

で表される化合物であって、その塩、水和物、溶媒和物およびN-オキシドを含み、式中：

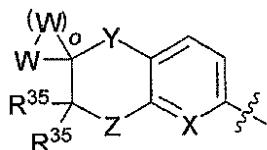
L¹は、直接結合またはリンカーであり；

L²は、直接結合またはリンカーであり；

R²は、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C1～C6)アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C3～C8)アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている3～8員シクロヘテロアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C5～C15)アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されているフェニル、および1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている5～15員ヘテロアリールよりなる群から選択され；

R⁴は、

【化2】



であり；

各Wは、他のものとは独立して、-CR³₁R³₁-であり；

Xは、-N-および-CH-よりなる群から選択され；

YおよびZは、各々互いに独立して、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SONR³₆-、-NH-、-NR³₅-および-NR³₇-よりなる群から選択され；

R⁵は、水素、陰性基、-OR^d、-SR^d、(C1～C3)ハロアルキルオキシ、(C1～C3)ペルハロアルキルオキシ、-NR^cR^c、ハロゲン、(C1～C3)ハロアルキル、(C1～C3)ペルハロアルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、-S(O)₂OR^d、-S(O)NR^cR^c；-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^d、-OS(O)₂R^d、-OS(O)₂OR^d、-OS(O)NR^cR^c、-OS(O)₂NR^cR^c、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^cR^c、-C(NH)NR^cR^c、-OC(O)R^d、-SC(O)R^d、-OC(O)OR^d、-SC(O)OR^d、-OC(O)NR^cR^c、-SC(O)NR^cR^c、-OC(NH)NR^cR^c、-SC(NH)NR^cR^c、-[NHC(O)]_nR^d、-[NHC(O)]_nOR^d、-[NHC(O)]_nNR^cR^cおよび-[NHC(NH)]_nNR^cR^c、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C5～C10)アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されているフェニル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C6～C16)アリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている5～10員ヘテロアリールおよび1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている6～16員ヘテロアリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C1～C6)アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C1～C4)アルカニル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C2～C4)アルケニル、および1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C2～C4)アルキニルよりなる群から選択され；

R⁶は、水素、陰性基、-OR^d、-SR^d、(C1～C3)ハロアルキルオキシ、(C1～C3)ペルハロアルキルオキシ、-NR^cR^c、ハロゲン、(C1～C3)ハロアルキル、(C1～C3)ペルハロアルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃

R^3 、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、-S(O)₂OR^d、-S(O)NR^cR^c；-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^d、-OS(O)₂R^d、-OS(O)₂OR^d、-OS(O)NR^cR^c、-OS(O)₂NR^cR^c、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^cR^c、-C(NH)NR^cR^c、-OC(O)R^d、-SC(O)R^d、-OC(O)OR^d、-SC(O)OR^d、-OC(O)NR^cR^c、-SC(O)NR^cR^c、-OC(NH)NR^cR^c、-SC(NH)NR^cR^c、-[NHC(O)]_nR^d、-[NHC(O)]_nOR^d、-[NHC(O)]_nNR^cR^cおよび-[NHC(NH)]_nNR^cR^c、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C5～C10)アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C6～C16)アリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている5～10員ヘテロアリールおよび1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている6～16員ヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

R^8 は、R^a、R^b、1つまたは複数の同じかまたは異なるR^aまたはR^bにより置換されているR^a、1つまたは複数の同じかまたは異なるR^aまたはR^bにより置換されている-OR^a、-B(OR^a)₂、-B(NR^cR^c)₂、-(CH₂)_m-R^b、-(CHR^a)_m-R^b、-O-(CH₂)_m-R^b、-S-(CH₂)_m-R^b、-O-CHR^aR^b、-O-CR^a(R^b)₂、-O-(CHR^a)_m-R^b、-O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b、-S-(CHR^a)_m-R^b、-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b、-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b、-O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b、-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b、-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b、-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b、-NH-(CH₂)_m-R^b、-NH-(CHR^a)_m-R^b、-NH[(CH₂)_mR^b]、-N[(CH₂)_mR^b]₂、-NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b、-NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bおよび-NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^bよりなる群から選択され；

