

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6471155号
(P6471155)

(45) 発行日 平成31年2月13日(2019.2.13)

(24) 登録日 平成31年1月25日(2019.1.25)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C 07 D 401/14	C S P
A61K 31/53	(2006.01)	A 61 K 31/53	
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00	
A61P 35/02	(2006.01)	A 61 P 35/02	
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00	

請求項の数 12 (全 55 頁)

(21) 出願番号	特願2016-525491 (P2016-525491)
(86) (22) 出願日	平成26年7月10日 (2014.7.10)
(65) 公表番号	特表2016-523977 (P2016-523977A)
(43) 公表日	平成28年8月12日 (2016.8.12)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/046204
(87) 国際公開番号	W02015/006592
(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6月6日 (2017.6.6)
(31) 優先権主張番号	61/845,352
(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	516010663 アギオス ファーマシューティカルス、イ ンコーポレーテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2139 ケンブリッジ シドニー スト リート 38
(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(72) 発明者	ジェレミ トランプ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 1772 サウスボロウ フラッグ ロー ド 59

最終頁に続く

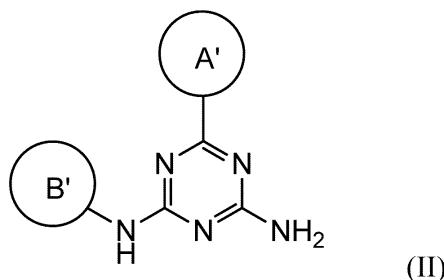
(54) 【発明の名称】癌の治療のためのIDH2変異体阻害剤としてのN, 6-ビス(アリール又はヘテロアリール)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式IIの化合物:

【化1】



10

又はその医薬として許容し得る塩:

(式中、

環A'は、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-3-イル、及びピリジン-2-イルから選択され、ここで、環A'は、1-プロペニル、-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、及び-N(CH₃)₂から独立に選択される1又は2つの置換基により任意に置換されており；且つ

20

環B'は、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-5-イル、及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで、環B'は、ハロ;-CN;ハロ;CN、又は-OHにより任意に置換されている C_1-C_4 アルキル; $-S(O)_2-C_1-C_4$ アルキル; $-S(O)-C_1-C_4$ アルキル; $-S(O)_2-NH-C_1-C_4$ アルキル; $-S(O)_2-NH-CH_2-CF_3$; $-S(O)_2-N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$; $-S(O)_2-\text{アゼチジン}-1-\text{イル}$; $-O-C_1-C_4\text{アルキル}$; $-CH_2-O-CH_3$ 、モルホリン-4-イル、シクロプロピル、シクロプロピル- C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル- C_1-C_4 アルコキシ、シクロプロピル-CN、 $-S(O)_2-NH-\text{シクロプロピル}$; $-S(O)_2-NH-CH_2-\text{シクロプロピル}$; $-C(O)-C_1-C_4\text{アルキル}$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ から独立に選択される1~2つの置換基により任意に置換されている。)。

【請求項2】

10

前記環A'が、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-プロパン-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-(CH₂OH)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、4-(CH₂OH)-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、及び4,6-ジクロロピリジン-2-イルから選択される、請求項1記載の化合物。

20

【請求項3】

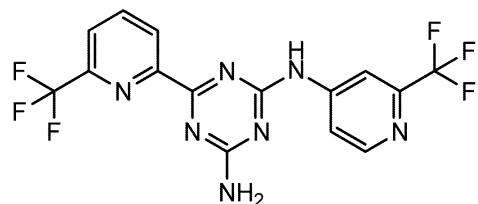
前記環B'が、2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル、5-クロロピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-4-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル、2-ジフルオロメチルピリジン-4-イル、2-クロロピリジン-4-イル、6-クロロピリジン-4-イル、6-シアノピリジン-4-イル、2-シアノピリジン-4-イル、6-シクロプロピルピリジン-4-イル、6-エトキシピリジン-4-イル、6-フルオロピリジン-3-イル、2-フルオロピリジン-4-イル、5,6-ジフルオロピリジン-3-イル、6-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、ピリジン-4-イル、ピコリナタ-2-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、及びチアゾール-5-イルから選択される、請求項2記載の化合物。

30

【請求項4】

40

前記化合物が、下記又はその医薬として許容し得る塩である、請求項1記載の化合物：
【化2】



。

【請求項5】

50

請求項1記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項6】

癌の治療に有用な第二の治療剤をさらに含む、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

患者における -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酵素の新たな能力をもたらすイソクエン酸脱水素酵素2 (IDH2)変異の存在を特徴とする癌の治療のための、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記IDH2変異がIDH2 R140Q又はR172K変異である、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記IDH2変異がIDH2 R140Q変異である、請求項7記載の医薬組成物。

10

【請求項10】

前記癌が、膠芽腫(又はグリオーマ)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、肉腫、メラノーマ、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、及び血管免疫芽球性非ホジキンリンパ腫(NHL)から選択される、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項11】

癌の治療に有用な第二の治療剤をさらに含む、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記癌が急性骨髓性白血病である、請求項7記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

(優先権の主張)

本願は、その全体が引用により本明細書に組み込まれる2013年7月11日に出願の米国特許出願第61/845352号の優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

イソクエン酸脱水素酵素(IDH)は、イソクエン酸から2-オキソグルタル酸(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つの明確に異なる下位分類に属し、そのうちの一つは電子受容体としてNAD(+)を利用し、他方はNADP(+)を利用する。次の5つのイソクエン酸脱水素酵素が報告されている:ミトコンドリアマトリックスに局在化する3つのNAD(+)依存性イソクエン酸脱水素酵素、及び2つのNADP(+)依存性イソクエン酸脱水素酵素(このうちの一方はミトコンドリア酵素、他方は、主としてサイトゾル酵素)。各NADP(+)依存性イソ酵素は、ホモ二量体である。

30

【0003】

IDH2(イソクエン酸脱水素酵素2(NADP+)、ミトコンドリア酵素)は、IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; 又はmNADP-IDHとしても知られる。この遺伝子によりコードされたタンパク質は、ミトコンドリアに見い出されるNADP(+)依存性イソクエン酸脱水素酵素である。それは、中間代謝及びエネルギー生産において役割を果たす。このタンパク質は、ピルビン酸脱水素酵素複合体と密接に関連するか、又はそれと相互作用し得る。ヒトIDH2遺伝子は、452個のアミノ酸のタンパク質をコードする。IDH2のためのヌクレオチド及びアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank登録番号NM_002168.2及びNP_002159.2として見出され得る。ヒトIDH2のためのヌクレオチド及びアミノ酸配列はまた、例えば、EMBL/GenBank/DDBJデータベースへのHuhらの文献(Submitted (NOV-1992))、及びThe MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)に記載されている。

40

【0004】

非変異、例えば、野生型IDH2は、イソクエン酸の -ケトグルタル酸(-KG)への酸化的脱炭酸を触媒し、それにより、例えば、正反応で、NAD⁺(NADP⁺)をNADH(NADPH)に還元する:

50



【0005】

特定の癌細胞に存在するIDH2の変異が、-ケトグルタル酸のR(-)-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該酵素の新たな能力をもたらすことが発見された。2HGは、野生型IDH2によっては形成されない。2HGの产生は、癌の形成及び進行の一因であると考えられている(Dang, Lらの文献(Nature 2009, 462:739-44))。

【0006】

したがって、変異型IDH2及びそのネオ活性(neoactivity)の阻害は、癌に対する可能性のある治療法である。したがって、アルファヒドロキシルネオ活性を有するIDH2変異体の阻害剤の必要性が継続的に存在する。

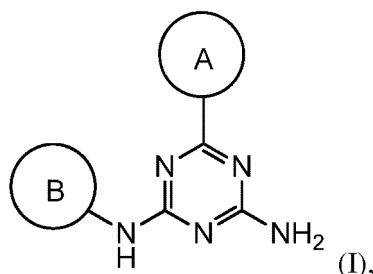
10

【発明の概要】

【0007】

構造式Iの化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは水和物が本明細書に記載される：

【化1】



20

(式中：

環Aは、任意に置換されている5~6員の単環式アリール又は単環式ヘテロアリールであり；且つ

環Bは、任意に置換されている5~6員の単環式アリール又は単環式ヘテロアリールであり；式中：

a. 環Aと環Bが両方とも任意に置換されている6員の単環式アリールということではなく；

b. 環Aが非置換のピリジルである場合、環Bは、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、CH(OH)CH₃、Cl、Br、SH、及びCF₃から独立に選択される1~3つの基により任意に置換されているフェニルでなく；

c. 環Aが5員のヘテロアリールである場合、環Bは、F、Cl、SO₂CH₃、C(O)OCH₃、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、O-フェニル、CF₃、OH、及びNO₂から独立に選択される1~2つの基により任意に置換されているフェニルでなく；

d. 環Aが2,4-二置換5-チアゾリルである場合、環Bは置換されているフェニルではなく；

e. 該化合物は下記でない：

(1)N²-2-ピリジニル-6-(3-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

(2)6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

40

(3)6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

(4)N²-(3-クロロフェニル)-6-(2-クロロ-4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

(5)3-[4-アミノ-6-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-ピリジニル]アミノ]-1-プロパノール；

(6)N-[3-[[4-アミノ-6-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-4-メチルフェニル]-N'-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-尿素；

(7)N⁴,N⁴'-ジフェニル-[2,2'-ビ-1,3,5-トリアジン]-4,4',6,6'-テトラミン；

(8)6,6'-(2,6-ピリジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；又は

50

(9) 6,6'-(2,3-ピラジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン]。

【0008】

式I若しくはIIの化合物又は本明細書の実施態様のいずれか1つに記載の化合物は、変異型IDH2、特に、アルファヒドロキシルネオ活性を有する変異型IDH2を阻害する。式Iの化合物を含む医薬組成物及びそのような組成物を使用して変異型IDH2の存在を特徴とする癌を治療する方法も本明細書に記載される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

(詳細な説明)

以下の説明に記載されるか、又は図面に示される構成の詳細及び成分の配置は、限定的でないものとする。本発明を実施するための他の実施態様及び異なる方法は明らかに含まれる。また、本明細書で使用される表現及び用語は説明を目的としており、限定的であると見なされるべきではない。本明細書における「含む(including)」、「含む(comprising)」又は「有する(having)」、「含有する(containing)」、「関与する(involved)」、及びそれらの变形の使用は、その後に列挙される項目及びそれらの均等物並びに追加の項目を包含することを意図する。

10

【0010】

(定義)

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素のうちの任意の基を指す。

20

「アルキル」という用語は、示された数の炭素原子を含有する、完全に飽和又は不飽和の直鎖でも分岐鎖でもよい炭化水素鎖を指す。例えば、C₁-C₁₂アルキルは、該基がその中に1~12個(1及び12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つ以上の水素原子がハロにより置き換えられているアルキルを指し、全ての水素がハロにより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」又は「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より置き換えられているアルキル部分を指す。アラルキルは、2つ以上の水素原子がアリール基により置き換えられた基を含む。「アリールアルキル」又は「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、及びトリチル基が挙げられる。用語「アルキル」は、「アルケニル」及び「アルキニル」を含む。

30

【0011】

「アルキレン」という用語は、二価アルキル、例えば、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、及び-CH₂CH(CH₃)CH₂-を指す。

「アルケニル」という用語は、2~12個の炭素原子を含有し、1つ以上の二重結合を有する直鎖又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、アリル、プロペニル、2-ブテニル、3-ヘキセニル、及び3-オクテニル基が挙げられるが、これらに限定されない。二重結合炭素の1つは、任意に、アルケニル置換基の結合点であってもよい。

【0012】

「アルキニル」という用語は、2~12個の炭素原子を含有し、1つ以上の三重結合を有することを特徴とする直鎖又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、エチニル、プロパルギル、及び3-ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。三重結合炭素の1つは、任意に、アルキニル置換基の結合点であってもよい。

40

【0013】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル基を指す。「ハロアルコキシ」という用語は、1つ以上の水素原子がハロにより置き換えられたアルコキシを指し、全ての水素がハロにより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)を含む。

【0014】

特記されない限り、「アリール」という用語は、全芳香族の単環式、二環式、又は三環式の炭化水素環系を指す。アリール部分の例は、フェニル、ナフチル、及びアントラセニ

50

ルである。特記されない限り、アリール内の任意の環原子は、1つ以上の置換基により置換され得る。「単環式アリール」という用語は、縮合二環式環も三環式環も形成し得ない1つ以上の置換基により任意に置換されている単環式の全芳香族(romatic)炭化水素環系を意味する。

