルキルは、2個以上の水素原子がアリール基に置き換えられた基を含む。「アリールアルキル」または「アラルキル」の例としては、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、9-フルオレニル基、ベンズヒドリル基、およびトリチル基が挙げられる。「アルキル」という用語は、「アルケニル」および「アルキニル」を含む。

【0013】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキル、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ を指す。

【0014】

「アルケニル」という用語は、2～12個の炭素原子を含有し、かつ1つまたは複数の二重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を指す。アルケニル基の例としては、以下に限定されるものではないが、アリル、プロペニル、2-ブテニル、3-ヘキセニル、および3-オクテニルが挙げられる。二重結合炭素の1つは、場合によってはアルケニル置換基の結合点であり得る。

【0015】

「アルキニル」という用語は、2～12個の炭素原子を含有し、かつ1つ以上の三重結合を有することを特徴とする直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を指す。アルキニル基の例としては、以下に限定されるものではないが、エチニル、プロパルギル、および3-ヘキシニルが挙げられる。三重結合炭素の1つは、場合によってはアルキニル置換基の結合点であり得る。

【0016】

「アルコキシ」という用語は、 $-O-$ アルキルラジカルを指す。「ハロアルコキシ」という用語は、1個または複数の水素原子がハロに置き換えられたアルコキシを指し、水素がすべてハロに置き換えられたアルコキシ部分（例えばペルフルオロアルコキシ）を含

10

20

30

40

50

む。

【0017】

特に明記されない限り、「アリアル」という用語は、完全に芳香族の単環式、二環式、または三環式の炭化水素環系を指す。アリアル部分の例としては、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルがある。特に明記されない限り、アリアルの任意の環原子は、1つ以上の置換基で置換することができる。「単環式アリアル」という用語は、二環式または三環式縮合環を形成することができない1つ以上の置換基によって置換されていてもよい完全に芳香族の単環式炭化水素環系を意味する。

【0018】

「カルボシクリル」という用語は、非芳香族の単環式、二環式、または三環式の炭化水素環系を指す。カルボシクリル基には、完全に飽和した環系（例えば、シクロアルキル）および部分的に飽和した環系が含まれる。

10

【0019】

本明細書で使用する「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素を有する飽和環式、二環式、三環式、または多環式炭化水素基を含む。任意の環原子は（例えば、1つ以上の置換基で）置換することができる。シクロアルキル部分の例としては、以下に限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、アダマンチル、およびノルボルニルが挙げられる。

【0020】

特に明記されない限り、「ヘテロアリアル」という用語は、単環式の場合には1～3個のヘテロ原子、二環式の場合には1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合には1～9個のヘテロ原子を有する完全に芳香族の5～8員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子はO、N、もしくはS（または $N^+ - O^-$ 、 $S(O)$ 、および $S(O)_2$ などの酸化形態）から選択される。「単環式ヘテロアリアル」という用語は、二環式または三環式縮合環を形成することができない1つ以上の置換基によって置換されていてもよい、1～3個のヘテロ原子を有する完全に芳香族の単環式環系を意味する。

20

【0021】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合には1～3個のヘテロ原子、二環式の場合には1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合には1～9個のヘテロ原子を有する非芳香族の3～10員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子はO、N、もしくはS（または $N^+ - O^-$ 、 $S(O)$ 、および $S(O)_2$ などの酸化形態）から選択される。ヘテロ原子は、場合によってはヘテロシクリル置換基の結合点であり得る。ヘテロシクリルの例としては、以下に限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、モルホリノ、ピロリニル、ピリミジニル、およびピロリジニルが挙げられる。ヘテロシクリル基には、完全に飽和した環系および部分的に飽和した環系が含まれる。

30

【0022】

1個以上のヘテロ原子ならびに芳香族環および非芳香族環の両方を含有する二環式および三環式の環系は、ヘテロシクリル基またはヘテロアリアル基であると見なされる。アリアルまたはヘテロアリアルがカルボシクリルまたはヘテロシクリルに縮合し、かつ分子の残りの部分への環系からの結合点が芳香族環を介する二環式および三環式の環系はそれぞれ、アリアル基またはヘテロアリアル基と見なされる。アリアルまたはヘテロアリアルがカルボシクリルまたはヘテロシクリルに縮合し、かつ分子の残りの部分への環系からの結合点が非芳香族環を介する二環式および三環式の環系はそれぞれ、カルボシクリル基（例えば、シクロアルキル）またはヘテロシクリル基と見なされる。

40

【0023】

アリアル基、ヘテロアリアル基、カルボシクリル基（シクロアルキル基を含む）、およびヘテロシクリル基は、単独であっても基の一部（例えば、アラキル基のアリアル部分）であっても、特に明記されない限り、ハロ、 $-C \equiv N$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキル、 $=O$ 、

50

-OR^b、-OR^{b'}、-SR^b、-SR^{b'}、-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-N(R^b)(R^{b'})、-N(R^b)(R^{b'})、-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^{b'})、-C(O)-N(R^b)(R^{b'})、-(C₁-C₄アルキル)-C(O)-N(R^b)(R^{b'})、-OR^{b'}、-R^{b'}、-C(O)(C₁-C₄アルキル)、-C(O)R^{b'}、-C(O)N(R^{b'})(R^b)、-N(R^b)C(O)(R^b)、-N(R^b)C(O)(R^{b'})、-N(R^b)SO₂(R^b)、-SO₂N(R^b)(R^{b'})、-N(R^b)SO₂(R^{b'})、および-SO₂N(R^b)(R^{b'})から独立して選択される置換基で1個または複数の置換可能な原子において置換されていてもよく、

10

式中、任意のアルキル置換基は、-OH、-O-(C₁-C₄アルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、または-N(C₁-C₄アルキル)₂の1個または複数でさらに置換されていてもよく；

各R^bは独立して、水素および-C₁-C₄アルキルから選択されるか；または

2個のR^bが、それらが結合する窒素原子と共に互いに結合して、N、S、およびOから選択される1個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい4～8員ヘテロシクリルを形成し；かつ

各R^{b'}は独立して、C₃-C₇カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、ここで、前記フェニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、または複素環置換基上の1つまたは複数の置換可能部位は、-(C₁-C₄アルキル)、-(C₁-C₄フルオロアルキル)、-OH、-O-(C₁-C₄アルキル)、-O-(C₁-C₄フルオロアルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、または-N(C₁-C₄アルキル)₂の1個または複数でさらに置換されていてもよい。

20

【0024】

ヘテロシクリル基は、単独であっても基の一部としてであっても、オキソ、-C₁-C₄アルキル、フルオロ置換C₁-C₄アルキルで、1個または複数の任意の置換可能窒素原子において置換されていてもよい。

【0025】

「置換されている」という用語は、水素原子が他の基で置き換えられていることを指す。

30

【0026】

本明細書で使用する場合、「高レベルの2HG」という用語は、突然変異IDH2アレルを保持しない対象において存在するよりも10%、20%、30%、50%、75%、100%、200%、500%またはそれ以上の2HGを意味する。「高レベルの2HG」という用語は、細胞中、腫瘍中、腫瘍を含む器官中、または体液中の2HGの量を指し得る。

【0027】

「体液」という用語には、胎児を取り囲む羊水、房水、血液（例えば、血漿）、血清、脳脊髄液、耳垢、糜粥、カウパー液、膣液（female ejaculate）、間質液、リンパ液、母乳、粘液（例えば、鼻漏または痰）、胸膜液、膿汁、唾液、皮脂、精液、血清、汗、涙、尿、膣分泌物、または嘔吐物の1つ以上が含まれる。

40

【0028】

本明細書で使用する場合、「阻害する」または「防止する」という用語には、完全な阻害および防止ならびに部分的な阻害および防止の両方が含まれる。阻害剤は、目的標的を完全に阻害してもまたは部分的に阻害してもよい。

【0029】

「処置する」という用語は、疾患/障害（例えば、癌）の発症もしくは進行を低減、抑制、減弱、縮小、停止、もしくは安定化すること、疾患/障害（例えば、癌）の重症度を

50

【 0 0 3 0 】

【 0 0 3 1 】

10

【 0 0 3 2 】

構造式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が提供される：



30

40

50

ル) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) N (R⁶) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S (O)₀₋₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S (O)₀₋₂ - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - C (O) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q から選択され、ここで、

R² に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1 つ以上の - OH、 - O (C₁ ~ C₄ アルキル) またはハロで置換されていてもよく；

R² に存在する任意の末端メチル部分は、 - CH₂ OH、CF₃、 - CH₂ F、 - CH₂ Cl、C (O) CH₃、C (O) CF₃、CN、またはCO₂ H に置き換えられていてもよく；

各 R⁶ は独立して、水素および C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；かつ

Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよく；または

R¹ および R³ は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して C (= O) を形成してもよいが、または

R¹ および R² は互いに結合して、置換されているカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(ii) W および X が N であり、Y が CH であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく；

(iii) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(iv) Y および X が N であり、W が CH であり、環 A が 5 員ヘテロアリールであり、かつ Z が CH (CH₃) - (4 - フルオロフェニル) である場合、環 B は、ピラジニルでも、5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルでもなく；

(v) Y および X が N であり、W が CH であり、かつ環 A が 5 員ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(vi) Y および X が N であり、かつ W が CH である場合、環 A が 6 員ヘテロアリールであるとき、環 A は、3 - 置換ピリド - 2 - イルでなければならない；

(vii) W および Y が N であり、X が CH であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 6 員単環式アリールである場合、B は、置換されていないフェニルでなければならない；

(viii) 化合物は、以下のものではない：

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピラジニル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホ

10

20

30

40

50

- リニル)エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル -
 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルア
 ミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル]
 - ベンズアミド、
 (6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 -
 フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリ
 フルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミ
 ジニル] - アセトアミド、
 (9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フ
 ェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリア
 ザール - 5 - イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (11) N⁴ , 2 - ジフェニル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミ
 ン、
 (12) N⁴ - シクロヘキシル - N⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ]
 - エタノール、
 (14) 2 - (2 - フラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) -
 N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6
 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベ
 ンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、
 (16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン
 、
 (17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフেনスルホンアミド、
 (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンス
 ルホンアミド、
 (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]
 - ベンゼンスルホン酸、
 (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]
 - ベンゼンスルホン酸、
 (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンス
 ルホン酸、
 (22) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 -
 イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸
 メチルエステル、
 (23) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 -
 イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸
 、
 (24) 6 - (4 - フルオロフェニル) - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 -
 ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4
 - ピリミジンジアミン、

- (25) 6 - (3 - フルオロフェニル) - N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (26) N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (4 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (27) N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (28) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (29) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (30) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (31) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
- (32) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
- (33) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - (3 - ピリジニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (34) N², 6 - ジフェニル - N⁴ - (2 - フェニルエチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (35) N⁴ - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N², 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (36) N², 6 - ジフェニル - N⁴ - (フェニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (37) N⁴ - [5 - (2 - フラニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - N², 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (38) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N², 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (39) N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N², 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (40) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸 5 - エチルエステル、
- (41) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (42) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (43) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(44) 3 - [5 - [2 - [(1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 - [[(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、

(45) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(46) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(47) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(48) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(49) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(50) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

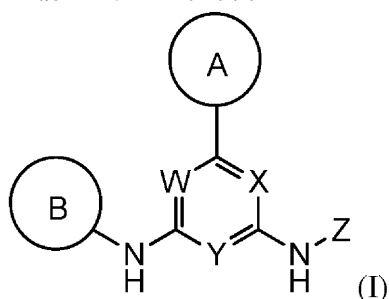
(51) 2 - [[4 - [[(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(52) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、または

(53) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル。

【 0 0 3 3 】

構造式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が提供される：



式中、

環 A は、置換されていてもよい 5 ～ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、置換されていてもよい 5 ～ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

X、Y および W は、N または C H であるが、Y が N である場合は、W は N でありかつ X は C H であるか、または X は N でありかつ W は C H であり；そして Y が C H である場合は、W および X の両方が N であり；

Z は、H または - C (R ¹) (R ²) (R ³) であり；

R ¹ および R ³ はそれぞれ独立して、水素、C ₁ ～ C ₄ アルキル、C ₁ ～ C ₄ ハロアルキル、- O - C ₁ ～ C ₄ アルキル、および C N から選択され、ここで、R ¹ の任意のアルキ

ル部分は、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよく；または

R^1 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよいが、または

R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されているカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；ここで、

(i) W および X が N であり、 Y が CH であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルではなく；

(ii) W および X が N であり、 Y が CH であり、環 A が6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルである場合、 Z は、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルではなく；

(iii) W および X が N であり、 Y が CH であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールである場合、 Z は、 H ではなく；

10

20

30

40

50

(i v) Y および X が N であり、W が C H であり、環 A が 5 員ヘテロアリールであり、かつ Z が C H (C H ₃) - (4 - フルオロフェニル) である場合、環 B は、ピラジニルでも、5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルでもなく；

(v) Y および X が N であり、W が C H であり、かつ環 A が 5 員ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(v i) Y および X が N であり、かつ W が C H である場合、環 A が 6 員ヘテロアリールであるとき、環 A は、3 - 置換ピリド - 2 - イルでなければならず；

(v i i) W および Y が N であり、X が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 6 員単環式アリールである場合、B は、置換されていないフェニルでなければならず；

(v i i i) 化合物は、以下のものではない；

(1) N ⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピベラジニル) エチル] - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N ⁴ - (2 - メトキシアチル) - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N ⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N ⁴ - メチル - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N ⁴ - (4 - クロロフェニル) - N ⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N ⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N ⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(11) N ⁴ , 2 - ジフェニル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(12) N ⁴ - シクロヘキシル - N ⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、

(14) 2 - (2 - フラニル) - N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、

(16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフেনスルホンアミド、

(18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、

(19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]

10

20

30

40

50

- ベンゼンスルホン酸、
- (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]
- ベンゼンスルホン酸、
- (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (22) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (23) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3, 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸
- 、
- (24) 6 - (4 - フルオロフェニル) - N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (25) 6 - (3 - フルオロフェニル) - N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (26) N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (4 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (27) N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (28) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (29) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (30) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (31) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
- (32) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - インダゾール - 3 - オン、
- (33) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - (3 - ピリジニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (34) N², 6 - ジフェニル - N⁴ - (2 - フェニルエチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (35) N⁴ - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N², 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (36) N², 6 - ジフェニル - N⁴ - (フェニルメチル) - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (37) N⁴ - [5 - (2 - フラニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - N², 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、
- (38) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N², 6 - ジフェニル - 2, 4 - ピリミジンジアミン、

- (39) N^4 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (40) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸 5 - エチルエステル、
- (41) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (42) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (43) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (44) 3 - [5 - [2 - [(1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 - [[(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、
- (45) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (46) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (47) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (48) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (49) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (50) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (51) 2 - [[4 - [[(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (52) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (53) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (54) 2 - フェニル - N^4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - N^6 - [1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (55) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (56) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - , シクロブタンカルボン酸 , メチルエステル、ま

10

20

30

40

50

たは

(57) N^4 - メチル - N^6 , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

【0034】

一部の実施形態では、環 A は、置換されていてもよい 6 員単環式アリールである。一部の実施形態では、環 A は、置換されていてもよい 6 員単環式ヘテロアリールである。

【0035】

一部の実施形態では、環 B は、置換されていてもよい単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールである。

【0036】

一部の実施形態では、Y は N であり、W は N であり、かつ X は CH である。一部の実施形態では、Y は N であり、X は N であり、かつ W は CH である。

【0037】

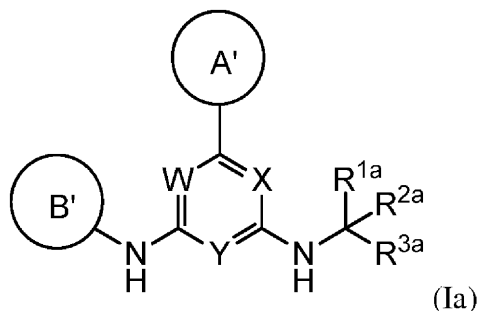
一部の実施形態では、Y は CH であり、かつ W および X の両方が N である。

【0038】

一部の実施形態では、Z は、 $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ である。

【0039】

さらに、構造式 Ia の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物またはその薬学的に許容される塩が提供される：



式中、

環 A' は、フェニルおよびピリジン - 2 - イルから選択され、ここで、環 A' は、クロロ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、および $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく；

環 B' は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、イソオキサゾリ - 4 - イル (isoxazolyl - 4 - yl)、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 6 - イル、およびピラゾール - 4 - イルから選択され、ここで、環 B' は、ハロ； $-CN$ ； $-OH$ ；ハロ、 CN 、 $-OH$ 、またはシクロプロピルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O) - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - NH - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ ； $-S(O)_2 -$ アゼチジン - 1 - イル； $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-CH_2 - O - CH_3$ 、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、 $-S(O)_2 - NH -$ シクロプロピル； $-C(O) - O - CH_3$ から独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されていてもよく；

X、Y および W は、N または CH であるが、Y が N である場合は、W は N でありかつ X は CH であるか、または X は N でありかつ W は CH であり；そして Y が CH である場合は、W および X の両方が N であり；かつ

$-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ は、ハロまたは $-OH$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；アリールが $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、ハロ、 $-OCH_3$ またはメチルで置換されていてもよい、 $-(C_0 \sim C_1$ アルキレン) - アリール；アルキレンがメチルで置換されていてもよく、かつシクロアルキルがハロ、 $-OCH_3$ またはメチルで置換されていてもよい、 $-(C_0 \sim C_1$ アルキレン) - シクロアルキル；ハロまたはメチルで置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよい飽和ヘテロシクリル； - C (O) - C₁ ~ C₆ アルキル； - C (O) - O - C₁ ~ C₆ アルキル； - C (O) - (C₀ ~ C₁ アルキレン) - シクロプロピル；および C (O) - ベンジルから選択され；

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(i i) W および X が N であり、Y が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく；

(i i i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(i v) Y および X が N であり、W が C H であり、環 A が 5 員ヘテロアリールであり、かつ Z が C H (C H₃) - (4 - フルオロフェニル) である場合、環 B は、ピラジニルでも、5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルでもなく；

(v) Y および X が N であり、W が C H であり、かつ環 A が 5 員ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(v i) Y および X が N であり、かつ W が C H である場合、環 A が 6 員ヘテロアリールであるとき、環 A は、3 - 置換ピリド - 2 - イルでなければならず；

(v i i) W および Y が N であり、X が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 6 員単環式アリールである場合、B は、置換されていないフェニルでなければならず；

(v i i i) 化合物は、以下のものではない；

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピラジニル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(11) N⁴ , 2 - ジフェニル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(12) N⁴ - シクロヘキシル - N⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、

(14) 2 - (2 - フラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) -

10

20

30

40

50

- N^6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
 (15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6
 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベ
 ンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、
 (16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N^4 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル) - N^6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン
 、
 (17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、
 (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンス
 ルホンアミド、
 (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]
 - ベンゼンスルホン酸、
 (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]
 - ベンゼンスルホン酸、
 (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンス
 ルホン酸、
 (22) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 -
 イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸
 メチルエステル、
 (23) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 -
 イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸
 、
 (24) 6 - (4 - フルオロフェニル) - N^2 - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 -
 ピリジニル) エチル] - N^4 - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4
 - ピリミジンジアミン、
 (25) 6 - (3 - フルオロフェニル) - N^2 - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 -
 ピリジニル) エチル] - N^4 - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4
 - ピリミジンジアミン、
 (26) N^2 - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (4
 - メトキシフェニル) - N^4 - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4
 - ピリミジンジアミン、
 (27) N^2 - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (3
 - メトキシフェニル) - N^4 - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4
 - ピリミジンジアミン、
 (28) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 - [(3 -
 フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル
] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (29) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジ
 メチルアミノ) フェニル] - N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル]
 - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
 (30) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル -
 N^2 - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミ
 ン、
 (31) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H
 - インダゾール - 3 - オン、
 (32) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ]
 - 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インダゾール
 - 3 - オン、

10

20

30

40

50

- (3 3) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N^2 - (3 - ピリジニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (3 4) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (2 - フェニルエチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (3 5) N^4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (3 6) N^2 , 6 - ジフェニル - N^4 - (フェニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (3 7) N^4 - [5 - (2 - フラニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (3 8) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (3 9) N^4 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (4 0) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸 5 - エチルエステル、
- (4 1) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (4 2) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (4 3) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (4 4) 3 - [5 - [2 - [(1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 - [[(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、
- (4 5) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (4 6) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、
- (4 7) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (4 8) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (4 9) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (5 0) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (5 1) 2 - [[4 - [[(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (5 2) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6