各R³¹は、他のものとは独立して、水素、または1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C1～C6)アルキルであり；

各R³⁵は、他のものとは独立して、水素およびR⁸よりなる群から選択されるか、あるいは、2つのR³⁵基が一緒になってオキソ(=O)、または=NR³⁸基を形成しており；

各R³⁶は、他のものとは独立して、水素および(C1～C6)アルキルよりなる群から選択され；

各R³⁷は、他のものとは独立して、水素およびプロ基よりなる群から選択され；

R³⁸は、水素、(C1～C6)アルキルおよび(C5～C14)アリールよりなる群から選択され；

各R^aは、他のものとは独立して、水素、(C1～C6)アルキル、(C3～C8)シクロアルキル、シクロヘキシリ、(C4～C11)シクロアルキルアルキル、(C5～C10)アリール、フェニル、(C6～C16)アリールアルキル、ベンジル、2～6員ヘテロアルキル、3～8員シクロヘテロアルキル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、4～11員シクロヘテロアルキルアルキル、5～10員ヘテロアリールおよび6～16員ヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

各R^bは、他のものとは独立して、=O、-OR^d、(C1～C3)ハロアルキルオキシ、-OCF₃、=S、-SR^d、=NR^d、=NOR^d、-NR^cR^c、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、-S(O)₂OR^d、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^d、-OS(O)₂R^d、-OS(O)₂OR^d、

- O S (O) ₂ N R ^c R ^c、 - C (O) R ^d、 - C (O) O R ^d、 - C (O) N R ^c R ^c、 - C (NH) N R ^c R ^c、 - C (NR ^a) N R ^c R ^c、 - C (NOH) R ^a、 - C (N OH) N R ^c R ^c、 - OC (O) R ^d、 - OC (O) OR ^d、 - OC (O) N R ^c R ^c、 - OC (NH) N R ^c R ^c、 - OC (NR ^a) N R ^c R ^c、 - [NHC (O)] _n R ^d、 - [NR ^a C (O)] _n R ^d、 - [NHC (O)] _n OR ^d、 - [NR ^a C (O)] _n O R ^d、 - [NHC (O)] _n N R ^c R ^c、 - [NR ^a C (O)] _n N R ^c R ^c、 - [NH C (NH)] _n N R ^c R ^c および - [NR ^a C (NR ^a)] _n N R ^c R ^c よりなる群から独立して選択される好適な基であり；

各 R ^c は、他のものとは独立して、保護基または R ^a であるか、あるいは、各 R ^c は、結合している窒素原子と一緒にになって、1つまたは複数の同じかまたは異なるさらなるヘテロ原子を任意に含むことができ1つまたは複数の同じかまたは異なる R ^a または好適な R ^b 基により任意に置換できる5員から8員のシクロヘテロアルキルまたはヘテロアリールを形成し；

各 R ^d は、他のものとは独立して、保護基または R ^a であり；

各 m は、他のものとは独立して、1から3の整数であり；

各 n は、他のものとは独立して、0から3の整数であり；

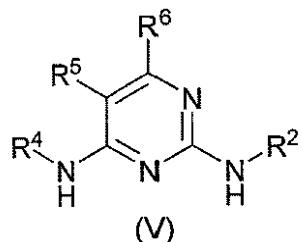
o は、1から6の整数である、

化合物。

【請求項 2】

構造式 (V) :

【化 3】



で表される請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R ⁵ が、ハロ、フルオロまたは - CF ₃ である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

R ⁵ が、フルオロである請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 5】

R ⁶ が、水素である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 6】

Y および Z が、O および NH よりなる群から独立して選択される請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 7】