【0015】

「カルボシクリル」という用語は、非芳香族の単環式、二環式、又は三環式の炭化水素環系を指す。カルボシクリル基は、完全に飽和した環系(例えばシクロアルキル)及び部分的に飽和した環系を含む。

【0016】

本明細書において使用される「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、又は多環式の炭化水素基を含む。どの環原子も(例えば、1つ以上の置換基により)置換され得る。シクロアルキル部分の例としては、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、及びノルボルニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0017】

特記されない限り、「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合1~3つのヘテロ原子、二環式の場合1~6つのヘテロ原子、又は三環式の場合1~9つのヘテロ原子を有する全芳香族の5~8員単環式、8~12員二環式、又は11~14員三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は、O、N、又はS(若しくはN⁺-O⁻、S(O)、及びS(O)₂などの酸化形態)から選択される。
「単環式ヘテロアリール」という用語は、縮合二環式環も三環式環を形成し得ない1つ以上の置換基により任意に置換されている、1~3つのヘテロ原子を有する単環式の全芳香族環系を意味する。

20

【0018】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合1~3つのヘテロ原子、二環式の場合1~6つのヘテロ原子、又は三環式の場合1~9つ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、又は11~14員三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は、O、N、又はS(若しくはN⁺-O⁻、S(O)、及びS(O)₂などの酸化形態)から選択される。ヘテロ原子は、任意に、ヘテロシクリル置換基の結合点であってもよい。ヘテロシクリルの例としては、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、及びピロリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、完全に飽和した環系及び部分的に飽和した環系を含む。

30

【0019】

1つ以上のヘテロ原子及び芳香環と非芳香環の両方を含有する二環式及び三環式環系は、ヘテロシクリル基又はヘテロアリール基であるとみなされる。アリール又はヘテロアリールがカルボシクリル又はヘテロシクリルに縮合し、環系から分子の残りへの結合点が芳香環を介している二環式又は三環式環系は、それぞれ、アリール基又はヘテロアリール基とみなされる。アリール又はヘテロアリールがカルボシクリル又はヘテロシクリルに縮合し、環系から分子の残りへの結合点が非芳香環を介している二環式又は三環式環系は、それぞれ、カルボシクリル基(例えば、シクロアルキル)又はヘテロシクリル基とみなされる。

40

【0020】

単独又は基の一部(例えば、アラルキル基のアリール部分)としてのアリール、ヘテロアリール、カルボシクリル(シクロアルキルを含む)、及びヘテロシクリル基は、特記されない限り、下記から独立に選択される置換基により、1つ以上の置換可能な原子で任意に置換される:ハロ、-C N、C₁-C₄アルキル、=O、-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)、-(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)'。

50

')、 -N(R^b)SO₂(R^b)、 -SO₂N(R^b)(R^b)、 -N(R^b)SO₂(R^b)' 、及び-SO₂N(R^b)(R^b)' (ここで、どのアルキル置換基も、-OH、-O-(C₁-C₄アルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、又は-N(C₁-C₄アルキル)₂の1つ以上により任意にさらに置換されている)；

各R^bは、水素及び-C₁-C₄アルキルから独立に選択されるか；或いは、

2つのR^bは、それらが結合している窒素原子と共に、N、S、及びOから選択される1つの追加のヘテロ原子を任意に含む4~8員ヘテロシクリルを形成し；且つ

各R^b'は、C₃-C₇カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから独立に選択される(ここで、前記フェニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又は複素環置換基上の1つ以上の置換可能な位置は、-(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)、又は-N(C₁-C₄アルキル)₂の1つ以上により任意にさらに置換されている)。 10

【0021】

単独又は基の一部としてのヘテロシクリル基は、1つ以上の任意の置換可能な窒素原子上で、オキソ、-C₁-C₄アルキル、又はフルオロ置換C₁-C₄アルキルにより任意に置換されている。

「置換」という用語は、水素原子の別の基による置き換えを指す。

【0022】

本明細書では、「2HGの上昇したレベル」という用語は、変異IDH2対立遺伝子を持たない対象に存在するものより10%、20% 30%、50%、75%、100%、200%、500%又はそれ以上多い2HGを意味する。「2HGの上昇したレベル」という用語は、細胞内、腫瘍内、腫瘍を含む臓器内、又は体液内の2HGの量を指し得る。 20

【0023】

「体液」という用語は、胎児を包み込む羊水、房水、血液(例えば血漿)、血清、脳脊髄液、耳垢、キームス、カウパー腺液、涙液、間質液、リンパ液、母乳、粘液(例えば、鼻漏又は痰)、胸膜液、膿、唾液、皮脂、精液、血清、汗、涙、尿、涙分泌物、又は嘔吐物のうちの1つ以上を含む。

【0024】

本明細書では、「阻害する」又は「予防する」という用語は、完全及び部分的な阻害及び予防の両方を含む。阻害剤は、意図される標的を完全又は部分的に阻害し得る。

【0025】

「治療する」という用語は、疾患/障害(例えば、癌)の発達又は進行を減少させる、抑制する、減衰させる、消失させる、停止させる、若しくは安定化する、疾患/障害(例えば、癌)の重症度を低下させる、又は疾患/障害(例えば、癌)に関連する症状を改善することを意味する。 30

【0026】

本明細書では、障害を治療するのに有効な化合物の量、又は「治療上有効な量」は、対象への単回投与又は反復投与の投与時に、細胞の処理において、又は障害を有する対象の治癒、軽減、緩和、若しくは改善において、そのような処置なしで予測される状態を超えて有効である化合物の量を指す。

【0027】

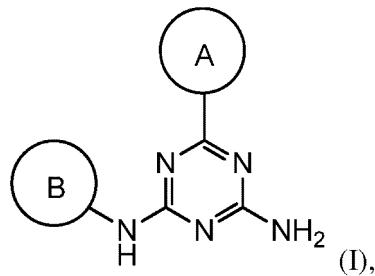
本明細書では、「対象」という用語は、ヒト及びヒト以外の動物を含むことを意図する。例示的なヒト対象として、障害、例えば、本明細書に記載の障害を有するヒト患者(患者と呼ばれる)、又は正常な対象が挙げられる。本発明の一態様の「ヒト以外の動物」という用語は、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳動物(ニワトリ、両生類、爬虫類など)、並びにヒト以外の霊長類などの哺乳動物、家畜及び/又は農業上有用な動物、例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなどを含む。 40

【0028】

(化合物)

構造式Iの化合物、又はその医薬として許容し得る塩若しくは水和物が提供される：

【化2】



(式中:

10

環Aは、任意に置換されている5~6員の単環式アリール又は単環式ヘテロアリールであり；且つ

環Bは任意に置換されている5~6員の単環式アリール又は単環式ヘテロアリールであり；式中：

- a. 環Aと環Bが両方とも、任意に置換されている6員の単環式アリールということではなく；
- b. 環Aが非置換のピリジルである場合、環Bは、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、CH(OH)CH₃、Cl、Br、SH、及びCF₃から独立に選択される1~3つの基により任意に置換されているフェニルでなく；
- c. 環Aが5員のヘテロアリールである場合、環Bは、F、Cl、SO₂CH₃、C(O)OCH₃、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、O-フェニル、CF₃、OH、及びNO₂から独立に選択される1~2つの基により任意に置換されているフェニルでなく；
- d. 環Aが2,4-二置換5-チアゾリルである場合、環Bは置換されているフェニルではなく；
- e. 該化合物は下記でない：

- (1)N²-2-ピリジニル-6-(3-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (2)6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (3)6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (4)N²-(3-クロロフェニル)-6-(2-クロロ-4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (5)3-[4-[4-アミノ-6-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-ピリジニル]アミノ]-1-プロパノール；
- (6)N-[3-[[4-アミノ-6-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-4-メチルフェニル]-N'-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-尿素；
- (7)N⁴,N^{4'}-ジフェニル-[2,2'-ビ-1,3,5-トリアジン]-4,4',6,6'-テトラミン；
- (8)6,6'-(2,6-ピリジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；又は
- (9)6,6'-(2,3-ピラジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン]。

【0029】

いくつかの実施態様において、環Aは、任意に置換されている6員の単環式アリールである。いくつかの実施態様において、環Aは、任意に置換されている5~6員のヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、環Aは、任意に置換されている6員のヘテロアリールである。

40

【0030】

いくつかの実施態様において、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、及びチアゾリルから選択され、ここで、環Aは、八口、-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、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄アルキル)₂、及びOHにより任意に置換されているシクロプロピルから独立に選択される2つまでの置換基により任意に置換されている。

50

【0031】

いくつかの実施態様において、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、及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、-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、及び-NH₂から独立に選択される2つまでの置換基により任意に置換されている。

【0032】

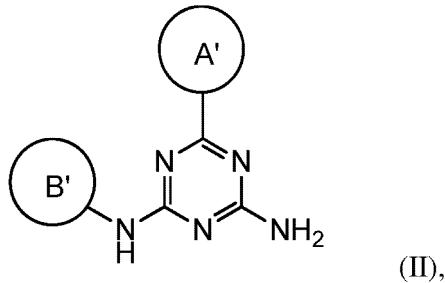
いくつかの実施態様において、環Bは、フェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルから選択され、ここで、環Bは、ハロ、-C₁-C₄アルキル、-C₂-C₄アルキニル、-C₁-C₄ハロアルキル、-C₁-C₄ヒドロキシアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₀-C₂アルキレン)-O-C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄アルキレン)-C₃-C₆シクロアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁-C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁-C₄アルキル)、-S(O)₂-NH-(C₃-C₆シクロアルキル)、-S(O)₂-(飽和ヘテロシクリル)、-CN、-S(O)₂-(C₁-C₄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、及び-NH₂から独立に選択される2つまでの置換基により任意に置換されている。

【0033】

別の実施態様において、化合物は、構造式IIを有する化合物:

【化3】

20



又はその医薬として許容し得る塩である(式中:

30

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、及びピリジン-2-イルから選択され、ここで、環A'は、1-プロペニル、-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、及び-N(CH₃)₂から独立に選択される1又は2つの置換基により任意に置換されており;且つ

環B'は、フェニル、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-5-イル、及びピラゾール-4-イルから選択され、ここで、環B'は、ハロ；-CN；-OH；ハロ、CN、又は-OHにより任意に置換されている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から独立に選択される1~2つの置換基により任意に置換されており;式中:

40

- a. 環A' と 環B' が両方とも、任意に置換されている6員の単環式アリールということではなく;
- b. 環Aが非置換のピリジルである場合、環B'は、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、C₁H(O)CH₃、Cl、Br、SH、及びCF₃から独立に選択される1~3つの基により任意に置換されているフェニルでなく;

50

c. 環A'が5員のヘテロアリールである場合、環B'は、F、Cl、SO₂CH₃、C(O)OCH₃、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、0-フェニル、CF₃、OH、及びNO₂から独立に選択される1~2つの基により任意に置換されているフェニルでなく；

d. 該化合物は下記でない：

- (1)N²-2-ピリジニル-6-(3-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (2)6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (3)6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (4)N²-(3-クロロフェニル)-6-(2-クロロ-4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；
- (5)3-[4-アミノ-6-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-ピリジニル]アミノ]-1-プロパノール；
- (6)N-[3-[[4-アミノ-6-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-4-メチルフェニル]-N'-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-尿素；
- (7)N⁴,N⁴'-ジフェニル-[2,2'-ビ-1,3,5-トリアジン]-4,4',6,6'-テトラミン；
- (8)6,6'-(2,6-ピリジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；又は
- (9)6,6'-(2,3-ピラジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン]。

【0034】

式IIの特定の実施態様において、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-(1-methanol)phenyl)、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(methanolphenyl)、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(hydroxy)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル、3-(1-ヒドキシエチル)フェニル、3-(1-ヒドキシクロプロピル)フェニル、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-プロペン-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-(CH₂OH)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、4-(CH₂OH)-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、及びフェニルから選択される。

【0035】

式IIの特定の実施態様において、環B'は、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(methyoxy)エチル)フェニル、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-

10

20

30

40

50

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-ヒドロキシソブロピル)ピリジン-4-イル、5-トリフルオロメチ(methy)ピリジン-3-イル、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、イソオキサゾール-4-イル、フェニル、ピリジン-4-イル、ピコリナタ(picolinat)-2-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、及びチアゾール-5-イルから選択される。