10

20

30

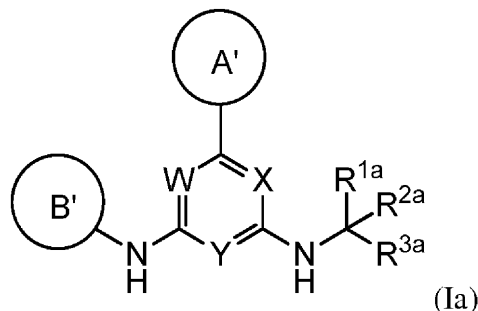
40

50

- (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、または
(53) 2 - [[4 - [(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル。

【0040】

さらに、構造式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物またはその薬学的に許容される塩が提供される：



式中、

環 A' は、フェニルおよびピリジン - 2 - イルから選択され、ここで、環 A' は、クロロ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、および $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく；

環 B' は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、イソオキサゾリ - 4 - イル (isoxazolyl - 4 - yl)、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 6 - イル、およびピラゾール - 4 - イルから選択され、ここで、環 B' は、ハロ； $-CN$ ； $-OH$ ；ハロ、 CN 、 $-OH$ 、またはシクロプロピルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O) - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - NH - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-S(O)_2 - N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ ； $-S(O)_2 -$ アゼチジン - 1 - イル； $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル； $-CH_2 - O - CH_3$ 、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、 $-S(O)_2 - NH -$ シクロプロピル； $-C(O) - O - CH_3$ から独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されていてもよく；

X、Y および W は、N または CH であるが、Y が N である場合は、W は N でありかつ X は CH であるか、または X は N でありかつ W は CH であり；そして Y が CH である場合は、W および X の両方が N であり；かつ

$-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ は、ハロまたは $-OH$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；アリアルが $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、ハロ、 $-OCH_3$ またはメチルで置換されていてもよい、 $-(C_0 \sim C_1$ アルキレン) - アリアル；アルキレンがメチルで置換されていてもよく、かつシクロアルキルがハロ、 $-OCH_3$ またはメチルで置換されていてもよい、 $-(C_0 \sim C_1$ アルキレン) - シクロアルキル；ハロまたはメチルで置換されていてもよい飽和ヘテロシクリル； $-C(O) - C_1 \sim C_6$ アルキル； $-C(O) - O - C_1 \sim C_6$ アルキル； $-C(O) - (C_0 \sim C_1$ アルキレン) - シクロプロピル；および $C(O) -$ ベンジルから選択され；

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(ii) W および X が N であり、Y が CH であり、環 A が 6 員単環式アリアルまたは 6 員単環式ヘテロアリアルであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく；

(iii) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されているフェニル

10

20

30

40

50

であり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(i v) Y および X が N であり、W が C H であり、環 A が 5 員ヘテロアリールであり、かつ Z が C H (C H ₃) - (4 - フルオロフェニル) である場合、環 B は、ピラジニルでも、5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルでもなく；

(v) Y および X が N であり、W が C H であり、かつ環 A が 5 員ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(v i) Y および X が N であり、かつ W が C H である場合、環 A が 6 員ヘテロアリールであるとき、環 A は、3 - 置換ピリド - 2 - イルでなければならず；

(v i i) W および Y が N であり、X が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 6 員単環式アリールである場合、B は、置換されていないフェニルでなければならず；

(v i i i) 化合物は、以下のものではない；

(1) N ⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N ⁴ - (2 - メトキシエチル) - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N ⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N ⁴ - メチル - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N ⁴ - (4 - クロロフェニル) - N ⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N ⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N ⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(1 0) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(1 1) N ⁴ , 2 - ジフェニル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(1 2) N ⁴ - シクロヘキシル - N ⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(1 3) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、

(1 4) 2 - (2 - フラニル) - N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(1 5) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、

(1 6) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(1 7) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、

(1 8) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンス

10

20

30

40

50

ルホンアミド、

(19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]
- ベンゼンスルホン酸、

(20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ]
- ベンゼンスルホン酸、

(21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(22) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(23) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(24) 6 - (4 - フルオロフェニル) - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(25) 6 - (3 - フルオロフェニル) - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(26) N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (4 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(27) N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 6 - (3 - メトキシフェニル) - N⁴ - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(28) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 6 - [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(29) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(30) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - [(3 - フェニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(31) 6 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インダゾール - 3 - オン、

(32) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インダゾール - 3 - オン、

(33) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル - N² - (3 - ピリジニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(34) N² , 6 - ジフェニル - N⁴ - (2 - フェニルエチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(35) N⁴ - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N² , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(36) N² , 6 - ジフェニル - N⁴ - (フェニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(37) N⁴ - [5 - (2 - フラニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N² , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

10

20

30

40

50

(38) N^4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(39) N^4 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 , 6 - ジフェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、

(40) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸 5 - エチルエステル、

(41) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(42) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(43) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(44) 3 - [5 - [2 - [(1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 - [[(1 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 - ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、

(45) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(46) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(47) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(48) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(49) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(50) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(51) 2 - [[4 - [[(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(52) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(53) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(54) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(55) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - , シクロブタンカルボン酸 , メチルエステル、または

10

20

30

40

50

(56) N4 - メチル - N6 , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

【0041】

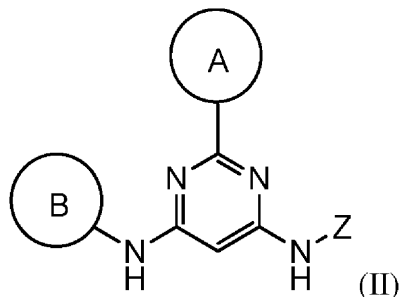
一部の実施形態では、YはNであり、WはNであり、かつXはCHである。一部の実施形態では、YはNであり、XはNであり、かつWはCHである。

【0042】

一部の実施形態では、YはCHであり、かつWおよびXの両方がNである。

【0043】

構造式 I I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が提供される：



10

式中、

環 A は、置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

20

Z は、H または - C (R ¹) (R ²) (R ³) であり；

R ¹ および R ³ はそれぞれ独立して、水素、C ₁ ~ C ₄ アルキル、C ₁ ~ C ₄ ハロアルキル、- O - C ₁ ~ C ₄ アルキル、および CN から選択され、ここで、R ¹ の任意のアルキル部分は、- OH、NH ₂、NH (C ₁ ~ C ₄ アルキル)、または N (C ₁ ~ C ₄ アルキル) ₂ で置換されていてもよく；

R ² は、- (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₂ ~ C ₆ アルケニルまたはアルキニル)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) - (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - O - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) (R ⁶)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) - S (O) _{1 ~ 2} - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) - S (O) _{1 ~ 2} - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - S (O) _{1 ~ 2} - N (R ⁶) (R ⁶)、- (C ₁ ~ C ₄ アルキレン) - S (O) _{1 ~ 2} - N (R ⁶) - (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- C (O) N (R ⁶) - (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - C (O) - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - O - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- C (O) N (R ⁶) - (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - C (O) - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - O - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - O - C (O) - (C ₀ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - O - C (O) - (C ₀ ~ C ₆ アルキル) - Q、- (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - O - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - O - (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - C (O) - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - O - (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - O - C (O) - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - O - C (O) - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - C (O) N (R ⁶) - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - C (O) N (R ⁶) - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) C (O) - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) C (O) - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - S (O) _{0 ~ 2} - (C ₁ ~ C ₆ アルキル)、- (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - S (O) _{0 ~ 2} - (C ₀ ~ C ₆ アルキレン) - Q、- (C ₁ ~ C ₆ アルキレン) - N (R ⁶) - C (O) - N (R ⁶)

30

40

50

- (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、および - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q から選択され、ここで、

R² に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1 つ以上の - OH、- O(C₁ ~ C₄ アルキル)、またはハロで置換されていてもよく；

R² に存在する任意の末端メチル部分は、- CH₂OH、CF₃、- CH₂F、- CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN、または CO₂H に置き換えられていてもよく；

各 R⁶ は独立して、水素および C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；かつ

Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；かつ Q は、置換されていてもよく；または

R¹ および R³ は、それらが結合する炭素と共に互いに結合して C(=O) を形成してもよい；または

R¹ および R² は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(ii) W および X が N であり、Y が CH であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく；

(iii) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(iv) 化合物は、以下のものではない：

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(11) N⁴, 2 - ジフェニル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(12) N⁴ - シクロヘキシル - N⁶, 2 - ジフェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

10

20

30

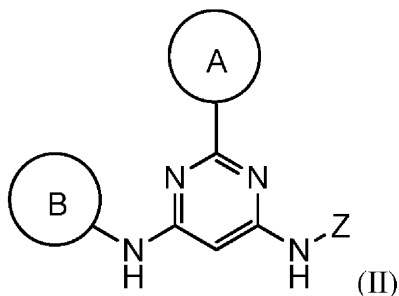
40

50

- (13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、
- (14) 2 - (2 - フラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、
- (16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、
- (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、
- (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、または
- (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸。

【 0 0 4 4 】

構造式 I I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が提供される：



式中、

環 A は、置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

Z は、H または - C (R¹) (R²) (R³) であり；

R¹ および R³ はそれぞれ独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₄ アルキル、および CN から選択され、ここで、R¹ の任意のアルキル部分は、- OH、NH₂、NH (C₁ ~ C₄ アルキル)、または N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂ で置換されていてもよく；

R² は、- (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₂ ~ C₆ アルケニルまたはアルキニル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) (R⁶)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - S (O)_{1 ~ 2} - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - S (O)_{1 ~ 2} - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - S (O)_{1 ~ 2} - N (R⁶) (R⁶)、- (C₁ ~ C₄ アルキレン) - S (O)_{1 ~ 2} - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、- C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン)

- O - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C(O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキル) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C(O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O)N(R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O)N(R⁶) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N(R⁶)C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキル)、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N(R⁶)C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S(O)₀₋₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S(O)₀₋₂ - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N(R⁶) - C(O) - N(R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、 - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、および - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C(O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q から選択され、ここで、

R² に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1 つ以上の - OH、 - O(C₁ ~ C₄ アルキル)、またはハロで置換されていてもよく；

R² に存在する任意の末端メチル部分は、 - CH₂OH、CF₃、 - CH₂F、 - CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN、またはCO₂H に置き換えられていてもよく；

各 R⁶ は独立して、水素および C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；かつ

Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；かつ Q は、置換されていてもよく；または

R¹ および R³ は、それらが結合する炭素と共に互いに結合して C(=O) を形成してもよい；または

R¹ および R² は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(ii) W および X が N であり、Y が CH であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルではなく；

(iii) W および X が N であり、Y が CH であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

(iv) 化合物は、以下のものではない：

(1) N⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N⁴ - (2 - メトキシエチル) - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N⁴ - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N⁴ - メチル - N⁶ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4, 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル]アミノ] - 4 - メチルフェニル]

- ベンズアミド、
- (6) N⁴ - (4 - クロロフェニル) - N⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (7) N⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、
- (9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (11) N⁴ , 2 - ジフェニル - N⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (12) N⁴ - シクロヘキシル - N⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、
- (14) 2 - (2 - フラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、
- (16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、
- (18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、
- (19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、
- (22) 2 - フェニル - N⁴ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - N⁶ - [1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
- (23) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (24) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - , シクロブタンカルボン酸 , メチルエステル、または
- (25) N⁴ - メチル - N⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

【 0045 】

一部の実施形態では、環 A は、置換されていてもよい 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールである。

【 0046 】

一部の実施形態では、環 B は、置換されていてもよい 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールである。

【 0047 】

一部の実施形態では、Zは、 $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ である。

【0048】

一部の実施形態では、 R^1 は独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 CN から選択されるか、または R^1 および R^3 は互いに結合して $=O$ を形成する。

【0049】

一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は互いに結合して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、および $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。

【0050】

一部の実施形態では、 R^2 は、フルオロまたは $-OH$ で置換されていてもよい($C_1 \sim C_4$ アルキル)； $-(C_0 \sim C_4$ アルキレン)- O -($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキレン)- $N(R^6)$ -($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキレン)- Q 、および $-O$ -($C_0 \sim C_2$ アルキレン)- Q であり、ここで、 Q は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $=O$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CN$ 、およびハロから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。これらの実施形態の一態様では、 Q は、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、ここで、 Q は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $=O$ 、フルオロ、クロロ、およびブromoから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。これらの実施形態の別の態様では、 Q は、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、ここで、 Q は、 $-CH_3$ および $=O$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。

【0051】

一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は互いに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オキサピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アゼチジニル、フェニル、およびピリジニルを形成しており、それらのいずれも、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、フルオロ、およびクロロから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。

【0052】

一部の実施形態では、環Aは、置換されていてもよい6員単環式アリールである。一部の実施形態では、環Aは、置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、環Aは、置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。

【0053】

一部の実施形態では、環Aは、フェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびチアゾリルから選択され、ここで、環Aは、ハロ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $-NH-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ 、および $-OH$ で置換されていてもよいシクロプロピルから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。

【0054】

一部の実施形態では、環Aは、フェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびチアゾリルから選択され、ここで、環Aは、ハロ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ヒドロ

10

20

30

40

50

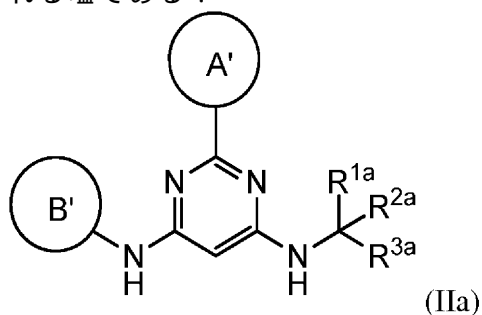
キシアルキル、 $-NH-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4 \text{ アルコキシ}$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、および $-NH_2$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。

【0055】

一部の実施形態では、環 B は、フェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびピラジニルから選択され、ここで、環 B は、ハ口、 $-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル}$ 、 $-C_1 \sim C_4 \text{ ハ口アルキル}$ 、 $-C_1 \sim C_4 \text{ ヒドロキシアルキル}$ 、ハ口および $-CN$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキレン})-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-NH-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-NH-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-S(O)_2-(\text{飽和ヘテロシクリル})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OH$ 、 $C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、飽和ヘテロシクリル、および $-NH_2$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。

【0056】

別の実施形態では、化合物は、構造式 II a を有する化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式中、

環 A' は、フェニル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、およびピリジン - 2 - イルから選択され、ここで、環 A' は、1 - プロベニル、 $-\text{シクロプロピル}-OH$ 、クロロ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(OH)CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-CN$ 、および $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく；

環 B' は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 4 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 6 - イル、およびピラゾール - 4 - イルから選択され、ここで、環 B' は、ハ口； $-CN$ ； $-OH$ ；ハ口、 CN 、 $-OH$ 、またはシクロプロピルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ ； $-S(O)_2-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ ； $-S(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ ； $-S(O)_2-NH-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ ； $-S(O)_2-NH-CH_2-CF_3$ ； $-S(O)_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ ； $-S(O)_2-\text{アゼチジン}-1\text{-イル}$ ； $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ ； $-CH_2-O-CH_3$ 、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、シクロプロピル - $C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、シクロプロピル - $C_1 \sim C_4 \text{ アルコキシ}$ 、シクロプロピル - CN 、 $-S(O)_2-NH-\text{シクロプロピル}$ ； $-S(O)_2-NH-CH_2-\text{シクロプロピル}$ ； $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ から独立して選択

される 1 ~ 2 つの置換基で置換されていてもよく ; かつ

- C (R ^{1 a}) (R ^{2 a}) (R ^{3 a}) は、ハロ、- O C H ₃、- P (O) ₃ ² - または - O H で置換されていてもよい C ₁ ~ C ₆ アルキル ; アリールが - O H、- C H ₂ O H、ハロ、- O C H ₃ またはメチルで置換されていてもよい、- (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - アリール ; アルキレンがメチルで置換されていてもよく、かつシクロアルキルが - O H、- C H ₂ O H、ハロ、- O C H ₃ またはメチルで置換されていてもよい、- (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - シクロアルキル ; ヘテロシクリルがハロ、- S (O) ₂ - C H ₂ - C (O) - C ₁ ~ C ₆ アルキル、- S (O) ₂ - C ₁ ~ C ₆ アルキル、- C (O) - O - C ₁ ~ C ₆ アルキル、- C (O) - N (C H ₃) ₂ またはメチルで置換されていてもよい、飽和または部分飽和の - (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - ヘテロシクリル ; - C (O) - C ₁ ~ C ₆ アルキル ; - C (O) - O - C ₁ ~ C ₆ アルキル ; - C (O) - (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - シクロプロピル ; および C (O) - ベンジルから選択され ;

10

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルではなく ;

(i i) W および X が N であり、Y が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく ;

(i i i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく ;

20

(i v) 化合物は、以下のものではない :

(1) N ⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N ⁴ - (2 - メトキシエチル) - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N ⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N ⁴ - メチル - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

30

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

(6) N ⁴ - (4 - クロロフェニル) - N ⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N ⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N ⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

40

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(11) N ⁴ , 2 - ジフェニル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(12) N ⁴ - シクロヘキシル - N ⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、
(13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、

(14) 2 - (2 - フラニル) - N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

50

(15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、

(16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、

(18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、

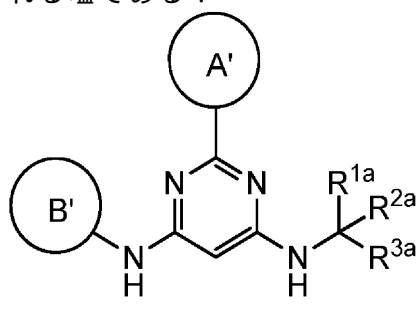
(19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、または

(21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸。

【 0 0 5 7 】

別の実施形態では、化合物は、構造式 I I a を有する化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式中、

環 A' は、フェニル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、およびピリジン - 2 - イルから選択され、ここで、環 A' は、1 - プロベニル、- シクロプロピル - OH、クロロ、フルオロ、- CF₃、- CHF₂、- CH₃、- CH₂CH₃、- CF₂CH₃、- S(O)CH₃、- S(O)₂CH₃、- CH₂OH、- CH(OH)CH₃、- CH(OH)CF₃、- OH、- OCH₃、- OCF₃、- OCH₂CH₃、- C(O) - NH₂、- CH₂NH₂、- NH₂、- NH(CH₃)、- CN、および - N(CH₃)₂ から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく；

環 B' は、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 4 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 6 - イル、およびピラゾール - 4 - イルから選択され、ここで、環 B' は、ハロ；- CN；- OH；ハロ、CN、- OH、またはシクロプロピルで置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル；- S(O)₂ - C₁ ~ C₄ アルキル；- S(O) - C₁ ~ C₄ アルキル；- S(O)₂ - NH - C₁ ~ C₄ アルキル；- S(O)₂ - NH - CH₂ - CF₃；- S(O)₂ - N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂；- S(O)₂ - アゼチジン - 1 - イル；- O - C₁ ~ C₄ アルキル；- CH₂ - O - CH₃、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、シクロプロピル - C₁ ~ C₄ アルキル、シクロプロピル - C₁ ~ C₄ アルコキシ、シクロプロピル - CN、- S(O)₂ - NH - シクロプロピル；- S(O)₂ - NH - CH₂ - シクロプロピル；- C(O) - C₁ ~ C₄ アルキル、- C(O) - O - CH₃ から独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されていてもよく；かつ

- C (R ^{1 a}) (R ^{2 a}) (R ^{3 a}) は、ハロ、- O C H ₃、- P (O) ₃ ² - または - O H で置換されていてもよい C ₁ ~ C ₆ アルキル；アリールが - O H、- C H ₂ O H、ハロ、- O C H ₃ またはメチルで置換されていてもよい、- (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - アリール；アルキレンがメチルで置換されていてもよく、かつシクロアルキルが - O H、- C H ₂ O H、ハロ、- O C H ₃ またはメチルで置換されていてもよい、- (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - シクロアルキル；ヘテロシクリルがハロ、- S (O) ₂ - C H ₂ - C (O) - C ₁ ~ C ₆ アルキル、- S (O) ₂ - C ₁ ~ C ₆ アルキル、- C (O) - O - C ₁ ~ C ₆ アルキル、- C (O) - N (C H ₃) ₂ またはメチルで置換されていてもよい、飽和または部分飽和の - (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - ヘテロシクリル；- C (O) - C ₁ ~ C ₆ アルキル；- C (O) - O - C ₁ ~ C ₆ アルキル；- C (O) - (C ₀ ~ C ₁ アルキレン) - シクロプロピル；および C (O) - ベンジルから選択され；