X が、- CH - である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 8】

各 R ³ ₅ が、水素である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 9】

2つの R ³ ₅ 基が、オキソ基を形成する請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 10】

Y が O であり、Z が NH である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 11】

o が、1から4の整数である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 2】

○が、1である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 3】

各R³¹が、独立して水素または(C1~C6)アルキルである請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 4】

各R³¹が、水素である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R²が、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されているフェニルである請求項1または請求項2に記載の化合物。

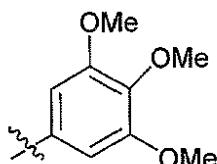
【請求項 1 6】

R²が、2つのR^b基による二置換フェニル基であるか、またはR²が、3つのR^b基による三置換フェニル基である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R²が、

【化4】



である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R⁵が、ハロ、フルオロまたは-CF₃であり、R⁶が、水素である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R⁵が、フルオロであり、R⁶が、水素である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 2 0】

2つのR³⁵基が、オキソ基を形成し、YがOであり、ZがNHであり、XがCHであり、各R³¹が水素である請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R⁵が、フルオロであり、R⁶が、水素である請求項20に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R²が、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されているフェニルである請求項21に記載の化合物。

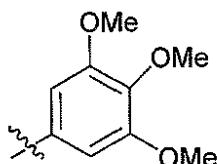
【請求項 2 3】

R²が、2つのR^b基による二置換フェニル基であるか、またはR²が、3つのR^b基による三置換フェニル基である請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R²が、

【化5】



である請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

○が、1である請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^2 が、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されているフェニルである請求項 2 5 に記載の化合物。

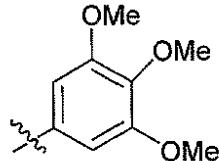
【請求項 2 7】

R^2 が、2つの R^b 基による二置換フェニル基であるか、または R^2 が、3つの R^b 基による三置換フェニル基である請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^2 が、

【化 6】



である請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

製薬的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤をさらに含んでなる請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

自己免疫疾患を患っているか、または自己免疫疾患を発症する危険性のある被験体に、請求項 1 または請求項 2 に記載の 2,4-ピリミジンジアミン化合物の有効量を投与するステップを含んでなる、自己免疫疾患および / またはそれに関連する1つまたは複数の症状を治療または予防する方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

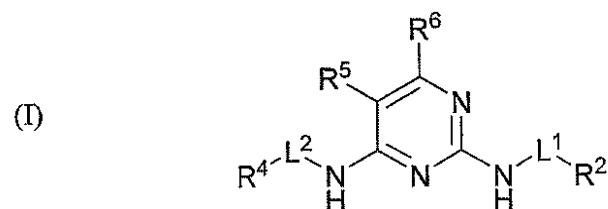
【訂正対象項目名】0 0 1 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 1 2】

【化 8】



で表される化合物であって、その塩、水和物、溶媒和物およびN-オキシドを含み、式中：

L^1 は、直接結合またはリンカーであり；

L^2 は、直接結合またはリンカーであり；

R^2 は、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている (C 1 ~ C 6) アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換され

ている（C3～C8）アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている3～8員シクロヘテロアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている（C5～C15）アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されているフェニル、および1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている5～15員ヘテロアリールよりなる群から選択され；

R⁴は、

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

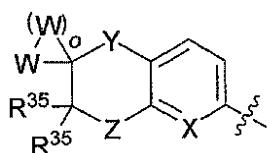
【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

【化9】



であり；

各Wは、他のものとは独立して、-CR³~R³-であり；

Xは、-N-および-CH-よりなる群から選択され；

YおよびZは、各々互いに独立して、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SONR³~⁶-、-NH-、-NR³~⁵-および-NR³~⁷-よりなる群から選択され；