【0036】

本明細書に提供されるさらなる実施態様には、上記で述べられた特定の実施態様の1つ以上の組み合わせがある。

別の実施態様において、化合物は、以下の表1に述べられる化合物のいずれか1つから選択される。

表1. 代表的な化合物

【表 1】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
114		169	
129		184	
147		185	
154		193	
155		196	
156		197	

10

20

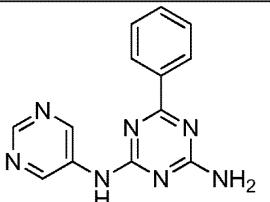
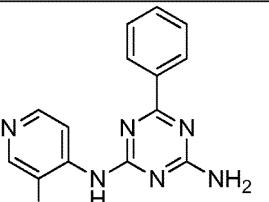
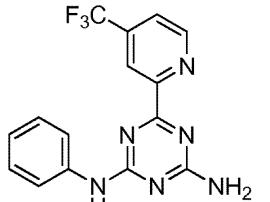
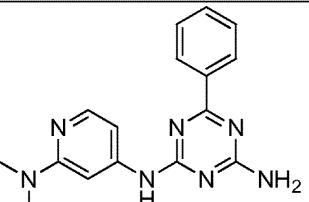
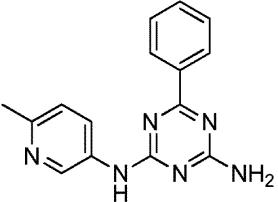
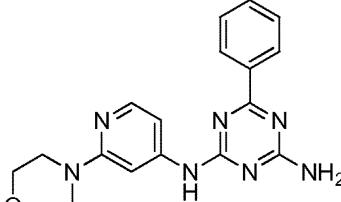
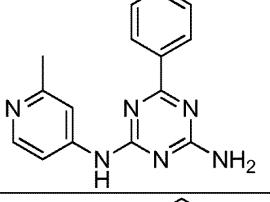
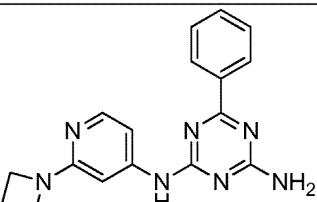
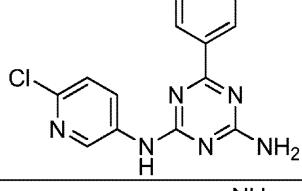
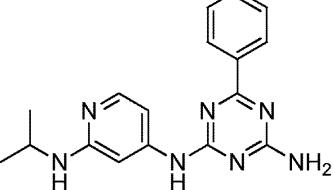
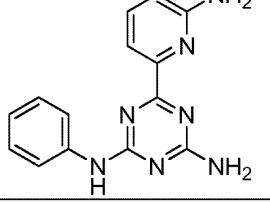
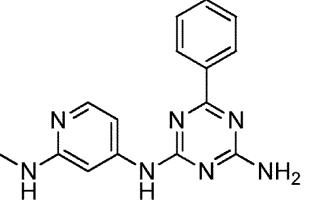
30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
199		228	
200		229	
202		230	
224		231	
226		246	
227		247	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
266		292	
270		293	
281		298	
288		299	
289		301	
290		302	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
303		313	
308		314	
309		315	
310		316	
311		318	
312		319	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
320		327	
321		328	
322		329	
323		330	
325		331	
326		332	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
334		346	
337		350	
340		353	
343		354	
344		355	
345		356	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
357		364	
358		365	
359		366	
360		367	
361		368	
363		369	

10

20

30

40

化合物番号	構造	化合物番号	構造
371		382	
377		383	
378		386	
379		387	
380		388	
381		389	

10

20

30

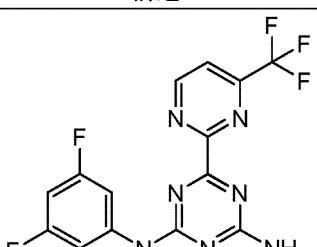
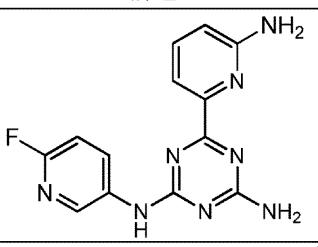
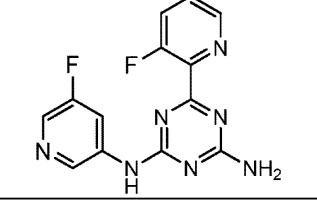
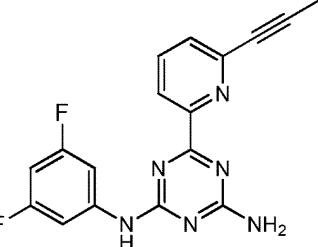
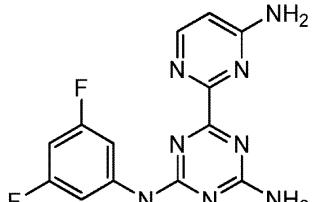
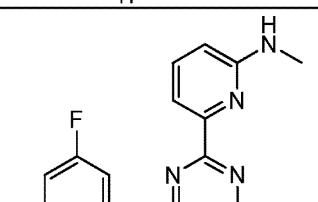
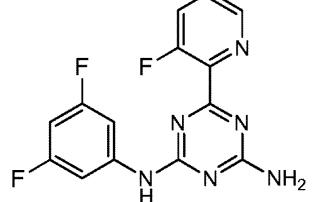
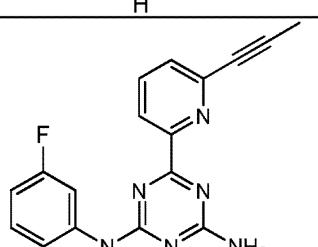
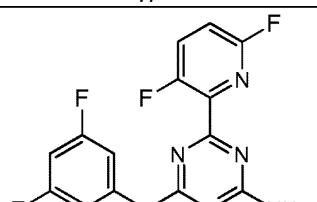
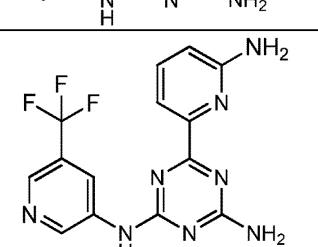
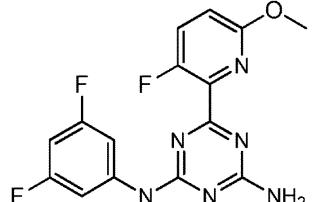
化合物番号	構造	化合物番号	構造
392		400	
393		401	
395		403	
397		410	
398		450	
399		454	

10

20

30

40

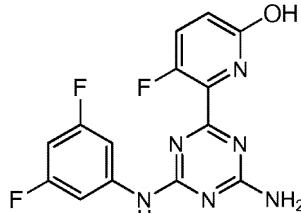
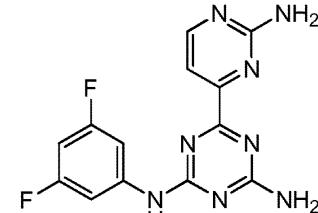
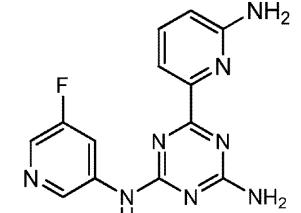
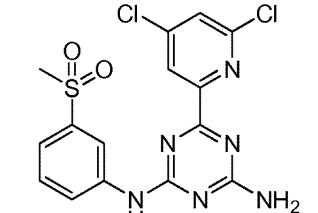
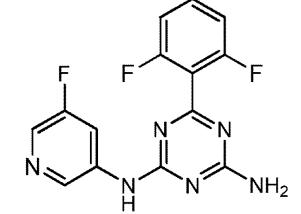
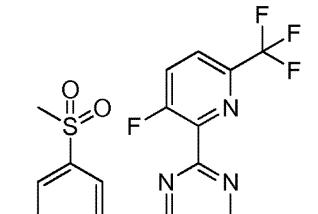
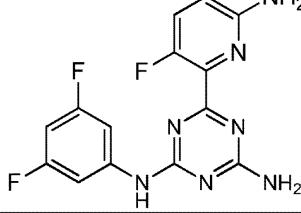
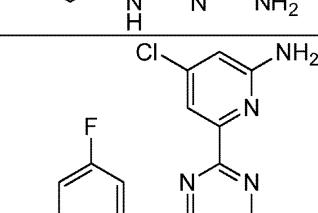
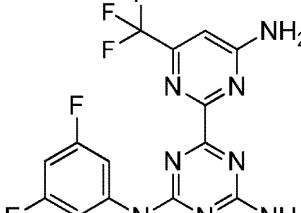
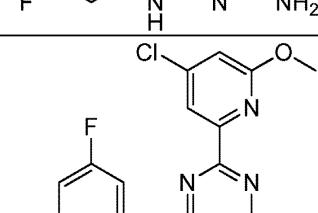
化合物番号	構造	化合物番号	構造
455		462	
456		463	
458		464	
459		467	
460		468	
461			

10

20

30

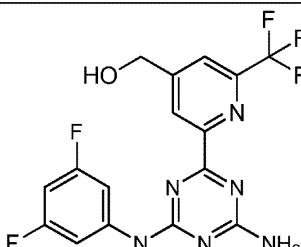
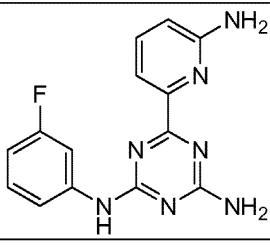
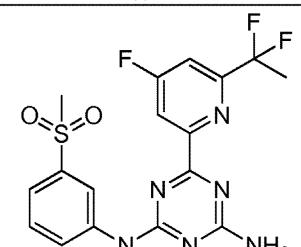
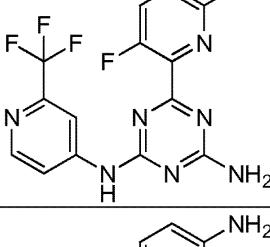
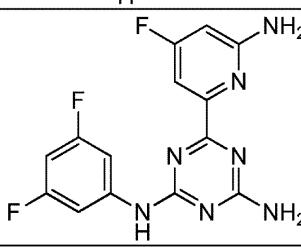
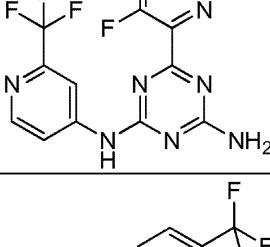
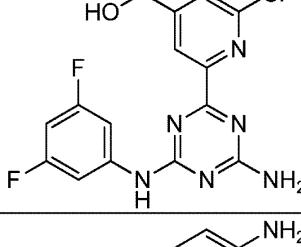
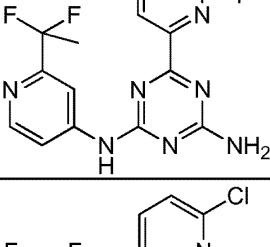
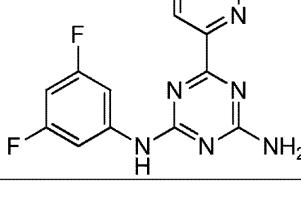
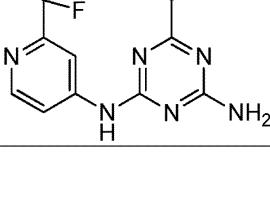
40

化合物番号	構造	化合物番号	構造
469		482	
470		483	
474		484	
477		485	
481		486	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
487		492	
488		493	
489		494	
490		495	
491		496	