10

ここで、

(i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されていてもよいフェニルである場合、環 B は、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルではなく；

(i i) W および X が N であり、Y が C H であり、環 A が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールであり、かつ環 B が 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである場合、Z は、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルではなく；

(i i i) W および X が N であり、Y が C H であり、かつ環 A が置換されているフェニルであり、環 B が 6 員単環式アリールまたは 6 員単環式ヘテロアリールである場合、Z は、H ではなく；

20

(i v) 化合物は、以下のものではない：

(1) N ⁴ - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(2) N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(3) N ⁴ - (2 - メトキシエチル) - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(4) N ⁴ - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N ⁴ - メチル - N ⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(5) 3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [[6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (3 - ピリジニル) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチルフェニル] - ベンズアミド、

30

(6) N ⁴ - (4 - クロロフェニル) - N ⁶ - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 2 - フェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(7) N ⁴ - [2 - (4 - モルホリニル) エチル] - 2 - フェニル - N ⁶ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(8) N - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] - アセトアミド、

(9) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - 1 H - インダゾール - 3 - イル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

40

(10) 2 - (2 - クロロフェニル) - N ⁴ - (3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(11) N ⁴ , 2 - ジフェニル - N ⁶ - (フェニルメチル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(12) N ⁴ - シクロヘキシル - N ⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(13) 2 - [[2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) - 4 - ピリミジニル] アミノ] - エタノール、

(14) 2 - (2 - フラニル) - N ⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N ⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(15) N - [2 - [4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 6

50

- [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 5 - ベンゾフラニル] - シクロプロパンスルホンアミド、

(16) 2 - (2 - ベンゾフラニル) - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 6 - ピリミジンジアミン、

(17) 5 - [4 - アミノ - 6 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - ピリミジニル] - 2 - チオフェンスルホンアミド、

(18) 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホンアミド、

(19) 2 - アミノ - 4 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(20) 4 - アミノ - 2 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(21) 3 - [(6 - アミノ - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル) アミノ] - ベンゼンスルホン酸、

(22) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、

(23) 1 - [4 - [[6 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - , シクロブタンカルボン酸 , メチルエステル、または

(24) N⁴ - メチル - N⁶ , 2 - ジフェニル - 4 , 6 - ピリミジンジアミン。

【 0058 】

式 I I a の特定の実施形態では、環 A' は、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、3 - アミドフェニル、3 - メチルスルフィニルフェニル、3 - メチルスルホニルフェニル、3 - (1 - メタノール) フェニル、3 - メタンアミンフェニル、3 - メトキシ - 2 - フルオロフェニル、5 - メトキシ - 2 - フルオロフェニル、3 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル、5 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル、5 - ヒドロキシ - 3 - フルオロフェニル、3 - メタノールフェニル、3 , 5 - ジヒドロキシフェニル、3 - トリフルオロメチル - 5 - クロロフェニル、3 - (1 - ヒドキシ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル (3 - (1 - h y d o x y - 2 , 2 , 2 - t r i f l u o r o e t h y l) p h e n y l) 、 3 - (1 - ヒドキシエチル) フェニル (3 - (1 - h y d o x y e t h y l) p h e n y l) 、 3 - (1 - ヒドキシシクロプロピル) フェニル (3 - (1 - h y d o x y c y c l o p r o p y l) p h e n y l) 、 3 - ヒドロキシメチル - 5 - フェノール、ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロピリジン - 2 - イル、3 - シアノピリジン - 2 - イル、3 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - アミノピリジン - 2 - イル、4 - フルオロ - 6 - アミノピリジン - 2 - イル、6 - プロベン - 1 - イルピリジン - 2 - イル、6 - プロパ - 1 - イルピリジン - 2 - イル、6 - メチルアミノピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - クロロ - 6 - アミノピリジン - 2 - イル、4 - フルオロ - 6 - アミノピリジン - 2 - イル、4 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル、6 - アミノピリジン - 3 - イル、2 - メトキシピリジン - 3 - イル、6 - アミノピリジン - 2 - イル、6 - クロロピリジン - 2 - イル、6 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル、6 - ジフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - (C H ₂ O H) - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、4 - (C H ₂ O H) - 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル、6 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル、4 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 - イル、4 - アミノピリミジン - 2 - イル、6 - トリフルオロメチル - 4 - アミノピリミジン - 2 - イル、4 - トリフルオロメチル - 6 - アミノピリミジン - 2 - イル、4 - アミノピリミジン - 2 - イル、2 - アミノピリミジン - 4 - イル、2 - アミノピリミジン - 5 - イル、4 , 6 - ジクロロピリジン - 2 - イル、

3, 5 - ジクロロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - メチルオキサゾール - 4 - イル、3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル、4 - トリフルオロメチル - チアゾール - 2 - イル、4 - メチルチアゾール - 2 - イル、およびフェニルから選択される。

【0059】

式 I I a の特定の実施形態では、環 A' は、6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルおよびフェニルから選択される。

【0060】

式 I I a の特定の実施形態では、環 B' は、ピリジン - 2 - イル、4 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - シアノピリジン - 2 - イル、4 - イソプロピルピリジン - 2 - イル、6 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - (1 - シアノシクロプロピル)ピリジン - 2 - イル、4 - ジフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - (1, 1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル、2 - (モルホリン - 4 - イル)ピリジン - 4 - イル、2 - ジメチルアミノピリジン - 4 - イル、3 - (2 - メチオキシエチル)フェニル (3 - (2 - methoxyethyl)phenyl)、3, 5 - ジフルオロフェニル、3 - クロロフェニル、3 - シアノメチルフェニル、3 - シアノフェニル、3 - (シクロプロピルメチル)フェニル、3 - シクロプロピルアミノスルホニルフェニル、3 - ジメチルアミノスルホニルフェニル、3 - エチルスルホニルフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - メチルスルホニルフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - (1 - ヒドロキシイソプロピル)フェニル、3 - メチルスルホニル - 5 - クロロフェニル、3 - メチルスルホニル - 5 - フルオロフェニル、3 - (N - 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノスルホニル)フェニル、3 - (N - シクロプロピル)ベンズアミド、5 - クロロピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 4 - イル、5 - フルオロピリジン - 3 - イル、2 - (1 - ヒドロキシイソプロピル)ピリジン - 4 - イル、5 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル (5 - trifluoromethylpyridin - 3 - yl)、2 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - クロロピリジン - 4 - イル、6 - クロロピリジン - 4 - イル、6 - シアノピリジン - 4 - イル、2 - シアノピリジン - 4 - イル、6 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル、6 - エトキシピリジン - 4 - イル、6 - フルオロピリジン - 3 - イル、2 - フルオロピリジン - 4 - イル、5, 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イル、6 - フルオロピリジン - 4 - イル、6 - メチルピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロメチルピリジン - 4 - イル、6 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - (1 - メトキシシクロプロピル)ピリジン - 4 - イル、2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル、2 - (プロパン - 1 - オン)ピリジン - 4 - イル、2 - (1 - メチルシクロプロピル)ピリジン - 4 - イル、2 - (1 - シアノシクロプロピル)ピリジン - 4 - イル、2 - (1 - シアノイソプロピル)ピリジン - 4 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、フェニル、ピリジン - 4 - イル、ピコリナート - 2 - イル (picolinat - 2 - yl)、2 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 4 - イル、6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、1 - プロピルピラゾール - 4 - イル、6 - メチル - ピリダジン - 4 - イル、およびチアゾール - 5 - イルから選択される。

【0061】

式 I I a の特定の実施形態では、環 B' は、ピリジン - 2 - イル、4 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - シアノピリジン - 2 - イル、4 - ジフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - (1, 1 - ジフルオロエチル)ピリジン - 2 - イル、4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル、4 - (1 - シアノシクロプロピル)ピリジン - 2 - イル、2 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、6 - クロロピリジン - 2 - イル、フェニル、および 6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イルから選択される。

【0062】

式 I I a の特定の実施形態では、C (R^{1a}) (R^{2a}) (R^{3a}) で表される部分は、2 - ヒドロキシシクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、1 - メチルシクロブ

10

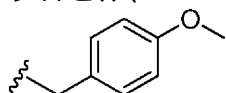
20

30

40

50

ロピル、2 - メチルシクロプロピル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、ビスクロヘプタニル、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-1$ - ヒドロキシシクロプロピル、 $-C(O)-2$ - ピロリジノン - 5 - イル、 $-C(O)-2$ - ピロリル、 $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2(CH)(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-シクロプロピル$ 、 $-C(O)-CH_2-シクロプロピル$ 、 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)-1H$ - ピラゾール - 5 - イル、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)-OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-OH$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2$ - オキセタン - 2 - イル、 $-CH_2$ - オキセタン - 3 - イル、 $-CH_2$ - 1 - メチル - オキセタン - 3 - イル、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ - シクロプロピル、



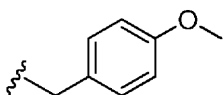
$-CH_2$ - 1 - ヒドロキシシクロプロピル、 $-CH_2$ - シクロブチル、 $-CH(CH_3)$ - シクロプロピル、 $-C(O)-1$ - メチルシクロプロピル、 $-C(O)-$ テトラヒドロフラン - 2 - イル、 $-CH_2$ - テトラヒドロフラン - 2 - イル、 $-CH_2$ - テトラヒドロフラン - 3 - イル、 $-C(O)-$ テトラヒドロフラン - 3 - イル、 $-CH_2$ - モルホリン - 2 - イル、 $-CH_2$ - 1 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル、シクロブチル、3 - メトキシシクロブチル、3 - シクロブタノン、シクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、シクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、イソブチル、n - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、オキセタン - 3 - イル、オキソビスシクロヘキサニル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、3 - オキセタニル、2 - オキセタニル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、3 - ヒドロキシシクロヘキシル、2 - ヒドロキシシクロヘキシル、3 - テトラヒドロフランニル、1 - シアノシクロブチル、1 - シアノシクロプロピル、1 - メチルシクロプロピル、1 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル、2 - メチルシクロプロピル、2 - ヒドロキシシクロプロピル、4 - メトキシシクロブチル、3 - メチル - オキセタン - 3 - イル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、3 - オキサビスクロ[3.1.0]ヘキサ - 6 - イル、1 - (t - ブチルカルボキシラート)ピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 4 - イル、1 - (メチルカルボキシラート)ピペリジン - 4 - イル、1 - (1 - エタノン)ピペリジン - 4 - イル、1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル、1 - メチルピラゾール - 4 - イル、1 - メチルピラゾール - 5 - イル、チアゾール - 5 - イル、7 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]

ヘプタ - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、および 3 - シクロヘキサ - 2 - エノニルから選択される。

【 0 0 6 3 】

式 I I a の特定の実施形態では、 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ で表される部分は、2 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - メチルシクロプロピル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、ピシクロヘプタニル、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2(CH)(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-$ シクロプロピル、 $-C(O)-OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-$ シクロプロピル、

10



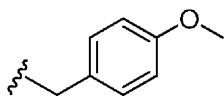
シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、イソプロピル、t - ブチル、オキセタン - 3 - イル、オキソピシクロヘキサニル、テトラヒドロピラン - 4 - イル (tertrahydropyran - 4 - yl)、およびテトラヒドロピラン - 3 - イルから選択される。

20

【 0 0 6 4 】

式 I I の特定の実施形態では、 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ で表される部分は、2 - メチルシクロプロピル、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)-CH_2(CH)(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-$ シクロプロピル、

30



イソプロピル、および t - ブチルから選択される。

【 0 0 6 5 】

式 I I a の特定の実施形態では、 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ で表される部分は、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-$ シクロプロピル、および t - ブチルから選択される。

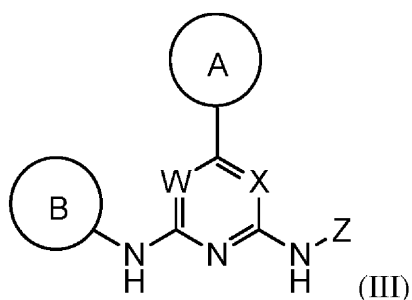
【 0 0 6 6 】

式 I I a の特定の実施形態では、 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ で表される部分は、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、および $-CH_2-$ シクロプロピルから選択される。

40

【 0 0 6 7 】

さらに、構造式 I I I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が提供される：



式中、

環 A は、置換されていてもよい 5 ～ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

10

環 B は、置換されていてもよい 5 ～ 6 員単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり；

X および W は、N または CH であるが、X が N である場合は、W は CH であり；そして W が N である場合は、X は CH であり；

Z は、H または $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ であり；

R^1 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、および CN から選択され、ここで、 R^1 の任意のアルキル部分は、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ で置換されていてもよく；

20

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

30

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1 つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、またはハロで置換されていてもよく；

40

R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2$

50

C₁、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN、またはCO₂Hに置き換えられていてもよく；

各R⁶は独立して、水素およびC₁～C₆アルキルから選択され；かつ

Qは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；かつQは、置換されていてもよく；または

R¹およびR³は、それらが結合する炭素と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい；または

R¹およびR²は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよく；

10

ここで、

(i) YおよびXがNであり、WがCHであり、環Aが5員ヘテロアリールであり、かつZがCH(CH₃)-(4-フルオロフェニル)である場合、環Bは、ピラジニルでも、5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イルでもなく；

(ii) YおよびXがNであり、WがCHであり、かつ環Aが5員ヘテロアリールである場合、Zは、Hではなく；

(iii) YおよびXがNであり、かつWがCHである場合、環Aが6員ヘテロアリールであるとき、環Aは、3-置換ピリド-2-イルでなければならない；

(iv) WおよびYがNであり、XがCHであり、環Aが6員単環式アリールまたは6員単環式ヘテロアリールであり、かつ環Bが6員単環式アリールである場合、Bは、置換されていないフェニルでなければならない；

20

(v) 化合物は、以下のものではない：

(1) 1-[4-[4-(シクロペンチルアミノ)-6-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)-2-ピリミジニル]アミノ]フェニル]-シクロブタンカルボン酸メチルエステル、

(2) 1-[4-[4-(シクロペンチルアミノ)-6-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)-2-ピリミジニル]アミノ]フェニル]-シクロブタンカルボン酸、

(3) 6-(4-フルオロフェニル)-N²-[(1S)-1-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル]-N⁴-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-2,4-ピリミジンジアミン、

30

(4) 6-(3-フルオロフェニル)-N²-[(1S)-1-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル]-N⁴-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-2,4-ピリミジンジアミン、

(5) N²-[(1S)-1-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル]-6-(4-メトキシフェニル)-N⁴-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-2,4-ピリミジンジアミン、

(6) N²-[(1S)-1-(5-フルオロ-2-ピリジニル)エチル]-6-(3-メトキシフェニル)-N⁴-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-2,4-ピリミジンジアミン、

(7) N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N²-[(3-フェニル-5-イソオキサゾリル)メチル]-6-[4-(1-ピペラジニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン、

40

(8) N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N²-[(3-フェニル-5-イソオキサゾリル)メチル]-2,4-ピリミジンジアミン、

(9) N⁴-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-フェニル-N²-[(3-フェニル-5-イソオキサゾリル)メチル]-2,4-ピリミジンジアミン、

(10) 6-[4-(2-クロロフェニル)-6-[4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]-1,2-ジヒドロ-3H

50

- インダゾール - 3 - オン、
- (1 1) 6 - [[4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ]
- 6 - フェニル - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - インダゾール
- 3 - オン、
- (1 2) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - フェニル -
- N² - (3 - ピリジニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (1 3) N² , 6 - ジフェニル - N⁴ - (2 - フェニルエチル) - 2 , 4 - ピリミジンジ
- アミン、
- (1 4) N⁴ - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - N² , 6 - ジフェニル - 2 , 4 -
- ピリミジンジアミン、
- (1 5) N² , 6 - ジフェニル - N⁴ - (フェニルメチル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミ
- ン、
- (1 6) N⁴ - [5 - (2 - フラニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N² , 6 - ジ
- フェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (1 7) N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N² , 6 - ジフ
- ェニル - 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (1 8) N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N² , 6 - ジフェニル -
- 2 , 4 - ピリミジンジアミン、
- (1 9) 2 - [[4 - [[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6
- (4 - カルボキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾ
- ールカルボン酸 5 - エチルエステル、
- (2 0) 2 - [[4 - (4 - シアノフェニル) - 6 - [[[4 - (メチルスルホニル) フ
- ェニル] メチル] アミノ] - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾール
- カルボン酸エチルエステル、
- (2 1) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル]
- アミノ] - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] -
- 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、
- (2 2) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル]
- アミノ] - 6 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカル
- ボン酸エチルエステル、
- (2 3) 3 - [5 - [2 - [(1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル) アミノ
-] - 6 - [[(1 5) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ] - 4 -
- ピリミジニル] - 2 - チアゾリル] - 安息香酸、
- (2 4) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 -
- イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸
- メチルエステル、
- (2 5) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジ
- メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタ
- ンカルボン酸メチルエステル、
- (2 6) 1 - [4 - [[4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 -
- イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸
- 、
- (2 7) 1 - [4 - [[4 - [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] - 6 - (3 , 5 - ジ
- メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタ
- ンカルボン酸、
- (2 8) 1 - [4 - [[4 - (ブチルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキ
- サゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - シクロブタンカルボン酸、
- (2 9) 4 - メチル - 2 - [[4 - [[[4 - (メチルスルホニル) フェニル] メチル]
- アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカ
- ルボン酸エチルエステル、

10

20

30

40

50

(30) 2 - [[4 - [[(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、

(31) 2 - [[4 - [[[4 - (アミノスルホニル) フェニル] メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル、または

(32) 2 - [[4 - [[(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (5 - オキサゾリル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチルエステル。

【 0 0 6 8 】

10

式 I I I の特定の実施形態では、環 A は、6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル、およびフェニルから選択される。

【 0 0 6 9 】

式 I I I の特定の実施形態では、環 B は、6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル、およびフェニルから選択される。

【 0 0 7 0 】

式 I I I の特定の実施形態では、Z は、 $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ である。

【 0 0 7 1 】

式 I I I の特定の実施形態では、 $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ で表される部分は、 $-CH(CH_3)_2$ である。

20

【 0 0 7 2 】

本明細書に提供されるさらなる実施形態は、上記に示す特定の実施形態の 1 つ以上の組合せを含む。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態では、化合物は以下の表 1 に示す化合物のいずれか 1 つから選択される。

【 0 0 7 4 】

(表 1) 代表的な化合物

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
100		113	
108		114	
109		115	
110		116	
111		117	
112			

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
118		126	
119		128	
120		129	
121		130	
122		132	
123		133	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
135		146	
139		147	
140		148	
141		149	
143		150	
145		151	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
154		162	
155		165	
156		167	
158		168	
159		169	
160		172	

10

20

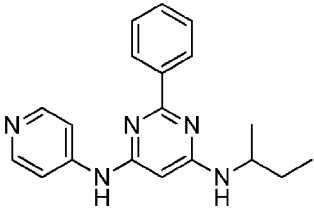
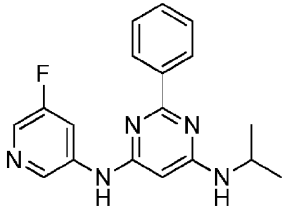
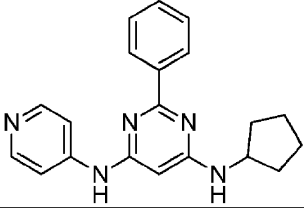
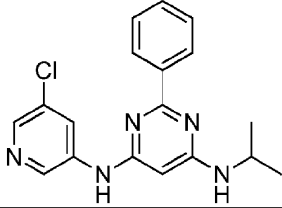
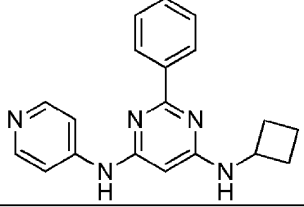
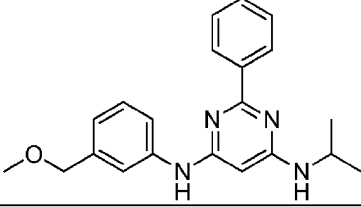
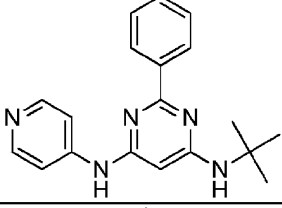
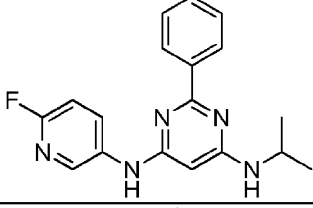
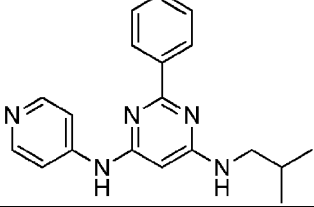
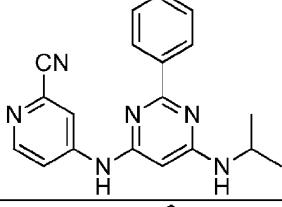
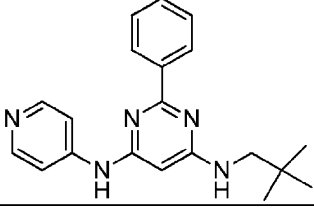
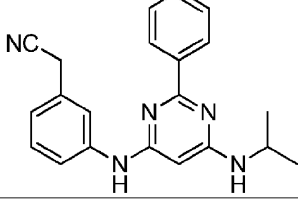
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
173		179	
174		181	
175		182	
176		183	
177		184	
178		185	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
186		193	
187		194	
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	

10

20

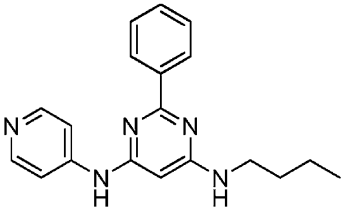
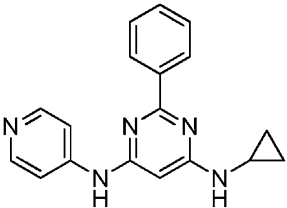
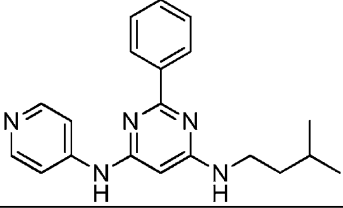
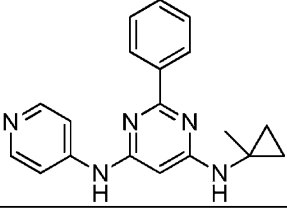
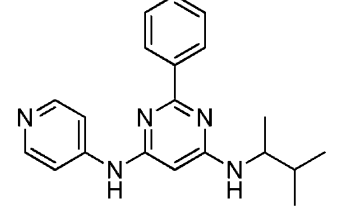
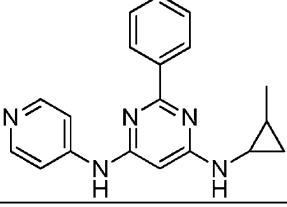
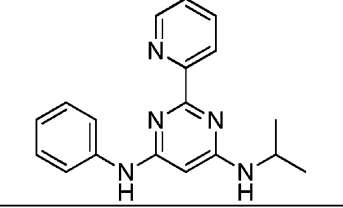
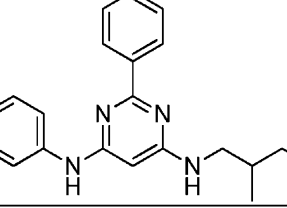
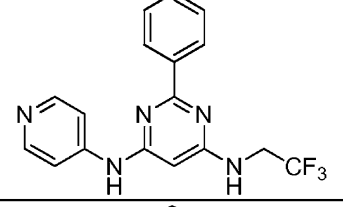
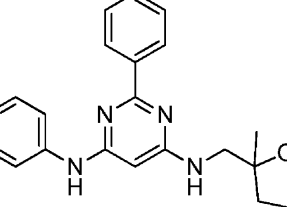
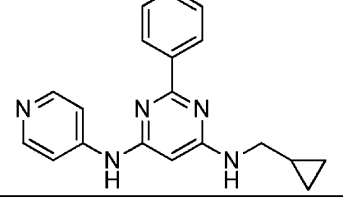
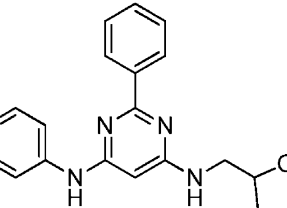
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
199		205	
200		206	
201		207	
202		208	
203		209	
204		210	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
211		217	
212		218	
213		219	
214		220	
215		221	
216		222	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
223		229	
224		230	
225		231	
226		232	
227		233	
228		234	

10

20

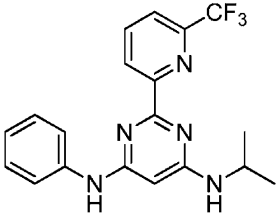
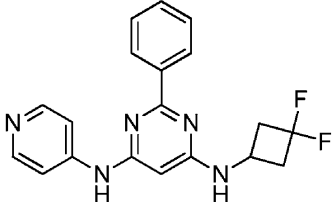
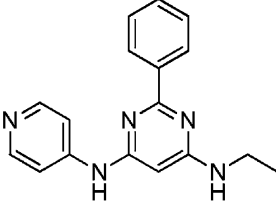
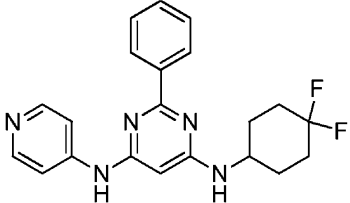
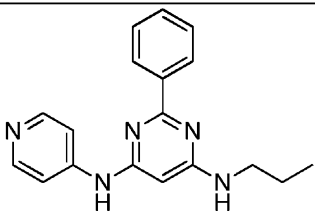
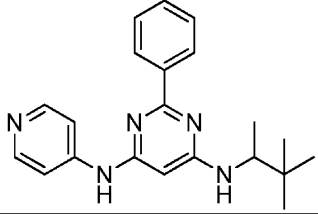
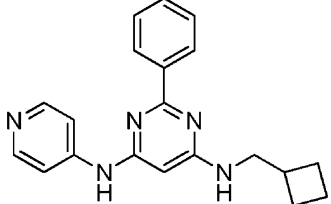
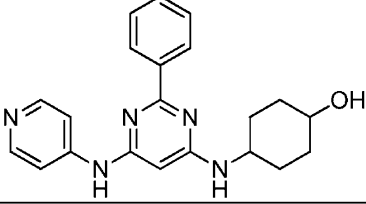
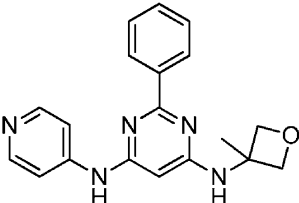
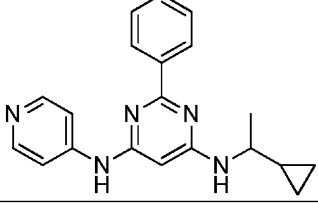
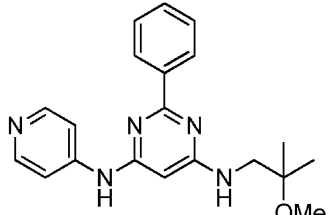
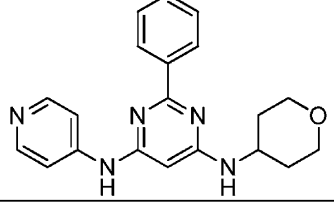
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
235		241	
236		242	
237		243	
238		244	
239		245	
240		246	

10

20

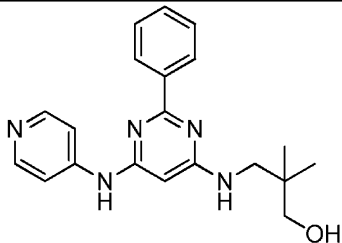
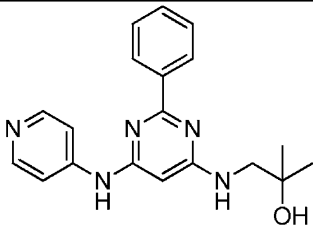
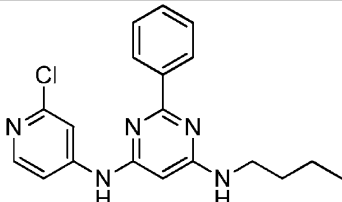
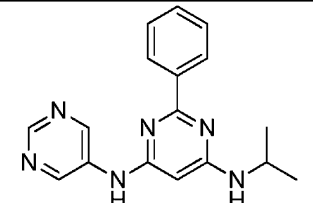
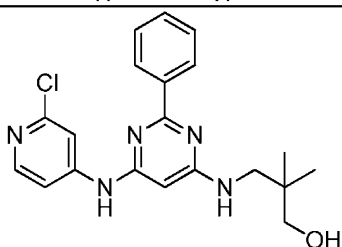
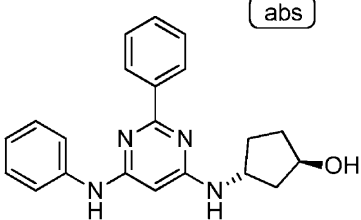
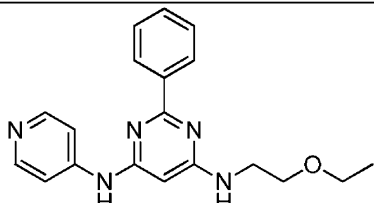
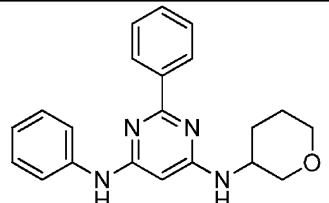
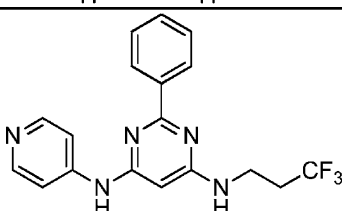
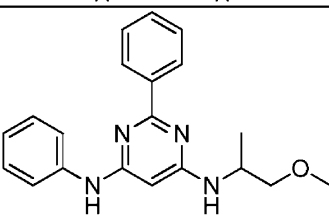
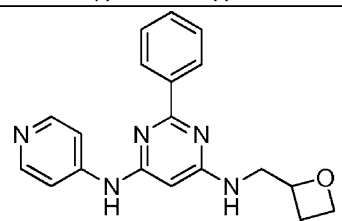
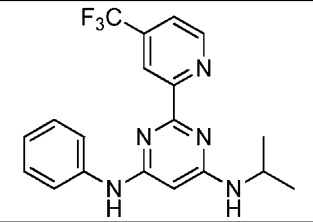
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
247		253	
248		254	
249		255	
250		256	
251		257	
252		258	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
259		265	
260		266	
261		267	
262		268	
263		269	
264		270	

10

20

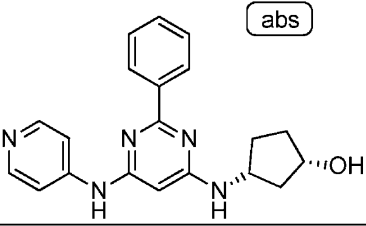
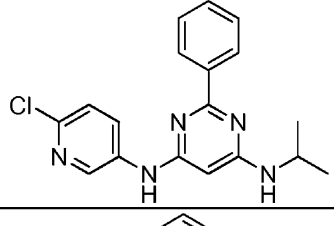
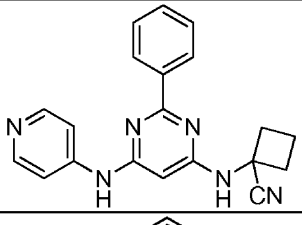
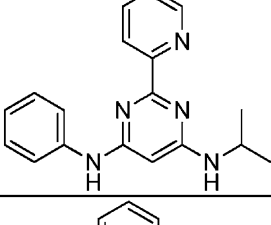
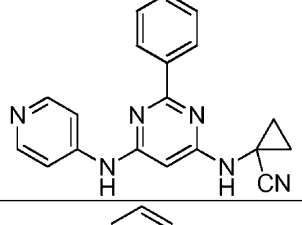
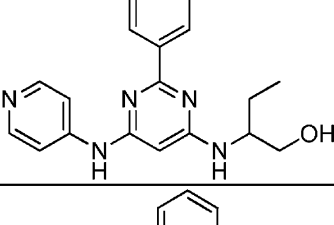
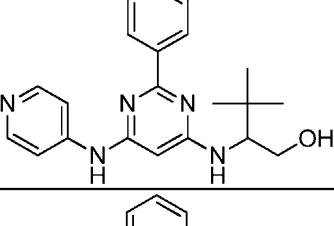
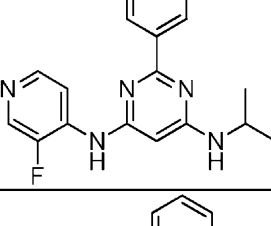
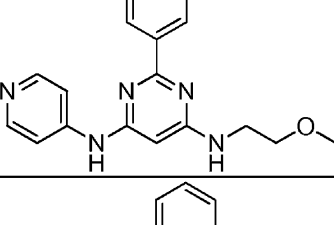
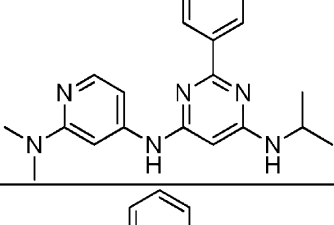
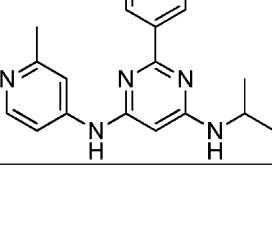
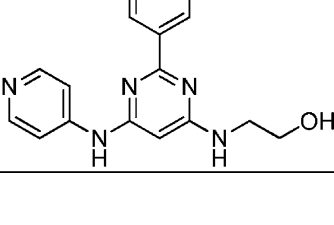
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
271		277	
272		278	
273		279	
274		280	
275		281	
276		282	

10

20

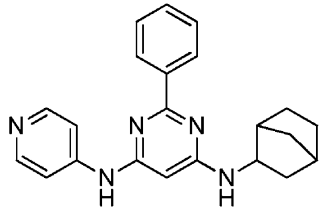
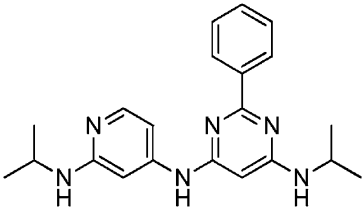
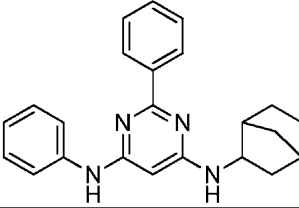
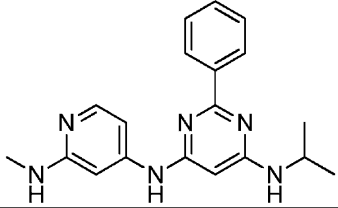
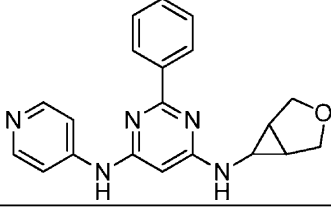
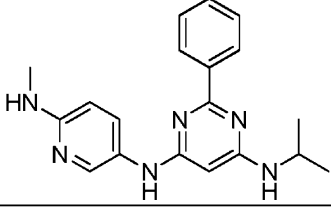
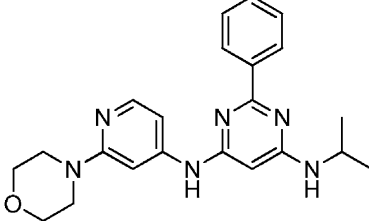
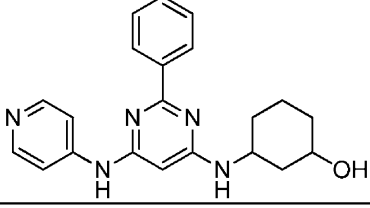
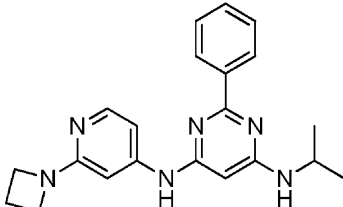
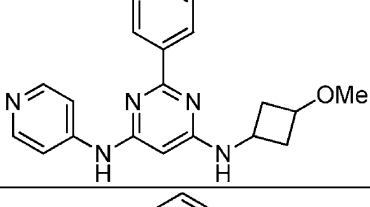
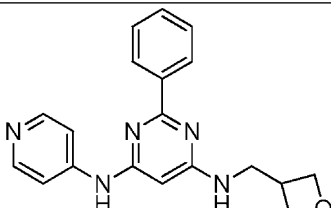
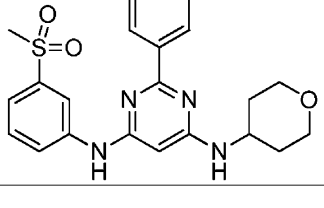
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
283		289	
284		290	
285		291	
286		292	
287		293	
288		294	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
295		301	
296		302	
297		303	
298		304	
299		305	
300		306	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
308		314	
309		315	
310		316	
311		317	
312		318	
313		319	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
320		326	
321		327	
322		328	
323		329	
324		330	
325		331	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
332		341	
334		342	
335		343	
336		344	
337		345	
340		346	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
347		354	
348		355	
350		356	
351		357	
352		358	
353		359	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
360		366	
361		367	
362		368	
363		369	
364		370	
365		371	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
372		380	
374		381	
376		382	
377		383	
378		384	
379		385	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
386		392	
387		393	
388		394	
389		395	
390		396	
391		397	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
398		404	
399		405	
400		406	
401		407	
402		408	
403		409	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
410		416	
411		450	
412		451	
413		452	
414		454	
415		455	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
456		463	
458		464	
459		465	
460		466	
461		467	
462			

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
468		474	
469		475	
470		476	
471		477	
472		478	
473			

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
479		484	
480		485	
481		486	
482		487	
483		488	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
489		494	
490		495	
491		496	
492		497	
493		498	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
499		504	
500		505	
501		506	
502		507	
503		508	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
509		514	
510		515	
511		516	
512		517	
513		518	
		519	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
521		527	
522		528	
523		529	
524		530	
526		531	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
532		537	
533		538	
534		540	
535		541	
536		542	

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
543		551	
547		552	
548		554	
549		555	
550		556	

10

20

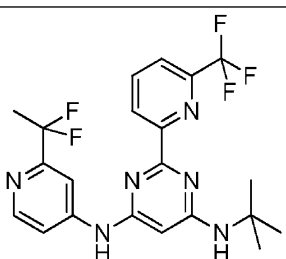
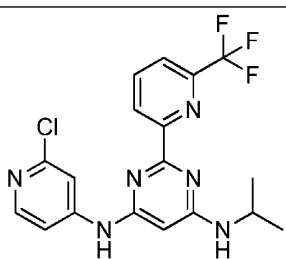
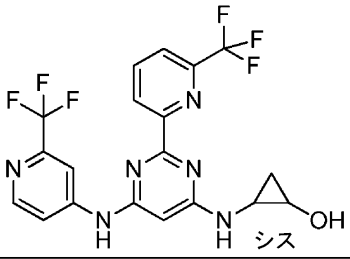
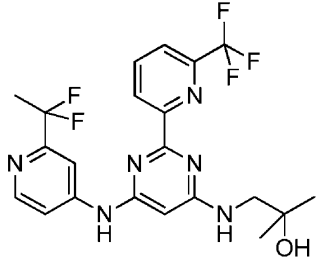
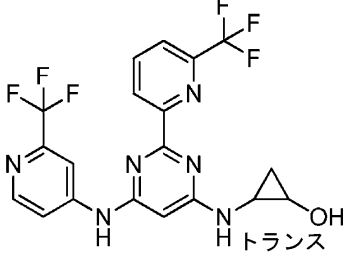
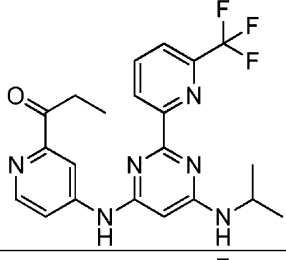
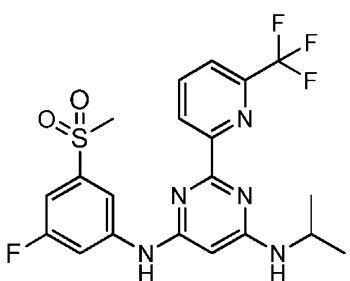
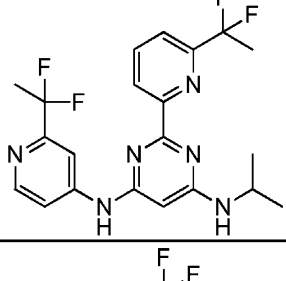
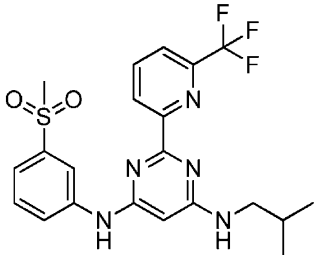
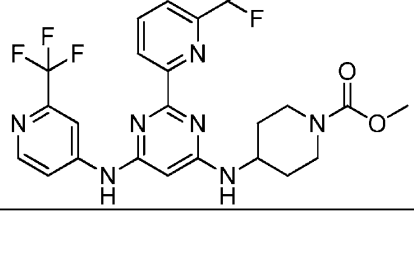
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
557		562	
558		563	
559		564	
560		565	
561		566	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
567		572	
568	 シスOH	573	 OH
569	 トランスOH	574	
570		576	
571		577	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
578		584	
580		585	
581		586	
582		587	
583		588	