10

20

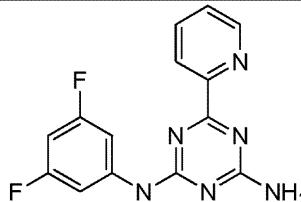
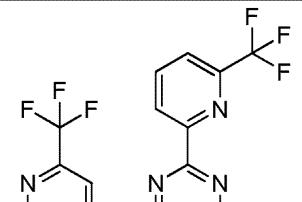
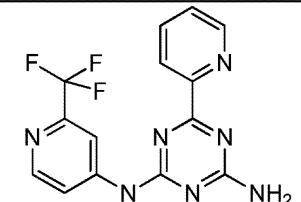
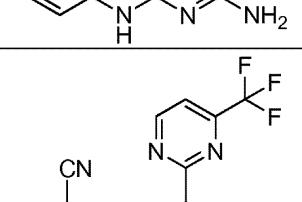
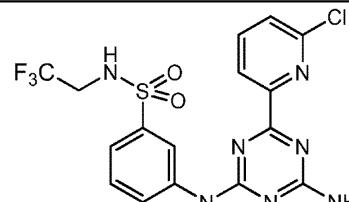
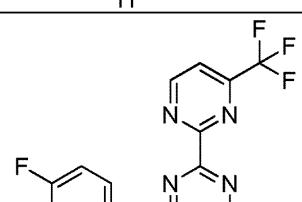
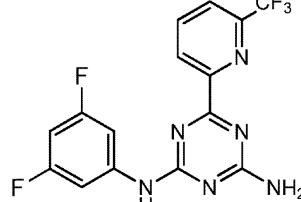
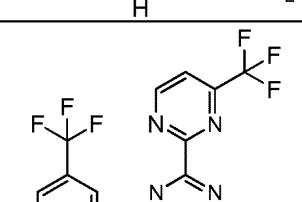
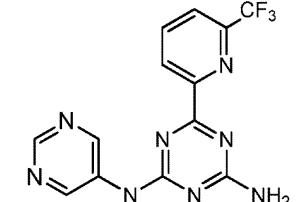
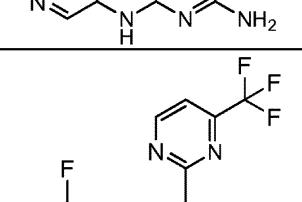
30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
497		502	
498		503	
499		511	
500		514	
501		515	

10

20

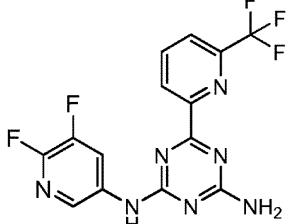
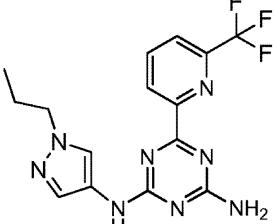
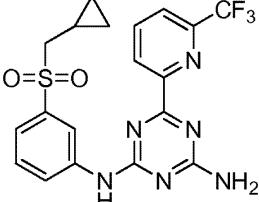
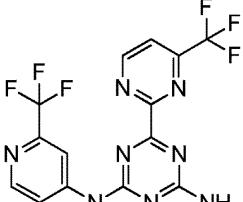
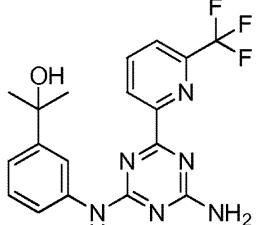
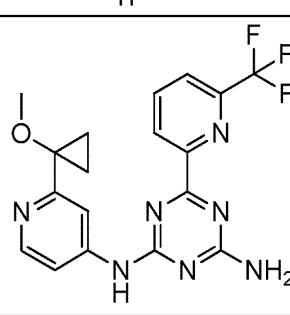
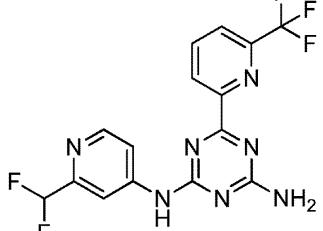
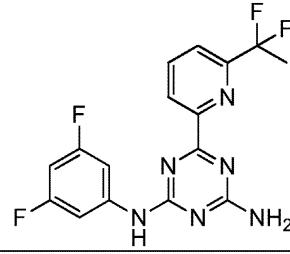
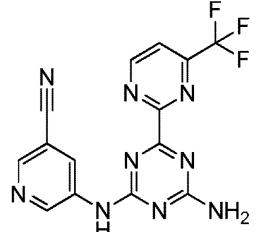
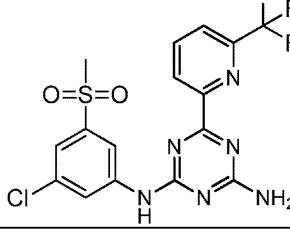
30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
516		528	
518		535	
519		536	
521		537	
522		538	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
540		555	
541		557	
543		559	
551		560	
554		561	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
563		576	
567		581	
570		582	
572		583	
574		586	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
592		604	
594		605	
596		606	
598		607	
599		608	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
609		618	
610		621	
611		622	
612		623	
614		624	
		627	

10

20

30

40

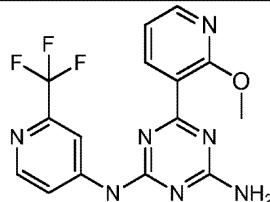
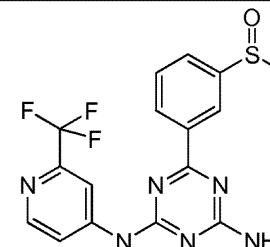
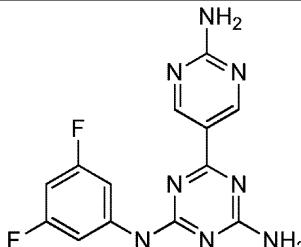
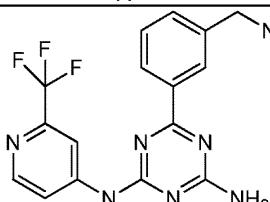
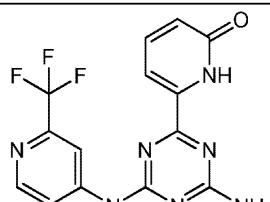
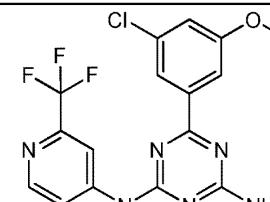
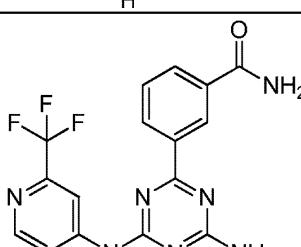
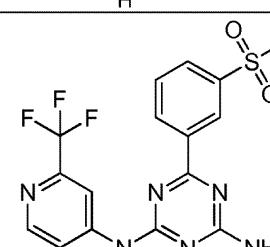
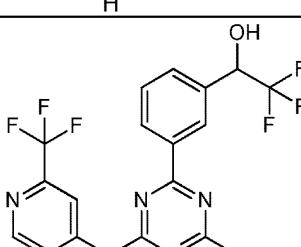
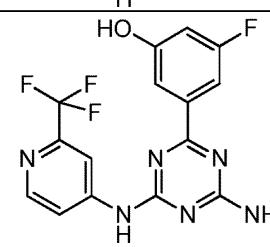
化合物番号	構造	化合物番号	構造
629		639	
630		640	
632		644	
633		645	
634		647	
635			

10

20

30

40

化合物番号	構造	化合物番号	構造
648		653	
649		654	
650		655	
651		657	
652		658	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
662		670	
663		671	
664		672	
665		673	
669		674	

10

20

30

化合物番号	構造	化合物番号	構造
675		686	
676		687	
678		691	
682		696	
683		697	

【0037】

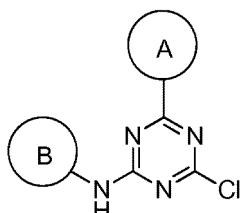
式Iの化合物又は本明細書に記載される実施態様のいずれか1つの化合物を製造する方法であって、

【化4】

10

20

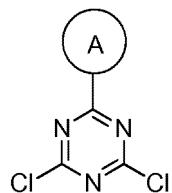
30



をNH₃と反応させることを含む方法が含まれる。いくつかの実施態様において、前述の方法は、工程(1)

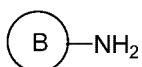
40

【化5】



を

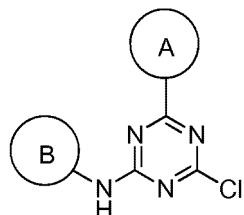
【化6】



10

と反応させて、

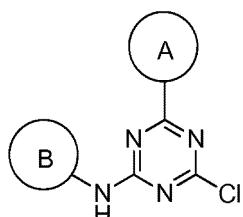
【化7】



20

を与えること;及び工程(2)

【化8】



30

をNH₃と反応させることを含む。

【0038】

本発明の一態様の化合物は、1つ以上の不斉中心を含むことがあり、したがって、ラセミ化合物、ラセミ混合物、スカレミック混合物、及びジアステレオマー混合物、並びに別の可能な光学異性体又は立体異性体を実質的に含まない単一の光学異性体又は個々の立体異性体として生じ得る。「他の立体異性体を実質的に含まない」という用語は、本明細書において使用される場合、1つ以上の選択された立体中心での選択された立体化学を有する化合物において、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%富化された調製物を意味する。「富化された」という用語は、調製物の少なくとも指定されたパーセンテージが、1つ以上の選択された立体中心での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。所与の化合物の個々の光学異性体又は立体異性体を得るか又はそれを合成する方法は、当該技術分野において公知であり、可能な場合には、最終化合物に対して、又は出発材料若しくは中間体に対して適用され得る。

40

【0039】

特定の実施態様において、式I又は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構造(複数を含む)に関して富化されている。例えば、化合物は、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%、特定の立体異性体に富化されている。

50

【0040】

式I又はIIの化合物は、1つ以上の同位体置換も含み得る。例えば、Hは、¹H、²H(D又は重水素)、及び³H(T又はトリチウム)を含む任意の同位体の形態でよく；Cは、¹¹C、¹²C、¹³C、及び¹⁴Cを含む任意の同位体の形態でよく；Nは、¹³N、¹⁴N、及び¹⁵Nを含む任意の同位体の形態でよく；Oは、¹⁵O、¹⁶O、及び¹⁸Oを含む任意の同位体の形態でよく；Fは、¹⁸Fを含む任意の同位体の形態でよい；などである。例えば、該化合物は、H、C、N、O、及び/又はFの具体的な同位体の形態で、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%富化されている。

【0041】

特記されない限り、開示される化合物が、立体化学を特定せずに命名されるか、又は構造により描かれ、且つ1つ以上のキラル中心を有する場合、化合物の全ての可能な立体異性体を表すことが理解される。10

【0042】

本発明の一態様の化合物は、複数の互変異性体形態として表すこともでき、そのような場合、単一の互変異性体形態のみが表されることがあっても、本発明の一態様は本明細書に記載の化合物の全ての互変異性体形態を明らかに含む(例えば、環系のアルキル化は、複数の部位でのアルキル化をもたらすことがあり、本発明の一態様は全てのそのような反応生成物；及びケト-エノール互変異性体を明らかに含む)。そのような化合物の全てのそのような異性体形態が、本明細書に明らかに含まれる。

【0043】

活性化合物の対応する塩、例えば医薬として許容し得る塩を、製造、精製、及び/又は取り扱うことが便利であるか、又は望ましいことがある。医薬として許容し得る塩の例は、Bergeらの文献(1977, 「医薬として許容し得る塩(Pharmaceutically Acceptable Salts)」J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19)で議論されている。20

【0044】

例えば、化合物がアニオン性であるか、又はアニオン性となり得る官能基を有する場合(例えば、-COOHは-COO⁻になり得る)、好適なカチオンとともに塩が形成され得る。好適な無機カチオンの例としては、Na⁺及びK⁺などのアルカリ金属イオン、Ca²⁺及びMg²⁺などのアルカリ土類カチオン、並びにAl³⁺などの他のカチオンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン(すなわち、NH₄⁺)及び置換アンモニウムイオン(例えば、NH₃R⁺、NH₂R²⁺、NHR³⁺、NR⁴⁺)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの好適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、ジシクロヘキシリルアミン、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、メグルミン及びトロメタミン、並びにリシン及びアルギニンなどのアミノ酸から誘導されるものである。一般的な四級アンモニウムイオンの例は、N(CH₃)₄⁺である。30

【0045】

化合物がカチオン性であるか、又はカチオン性となり得る官能基を有する場合(例えば、-NH₂は-NH₃⁺になり得る)、好適なアニオンとともに塩が形成され得る。好適な無機アニオンの例としては、以下の無機酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：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、及び亜リン酸。40

【0046】

好適な有機アニオンの例としては、以下の有機酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：2-アセチオキシ安息香酸(2-acetyoxybenzoic)、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、ケイ皮酸、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50

スルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、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、ピルビン酸、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、及び吉草酸。表1中の各化合物のメシル酸塩は明確に本明細書に含まれる。好適なポリマー有機アニオンの例としては、以下のポリマー性酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