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
589		594	
590		595	
591		596	
592		597	
593		598	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
599	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc(NCC3CC3)cnc2S(=O)(=O)C)cc1</chem>	604	 <chem>Cc1ccc(Nc2nc(NCC3CC3)cnc2S(=O)(=O)C)cc1</chem>
600	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(Nc2ccc(Cl)cc2)cnc1S(=O)(=O)C</chem>	605	 <chem>CC(C)C(O)Nc1nc(Nc2ccc(Cl)cc2)cnc1S(=O)(=O)C</chem>
601	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(Nc2ccc(F)cc2)cnc1S(=O)(=O)C</chem>	606	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(Nc2ccc(F)cc2)cnc1S(=O)(=O)C</chem>
602	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(Nc2ccc(F)cc2)cnc1S(=O)(=O)C</chem>	607	 <chem>Cc1ccc(Nc2nc(NCC3CC3)cnc2S(=O)(=O)C)cc1</chem>
603	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(Nc2ccc(F)cc2)cnc1S(=O)(=O)C</chem>	608	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(Nc2ccc(F)cc2)cnc1S(=O)(=O)C</chem>

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
609		614	
610		615	
611		616	
612		617	
613		618	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
619		625	
621		626	
622		627	
623		628	
624		629	
		630	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
631		637	
632		638	
633		639	
634		640	
635		641	
636		642	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
644		649	
645		650	
646		651	
647		652	
648		653	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
654		662	
655		663	
657		664	
658		665	
660		667	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
669		674	
670		675	
671		676	
672		677	
673		678	

10

20

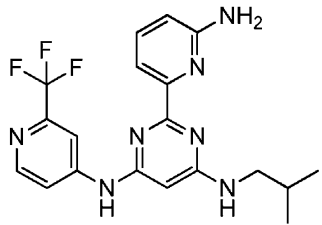
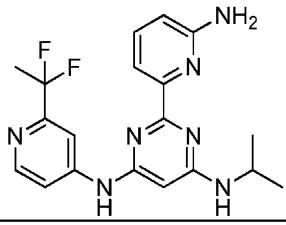
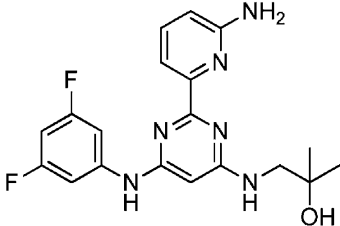
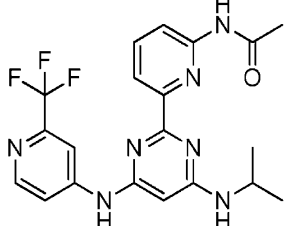
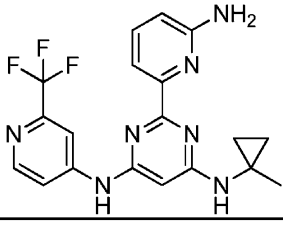
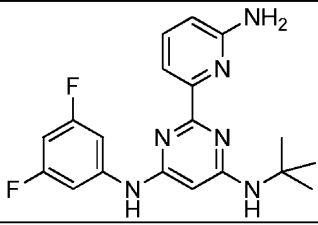
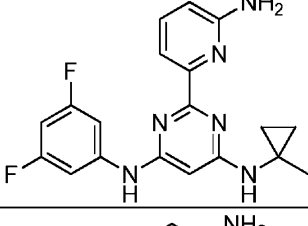
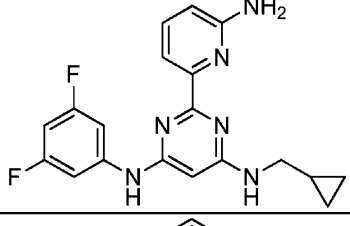
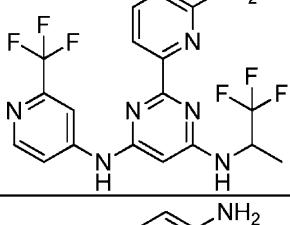
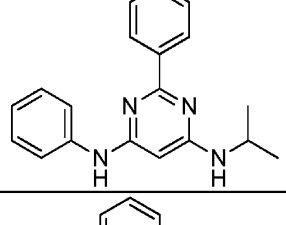
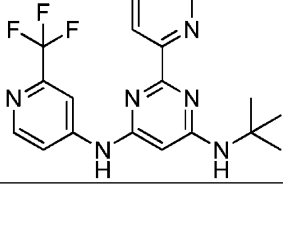
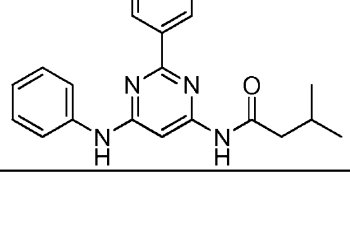
30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
679		684	
680		685	
681		686	
682		687	
683		689	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
690		696	
691		697	
692		698	
693		699	
694		700	
695		701	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
702		708	
703		709	
704		710	
705		711	
706		712	
707		713	

10

20

30

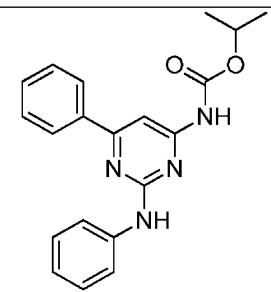
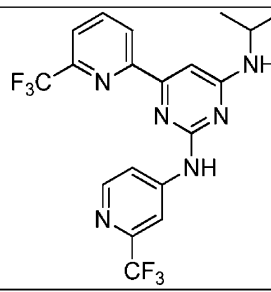
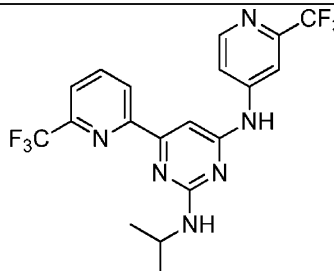
化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
714		719	
715		720	
716		721	
717		722	
718		723	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	
724		729		10
725		730		
726		734		20
727		735		
728		736		
				30

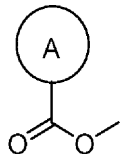
化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
737		739	
738			

10

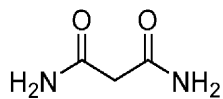
【 0 0 7 5 】

式 I の化合物または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つの化合物を製造するための方法であって、塩基性条件下で、

20

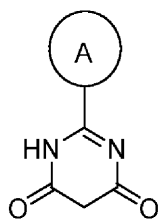


を

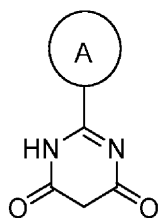


により変換させて、

30

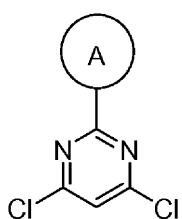


を得るステップ (1) と、



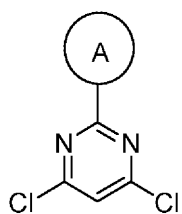
40

を PCl_5 、 POCl_3 と反応させて、



を得るステップ (2) と、

50

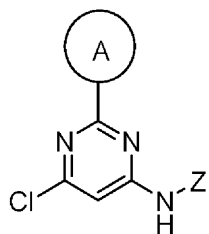


を

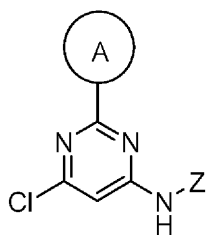


と反応させて、

10

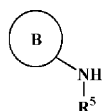


を得るステップ (3) と、



20

を

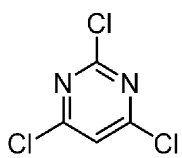


と反応させるステップ (4) とを含む方法も含まれる。

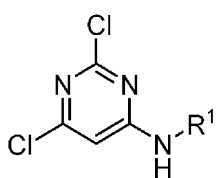
【 0 0 7 6 】

式 I の化合物または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つの化合物を製造するための方法であって、

30

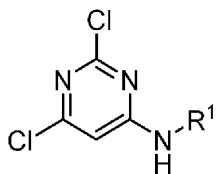


を R¹ NH₂ と反応させて、

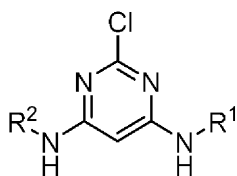


40

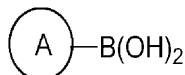
を得るステップ (1) と、



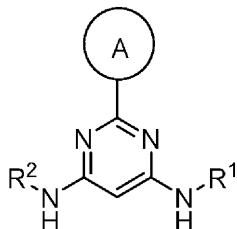
を NH - R² と反応させて、



を得るステップ (2) と、



と反応させて、



を得るステップ (3) とを含む方法も含まれる。

【 0 0 7 7 】

本発明の一態様の化合物は、 1 つ以上の不斉中心を含有することができ、したがってラセミ体、ラセミ混合物、スカレミック混合物、およびジアステレオマー混合物、ならびに別の可能な鏡像異性体または立体異性体を実質的に含まない単一鏡像異性体または個々の立体異性体として存在することができる。本明細書で使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という用語は、 1 つ以上の選択された立体中心に選択された立体化学を有する化合物が少なくとも約 6 0 %、 6 5 %、 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、または 9 9 % まで濃縮された調製物を意味する。「濃縮された」という用語は、少なくとも指定された割合の調製物が、 1 つ以上の選択された立体中心に選択された立体化学を有する化合物であることを意味する。所与の化合物について、個々の鏡像異性体または立体異性体を手入または合成する方法は、当技術分野において公知であり、最終化合物または出発物質もしくは中間体に使用可能なものとして適用することができる。

【 0 0 7 8 】

特定の実施形態では、式 I または II の化合物は、 1 つ以上の炭素原子で選択された立体化学を有する 1 つまたは複数の構造に濃縮される。例えば、化合物は、少なくとも約 6 0 %、 6 5 %、 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、または 9 9 % まで特定の立体異性体に濃縮される。

【 0 0 7 9 】

式 I または II の化合物はまた、 1 つ以上の同位体置換を含むことができる。例えば、H は、¹H、²H (D または重水素)、および ³H (T または三重水素) を含む任意の同位体形態であってもよく；C は、¹²C、¹³C、および ¹⁴C を含む任意の同位体形態であってもよく；N は、¹⁴N、および ¹⁵N を含む任意の同位体形態であってもよく；O は、¹⁶O および ¹⁸O を含む任意の同位体形態であってもよく；F は、¹⁹F を含む任意の同位体形態であってもよい等である。例えば、化合物は、少なくとも約 6 0 %、 6 5 %、 7 0 %、 7 5 %、 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、または 9 9 % まで、H、C、N、O、および / または F の特定の同位体形態に濃縮される。

【 0 0 8 0 】

特に記載がない限り、開示される化合物が、立体化学が規定されずに、構造により命名または表現され、 1 つ以上のキラル中心を有する場合、その化合物のすべての可能な立体異性体を表わすものと理解されたい。

【 0 0 8 1 】

本発明の一態様の化合物はまた、複数の互変異性形態で表わすことができ、そのような

10

20

30

40

50

例において、単一の互変異性形態しか表すことができない場合でも、本発明の一態様は本明細書に記載の化合物のすべての互変異性形態を明示的に含む（例えば、環系のアルキル化は、複数の部位におけるアルキル化をもたらすことがあり、本発明の一態様はすべてのそのような反応生成物；およびケト-エノール互変異性体を明示的に含む）。そのような化合物のすべてのそのような異性体が、本明細書に明示的に含まれる。

【0082】

活性化合物の対応する塩、例えば薬学的に許容される塩を調製、精製、および/または処理することが好都合であるかまたは望ましいことがある。薬学的に許容される塩の例は、Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19に論じられている。

10

【0083】

例えば、化合物が陰イオンである場合、または陰イオンになり得る官能基（例えば、 -COOH は -COO^- になり得る）を有する場合、適切な陽イオンを用いて塩を形成させることができる。適切な無機陽イオンの例としては、以下に限定されるものではないが、 Na^+ および K^+ などのアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} および Mg^{2+} などのアルカリ土類陽イオン、ならびに Al^{3+} などの他の陽イオンが挙げられる。適切な有機陽イオンの例としては、以下に限定されるものではないが、アンモニウムイオン（すなわち、 NH_4^+ ）および置換アンモニウムイオン（例えば、 NH_3R^+ 、 NH_2R^{2+} 、 NHR^{3+} 、 NR^{4+} ）が挙げられる。一部の適切な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメタミン、ならびにリジンおよびアルギニンなどのアミノ酸に由来するものである。一般的な第四級アンモニウムイオンの一例は、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

20

【0084】

化合物が陽イオンである場合、または陽イオンになり得る官能基（例えば、 -NH_2 は -NH_3^+ になり得る）を有する場合、適切な陰イオンを用いて塩を形成させることができる。適切な無機陰イオンの例としては、限定されるものではないが、以下の無機酸に由来するものが挙げられる：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、および亜リン酸。

30

【0085】

適切な有機陰イオンの例としては、限定されるものではないが、以下の有機酸に由来するものが挙げられる：2-アセチオキシ安息香酸（2-acetoxybenzoic）、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルピン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、吉草酸。表1の各化合物のメシル酸塩は明示的に本明細書に含まれる。適切なポリマー有機陰イオンの例としては、限定されるものではないが、以下のポリマー酸に由来するものが挙げられる：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

40

【0086】

したがって、本明細書に提供される化合物には、それ自体だけでなく、該当する場合には、その塩、水和物、およびそのプロドラッグも含まれる。本明細書に提供される化合物は、選択した生物特性、例えば特定の組織へのターゲティングを増強するために、適切な官能性を付与することによって修飾およびプロドラッグへの変換を行うことができる。そのような修飾（すなわち、プロドラッグ）は、当技術分野で公知であり、所与の生物学的

50

コンパートメント（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透性を増大させるもの、経口アベイラビリティを増大させるもの、注射による投与を可能にするように溶解性を増大させるもの、代謝を改変するもの、および排泄速度を改変するものなどがある。プロドラッグの例としては、エステル（例えば、リン酸エステル、アミノ酸（例えば、バリン）エステル）、カルバマート、および他の薬学的に許容される誘導体が挙げられ、これらは、対象に投与されると、活性化化合物を提供することができる。表 1 の各化合物のリン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムは、該当する場合には、明示的に本明細書に含まれる。表 1 の各化合物のアミノ酸（例えば、バリン）エステルは、該当する場合には、明示的に本明細書に含まれる。

【 0 0 8 7 】

10

組成物および投与経路

本明細書に記載の方法で使用される化合物は、対象に投与される前に、薬学的に許容される担体またはアジュバントと共に、薬学的に許容される組成物に製剤化することができる。別の実施形態では、そのような薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載のものを含む、疾患または疾患症状の調整を達成するために有効な量の追加の治療剤をさらに含む。

【 0 0 8 8 】

「薬学的に許容される担体またはアジュバント」という用語は、本発明の一態様の化合物と一緒に対象に投与することができ、かつ治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与される場合に、その薬理活性を破壊せず、無毒である担体またはアジュバントを指す。

20

【 0 0 8 9 】

本発明の一態様の医薬組成物で 사용할 ことができる、薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルとしては、以下に限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達システム（SEDDS）、例えば d - トコフェロールポリエチレングリコール 1000 スクシネート、医薬剤形で使用される界面活性剤、例えば Tween または他の類似のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。 - 、 - 、および - シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または 2 - および 3 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含む、ヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載する式の化合物の送達を高めるために有利に使用することができる。

30

【 0 0 9 0 】

本発明の一態様の医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、頬側に、経腔的に、または埋め込んだリザーバーを介して投与することができ、好ましくは経口投与または注射投与による投与である。本発明の一態様の医薬組成物は、従来の無毒で薬学的に許容されるものであればいかなる担体、アジュバント、またはビヒクルでも含有することができる。場合によっては、製剤化された化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、製剤の pH を薬学的に許容される酸、塩基、または緩衝剤で調節することができる。非経口という用語は、本明細書で使用する場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液内、胸骨内、髄腔内、病巣内、および頭蓋内の注射または注入技法を含む。

40

【 0 0 9 1 】

医薬組成物は、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁液として、滅菌注射用製剤の形態

50

にすることができる。この懸濁液は、当技術分野で公知の技術に従い、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、T w e e n 8 0 など）および懸濁化剤を用いて製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、例えば 1 , 3 - ブタンジオール中の溶液のように、非経口用に許容される無毒の希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液、および等張食塩水がある。加えて、滅菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来通りに使用される。この目的のために、合成モノ - またはジ - グリセリドを含む、任意の低刺激性の不揮発性油を使用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油など天然の薬学的に許容される油と同様に、特にそのポリオキシエチル化形態において、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはエマルジョンおよび / もしくは懸濁液などの薬学的に許容される剤形の製剤化に一般に使用される、カルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含有することができる。T w e e n もしくは S p a n などの他の一般に使用される界面活性剤、および / または薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造に一般に使用される、他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的のために使用することができる。

10

【 0 0 9 2 】

本発明の一態様の医薬組成物は、以下に限定されるものではないが、カプセル、錠剤、エマルジョンおよび水性懸濁液、分散液および溶液を含む、経口的に許容される任意の剤形で経口投与することができる。経口用途用の錠剤の場合には、通常使用される担体はラクトースおよびコーンスターチを含む。典型的には、ステアリン酸マグネシウムなどの平滑剤も添加される。カプセル形態の経口投与の場合には、有用な希釈剤はラクトースおよび乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁液および / またはエマルジョンを経口投与する場合には、活性成分は、乳化剤および / または懸濁剤と混合した油相中に懸濁または溶解することができる。所望により、特定の甘味料および / または香味料および / または着色料を添加することができる。

20

【 0 0 9 3 】

本発明の一態様の医薬組成物はまた、直腸投与用の坐剤の形態で投与することができる。これらの組成物は、本発明の一態様の化合物と、室温では固体であるが、直腸内温度では液体であり、したがって直腸内で融解して活性成分を放出することになる適切な非刺激性賦形剤とを混合することにより調製することができる。このような物質としては、以下に限定されるものではないが、カカオバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【 0 0 9 4 】

本発明の一態様の医薬組成物の局所投与は、所望の処置が局所適用により容易に到達できる部位または器官に関する場合に有用である。皮膚に局所的に適用する場合には、医薬組成物は、担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する適切な軟膏と共に製剤化すべきである。本発明の一態様の化合物の局所投与用の担体としては、以下に限定されるものではないが、鉱油、流動石油、白色油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水が挙げられる。あるいは、医薬組成物は、適切な乳化剤と共に担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する適切なローションまたはクリームと共に製剤化することができる。適切な担体としては、以下に限定されるものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 6 0 、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられる。本発明の一態様の医薬組成物はまた、直腸坐薬製剤または適切な浣腸用製剤により、下部腸管に局所的に適用することができる。本発明の一態様に局所経皮パッチも含まれる。

40

【 0 0 9 5 】

本発明の一態様の医薬組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入により投与することができる。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術により調製され、ベンジルアルコー

50

ルもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当技術分野で公知のその他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水溶液として調製することができる。

【0096】

本発明の一態様の組成物が、本明細書に記載する式の化合物と、1つまたは複数の追加の治療剤または予防剤との組合せを含む場合、化合物および追加の薬剤は両方とも、単独療法レジメンで通常投与される用量の約1%~100%の間、より好ましくは約5%~95%の間の用量レベルで存在するべきである。追加の薬剤は、本発明の一態様の化合物とは別に、複数回投与とレジメンの一部として投与することができる。あるいは、それらの薬剤は、単一組成物中に本発明の一態様の化合物と一緒に混合された、単回投薬形態の一部であってよい。

10

【0097】

本明細書に記載する化合物は、例えば、静脈内に、動脈内に、皮下に(subdermally)、腹腔内に、筋肉内に、もしくは皮下に(subcutaneously)注射により、または経口的に、頬側に、経鼻的に、経粘膜的に、局所的に、眼科用製剤として、もしくは吸入により、約0.5~約100mg/kg体重の範囲の用量で、あるいは1mg~1000mg/投薬の間の用量で、4時間~120時間毎、または特定の薬物の要件に従い、投与することができる。本明細書の方法は、所望または指定の効果を達成するために、有効量の化合物または化合物組成物を投与することを企図する。典型的には、本発明の一態様の組成物は、1日当たり約1回~約6回、あるいは持続注入として投与される。そのような投与は、長期療法または短期療法として使用することができる。単回投薬形態を製造するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、処置されるホストおよび特定の投与方法に応じて異なる。典型的な製剤は、約5%~約95%の活性化合物(重量比)を含有する。あるいは、そのような製剤は、約20%~約80%の活性化合物を含有する。

20

【0098】

上記に列挙したものよりも低用量または高用量が必要になることもある。いなか特定の対象に対する具体的用量および処置レジメンも、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、合剤、疾患、病態、または症状の重症度および経過、疾患、病態、または症状に対する対象の素因、ならびに処置を行う医師の判断を含む、種々の要因に依存する。

30

【0099】

対象の状態の改善後、本発明の一態様の化合物、組成物、または組合せの維持用量を、必要に応じて投与することができる。その後、投与量もしくは投与頻度、またはその両方は、症状が所望のレベルまで緩和されたときに改善状態が維持されるレベルまで、症状に応じて低減することができる。しかしながら、対象は、いかなる疾患症状が再発した際にも、長期間にわたる間欠的処置が必要となり得る。

【0100】

構造式IもしくはIIの化合物、または本明細書の実施形態のいずれか1つに記載の化合物を含む上記の医薬組成物は、癌の処置に有用な別の治療剤をさらに含むことができる。

40

【0101】

使用方法

本明細書に提供される化合物のIDH2突然変異体(例えば、IDH2R140QおよびIDH2R172K)に対する阻害活性は、実施例Fに記載される方法または類似の方法によって試験され得る。

【0102】

突然変異IDH2活性を阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、構造式I、Ia、II、IIaもしくはIIIの化合物、本明細書の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を接触させることを含む方法が提供さ

50

れる。一実施形態では、処置される癌は、対象において - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす I D H 2 の突然変異アレルを特徴とする。この実施形態の一態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 4 0 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 Q 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 W 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 L 突然変異である。この実施形態の別の態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 7 2 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 K 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 G 突然変異である。

10

【0103】

I D H 2 の突然変異アレルの存在を特徴とする癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、(a) 構造式 I もしくは I I の化合物、本明細書の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは (b) (a) および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法も提供される。

【0104】

一実施形態では、処置される癌は、患者において - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす I D H 2 の突然変異アレルを特徴とする。この実施形態の一態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 4 0 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 Q 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 W 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 L 突然変異である。この実施形態の別の態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 7 2 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 K 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 G 突然変異である。癌は、細胞試料を配列決定して I D H 2 のアミノ酸 1 4 0 および / または 1 7 2 における突然変異の存在および特定の性質 (例えば、そこに存在するアミノ酸の変化) を判定することによって分析することができる。

20

【0105】

理論に拘束されるものではないが、本出願人らは、I D H 2 突然変異により、- ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存性還元を触媒する新たな能力が酵素にもたらされている I D H 2 の突然変異アレル、特に、I D H 2 の R 1 4 0 Q および / または R 1 7 2 K 突然変異は、癌の細胞特性または体内の局在に関わらず、すべてのタイプの癌のサブセットを特徴付けると考える。したがって、本発明の一態様の化合物および方法は、そのような活性を付与する I D H 2 の突然変異アレル、特に I D H 2 の R 1 4 0 Q および / または R 1 7 2 K 突然変異の存在を特徴とする任意のタイプの癌を処置するために有用である。

30

【0106】

この実施形態の一態様では、癌処置の効力は、対象の 2 H G レベルを測定することによりモニターされる。典型的には、2 H G レベルは処置前に測定されるが、高レベルの場合、癌を処置するために、式 I、I a、I I、I I a もしくは I I I の化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物の使用が指示される。高レベルが確認されると、効力を確認するために処置の期間中および / または終了後に 2 H G レベルが測定される。特定の実施形態では、2 H G レベルは、処置の期間中および / または終了後にのみ測定される。処置の期間中および終了後に 2 H G レベルが低下すると、効力が示される。同様に、処置の期間中または終了後に 2 H G が上昇しないことが測定されることでも、効力が示される。典型的には、これらの 2 H G 測定は、癌処置の効力に関する他の周知の測定、例えば腫瘍および / または他の癌関連病変の数およびサイズの低減、対象の健康状態の改善、ならびに癌処置の効力に関連する他のバイオマーカーの変化と一緒に利用されることになる。

40

50

【0107】

2HGは、LC/MSにより試料中に検出することができる。試料をメタノールと80:20で混合し、4で20分間、3,000rpmで遠心分離する。得られた上清を回収し、-80に保存し、その後LC-MS/MSにより2-ヒドロキシグルタル酸レベルを評価することができる。多種多様の液体クロマトグラフィー(LC)分離法を用いることができる。それぞれの方法は、注入された代謝産物標準溶液に最適化されたMSパラメーターを用いる、多重反応モニタリング(MRM)モードで作動するトリプル四重極質量分析計に、ネガティブエレクトロスプレーイオン化(ESI、-3.0kV)により連結することができる。代謝産物は、以前に報告の方法(Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007)の変法にしたがって、水性移動相中のイオンペアリング剤として10mMトリブチル-アミンを用いる逆相クロマトグラフィーにより分離することができる。ある方法では、TCA代謝産物の分析が可能になる: t = 0、50%のB; t = 5、95%のB; t = 7、95%のB; t = 8、0%のB、ここでBは100%メタノールの有機移動相を指す。別の方法は、2-ヒドロキシグルタル酸に特異的であり、50%~95%のB(上記に定義する緩衝液)の高速直線勾配を5分間にわたりかける。上記のように、Synergi Hydro-RP、100mm x 2mm、2.1μm粒子サイズ(Phenomenex)をカラムとして使用することができる。代謝産物は、既知濃度の純粋な代謝産物標準物質とピーク面積を比較することにより定量することができる。¹³C-グルタミンからの代謝産物フラックス研究は、例えば、Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008に記載のように実施することができる。

10

20

【0108】

一実施形態では、2HGは直接評価される。

【0109】

別の実施形態では、分析方法を実施する過程で形成される2HG誘導体が評価される。例として、そのような誘導体はMSの分析において形成される誘導体であり得る。誘導体としては、塩付加物、例えばNa付加物、水和バリアント、または例えばMS分析において形成されるような、塩付加物、例えばNa付加物でもある水和バリアントを挙げることができる。

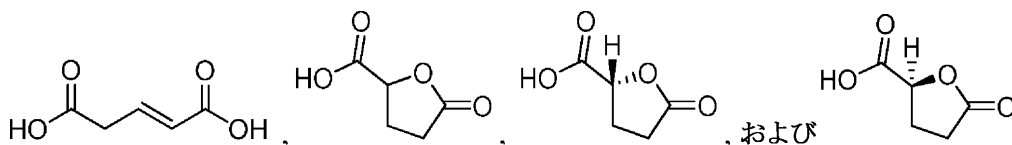
【0110】

別の実施形態では、2HGの代謝誘導体が評価される。例としては、2HG、例えばR-2HGと相関するグルタル酸またはグルタミン酸など、2HGが存在する結果として蓄積するかまたは上昇もしくは低下する化学種が挙げられる。

30

【0111】

例示的な2HG誘導体としては、以下に示す化合物またはその塩付加物などの脱水誘導体が挙げられる:



40

【0112】

一実施形態では、癌は、診断または処置の時点で、腫瘍細胞の少なくとも30、40、50、60、70、80、または90%がIDH2突然変異、特にIDH2のR140Q、R140WもしくはR140Lおよび/またはR172KもしくはR172G突然変異を保持する腫瘍である。

【0113】

別の実施形態では、本発明の一態様は、癌を処置するために有効な量の式Iまたは式IIの化合物を患者に投与することによって、患者の神経膠芽腫(神経膠腫)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性新生物(MPN)、急性骨髄性白血病(AML)、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管細胞癌、または血管免疫芽細胞性リンパ腫から選

50

扱われる癌を処置する方法を提供する。より具体的な実施形態では、処置される癌は、神経膠腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、急性骨髄性白血病（AML）、黒色腫、軟骨肉腫、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）である。

【0114】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法は、患者の神経膠腫（神経膠芽腫）、急性骨髄性白血病、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、胆管細胞癌（例えば、肝内胆管癌（IHCC））、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、前立腺癌、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、B急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、B急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫結腸癌、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）を処置するために使用される。別の実施形態では、処置される癌は、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（NHL）、例えば、B細胞リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫）、ならびにT細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症、未分化大細胞型リンパ腫、および前駆Tリンパ芽球性リンパ腫）から選ばれる進行型血液系悪性腫瘍である。

【0115】

2HGは、遺伝性代謝障害2-ヒドロキシグルタル酸尿症において蓄積することが知られている。この疾患は、2HGを -KGに変換する酵素2-ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼの欠損により引き起こされる（Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)）。2-ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼが欠損する患者は、MRIおよびCSF分析により評価すると脳に2HGを蓄積し、白質脳症を発症し、脳腫瘍を発症するリスクが増大している（Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J. Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J. Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)）。さらに、2HGの高い脳レベルは、ROSレベルの増大をもたらす（Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)）、癌リスクの増大に寄与する可能性がある。NMDA受容体アゴニストとして作用する2HGの能力がこの作用に寄与する可能性がある（Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)）。2HGはまた、グルタミン酸および/またはKGを利用する酵素を拮抗的に阻害することにより細胞にとって有毒になり得る。これらの酵素としては、アミノおよび核酸の生合成のためのグルタミン酸窒素の利用を可能にするトランスアミナーゼ、ならびにHif1アルファレベルを調節するものなどKG依存性プロリルヒドロキシラーゼが挙げられる。

【0116】

したがって、別の実施形態によると、本発明の一態様は、構造式I、Ia、II、IIaもしくはIIIの化合物または本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに記載の化合物を患者に投与することによって、患者の2-ヒドロキシグルタル酸尿症、特にD-2-ヒドロキシグルタル酸尿症を処置する方法を提供する。

【0117】

本明細書に記載の処置方法は、構造式I、Ia、II、IIaもしくはIIIの化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに記載の化合物による処置前および/または処置後に、種々の評価ステップをさらに含むことができる。

【0118】

10

20

30

40

50

一実施形態では、構造式 I、I a、I I、I I a もしくは I I I の化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物による処置前および / または処置後に、本方法は、癌の増殖、サイズ、重量、浸潤性、病期、および / または他の癌表現型を評価するステップをさらに含む。

【 0 1 1 9 】

一実施形態では、式 I、I a、I I、I I a もしくは I I I の化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物による処置前および / または処置後に、本方法は、癌の I D H 2 遺伝子型を評価するステップをさらに含む。これは、当技術分野における通常の方法、例えば、D N A 配列決定、免疫分析、および / または 2 H G の存在、分布、もしくはレベルの評価により達成することができる。

10

【 0 1 2 0 】

一実施形態では、式 I、I a、I I、I I a もしくは I I I、または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物による処置前および / または処置後に、本方法は、対象の 2 H G レベルを測定するステップをさらに含む。これは、分光分析、磁気共鳴に基づく分析、例えば M R I および / もしくは M R S 測定により、体液の試料分析、例えば血清、骨髄、血液、尿もしくは脊髄液分析により、または例えば質量分析による外科材料の分析により達成することができる。

【 0 1 2 1 】

併用療法

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、それを必要とする対象に、第 2 の治療、例えば追加の癌治療剤または追加の癌処置を同時に施す追加のステップを含む。例示的な追加の癌治療剤としては、例えば、化学療法剤、標的療法剤、抗体療法剤、免疫療法剤、およびホルモン療法剤が挙げられる。追加の癌処置としては、例えば、外科手術および放射線療法が挙げられる。これらの処置法のそれぞれの例を以下に提供する。

20

【 0 1 2 2 】

追加の癌治療剤に関して本明細書で使用される「同時投与」という用語は、追加の癌治療剤を、本発明の一態様の化合物と共に、単一剤形（例えば、本発明の一態様の化合物および上記第 2 の治療剤を含む本発明の一態様の組成物）の一部として、または別個の複数の剤形として、投与することができることを意味する。あるいは、追加の癌治療剤は、本発明の一態様の化合物の投与前、その投与に続いて、またはその投与後に投与することができる。このような併用療法処置では、本発明の一態様の化合物および第 2 の治療剤の両方は、従来方法により投与される。本発明の一態様の化合物および第 2 の治療剤の両方を含む本発明の一態様の組成物の対象への投与は、同じ治療剤、任意の他の第 2 の治療剤、または本発明の一態様の任意の化合物を前記対象に処置期間中の別の時点で別個に投与することを排除しない。追加の癌処置に関して本明細書で使用される「同時投与」という用語は、追加の癌処置を、本発明の一態様の化合物の投与前、その投与に続いて、その投与と同時に、その投与後に行うことができることを意味する。

30

【 0 1 2 3 】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は化学療法剤である。癌治療で使用される化学療法剤の例として、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸、プリンおよびピリミジン誘導体）、アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、白金、スルホン酸アルキル、ヒドラジン、トリアゼン、アジリジン、紡錘体毒、細胞傷害性薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤等）、ならびに低メチル化剤（例えば、デシタビン（5 - アザ - デオキシシチジン）、ゼブラリン、イソチオシアネート、アザシチジン（5 - アザシチジン）、5 - フルオロ - 2' - デオキシシチジン、5 , 6 - ジヒドロ - 5 - アザシチジン等）が挙げられる。例示的な薬剤としては、アクリルピシン、アクチノマイシン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノプテリン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、ペロテカン、ベキサロテン、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトテシン、カベシタピン、カルボプラチン、カルボコン、カルモフル、カルムスチン、セレコキ

40

50

シブ、クロランブシル、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デメコルチン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エファプロキシラル、エレスクロモル、エルサミトールシン、エノシタビン、エピルビシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトボシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル（５ＦＵ）、ホテムスチン、ゲムシタビン、ギリアデル脳内留置用剤、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、イロフルベン、イキサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソーム化ドキソルビシン、リポソーム化ダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコール、メルファラン、メルカプトブリン、メスナ、メトトレキセート、アミノレプリン酸メチル、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルビシン、ピクサントロン、プリカマイシン、ボルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サパシタビン、セムスチン、シチマジンセラデノベック、ストラタプラチン、ストレプトゾシン、タラボルフィン、テガフル-ウラシル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトラート、チオテパ、チアゾフリン、チオグアニン、ティピファニブ、トボテカン、トラベクテジン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、パルルビシン、ベルテボルフィン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ゾルビシン、および本明細書に記載の他の細胞増殖抑制剤または細胞傷害性薬剤が挙げられる。

【０１２４】

いくつかの薬物を一緒にすると単独よりも良好に作用するため、多くの場合、２種以上の薬物が同時に投与される。２種以上の化学療法剤が併用化学療法として使用されることが多い。

【０１２５】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は分化剤である。そのような分化剤としては、レチノイド（全トランス型レチノイン酸（ＡＴＲＡ）、９-シスレチノイン酸、１３-シスレチノイン酸（１３-ｃＲＡ）、および４-ヒドロキシ-フェンレチナミド（４-ＨＰＲ）など）；三酸化ヒ素；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤ＨＤＡＣ（アザシチジン（ビダーザ）およびブチラート（例えば、ナトリウムフェニルブチラート）など）；ハイブリッド極性化合物（ヘキサメチレンビスアセトアミド（ＨＭＢＡ）など）；ビタミンＤ；ならびにサイトカイン（Ｇ-ＣＳＦおよびＧＭ-ＣＳＦを含むコロニー刺激因子およびインターフェロンなど）が挙げられる。

【０１２６】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は、標的療法剤である。標的療法は、癌細胞の脱制御されたタンパク質に特異的な薬剤の使用で構成される。小分子標的療法薬は、一般に、癌細胞内の突然変異、過剰発現、またはその他の様式で危害を及ぼすタンパク質上の酵素ドメインの阻害剤である。顕著な例としては、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、およびバンデタニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤、ならびにアルボシジブおよびセリシクリブなどのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤がある。モノクローナル抗体療法は、治療剤が癌細胞の表面上のタンパク質に特異的に結合する抗体である、別の戦略である。例としては、乳癌で典型的に使用される抗ＨＥＲ２／ｎｅｕ抗体トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））、および種々のＢ細胞悪性腫瘍で典型的に使用される抗ＣＤ２０抗体リツキシマブおよびトシツモマブが挙げられる。他の例示的な抗体としては、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、およびゲムツズマブが

挙げられる。例示的な融合タンパク質としては、アフリベルセプトおよびデニロイキンディフチトクスが挙げられる。一部の実施形態では、標的療法は、本明細書に記載の化合物、例えば、メトホルミンまたはフェンホルミンなどのピグアニド、好ましくはフェンホルミンと併用して使用することができる。

【0127】

標的療法はまた、細胞表面受容体または腫瘍周囲の冒された細胞外マトリックスに結合することができる、「ホーミング装置」としての小ペプチドを含むことができる。これらのペプチド（例えば、RGD）に結合する放射性核種は、細胞近傍で核種が崩壊すると、最終的に癌細胞を死滅させる。そのような療法の例としては、BEXXAR（登録商標）が挙げられる。

10

【0128】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は、免疫療法剤である。癌免疫療法は、腫瘍と戦うために対象自体の免疫系を誘導することを目指した、多様な組合せの治療戦略を指す。腫瘍に対する免疫応答を生じさせるための現代の方法には、表在性膀胱癌に対する膀胱内BCG免疫療法、ならびに腎細胞癌および黒色腫対象に免疫応答を誘導するためのインターフェロンおよびその他のサイトカインの使用が含まれる。

【0129】

同種異系造血幹細胞移植は、多くの場合ドナーの免疫細胞が移植片対腫瘍効果で腫瘍を攻撃するため、免疫療法の一形態と考えることができる。一部の実施形態では、免疫療法剤は、本明細書に記載する化合物または組成物と併用して使用することができる。

20

【0130】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は、ホルモン療法剤である。一部の癌の増殖は、特定のホルモンを提供または遮断することによって阻害することができる。ホルモン感受性腫瘍の一般例としては、特定のタイプの乳癌および前立腺癌が挙げられる。エストロゲンまたはテストステロンの除去または遮断は、多くの場合、重要な追加処置である。特定の癌では、プロゲステゲンなどのホルモンアゴニストの投与が治療上有益となり得る。一部の実施形態では、ホルモン療法剤は、本明細書に記載する化合物または組成物と併用して使用することができる。

【0131】

他の可能な追加の治療様式としては、イマチニブ、遺伝子療法、ペプチドおよび樹状細胞ワクチン、合成クロロトキシシン、ならびに放射標識化薬物および抗体が挙げられる。

30

【実施例】

【0132】

略語

a n h y . 無水

a q . 水性

m i n 分

m L ミリリットル

m m o l ミリモル

m o l モル

M S 質量分析

N M R 核磁気共鳴

T L C 薄層クロマトグラフィー

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

H z ヘルツ

化学シフト

J カップリング定数

s シングレット

d ダブレット

t トリプレット

40

50

q	カルテット	
m	マルチプレット	
b r	ブロード	
q d	ダブルットのカルテット	
d q u i n	クインテットのダブルット	
d d	ダブルットのダブルット	
d t	トリプレットのダブルット	
C H C l ₃	クロロホルム	
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	10
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O H	エチルアルコール	
E t O A c	酢酸エチル	
M e O H	メチルアルコール	
M e C N	アセトニトリル	
P E	石油エーテル	
T H F	テトラヒドロフラン	
A c O H	酢酸	
H C l	塩酸	
H ₂ S O ₄	硫酸	20
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
K O H	水酸化カリウム	
N a O H	水酸化ナトリウム	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
N a ₂ C O ₃	炭酸ナトリウム	
T F A	トリフルオロ酢酸	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
N a B H ₄	水素化ホウ素ナトリウム	
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム	
L i H M D S	リチウムヘキサメチルジシリルアミド	30
N a H M D S	ナトリウムヘキサメチルジシリルアミド	
L A H	水素化アルミニウムリチウム	
N a B H ₄	水素化ホウ素ナトリウム	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
D M A P	4 - (ジメチルアミノ)ピリジン	
D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
N H ₄ O H	水酸化アンモニウム	
E D C I	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	40
H A T U	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム	
B I N A P	2, 2' - ビス(ジフェニルホスファニル) - 1, 1' - ビナフチル	
【0133】		