【0047】

したがって、本明細書に提供される化合物は、化合物自体、並びにそれらの塩、水和物、及び、該当する場合、それらのプロドラッグを含む。本明細書に提供される化合物は、適切な官能基を付けて選択された生物学的性質、例えば、特定の組織への標的化を増大させることにより、修飾してプロドラッグに転化できる。そのような修飾(すなわちプロドラッグ)は当技術分野に公知であり、所与の生物学的コンパートメント(例えば、血液、リンパ系、中枢神経系)への生物学的透過を増加させるもの、経口アベイラビリティを増加させるもの、溶解度を増加させて注射による投与を可能にするもの、代謝を変化させるもの、及び排泄速度を変化させるものがある。プロドラッグの例には、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、及び、対象への投与時に活性化合物を提供可能な他の医薬として許容し得る誘導体がある。表1中の各化合物のリン酸カルシウム及びリン酸ナトリウムは、該当する場合、明らかに本明細書に含まれる。表1中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、明らかに本明細書に含まれる。

10

20

【0048】

(組成物及び投与経路)

本明細書に記載の方法において利用される化合物は、対象に投与される前に、医薬として許容し得る担体又はアジュvantと共に、医薬として許容し得る組成物に製剤化され得る。別の実施態様において、そのような医薬として許容し得る組成物は、本明細書に記載のものを含む、疾患又は疾患症状の調節を達成するのに有効な量の追加の治療剤をさらに含む。

【0049】

「医薬として許容し得る担体又はアジュvant」という用語は、本発明の一態様の化合物と共に対象に投与することができ、また、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与された場合にその薬理活性を破壊せず非毒性である担体又はアジュvantを指す。

30

【0050】

本発明の一態様の医薬組成物中に使用され得る医薬として許容し得る担体、アジュvant、及びビヒクルとしては、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系(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、薬学的剤形において使用される界面活性剤、例えば、Tween又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、塩又は電解質、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及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。 -、 -、及び -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、又は2-及び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、又は他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載される式の化合物の送達を向上させるために有利に使用することができる。

40

【0051】

本発明の一態様の医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレーにより、局所、経直腸、経鼻、頬側、経膣、又は埋込型リザーバーにより投与することができ、好ましくは経口投

50

与又は注射による投与で投与される。本発明の一態様の医薬組成物は、任意の従来の非毒性の医薬として許容し得る担体、アジュvant又はビヒクルを含有してもよい。場合によって、製剤化された化合物又はその送達形態の安定性を向上させるために、製剤のpHが、医薬として許容し得る酸、塩基、又は緩衝剤で調節され得る。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液囊内、胸骨内、髄腔内、病巣内、及び頭蓋内の注射又は注入技法を含む。

【0052】

医薬組成物は、滅菌注射用調製物の形態で、例えば、滅菌注射用水性又は油性懸濁剤としての形態であってもよい。この懸濁剤は、当該技術分野で公知の技法に従って、好適な分散剤又は湿潤剤(例えば、Tween80など)及び懸濁化剤を使用して製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中溶液などの、非毒性の非経口用として許容し得る希釈剤又は溶媒中の滅菌注射液剤又は懸濁剤であってもよい。使用可能な許容し得るビヒクル及び溶媒は、マンニトール、水、リンゲル液、及び等張食塩水である。さらに、溶媒又は懸濁化媒体として、滅菌不揮発性油が従来使用されている。この目的のために、合成モノ-又はジ-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。オレイン酸などの脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、オリーブ油又はヒマシ油などの天然の医薬として許容し得る油、特にそれらのポリオキシエチル化された形態と同様に、注射製剤の製造において有用である。これらの油性液剤又は懸濁剤はまた、長鎖アルコール希釈剤若しくは分散剤、又は乳剤及び/若しくは懸濁剤などの医薬として許容し得る剤形の製剤化において一般に使用されるカルボキシメチルセルロース若しくは類似の分散剤を含有してもよい。Tween若しくはSpanなどの他の一般に使用される界面活性剤、及び/又は医薬として許容し得る固体、液体、若しくは他の剤形の製造に一般に使用される類似の乳化剤若しくはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【0053】

本発明の一態様の医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、乳剤、並びに水性の懸濁剤、分散剤、及び液剤を含むがこれらに限定されない、任意の経口的に許容し得る剤形で経口投与され得る。経口で使用する錠剤の場合、一般に使用される担体には、ラクトース及びコーンスタークがある。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的に添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤には、ラクトース及び乾燥コーンスタークがある。水性懸濁剤及び/又は乳剤が経口投与される場合、有効成分は、乳化剤及び/又は懸濁化剤と組み合わせた油相中に懸濁又は溶解され得る。所望の場合、特定の甘味料及び/又は香味料及び/又は着色剤が添加されてもよい。

【0054】

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されてもよい。これらの組成物は、本発明の一態様の化合物を、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好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料には、ココアバター、蜜蠟、及びポリエチレングリコールがあるが、これらに限定されない。

【0055】

本発明の一態様の医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用により容易に到達できる領域又は器官に関連する場合に有用である。皮膚に局所適用するためには、医薬組成物は、担体中に懸濁又は溶解した活性成分を含有する好適な軟膏と共に製剤化されるべきである。本発明の一態様の化合物の局所投与のための担体には、鉱物油、液化石油(liquid petroleum)、白色油(white petroleum)、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、及び水があるが、これらに限定されない。或いは、医薬組成物は、好適な乳化剤と共に担体中に懸濁又は溶解した活性化合物を含有する好適なローション又はクリームと共に製剤化され得る。好適な担体には、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、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、及び水があるが、これらに限

10

20

30

40

50

定されない。本発明の一態様の医薬組成物は、直腸坐薬製剤によって又は好適な浣腸用製剤において、下部腸管にも局所適用され得る。局所的経皮パッチも、本発明の一態様に含まれる。

【 0 0 5 6 】

本発明の一態様の医薬組成物は、鼻エアロゾル又は吸入により投与され得る。そのような組成物は、医薬製剤の分野において周知の技法に従い調製され、ベンジルアルコール若しくは他の好適な保存剤、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、及び/又は当該技術分野において公知である他の可溶化剤若しくは分散剤を使用して、食塩水中の溶液として調製され得る。

【 0 0 5 7 】

本発明の一態様の組成物が、本明細書に記載の式の化合物と1種以上の追加の治療剤又は予防剤の組合せを含む場合、化合物と追加の薬剤のどちらも、単剤治療計画において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、複数投薬計画の一部として、本発明の一態様の化合物とは別に投与され得る。或いは、それらの薬剤は、単一組成物内で本発明の一態様の化合物と共に混合された、単回剤形の一部であってもよい。

【 0 0 5 8 】

本明細書に記載の化合物は、例えば、注射により、静脈内、動脈内、皮内、腹腔内、筋肉内、若しくは皮下に;又は経口、頬側、経鼻、経粘膜、局所、眼科用調製物として、若しくは吸入により、体重1kgあたり約0.5～約100mgの範囲の用量で、或いは投薬1回あたり1mg～1000mgの間の用量で、4時間～120時間毎、又は特定の薬物の要件に従い、投与され得る。本明細書の方法は、所望の効果又は述べられた効果を達成するために、有効量の化合物又は化合物組成物の投与を企図する。典型的には、本発明の一態様の医薬組成物は、1日あたり約1回～約6回、或いは持続注入として投与される。そのような投与は、長期治療又は急性期治療として使用され得る。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療される宿主及び特定の投与形態により様々である。典型的な調製物は、約5%～約95%の活性化合物(重量比)を含有する。或いは、そのような調製物は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

【 0 0 5 9 】

先に列挙したものより低い用量又は高い用量が必要となり得る。どの特定の対象に対する具体的用量及び治療計画も、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食生活、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、疾患、病態、又は症状の重症度及び経過、疾患、病態、又は症状に対する対象の素因、並びに治療を行う医者の判断を含む、様々な因子に依存する。

【 0 0 6 0 】

対象の病態の改善後、本発明の一態様の化合物、組成物、又は組み合わせの維持用量が、必要に応じて投与されてもよい。その後、投与の用量若しくは頻度、又はその両方が、症状の関数として、症状が所望のレベルまで軽減された時に改善された状態が維持されるレベルに低減されてもよい。しかし、対象は、疾患症状の再発時には、長期的に断続的治療を必要とし得る。

【 0 0 6 1 】

構造式I若しくはIIの化合物又は本明細書の実施態様のいずれか1つに記載の化合物を含む上述の医薬組成物は、癌の治療に有用な別の治療剤をさらに含んでもよい。

【 0 0 6 2 】

(使用方法)

IDH2変異体(例えば、IDH2 R140Q及びIDH2 R172K)に対する本明細書に提供される化合物の阻害活性は、実施例Aに記載の方法又は類似の方法により試験できる。

【 0 0 6 3 】

変異型IDH2活性を阻害する方法であって、それを必要とする対象を、構造式I若しくはIIの化合物、本明細書の実施態様のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬として許容

10

20

30

40

50

し得る塩と接触させることを含む方法が提供される。一実施態様において、治療すべき癌はIDH2の変異対立遺伝子を特徴としているが、IDH2変異は、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NADPH依存性還元を触媒する該酵素の新たな能力をもたらす。この実施態様の一態様において、変異型IDH2はR140X変異を有する。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140Q変異である。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140W変異である。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140L変異である。この実施態様の別な態様において、変異型IDH2はR172X変異である。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172K変異である。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172G変異である。

【0064】

10

IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、(a)構造式I若しくはIIの化合物、本明細書の実施態様のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその医薬として許容し得る塩、又は、(b)(a)及び医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物を投与する工程を含む方法も提供される。

【0065】

一実施態様において、治療すべき癌はIDH2の変異対立遺伝子を特徴とし、IDH2変異は、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NADPH依存性還元を触媒する該酵素の新たな能力をもたらす。この実施態様の一態様において、変異型IDH2はR140X変異を有する。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140Q変異である。

20

この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140W変異である。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140L変異である。この実施態様の別な態様において、変異型IDH2はR172X変異を有する。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172K変異である。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172G変異である。癌は、細胞試料を配列決定して、IDH2のアミノ酸140及び/又は172における変異(例えば、そこに存在する変化したアミノ酸)の存在及び具体的な性質を決定することにより分析され得る。

【0066】

30

理論により拘束されるものではないが、出願人らは、IDH2変異が-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該酵素の新たな能力をもたらすIDH2の変異対立遺伝子、特にIDH2のR140Q及び/又はR172K変異が、癌の細胞の性質又は体内の位置に関わらず、全ての種類の癌の部分集合を特徴付けると考えている。したがって、本発明の一態様の化合物及び方法は、そのような活性を付与するIDH2の変異対立遺伝子、特にIDH2 R140Q及び/又はR172K変異の存在を特徴とするあらゆる種類の癌の治療に有用である。

【0067】

40

この実施態様の一態様において、癌治療の有効性は、対象における2HGのレベルを測定することによりモニタリングされる。典型的には、2HGのレベルは治療の前に測定され、上昇したレベルは、式I若しくはIIの化合物又は本明細書に記載の実施態様のいずれか1つに記載の化合物の使用による癌の治療の必要を示す。上昇したレベルが確立されたら、治療の経過中及び/又はその停止後に2HGのレベルが測定されて、有効性が確立される。特定の実施態様において、2HGのレベルは、治療の経過中及び/又はその停止後にのみ測定される。治療の経過中及び治療の後の2HGレベルの低下は有効性を示している。同様に、治療の経過中又はその後に2HGレベルが上昇しないという確定も有効性を示している。典型的には、これらの2HG測定値は、腫瘍の数及びサイズ並びに/又は他の癌関連病変の減少、対象の全体的な健康の改善、並びに癌治療の有効性に関連した他のバイオマーカーの変化などの、癌治療の有効性の他の周知の測定法と一緒に利用される。

【0068】

2HGは、LC/MSにより試料中で検出され得る。試料は、メタノールと80:20で混合され、3,000rpmで20分間、4°で遠心分離される。得られた上清は回収され、2-ヒドロキシグルタル酸レベルを評価するためのLC-MS/MSの前に、-80°で保存され得る。様々な異なる液体クロマトグラフィー(LC)分離法が使用され得る。各方法は、ネガティブのエレクトロスプ