以下の実施例では、試薬は、商用供給源 (A l f a、A c r o s、S i g m a A l d r i c h、T C I、および S h a n g h a i C h e m i c a l R e a g e n t C o m p a n y を含む) から購入し、さらに精製することなく使用した。核磁気共鳴 (N M R) スペクトルは、B r u c k e r A M X - 4 0 0 N M R (B r u c k e r, S w i t z e r l a n d) により得た。化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場に百万分率 (p p m、) で報告した。質量スペクトルは、W a t e r s L C T T O F 質量分析

計 (W a t e r s , U S A) からエレクトロスプレーイオン化 (E S I) を用いて行われた。

【 0 1 3 4 】

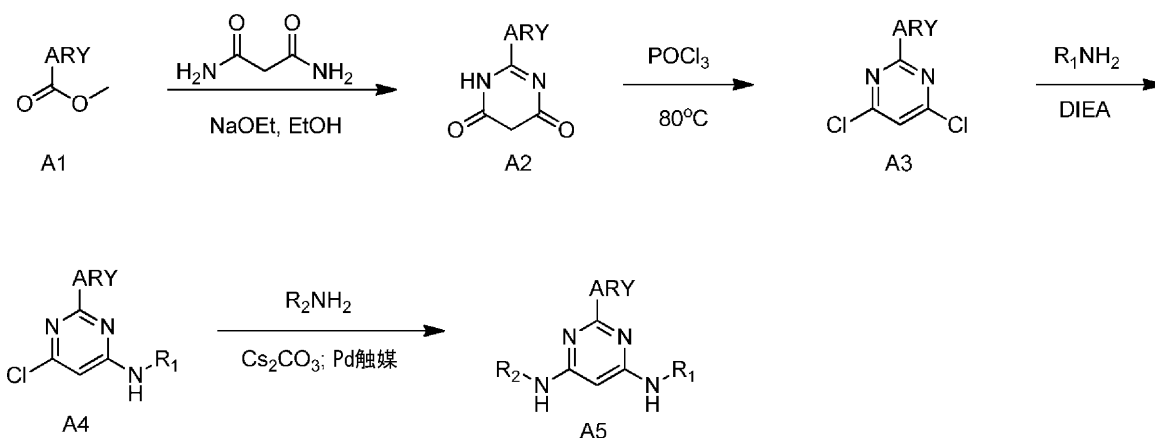
このセクションで開示される例示的な化合物について、立体異性体の記載 (例えば、(R) または (S) の立体異性体) は、その化合物が、少なくとも約 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % まで指定の立体中心に濃縮されている、その化合物の調製を示す。下記に記載の例示的な化合物のそれぞれの化学名は、ChemDraw ソフトウェアにより作成される。

【 0 1 3 5 】

実験手順：

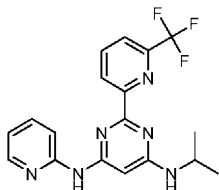
スキーム 1

方法 A



【 0 1 3 6 】

実施例 A : N - イソプロピル - N' - ピリジン - 2 - イル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンの調製



ステップ 1 : 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピリミジン - 4 , 6 - ジオンの調製

ナトリウム (32 g、0.16 mol) のエタノール (500 mL) 溶液に、6 - トリフルオロ - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (6.15 g、3 mmol) およびマロンアミド (1.02 g、1 mmol) を加えた。この混合物を 1 時間還流加熱した後、濃縮して残留物を得、これを水 (100 mL) に注いだ。飽和 NaHCO₃ 溶液を加えて pH 7 に調整し、混合物を濾過した後、1 N HCl 溶液を加えて pH を 3 に調整した。DCM (20 mL) を加え、沈殿した固体を濾過により回収し、乾燥して、2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピリミジン - 4 , 6 - ジオンを得た。LCMS : [M + 1] = 257.9

【 0 1 3 7 】

ステップ 2 : 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリミジンの調製

2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピリミジン - 4 , 6 - ジオン (1.3 g、5.06 mmol) の POCl₃ (6 mL) 溶液を、80 で 2 時間撹拌した後、濃縮して揮発性成分を除去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、4 , 6 - ジクロロ - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

ピリミジンを得た。LCMS: $[M+1] = 293.8$ 。

【0138】

ステップ3: [6-クロロ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-イソプロピル-アミンの調製

4, 6-ジクロロ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリミジン (0.4 g, 1.36 mmol) および DIPEA (526 mg, 4.08 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液に、イソプロピルアミン (240 mg, 4.08 mmol) を加えた。この混合物を、室温で6時間撹拌した。反応を水の添加 (40 mL) によりクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、[6-クロロ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-イソプロピル-アミンを得た。LCMS: $[M+1] = 317.1$

【0139】

ステップ4: N-イソプロピル-N'-ピリジン-2-イル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリミジン-4, 6-ジアミンの調製

[6-クロロ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-イソプロピル-アミン (0.1 g, 0.316 mmol) の無水ジオキサン (3 mL) 溶液に、ピリジン-2-イルアミン (0.03 g, 0.316 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.206 g, 0.633 mmol) および Pd(dppf)Cl_2 (0.023 g, 0.0316 mmol) を加えた。この混合物を、 N_2 下、80 °C で1時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) によりクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、N-イソプロピル-N'-ピリジン-2-イル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリミジン-4, 6-ジアミンを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4): δ 8.73-8.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H),

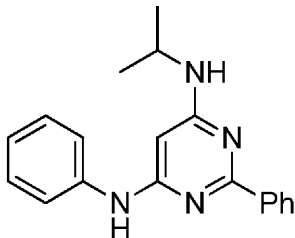
8.29-8.52 (m, 2.6H), 8.06-8.08 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.13-7.27 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.5 (s, 0.6H), 4.35-4.68 (m, 1H), 1.34-1.40 (m, 6H). LC-MS: m/z 375.1 ($M+H$)⁺

【0140】

以下の化合物を、適切な試薬および中間体を用いて、実施例A (ステップ1~4) と同様の順序で調製した。

【0141】

N^4 -イソプロピル- N^6 , 2-ジフェニルピリミジン-4, 6-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4): δ 8.15-8.10 (m, 2H), 7.70-7.40 (m, 7H), 7.30-7.20 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 1.3 (d, 6H). LC-MS: m/z 305.3 ($M+H$)⁺

【0142】

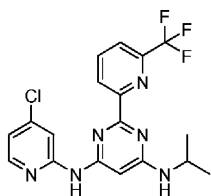
N-(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-N'-イソプロピル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピリミジン-4, 6-ジアミン

10

20

30

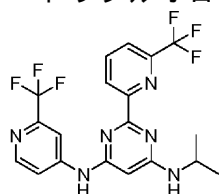
40



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.70-8.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.28-8.49 (m, 2.4H), 8.05-8.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14-7 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 0.6H), 4.25-4.30 (m, 1H), 1.28-1.35 (m, 6H). LC-MS: m/z 409.1 ($M+H$) $^+$

【 0 1 4 3 】

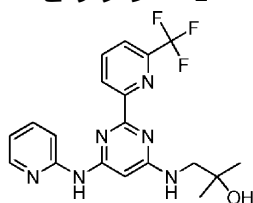
N - イソプロピル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - N' - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.61-8.63 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.49-8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39-8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14-8.18 (q, J = 8 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.03-4.59 (m, 1H), 1.28-1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 443.2 ($M+H$) $^+$

【 0 1 4 4 】

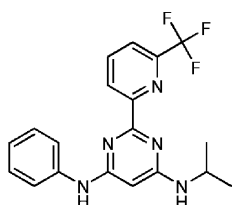
2 - メチル - 1 - [6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 2 - オール



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.68-8.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32-8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25-8.29 (q, J = 8 Hz, 1H), 8.02-8.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78-8.82 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 1.8 H), 6.53 (s, 0.7 H), 3.62 (s, 1H), 1.27 (s, 6H). LC-MS: m/z 405.1 ($M+H$) $^+$

【 0 1 4 5 】

N - イソプロピル - N' - フェニル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37-8.41 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16-8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.62 (m, 5H), 5.87-5.93 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.77-4.60 (m, 1H), 1.26-1.38 (m, 6H). LC-MS: m/z 374.2 ($M+H$) $^+$

【 0 1 4 6 】

2 - メチル - 1 - [2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プ

10

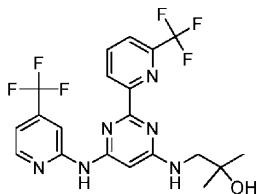
20

30

40

50

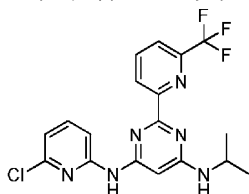
ロパン - 2 - オール



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.57-8.62 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.31-8.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09-8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 6.25-6.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.32-3.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.22-1.36 (d, 6H). LC-MS: m/z 473.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 1 4 7 】

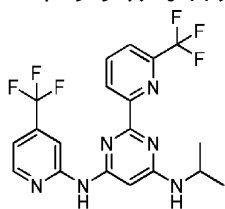
N - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - N' - イソプロピル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.54-8.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03-8.07 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 7.77-7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53-7.57 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 7.21-7.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.83-6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 1.21-1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 409.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 1 4 8 】

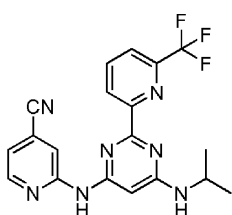
N - イソプロピル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - N' - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.64-8.45 (m, 2H), 8.17-7.88 (m, 3H), 7.16-6.83 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 1.29-1.27 (d, $J = 6.4$, 6H). LC-MS: m/z 443.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 1 4 9 】

2 - [6 - メチルアミノ - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - イソニコチノニトリル



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65-8.63 (d, 1H), 8.44-8.43 (d, $J = 5.2$, 1H), 8.18-8.07 (m, 2H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.18-7.17 (d, 1H), 6.814 (s, 1H), 4.35-3.97 (m, 1H), 1.30-1.28 (d, 6H). LC-MS: m/z 400.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 1 5 0 】

N 4 - (2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) - N 6 - イソプロピル

10

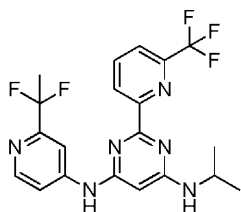
20

30

40

50

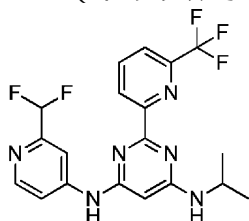
- 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.78-8.17 (m, 4H), 7.38-7.20 (m, 2H), 6.12-6.03 (d, $J=3.7$, 1H), 4.61-3.85 (m, 1H), 2.00-1.90 (t, 3H), 1.37-1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 439.1 (M+H) $^+$
【 0 1 5 1 】

10

N 4 - (2 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - N 6 - イソプロピル - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

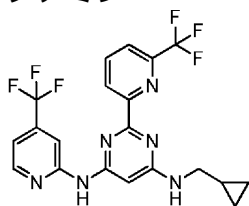


^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.79-8.37 (m, 3H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.40-7.24 (m, 2H), 7.05-6.75 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.63-3.84 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 425.1 (M+H) $^+$

20

【 0 1 5 2 】

N 4 - (シクロプロピルメチル) - N 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



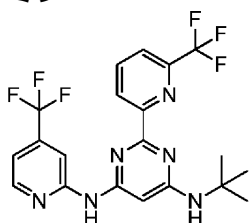
^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.67 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.99-7.71 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.63 (br, 1H), 3.29-3.28 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 1H), 0.58-0.57 (m, 2H), 0.33-0.32 (m, 2H). LC-MS: m/z 455.2 (M+H) $^+$

30

【 0 1 5 3 】

N 4 - (tert - ブチル) - N 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

40

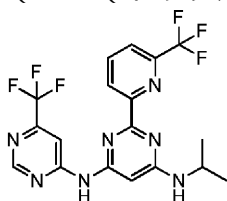


^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.66 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.68 (br, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.72 (br, 1H), 1.56 (s, 9H). LC-MS: m/z 457.2 (M+H) $^+$

50

【 0 1 5 4 】

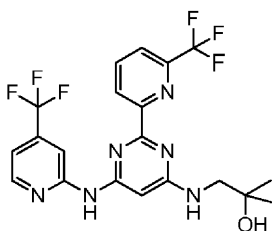
N⁴ - イソプロピル - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N⁶ - (6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.83 (d, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 6.82 (br, 1H), 4.41-4.05 (br, 1H), 1.28 (d, J = 6.4, 6H). LC-MS: m/z 444.1 (M+H)⁺

10

【 0 1 5 5 】



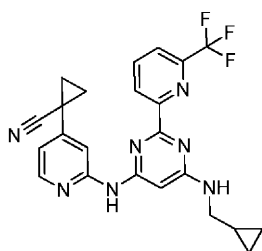
2 - メチル - 1 - ((2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 6 - ((4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロパン - 2 - オール

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.67 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.81 (br, 1H), 3.49 (br, 2H), 1.28 (s, 6H). LC-MS : m/z 473.1 (M+H)⁺

20

【 0 1 5 6 】

1 - (2 - ((6 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

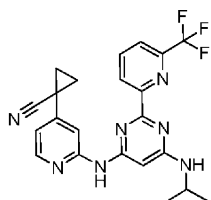


¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.72 (d, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.39 (br, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.42 (br, 1H), 3.35 (br, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 1H), 0.61-0.59 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H). LC-MS: m/z 452.3 (M+H)⁺

40

【 0 1 5 7 】

1 - (2 - ((6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

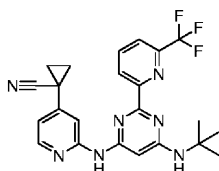


^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.71 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.72 (br, 1H), 6.80-6.79 (m, 2H), 4.02 (br, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.4$, 6H). LC-MS: m/z 440.3 ($M+H$) $^+$

10

【 0 1 5 8 】

1 - (2 - ((6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

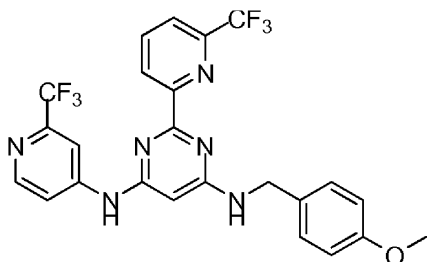


^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.69 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 4.02 (br, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: m/z 454.3 ($M+H$) $^+$

20

【 0 1 5 9 】

N^4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



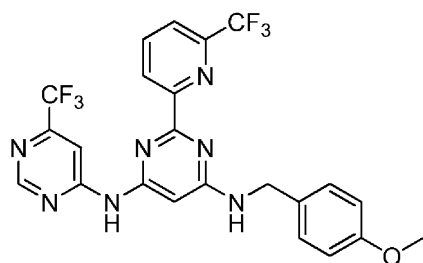
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). LC-MS: m/z 521.1 ($M+H$) $^+$.

【 0 1 6 0 】

N^4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

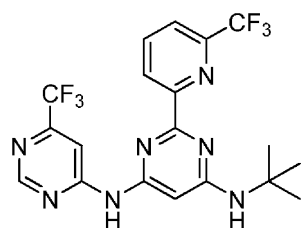
40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.93 (m, 3H), 5.66 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H). LC-MS: m/z 522.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 1 6 1 】

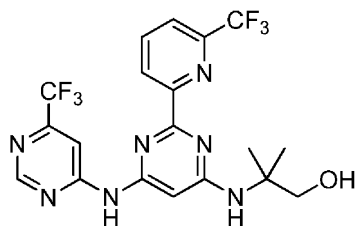
N⁴ - t e r t - ブチル - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N⁶ - (6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.57 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.00 (brs, 1H), 5.22 (brs, 1H), 1.55 (s, 9H). LC-MS: m/z 457.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 1 6 2 】

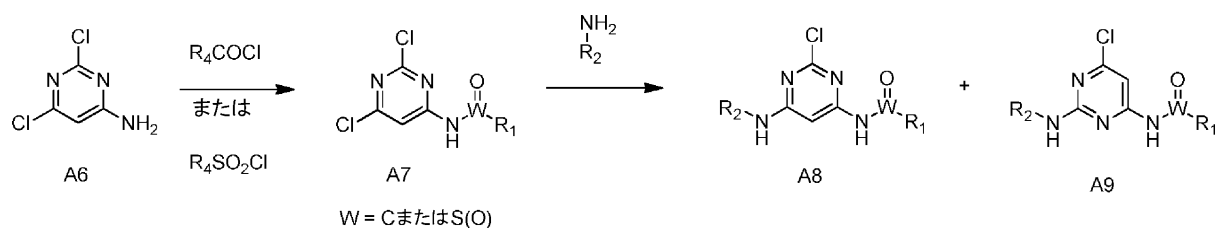
2 - メチル - 2 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) プロパン - 1 - オール



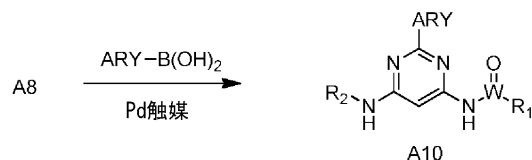
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.86 – 7.65 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.93 (brs, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.43 (s, 6H). LC-MS: m/z 474.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 1 6 3 】

スキーム 2

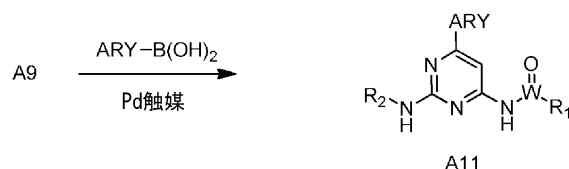


方法 B



10

方法 c

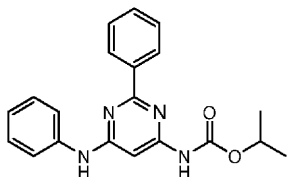


A11

【 0 1 6 4 】

20

実施例 B : イソプロピル (2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバマートの調製



ステップ 1 : イソプロピル (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) カルバマートの調製

2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン (3 . 0 g 、 0 . 0 1 8 3 m o l) の T H F (4 5 m L) 溶液に、 E t ₃ N (5 . 1 m L) を加えた後、イソプロピルカルボノクロリダート (2 . 7 g 、 0 . 0 2 1 9 m o l) を加えた。この混合物を、還流状態で 1 6 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して残留物を得、これを S i O ₂ クロマトグラフィーにより精製して、イソプロピル (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) カルバマートを得た。L C - M S : m / z 2 5 0 . 1 (M + H) ⁺

30

【 0 1 6 5 】

ステップ 2 : イソプロピル (2 - クロロ - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバマートの調製

ジオキサン (8 m L) 中のイソプロピル (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) カルバマート (1 . 0 5 g 、 0 . 0 0 4 2 m o l) 、 アニリン (0 . 3 9 g 、 0 . 0 0 4 2 m o l) および D I P E A (0 . 8 5 g 、 0 . 0 0 8 4 m o l) の混合物に、 C u I (1 6 0 m g 、 0 . 8 m m o l) を加えた。この混合物を、 1 0 0 °C に 2 日間加熱した。T L C (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して残留物を得、これを標準的方法により精製して、イソプロピル (2 - クロロ - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバマートを得た。イソプロピル (6 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバマートも単離した。L C - M S : m / z 3 0 7 . 1 (M + H) ⁺

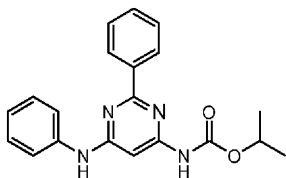
40

【 0 1 6 6 】

ステップ 3 : イソプロピル (2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イ

50

ル) カルバマートの調製



THF (8 mL) 中の (2 - クロロ - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバマート (0.5 g, 1.64 mmol)、フェニルボロン酸 (240 mg, 1.97 mmol) および K_3PO_4 (0.695 g, 3.28 mmol) の混合物に、ビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (42 mg, 0.082 mmol) を加えた。この混合物を、80 に 3 時間加熱した。混合物を濃縮して残留物を得、これを標準的方法により精製して、イソプロピル (2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバマートを得た。