50

レーイオン化(ESI、-3.0kV)により、多重反応モニタリング(MRM)モードで運転するトリプル四重極質量分析計に連結することができ、MSパラメータは、注入される代謝産物標準溶液に対して最適化される。代謝産物は、既報の方法(Luoらの文献(J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007))の変形型に従い、水性移動相中のイオン対形成剤として10mMのトリプチル-アミンを使用した逆相クロマトグラフィーにより分離され得る。1つの方法は、TCA代謝産物の分離を可能とし、t=0、50%B; t=5、95%; t=7、95%; t=8、0%であり、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、5分間で50%-95%B(先に定義された緩衝液)の急速直線勾配で行われる。Syngi Hydro-RP、100mm × 2mm、2.1 μm粒径(Phenomenex)が、上述のようにカラムとして使用され得る。代謝産物は、既知の濃度の純粋な代謝産物標準とのピーク面積の比較により定量化され得る。
¹³C-グルタミンからの代謝産物フラックス試験を、例えば、Mungerらの文献(Nat Biotech no 1 26, 1179-86, 2008)に記載の通り実施することができる。

【0069】

一実施態様において、2HGは、直接評価される。

別の実施態様において、分析方法を実施するプロセスにおいて形成された2HGの誘導体が評価される。例として、そのような誘導体は、MS分析において形成された誘導体であり得る。誘導体は、例えば、MS分析において形成されるような、塩付加体、例えば、Na付加体、水和変異体、又は塩付加体、例えば、Na付加体でもある水和変異体を含み得る。

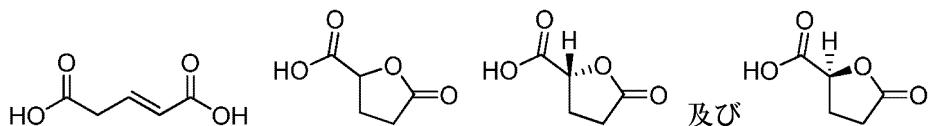
【0070】

別の実施態様において、2HGの代謝誘導体が評価される。例としては、2HG、例えばR-2HGに相關するグルタル酸又はグルタミン酸などの、2HGが存在する結果として蓄積若しくは増加するか、又は減少する種が挙げられる。

【0071】

例示的な2HG誘導体としては、以下に示される化合物又はその塩付加体などの脱水誘導体が挙げられる。

【化9】



【0072】

一実施態様において、癌は、診断又は治療の時点で、腫瘍細胞の少なくとも30、40、50、60、70、80又は90%がIDH2変異、特にIDH2 R140Q、R140W、若しくはR140L及び/又はR172K若しくはR172G変異を有する腫瘍である。

【0073】

別の実施態様において、本発明の一態様は、癌を治療するのに有効な量の式I又は式IIの化合物を患者に投与することにより、患者における膠芽腫(グリオーマ)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、急性骨髄性白血病(AML)、肉腫、メラノーマ、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、又は血管免疫芽球性リンパ腫から選択される癌を治療する方法を提供する。より具体的な実施態様において、治療すべき癌は、グリオーマ、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、急性骨髄性白血病(AML)、メラノーマ、軟骨肉腫、又は血管免疫芽球性非ホジキンリンパ腫(NHL)である。

【0074】

別の実施態様において、本明細書に記載される方法は、患者におけるグリオーマ(膠芽腫)、急性骨髄性白血病、肉腫、メラノーマ、非小細胞肺癌(NSCLC)、胆管癌(例えば、肝内胆管癌(IHCC))、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、前立腺癌、慢性骨髓単球性白血病(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)、骨髓性肉腫、多発性骨髓腫、リンパ腫結腸癌、又は血管免疫芽球性非

10

20

30

40

50

ホジキンリンパ腫(NHL)の治療に使用される。別の実施態様において、治療すべき癌は、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細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、及びマントル細胞リンパ腫)及びT細胞リンパ腫(例えば、菌状息肉腫、未分化大細胞型リンパ腫、及び前駆Tリンパ芽球性リンパ腫)などから選択される進行性血液悪性腫瘍である。

【 0 0 7 5 】

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脱水素酵素の欠乏により引き起こされる(Struys, E. A. らの文献(Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005))).。2-ヒドロキシグルタル酸脱水素酵素欠乏を有する患者は、MRI及びCSF分析により評価されるように脳内に2HGを蓄積し、白質脳症を発症し、脳腫瘍を発症する増加したリスクを有する(Aghili, M., Zahedi, F. 及びRafieeの文献(J Neurooncol 91, 233-6 (2009)); Kolker, S., Mayatepek, E. 及びHoffmann, G. F. の文献(Neuropediatrics 33, 225-31 (2002)); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. 及びDutra-Filho, C. S. の文献(J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004))).。さらに、2HGの脳レベルの上昇は、ROSレベルの増加をもたらし(Kolker, S. らの文献(Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)); Latini, A. らの文献(Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)))、癌のリスクの増加の一因である可能性がある。NMDA受容体作動薬として機能する2HGの能力は、この効果の一因であり得る(Kolker, S. らの文献(Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002))).。2HGはまた、グルタミン酸及び/又は KGを利用する酵素を競合的に阻害することにより、細胞に毒性を有し得る。これらは、アミノ酸及び核酸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、及びHist1- レベルを制御するものなどの KG依存性プロリルヒドロキシラーゼを含む。

【 0 0 7 6 】

したがって、別の実施態様によれば、本発明の一態様は、構造式I若しくはIIの化合物又は本明細書に記載の実施態様のいずれか1つに記載の化合物を患者に投与することにより、患者における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治療する方法を提供する。

【 0 0 7 7 】

本明細書に記載の治疗方法は、構造式I若しくはIIの化合物又は本明細書に記載の実施態様のいずれか1つに記載の化合物による治療の前及び/又は後に、様々な評価工程を追加的に含み得る。

【 0 0 7 8 】

一実施態様において、構造式I若しくはIIの化合物又は本明細書に記載の実施態様のいずれか1つに記載の化合物による治療の前及び/又は後に、本方法は、癌の成長、サイズ、重量、侵襲性、ステージ及び/又は他の表現型を評価する工程をさらに含む。

【 0 0 7 9 】

一実施態様において、構造式I若しくはIIの化合物又は本明細書に記載の実施態様のいずれか1つに記載の化合物による治療の前及び/又は後に、本方法は、癌のIDH2遺伝子型を評価する工程をさらに含む。これは、DNA配列決定、免疫測定分析、及び/又は2HGの存在、分布、若しくはレベルの評価などの、当該技術分野における通常の方法により達成され得る。

【 0 0 8 0 】

一実施態様において、構造式I若しくはIIの化合物又は本明細書に記載の実施態様のいずれか1つに記載の化合物による治療の前及び/又は後に、本方法は、対象における2HGレベルを決定する工程をさらに含む。これは、分光学的分析、例えば、磁気共鳴に基づく分析、例えば、MRI及び/若しくはMRS測定、体液の試料分析、例えば、血清、骨髄、血液、尿、若しくは脊髄液分析、又は外科用材料の分析、例えば、質量分析により達成され得る。

10

20

30

40

50

【0081】

(併用療法)

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の方法は、それを必要とする対象に、第二の治療、例えば、追加の癌治療剤又は追加の癌治療を共投与する追加工程を含む。例示的な追加の癌治療剤としては、例えば、化学療法薬、標的療法薬、抗体療法薬、免疫療法薬、及びホルモン療法薬が挙げられる。追加の癌治療は、例えば、手術、及び放射線療法を含む。これらの治療のそれぞれの例を、以下に記載する。

【0082】

「共投与」という用語は、本明細書において追加の癌治療剤に関して使用される場合、追加の癌治療剤が、単一剤形(例えば本発明の一態様の化合物及び上述の第二の治療剤を含む本発明の一態様の組成物など)の一部として、又は別個の複数の剤形として本発明の一態様の化合物と共に投与されてもよいことを意味する。或いは、追加の癌治療剤は、本発明の一態様の化合物の投与の前に、それと連続して、又はその後に投与され得る。そのような併用療法治療において、本発明の一態様の化合物と第二の治療剤(複数可)の両方が、従来の方法により投与される。本発明の一態様の化合物と第二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、治療の経過中の別の時点での同じ治療剤、任意の他の第二の治療剤、又は本発明の一態様の任意の化合物の前記対象への別々の投与を除外しない。「共投与」という用語は、本明細書において追加の癌治療に関して使用される場合、追加の癌治療が、本発明の一態様の化合物の投与の前に、それと連続して、それと同時に、又はその後に行われてもよいことを意味する。

【0083】

いくつかの実施態様において、追加の癌治療剤は、化学療法剤である。癌療法において使用される化学療法剤の例としては、例えば、代謝拮抗物質(例えば、葉酸、プリン、及びピリミジン誘導体)、アルキル化剤(例えば、ナイトロジエンマスター、ニトロソウレア、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、細胞毒性剤、トポイソメラーゼ阻害剤など)、及び低メチル化剤(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-アザシチジンなど)が挙げられる。例示的な薬剤としては、アクラルビシン、アクチノマイシン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノブテリン、アミノレブリン酸、アムルビシン、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、ブルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルボクオン、カルモフル、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブシリ、クロルメチニン、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、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、デメコルチニン、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、エトポシド、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル(5FU)、フォテムスチン、ゲムシタビン、グリアデルインプラント、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシウレア、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、イクサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、リポソームダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソブロコール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、アミノレブリン酸メチル、ミトプロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトイシン、ミトキサンtron、ネダプラチニン、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、オキサリプラチニン、パクリタキセル、ペゲアスバルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチニン、ピラルビシン、ピクサントロン、ブリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムスチン、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、サバシタビン、セムスチン、シチマジーンセラデノベック、ストラタプラチニン、ストレプトゾシン、タラポルフィン、テガフル-ウラシル、テモポルフィン、テモゾロマイド、テニ

10

20

30

40

50

ポシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトレート、チオテパ、チアゾフリン、チオグアニン、チピファルニブ、トポテカン、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、バルルビシン、ベルテポルフィン、ピンプラスチシン、ピンクリスチシン、ピンデシン、ピンフルニン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾルビシン、及び本明細書に記載の他の細胞増殖抑制剤又は細胞毒性剤が挙げられる。

【 0 0 8 4 】

いくつかの薬物は、単独よりも組み合わされる方が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与えられる。多くの場合、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。

10

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施態様において、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(オールトランスレチノイン酸(ATRA)、9-シスレチノイン酸、13-シス-レチノイン酸(13-cRA)及び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(Vidaza)及びブチラート(例えば、フェニル酪酸ナトリウム)など);ハイブリッド極性化合物(ヘキサメチレンビスマセトアミド((HM BA)など);ビタミンD;及びサイトカイン(G-CSF及びGM-CSFを含むコロニー刺激因子、並びにインターフェロンなど)が挙げられる。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施態様において、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を構成する。小分子標的療法薬は、一般に、癌細胞内の変異、過剰発現、又はその他の点で重大なタンパク質上の酵素ドメインの阻害剤である。顕著な例は、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、ラバチニブ、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、及びバンデタニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤、並びにアルボシジブ及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である。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、乳癌において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))、及び様々なB細胞悪性腫瘍において典型的に使用される抗CD20抗体リツキシマブ及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、及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、アフリベルセプト及びデニロイキンジフチトクスが挙げられる。いくつかの実施態様において、標的療法、例えば、メトホルミン又はフェンホルミンなどのビグアニド、好ましくはフェンホルミンは、本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用され得る。

20

【 0 0 8 7 】

また、標的療法は、細胞表面受容体又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「自動誘導装置」としての小ペプチドを含み得る。これらのペプチド(例えば、RGD)に結合する放射性核種は、細胞付近で核種が崩壊する場合、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。

30

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施態様において、追加の癌治療剤は、免疫療法剤である。癌免疫療法は、対象自身の免疫系が腫瘍と戦うように誘導するよう設計された、治療戦略の多様な集合を指す。腫瘍に対する免疫応答を生成するための最新の方法は、表在性膀胱癌に対する膀胱内BCG免疫療法、並びに腎細胞癌及びメラノーマ対象における免疫応答を誘導するためのインターフェロン及びその他のサイトカインの使用を含む。

40

【 0 0 8 9 】

同種造血幹細胞移植は、多くの場合、ドナーの免疫細胞が移植片対腫瘍効果において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。いくつかの実施態様において、免疫療法剤は、本明細書に記載の化合物又は組成物と組み合わせて使用することがで

50

きる。

【0090】

いくつかの実施態様において、追加の癌治療剤は、ホルモン療法剤である。いくつかの癌の成長は、特定のホルモンを提供又は遮断することにより、阻害することができる。ホルモン感受性腫瘍の一般例には、特定の種類の乳癌及び前立腺癌がある。エストロゲン又はテストステロンの除去又は遮断が、重要な追加の治療であることが多い。特定の癌においては、プロゲストゲンなどのホルモン作動薬の投与が、治療上有益となり得る。いくつかの実施態様において、ホルモン療法剤は、本明細書に記載の化合物又は組成物と組み合わせて使用することができる。

【0091】

10

他の可能な追加の治療法には、イマチニブ、遺伝子治療、ペプチド及び樹状細胞ワクチン、合成クロロトキシン、並びに放射性標識化薬物及び抗体がある。

【実施例】

【0092】

(略語)

【表2】

anhy. - 無水	δ - ケミカルシフト	
aq. - 水溶液	J - カップリング定数	
min - 分(複数可)	s - シングレット	
mL - ミリリットル	d - ダブレット	
mmol - ミリモル(複数可)	t - トリプレット	
mol - モル(複数可)	q - カルテット	10
MS - 質量分析法	m - マルチプレット	
NMR - 核磁気共鳴	br - ブロード	
TLC - 薄層クロマトグラフィー	qd - ダブレットのカルテット	
HPLC - 高速液体クロマトグラフィー	dquin - クインテットのダブレット	
Hz - ヘルツ	dd - ダブレットのダブレット	
	dt - トリプレットのダブレット	
CHCl ₃ - クロロホルム	NaHCO ₃ - 炭酸水素ナトリウム	20
DCM - ジクロロメタン	LiHMDS - リチウムヘキサメチルジシリルアミド	
DMF - ジメチルホルムアミド	NaHMDS - ナトリウムヘキサメチルジシリルアミド	
Et ₂ O - ジエチルエーテル	LAH - 水素化アルミニウムリチウム	
EtOH - エチルアルコール	NaBH ₄ - 水素化ホウ素ナトリウム	
EtOAc - 酢酸エチル	LDA - リチウムジイソプロピルアミド	
MeOH - メチルアルコール	Et ₃ N - トリエチルアミン	
MeCN - アセトニトリル	DMAP - 4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
PE - 石油エーテル	DIPEA - N,N-ジイソプロピルエチルアミン	30
THF - テトラヒドロフラン	NH ₄ OH - 水酸化アンモニウム	
AcOH - 酢酸	EDCI -	
HCl - 塩酸	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 ₂ SO ₄ - 硫酸	HOBt - 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
NH ₄ Cl - 塩化アンモニウム	HATU -	
KOH - 水酸化カリウム	0-(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	40
NaOH - 水酸化ナトリウム	BINAP -	
K ₂ CO ₃ - 炭酸カリウム	2,2'-ビス(ジフェニルホスファニル)-1,1'-ビナフチル	
Na ₂ CO ₃ - 炭酸ナトリウム		
TFA - トリフルオロ酢酸		
Na ₂ SO ₄ - 硫酸ナトリウム		
NaBH ₄ - 水素化ホウ素ナトリウム		

【0093】

本明細書で使用できる試薬は、商業的供給源から購入し、さらに精製することなく使用できる。核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、Brucker AMX-400 NMR(Brucker社製、スイス)で

得る。ケミカルシフトは、テトラメチルシランから低磁場に百万分率(ppm、)で報告した。質量スペクトルは、Waters LCT TOF質量分析計(Waters社製、米国)から、エレクトロスプレーイオン化(ESI)で実施する。

【0094】

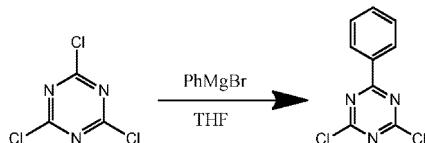
この項において開示される例示的な化合物に関して、立体異性体の詳記(例えば(R)又は(S)立体異性体)は、該化合物が指定された立体中心において少なくとも約90%、95%、96%、97%、98%、又は99%富化されているような化合物の製造を示す。以下に記載される典型的な化合物のそれぞれの化学名は、ChemDrawソフトウェアにより生成される。式Iの化合物は、当技術分野に公知である方法により、例えば、国際特許出願第CN2013/000009号及び米国特許出願第13/735,467号に記載の類似手順に従うことにより製造できる。

10

【0095】

(実施例1. Aがフェニルである式Iの化合物を製造するための中間体の製造)

【化10】



(2,4-ジクロロ-6-フェニル-1,3,5-トリアジンの製造)。2,4,6-トリクロロ-[1,3,5]トリアジン(120 g、0.652 mol)の無水THF(1200mL)溶液に、フェニルマグネシウムプロミド(217mL、0.651 mol、エーテル中3M)を、-10~-0で、N₂保護下で滴加した。添加の後、該混合物を室温に温め、2時間攪拌した。該反応物を0に冷却し、飽和NH₄Cl(200mL)を添加してクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテルにより溶離)により精製し、2,4-ジクロロ-6-フェニル-1,3,5-トリアジンを白色の固体として得た。

20

【化11】

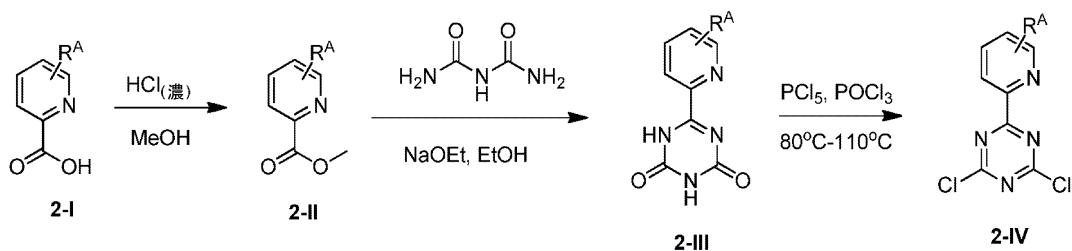
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.49-8.63 (m, 2H).

【0096】

(実施例2. 環Aが置換されたピリジン-2-イルである式Iの化合物を製造するための中間体の製造)

30

【化12】

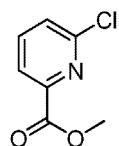


40

【0097】

(工程1: 6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(2-II)の製造)。6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸(48 g、0.31 mol)のメタノール(770mL)溶液に、濃HCl(6mL)を加えた。該混合物を、80で48時間攪拌し、次いで濃縮して揮発物を除いた。粗生成物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを白色の固体として得た。

【化13】

LC-MS: m/z 172.0(M+H)⁺。

工程1に述べた手順を利用して、以下の中間体(2-II)を、適切な出発物質2-Iを使用して
製造した。 10

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

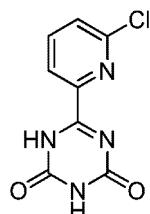
【化14】

LC-MS: m/z 206(M+H)⁺。 20

【0098】

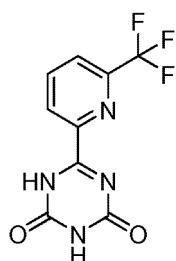
(工程2: 6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオンの製造)。Na(32 g
、0.16 mol)のエタノール(500mL)溶液に、メチル6-クロロピコリナート(32 g、0.16 mol)
及びビウレット(5.3 g、0.052 mol)を加えた。該混合物を、1時間加熱還流した。次いで
、濃縮することで残渣を得、それを水に注ぎ、飽和NaHCO₃溶液を加えて、pHを7に調整し
、沈殿した固体を濾過により回収し、乾燥させ、6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-ト
リアジン-2,4-ジオンを得た。

【化15】

LC-MS: m/z 225(M+H)⁺。 30

工程2を利用して、以下の中間体(2-III)を、適切な中間体2-IIで出発して製造した。
ペールホワイトの固体としての6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-1,3,5-ト
リアジン-2,4-ジオン。

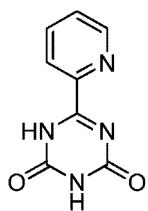
【化16】 40

LC-MS: m/z 259(M+H)⁺。 50

【0099】

6-ピリジン-2-イル-1H-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオン。

【化17】



10

【化18】

¹H NMR (DMSO-d4): δ 11.9-12.5 (s, 1H), 11.3-11.6 (s, 1H), 8.7-8.9 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 1H).

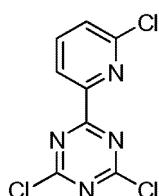
【0100】

(工程3: 2,4-ジクロロ-6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンの製造)

6-(ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(3.0 g、0.1 mol)のPOCl₃(48mL)溶液に、PCl₅(23 g、0.1 mol)を加えた。該混合物を、100 °Cで2時間攪拌し、次いで濃縮して揮発物を除いた。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、2,4-ジクロロ-6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンを茶色の固体として得た。

20

【化19】



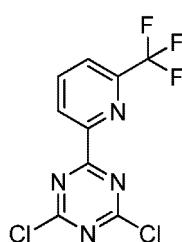
30

LC-MS: m/z 260.9(M+H)⁺。

工程3に述べた手順を、適切な出発中間体2-IIIと共に利用して、以下の中間体(2-IV)を製造した。

薄黄色の固体としての2,4-ジクロロ-6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン。

【化20】

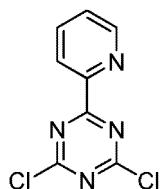


40

LC-MS: m/z 294.9(M+H)⁺。

茶色の固体としての2,4-ジクロロ-6-ピリジン-2-イル-[1,3,5]トリアジン(1.0 g、80%)。

【化21】

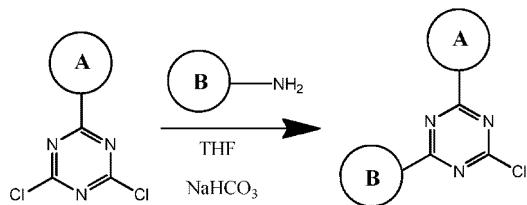
LC-MS: m/z 227.0(M+H)⁺。

【0101】

10

(実施例3. 環Aが置換されたアリール又はヘテロアリールである式Iの化合物の製造)

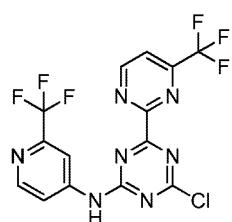
【化22】



(4-クロロ-6-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-
2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-アミンの製造) 2,4-ジクロロ-6-(4-(トリフル
オロメチル)ピリミジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン(981 mg、3.31 mmol)のTHF(80mL)溶液
に、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン(590 mg、3.64 mmol)及びNaHCO₃(556 mg
、6.6 mmol)を加えた。該混合物を、還流状態で18時間攪拌した。該混合物を濃縮し、水
に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することで残渣
を得、それをSiO₂クロマトグラフィーで精製し、4-クロロ-6-(4-トリフルオロメチル-ピ
リミジン-2-イル)-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-
(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-アミンを得た。

【化23】

20

LCMS: m/z 422.2(M+H)⁺。

【0102】

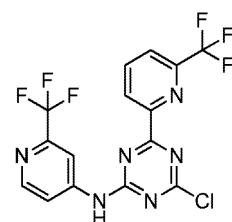
30

以下の中間体を適宜同様に製造した:

4-クロロ-6-(4-(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)-1,3,5-トリアジン-2-アミン

【化24】

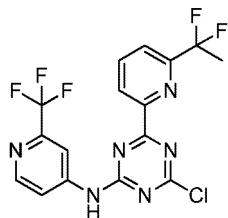
40

LCMS: m/z 421.2(M+H)⁺

50

4-クロロ-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)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)-1,3,5-トリアジン-2-アミン

【化25】



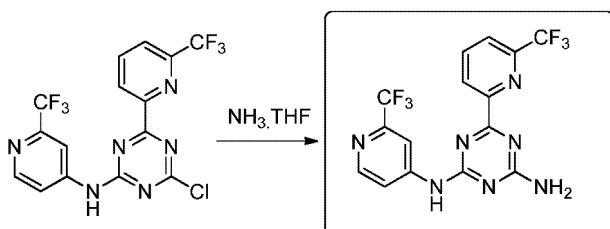
10

LCMS: m/z 416.3(M+H)⁺

【0103】

(実施例4: 6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(化合物378)の製造)