10

1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.3-8.28 (m, 2H), 7.72-7.7 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.0-6.95 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). LC-MS: m/z 349.0

(M+H) $^+$

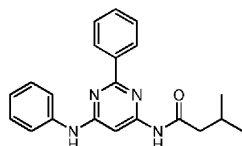
【 0 1 6 7 】

20

以下の化合物を、適切な試薬および中間体を用いて、実施例 B (ステップ 1 ~ 3) と同様の順序で調製した。

【 0 1 6 8 】

3 - メチル - N - (2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ブタンアミド

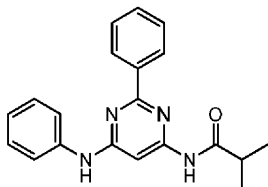


1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.5-8.4 (m, 2H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6-7.45 (m, 4H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.15-2.0 (m, 1H), 0.94-0.93 (d, J = 6.4, 6H). LC-MS: m/z 347.0 (M+H) $^+$

30

【 0 1 6 9 】

N - (2 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) イソブチルアミド

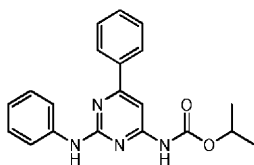


1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1.0H), 9.6 (s, 1.0H), 8.32-8.3 (m, 2H), 7.72-7.7 (m, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.35-7.3 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.08-1.06 (d, J = 6.8, 6H). LC-MS: m/z 333.0 (M+H) $^+$

40

【 0 1 7 0 】

実施例 C : イソプロピル (6 - フェニル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) カルバマートの調製



THF (8 mL) 中の (6 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)カルバマート (0.36 g、1.18 mmol)、フェニルボロン酸 (244 mg、2.0 mmol) および K_3PO_4 (0.700 g、3.30 mmol) の混合物に、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (36 mg、0.075 mmol) を加えた。この混合物を濃縮して残留物を得、これを標準的方法により精製して、イソプロピル (6 - フェニル - 2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)カルバマートを得た。

10

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13-8.05 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5-7.45 (m, 3H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 5.1-5.0 (m, 1H), 1.3 (d, 6H). LC-MS: m/z 349.0 ($M+H$)⁺

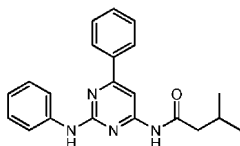
【 0 1 7 1 】

以下の化合物を、適切な試薬および中間体を用いて、実施例 C と同様の順序で調製した。

【 0 1 7 2 】

20

3 - メチル - N - (6 - フェニル - 2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ブタンアミド

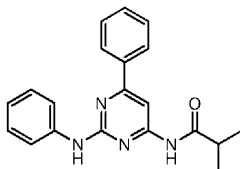


1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.02-8.0 (m, 3H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.15-2.0 (m, 1H), 0.94-0.93 (d, J = 4.0, 6H). LC-MS: m/z 347.0 ($M+H$)⁺

30

【 0 1 7 3 】

N - (6 - フェニル - 2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)イソブチルアミド

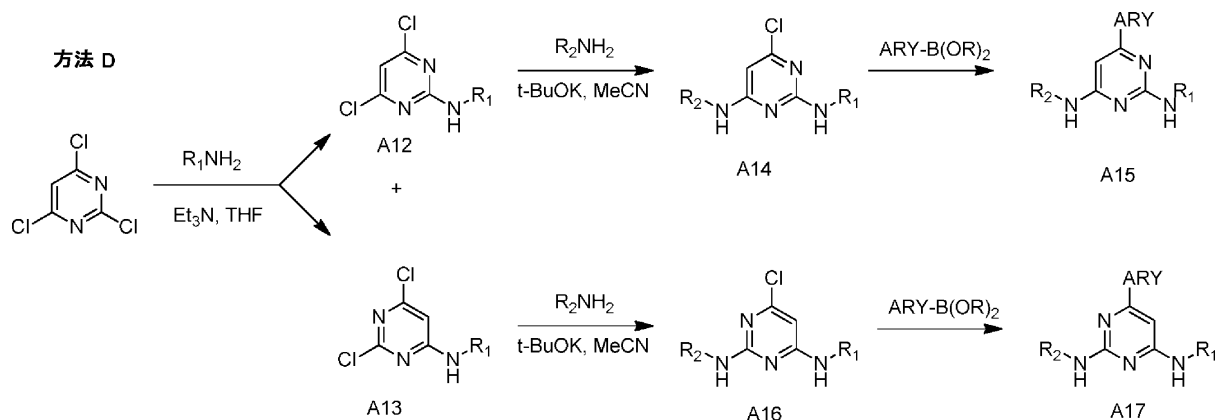


1H NMR 400 MHz, ($DMSO-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.0 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.25-7.3 (m, 2H), 6.95-6.9 (m, 1H), 2.9-2.78 (m, 1H), 2.15-2.0 (m, 1H), 1.1 (d, J = 6.8, 6H). LC-MS: m/z 333.0 ($M+H$)⁺

40

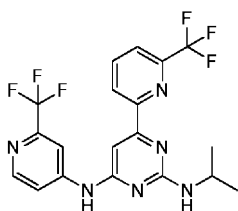
【 0 1 7 4 】

スキーム 3



【 0 1 7 5 】

実施例 D : N² - イソプロピル - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N⁴ - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製



ステップ 1 : 4 , 6 - ジクロロ - N - イソプロピルピリミジン - 2 - アミンの調製

2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン (25 g , 136 . 6 mmol) の溶液に、THF (150 mL) 中のプロパン - 2 - アミン (8 . 06 g , 136 . 6 mmol)、Et₃N (20 . 7 g , 20 . 5 mmol) を加えた。この溶液を室温で 12 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を標準的方法により精製して、4 , 6 - ジクロロ - N - イソプロピルピリミジン - 2 - アミンを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.27 (m, 6H), 4.21-δ4.26 (m, 1H), 6.10 (s, 1H).

30

【 0 1 7 6 】

ステップ 2 : 6 - クロロ - N² - イソプロピル - N⁴ - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

4 , 6 - ジクロロ - N - イソプロピルピリミジン - 2 - アミン (5 . 0 g , 24 . 3 mmol)、カリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート (8 . 31 g , 72 . 9 mmol) および 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - アミン (3 . 93 g , 24 . 3 mmol) の MeCN (50 mL) 溶液を、90 に 10 時間加熱した。この混合物を濃縮し、標準的方法により精製して、6 - クロロ - N² - イソプロピル - N⁴ - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.52-8.06 (d, J= 5.6 Hz, 2 H), 7.49 (s, 2 H), 5.02 (s, 1 H), 4.15-4.09 (m, 3 H), 1.27-1.23 (m, 6 H).

40

【 0 1 7 7 】

ステップ 3 : N² - イソプロピル - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N⁴ - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

ジオキサン (5 mL) および H₂O (1 mL) 中の 6 - クロロ - N² - イソプロピル - N⁴ - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (300 mg , 0 . 906 mmol)、6 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル - ボロン酸 MIDA エステル (274 mg , 0 . 91 mmol)、K₃PO₄ (843 . 8 mg

50

、 3 . 2 m m o l) の混合物に、 S - p h o s (1 8 . 6 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l) および $Pd(OAc)_2$ (5 . 1 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を加え、 8 0 で 5 時間撹拌した。この混合物を濾過し、標準的方法により精製して、表題の化合物を得た。

1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1 H), 8.49-8.45 (m, 3 H), 8.29-8.25 (m, 1 H), 8.00-7.98 (d, $J = 7.60$ Hz, 1 H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.11 (s, 1 H), 4.20-4.19 (d, $J = 6.40$ Hz, 1 H), 1.21-1.20 (d, $J = 6.40$ Hz, 6 H). LC-MS: m/z 443.1 ($M+H$) $^+$

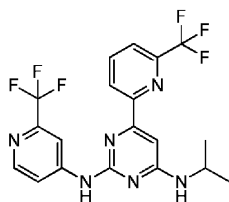
【 0 1 7 8 】

10

以下の化合物を、適切な試薬および中間体を用いて、化合物実施例 D (ステップ 1 ~ 3) と同様の順序で調製した。

【 0 1 7 9 】

N^4 - イソプロピル - 6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N^2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

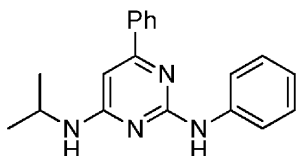


20

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 3H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.00-7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.20-4.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.21-1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 443.1 ($M+H$) $^+$

【 0 1 8 0 】

N^4 - イソプロピル - N^2 , 6 - ジフェニルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

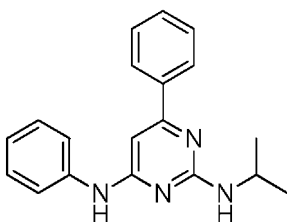


30

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00-7.90 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.50-7.00 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: m/z 305.2 ($M+H$) $^+$

【 0 1 8 1 】

N^2 - イソプロピル - N^4 , 6 - ジフェニルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン



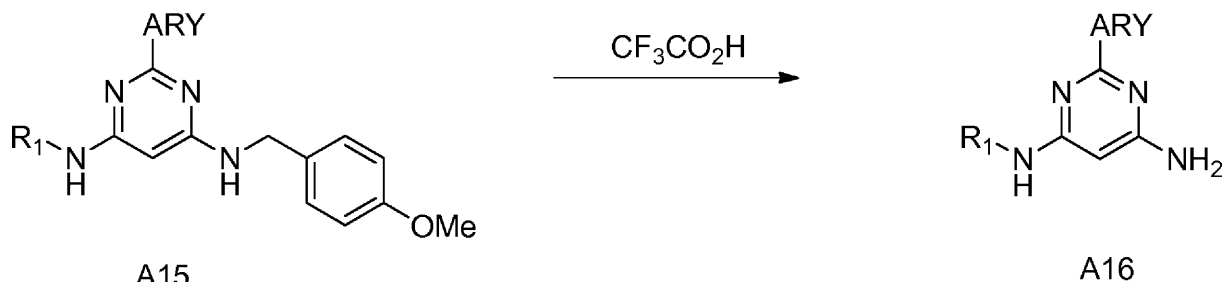
40

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00-7.90 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 6.4H), 7.20-7.10 (m, 0.6H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS: m/z 305.2 ($M+H$) $^+$.

【 0 1 8 2 】

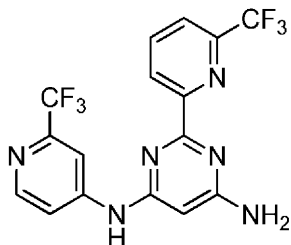
スキーム 4

方法 E



【 0 1 8 3 】

実施例 E : 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N⁴ - (2 - (トリフルオロメチル) - ピリジン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンの調製



DCM (3 m L) 中の N⁴ - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N⁶ - (2 - (トリフルオロメチル) - ピリジン - 4 - イル)ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (8 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) および T F A (3 m L) の混合物を、6 0 ° で一晩撹拌した。混合物を高真空濃縮し、残留物を E t O A c (1 0 m L) に溶解した。得られた溶液を、飽和 N a H C O₃ 水溶液 (1 0 m L) 、水 (1 0 m L) 、および食塩水 (1 0 m L) で順次洗浄した。有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥した後、濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

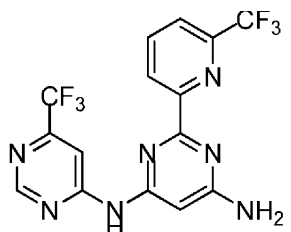
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 5.98 (s, 1H). LC-MS: m/z 401.1 (M+H)⁺.

【 0 1 8 4 】

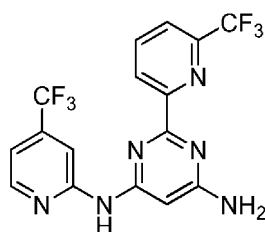
以下の化合物を、適切な試薬および中間体を用いて、実施例 E と同様の順序で調製した。

【 0 1 8 5 】

2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N⁴ - (6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン



¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H). LC-MS: m/z 402.1 (M+H)⁺.



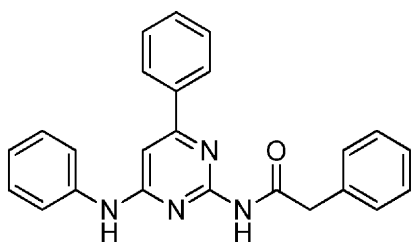
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.50 (m, 3H), 8.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.76 (s, 1H). LC-MS: m/z 401.1 ($M+H$) $^+$.

【 0 1 8 6 】

以下の化合物を、適切な試薬および中間体を用いて、実施例 F と同様の順序で調製した。

【 0 1 8 7 】

2 - フェニル - N - (4 - フェニル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド



^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4): δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 5H), 7.50-7.20 (m, 8H), 7.00 (s, 1H), 3.92 (s, 2H). LC-MS: m/z 381.3 ($M+H$) $^+$.

【 0 1 8 8 】

実施例 F . 酵素および細胞のアッセイ

酵素アッセイ。化合物について、コファクター枯渇アッセイにより IDH2 R172 K 阻害活性をアッセイする。化合物を酵素とプレインキュベートした後、NADPH および - K G の添加により反応を開始し、コファクターおよび基質の両方の消費が時間に対して直線的であることがこれまでに実証されている条件下で 60 分進行させる。第 2 の酵素であるジアホラーゼおよび対応する基質であるレサズリンの添加により反応を終了させる。ジアホラーゼは、NADPH の NADP への酸化と同時に、レサズリンを高蛍光性のレゾルフィンに還元し、利用可能なコファクタープールを枯渇させることにより IDH2 反応を停止させると共に、容易に検出されるフルオロフォアの定量的生成により、特定時間後に残存するコファクター量の定量を容易にする。

【 0 1 8 9 】

具体的には、384 ウェルプレート of 12 ウェルそれぞれに、100 \times 化合物希釈系列 1 μ l を入れた後、1.25 μ g / ml IDH2 R172 K を含有する緩衝液 (50 mM リン酸カリウム (K_2HPO_4), pH 7.5 ; 150 mM NaCl ; 10 mM MgCl₂ , 10% グリセロール、0.05% ウシ血清アルブミン、2 mM -メルカプトエタノール) 40 μ l を添加する。次いで、試験化合物を室温で 1 時間、酵素とインキュベートした後、50 μ M NADPH および 6.3 mM - K G を上記の緩衝液中に含有する基質混合物 10 μ l を添加して IDH2 反応を開始する。室温でさらに 16 時間インキュベーションした後、停止混合物 (緩衝液中に 36 μ g / ml ジアホラーゼ酵素 および 60 μ M レサズリン) 25 μ l の添加により、反応を停止し、レサズリンをレゾルフィンに変換して残存する NADPH を測定する。1 分間のインキュベーション後、プレートリーダーにて Ex 544 / Em 590 でプレートを読み取る。

【 0 1 9 0 】

上記と同様のアッセイ形式で、IDH2 R140Q に対する化合物の阻害効力を測定

10

20

30

40

50

するために、同様の手順を行う。ただし、最終試験濃度は、 $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ IDH2 R140Qタンパク質、 $4 \mu\text{M}$ NADPH、および 1.6mM -KGとする。

【0191】

ハイスループットスクリーニング形式で、IDH2 R140Qに対する化合物の阻害効力を測定するために、同様の手順を行う。ただし、 $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ IDH2 R140Qタンパク質をプレインキュベーションステップで利用し、反応を $4 \mu\text{M}$ NADPHおよび $8 \mu\text{M}$ -KGの添加により開始する。

【0192】

U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo細胞ベースアッセイ。10% FBS、 $1 \times$ ペニシリン/ストレプトマイシン、および $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ G418を含有するDMEM中、T125フラスコにて、U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo細胞を増殖させる。細胞をトリプシンにより回収し、10% FBS含有DMEM中、 $100 \mu\text{l}$ /ウェルで、 5000 細胞/ウェルの密度にて96ウェル白底プレートに播種する。カラム1およびカラム12では細胞を培養(plate)しない。細胞を、5% CO_2 中、37℃で一晩インキュベートする。翌日、化合物を2x濃度に調製し、 $100 \mu\text{l}$ を各細胞ウェルに加える。DMSOの最終濃度は0.2%であり、DMSO対照ウェルを列Gで培養する。次いで、プレートをインキュベーター中に48時間置く。48時間目に、 $100 \mu\text{l}$ の培地を各ウェルから取り出し、2-HG濃度についてLC-MSにより分析する。細胞プレートをインキュベーターに戻し、さらに24時間インキュベートする。化合物添加の72時間後に、 10mL /プレートのPromega Cell Titer Glo試薬を解凍し混合する。細胞プレートをインキュベーターから取り出し、室温に平衡化する。次いで、試薬 $100 \mu\text{l}$ を各ウェルの培地に加える。次いで、細胞プレートを旋回シェーカー上に10分間置いた後、室温に20分間放置する。次いで、プレートについて、積分時間を500msにしてルミネセンスを読み取り、増殖阻害に対する化合物の効果を判定する。

【0193】

上記に記載するかまたはそれに類似するR140Q酵素アッセイ、R140Q細胞ベースアッセイ、およびR172K酵素アッセイにおける、本発明の一態様の種々の化合物についてのデータを以下の表2に示す。各アッセイについて、「A」として示す値は、50 nM未満のIC50を表し；「B」として示す値は、50 nMと100 nMの間のIC50を表し；「C」として示す値は、100 nM超のIC50を表し；「D」として示す値は、化合物が不活性であるかまたはこの特定のアッセイで試験されていないことを表す。

【0194】

(表2) 化合物の酵素および細胞活性

10

20

30

化合物番号	酵素 R140Q	細胞 R140Q
700	B	C
701	D	C
702	A	C
703	D	C
704	A	A
705	A	A
706	A	A
707	C	C
708	A	B
709	C	C
710	A	A
711	A	A
712	A	A
713	A	A
714	A	A
715	A	A
716	B	A
717	A	A
718	A	A
719	A	A
720	A	A
721	B	A
722	C	D
723	B	D
724	A	D
725	B	D
726	C	D
727	B	D
728	D	D
729	D	D
730	B	B
734	D	C
735	C	C
736	D	C
737	D	D
738	A	B
739	A	C

10

20

30

【 0 1 9 5 】

このように、いくつかの実施形態のいくつかの態様を説明したが、種々の改変、修正、および改善が当業者には容易に思いつくことを認識されよう。このような改変、修正、および改善は、本開示の一部であることを意図するものであり、また本発明の精神および範囲の内であることを意図するものである。したがって、前述の説明および図面は、例示のみを目的とするものである。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)		A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 コンテアティス ゼノン ディー .
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 チャサム サザン ブールバード 1 3 7

(72)発明者 ボボヴィッチ - ミュラー ジャネタ
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ウィンダム クラーク ファーム ロード 1 2

(72)発明者 トラヴィンス ジェレミー エム .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サウスバロ フラッグ ロード 5 9

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第2013/046136(WO, A1)
米国特許出願公開第2004/0204386(US, A1)
国際公開第2010/090290(WO, A1)
特表2006-522143(JP, A)
特表2008-538544(JP, A)
特表2005-500294(JP, A)
米国特許出願公開第2010/0144722(US, A1)
特表2006-515313(JP, A)
特表2007-508321(JP, A)
特表2007-517046(JP, A)
特表2010-529193(JP, A)
特表2010-511727(JP, A)
DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, Entered STN: 25 Feb 2009, 検索日: 平成30年4月24日, CAS Registry No. 1111894-77-9, 1111885-63-2, 1111862-93-1, 1111855-40-3, 1111766-90-5, 1111766-65-4, 1111766-41-6, 1111752-20-5, 1111744-53-6, 1111734-89-4, 111714-20-5, 1111713-81-5, 1111680-26-2
XIHONG WANG; RAMADAS SATHUNURU; VICTOR MELENDEZ, FACILE SYNTHESIS OF 2,4-DIAMINO-6-ALKYL- OR 6-ARYL-PYRIMIDINE DERIVATIVES, JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, [ONLINE], 2

010年, VOL:47, NR:5, , PAGE(S):1056 - 1061, URL, <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.419>

TIMOTHY M CHAPMAN; NATHALIE BOULOC; ROGER S BUXTON, SUBSTITUTED AMINOPYRIMIDINE PROTEIN KINASE B (PKNB) INHIBITORS SHOW ACTIVITY 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, [ONLINE], PERGAMON, 2012年, VOL:22, NR:9, , PAGE(S):3349 - 3353, AGAINST MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, URL, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.107>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus / REGISTRY (STN)