【化26】



20

THF中のNH₃(10%、15mL)に、4-クロロ-6-(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)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(2.0 g、4.76 mmol)を加えると、沈殿物が同時に形成した。さらに2時間攪拌後、固体を濾過し、乾燥させ、所望の生成物1.6 gを得た(収率: 82%)。MW(402.2, M+1)。

【化27】

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ: 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

30

【0104】

(実施例A. 酵素アッセイ及び細胞アッセイ)

(酵素アッセイ)化合物を、補因子欠乏アッセイ(cofactor depletion assay)によりIDH2 R172K阻害活性に関してアッセイする。化合物を酵素と共にプレインキュベートし、次いでNADPH及び-LKGの添加により反応を開始し、補因子と基質の両方の消費に関して時間に対して線形であると以前に示された条件で、60分間進行させる。第二の酵素、ジアホラーゼ及び対応する基質、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、レサズリンを高蛍光性のレゾルフィンに還元し、付随してNADPHのNADPへの酸化が起こり、利用可能な補因子のプールを枯渇することにより両者はIDH2反応を停止させ、検出容易なフルオロフォアの定量的な産生により、特定の期間の後に残っている補因子の量の定量化が容易になる。

40

【0105】

具体的には、384ウェルプレートの12ウェルのそれぞれに、1 μLの100倍化合物希釈系列を入れ、それに続いて1.25 μg/mL IDH2 R172Kを含む40 μLの緩衝液(50 mMリン酸カリウム(K₂HP0₄)、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)を加える。次いで、上述の緩衝液中に50 μMのNADPH及び6.3 mMの-LKGを含む10 μLの基質ミックスを加えてIDH2反応を開始させる前に、被験化合物を酵素と共に1時間室温でインキュベートする。室温でさらに1時間インキュベーショ

50

ンした後で、反応を停止させ、残存NADPHを、25 μlのStop Mix(緩衝液中36 μg/mlジアホラーゼ酵素及び60 μMレサズリン)を添加してレサズリンのレゾルフィンへの転化により測定する。1分のインキュベーションの後、プレートを、プレートリーダーで、励起544/発光590で読み取る。

【0106】

上記のものに類似のアッセイフォーマットにおけるIDH2 R140Qに対する化合物の阻害効力の決定には、最終試験濃度が0.25 μg/mlのIDH2 R140Qタンパク質、4 μMのNADPH、及び1.6 mMの -KGであり、プレインキュベーション時間が1時間又は16時間である点以外、類似の手順を実施する。

【0107】

ハイスループットスクリーニングフォーマットにおけるIDH2 R140Qに対する化合物の阻害効力の決定には、0.25 μg/mlのIDH2 R140Qタンパク質をプレインキュベーション工程に使用し、反応を4 μMのNADPH及び8 μMの -KGの添加により開始する点以外、類似の手順を実施する。

【0108】

(U87MG pLVX-IDH2 R140Q-ネオ(neo)細胞ベースアッセイ)。U87MG pLVX-IDH2 R140Q-ネオ細胞を、10%のFBS、1倍のペニシリン/ストレプトマイシン、及び500 μg/mLのG418を含有するDMEM中で、T125フラスコ内で増殖させる。それらをトリプシンにより収集し、10%のFBSを有するDMEMにおいて100 μl/ウェル、5000細胞/ウェルの密度で96ウェルホワイトボトルプレートに播種する。カラム1及び12には細胞を播種しない。細胞を5%のCO₂中で、一晩37 °Cでインキュベートする。次の日、化合物を2倍の濃度で作成し、100 μlを各細胞ウェルに添加する。DMSOの最終濃度は0.2%であり、DMSO対照ウェルをG列にブレーティングする。次いで、プレートをインキュベーター内に48時間置く。48時間で100 μlの培地を各ウェルから除去し、LC-MSにより2-HG濃度について分析する。細胞プレートをさらに24時間インキュベーターに再度置く。化合物添加後72時間で、10mL/プレートのPromega Cell Titer Glo試薬を解凍して混合する。細胞プレートをインキュベーターから取り出し、室温まで平衡化させる。次いで、100 μlの試薬を各ウェルの培地に添加する。次いで、細胞プレートをオービタルシェーカー上に10分間置き、次いで、室温で20分間放置する。次いで、500msの積分時間で発光についてプレートを読み取り、成長阻害に対する化合物の効果を決定する。

【0109】

代表的な化合物378を、上述又はそれに類似のR140Q酵素アッセイ(16時間プレインキュベーション時間)及びR140Q細胞ベースアッセイで試験し、両アッセイで50nM未満のIC50を有する。

【0110】

いくつかの実施態様のいくつかの態様をこのように説明してきたが、種々の変更、修正、及び改善を当業者が容易に思いつくであろうことが認識できよう。そのような変更、修正、及び改善は本開示の一部であることが意図され、本発明の趣旨及び範囲内にあることが意図される。したがって、前述の説明及び図面は、例示のみを目的とする。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

式1を有する化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは水和物：

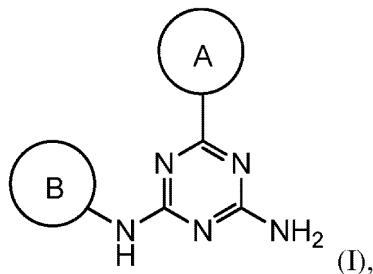
10

20

30

40

【化1】



10

(式中:

環Aは、任意に置換されている5~6員の単環式アリール又は単環式ヘテロアリールであり；且つ

環Bは、任意に置換されている5~6員の単環式アリール又は単環式ヘテロアリールであり；式中：

a. 環Aと環Bが両方とも、任意に置換されている6員の単環式アリールということではなく；

b. 環Aが非置換のピリジルである場合、環Bは、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、CH(OH)CH₃、Cl、Br、SH、及びCF₃から独立に選択される1~3つの基により任意に置換されているフェニルではなく；

c. 環Aが5員のヘテロアリールである場合、環Bは、F、Cl、SO₂CH₃、C(O)OCH₃、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、O-フェニル、CF₃、OH、及びNO₂から独立に選択される1~2つの基により任意に置換されているフェニルでなく；

d. 環Aが2,4-二置換5-チアゾリルである場合、環Bは、置換されているフェニルでなく；

e. 該化合物は下記でない：

(1)N²-2-ピリジニル-6-(3-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

(2)6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

(3)6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N²-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

(4)N²-(3-クロロフェニル)-6-(2-クロロ-4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；

(5)3-[4-アミノ-6-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-ピリジニル]アミノ]-1-プロパノール；

(6)N-[3-[[4-アミノ-6-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-4-メチルフェニル]-N'-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-尿素；

(7)N⁴,N⁴'-ジフェニル-[2,2'-ビ-1,3,5-トリアジン]-4,4',6,6'-テトラミン；

(8)6,6'-(2,6-ピリジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン；又は

(9)6,6'-(2,3-ピラジンジイル)ビス[N-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン]。

(構成2)

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、ピラジニル、及びチアゾリルから選択され、式中、環Aが、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、及び-NH₂から独立に選択される2つまでの置換基により任意に置換されている、構成1記載の化合物。

(構成3)

環Bが、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、及びピラジニルから選択され、環Bが、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

20

30

40

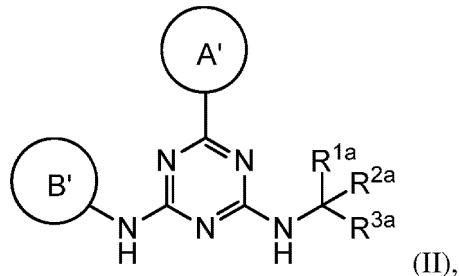
50

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、及び-NH₂から独立に選択される2つまでの置換基により任意に置換されている、構成1記載の化合物。

(構成4)

構造式IIを有する化合物：

【化2】



又はその医薬として許容し得る塩(式中:

環A'は、フェニル及びピリジン-2-イルから選択され、式中、環A'は、クロロ、フルオロ、-CF₃、-CHF₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₂CH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、及び-N(CH₃)₂から独立に選択される1又は2つの置換基により任意に置換されており；

環B'は、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、イソオキサゾリ(isoxazoly)-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-5-イル、及びピラゾール-4-イルから選択され、式中、環B'は、ハロ；-CN；-OH；ハロ、CN、又は-OHにより任意に置換されている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-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から独立に選択される1~2つの置換基により任意に置換されており；且つ

-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})は、ハロ又は-OHにより任意に置換されているC₁-C₆アルキル；-(C₀-C₁アルキレン)-シクロアルキル(式中、該アルキレンは、メチルにより任意に置換されており、該シクロアルキルは、ハロ、-OCH₃、又はメチルにより任意に置換されている)；ハロ又はメチルにより任意に置換されている飽和ヘテロシクリル；-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；及びC(O)-ベンジルから選択される)。

(構成5)

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、及びフェニルから選択される、構成4記載の化合物。

(構成6)

環B'が、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、3,5-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-トリフルオロメチピリジン(trifluoromethylpyridin)-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、イソオキサゾール-4-イル、フェニル、ピリジン-4-イル、及びチアゾール-5-イルから選択される、構成4記載の化合物。

(構成7)

10

20

30

40

50

構成 1 記載の化合物及び医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物。

(構成 8)

癌の治療に有用な第二の治療剤をさらに含む、構成 7 の組成物。

(構成 9)

患者における -ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNAPH依存性還元を触媒する酵素の新たな能力をもたらすIDH2変異の存在を特徴とする癌を治療する方法であつて、それを必要とする該患者に構成 7 記載の組成物を投与する工程を含む、前記方法。

(構成 10)

前記IDH2変異がIDH2 R140Q又はR172K変異である、構成 9 記載の方法。

(構成 11)

10

前記IDH2変異がIDH2 R140Q変異である、構成 10 記載の方法。

(構成 12)

前記癌が、膠芽腫(又はグリオーマ)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、肉腫、メラノーマ、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、又は血管免疫芽球性非ホジキンリンパ腫(NHL)から選択される、構成 9 の方法。

(構成 13)

癌の治療に有用な第二の治療剤を、それを必要とする前記患者に投与することをさらに含む、構成 9 記載の方法。

(構成 14)

20

患者における -ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNAPH依存性還元を触媒する酵素の新たな能力をもたらすIDH2変異の存在を特徴とする癌の治療に使用するための、構成 7 記載の組成物。

(構成 15)

前記IDH2変異がIDH2 R140Q又はR172K変異である、構成 14 記載の使用のための組成物

。

(構成 16)

前記IDH2変異がIDH2 R140Q変異である、構成 15 記載の使用のための組成物。

(構成 17)

30

前記癌が、膠芽腫(又はグリオーマ)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、肉腫、メラノーマ、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、又は血管免疫芽球性非ホジキンリンパ腫(NHL)から選択される、構成 14 記載の使用のための組成物。

(構成 18)

癌の治療に有用な第二の治療剤をさらに含む、構成 14 記載の使用のための組成物。

フロントページの続き

(72)発明者 ルーク ウトレイ

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 03055 ミルフォード ルテ 13 エス. 652

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2009/118567 (WO, A2)

米国特許第02390529 (US, A)

特開昭58-186682 (JP, A)

特開昭61-231281 (JP, A)

国際公開第2004/009562 (WO, A1)

米国特許第06274620 (US, B1)

国際公開第2013/133367 (WO, A1)

特表2015-503571 (JP, A)

特開昭48-026786 (JP, A)

KOSHELEV, V. N. et al, SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED 2,4-DIAMINO-1,3,5-TRIAZINES CONTAINING PYRIDYL GROUPS, RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1995年 2月, vol.31, No. 2, p.260-263

KELAREV V. I. et al, SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SYM-TRIAZINES. 10 SYNTHESIS OF 2,4-DIAMINO-SYM-TRIAZINES CONTAINING A STERICALLY HINDERED PHENOL SUBSTITUENT, CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, [ONLINE], 1992年, vol.28, no.10, p.1189-1193, U R L, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00529586>

RICHARD J. ANSELL et al, THE INTERACTIONS OF ARTIFICIAL COENZYME WITH ALCOHOL DEHYDROGENASE AND OTHER NAD(P)(H) DEPENDENT ENZYMES, JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS B: ENZYMIC, [ONLINE], ELSEVIER, 1999年, vol.6, No.1-2, p.111-123, U R L, [http://dx.doi.org/10.1016/S1381-1177\(98\)00140-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1381-1177(98)00140-4)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 401 / 14

A 61 K 31 / 53

A 61 K 45 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)