R⁵は、水素、陰性基、-OR^d、-SR^d、(C1～C3)ハロアルキルオキシ、(C1～C3)ペルハロアルキルオキシ、-NR^cR^c、ハロゲン、(C1～C3)ハロアルキル、(C1～C3)ペルハロアルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、-S(O)₂OR^d、-S(O)NR^cR^c；-S(O)₂NR^c、-OS(O)R^d、-OS(O)₂R^d、-OS(O)₂OR^d、-OS(O)NR^c、-OS(O)₂NR^cR^c、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^cR^c、-C(NH)NR^cR^c、-OC(O)R^d、-SC(O)R^d、-OC(O)OR^d、-SC(O)NR^cR^c、-OC(NH)NR^cR^c、-SC(NH)NR^cR^c、-[NHC(O)]_nR^d、-[NHC(O)]_nOR^d、-[NHC(O)]_nNR^cR^cおよび-[NHC(NH)]_nNR^cR^c、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C5～C10)アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されているフェニル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C6～C16)アリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている5～10員ヘテロアリールおよび1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている6～16員ヘテロアリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C1～C6)アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C1～C4)アルカニル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C2～C4)アルケニル、および1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C2～C4)アルキニルよりなる群から選択され；

R⁶は、水素、陰性基、-OR^d、-SR^d、(C1～C3)ハロアルキルオキシ、(C1～C3)ペルハロアルキルオキシ、-NR^cR^c、ハロゲン、(C1～C3)ハロアルキル、(C1～C3)ペルハロアルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃

、 - C N 、 - N C 、 - O C N 、 - S C N 、 - N O 、 - N O₂ 、 - N₃ 、 - S (O) R^d 、 - S (O)₂ R^d 、 - S (O)₂ O R^d 、 - S (O) N R^c R^c ; - S (O)₂ N R^c R^c 、 - O S (O) R^d 、 - O S (O)₂ R^d 、 - O S (O)₂ O R^d 、 - O S (O) N R^c R^c 、 - O S (O)₂ N R^c R^c 、 - C (O) R^d 、 - C (O) O R^d 、 - C (O) N R^c R^c 、 - C (N H) N R^c R^c 、 - O C (O) R^d 、 - S C (O) R^d 、 - O C (O) O R^d 、 - S C (O) O R^d 、 - O C (O) N R^c R^c 、 - S C (O) N R^c R^c 、 - O C (N H) N R^c R^c 、 - S C (N H) N R^c R^c 、 - [N H C (O)]_n R^d 、 - [N H C (O)]_n O R^d 、 - [N H C (O)]_n N R^c R^c および - [N H C (N H)]_n N R^c R^c 、 1つまたは複数の同じかまたは異なる R⁸ 基により任意に置換されている (C 5 ~ C 10) アリール、 1つまたは複数の同じかまたは異なる R⁸ 基により任意に置換されているフェニル、 1つまたは複数の同じかまたは異なる R⁸ 基により任意に置換されている (C 6 ~ C 16) アリールアルキル、 1つまたは複数の同じかまたは異なる R⁸ 基により任意に置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールおよび 1つまたは複数の同じかまたは異なる R⁸ 基により任意に置換されている 6 ~ 16 員ヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

R⁸ は、 R^a 、 R^b 、 1つまたは複数の同じかまたは異なる R^a または R^b により置換されている R^a 、 1つまたは複数の同じかまたは異なる R^a または R^b により置換されている - O R^a 、 - B (O R^a)₂ 、 - B (N R^c R^c)₂ 、 - (C H₂)_m - R^b 、 - (C H R^a)_m - R^b 、 - O - (C H₂)_m - R^b 、 - S - (C H₂)_m - R^b 、 - O - C H R^a R^b 、 - O - C R^a (R^b)₂ 、 - O - (C H R^a)_m - R^b 、 - O - (C H₂)_m - C H [(C H₂)_m R^b] R^b 、 - S - (C H R^a)_m - R^b 、 - C (O) N H - (C H₂)_m - R^b 、 - C (O) N H - (C H R^a)_m - R^b 、 - O - (C H₂)_m - C (O) N H - (C H R^a)_m - R^b 、 - O - (C H₂)_m - C (O) N H - (C H R^a)_m - R^b 、 - S - (C H R^a)_m - C (O) N H - (C H R^a)_m - R^b 、 - N H - (C H₂)_m - R^b 、 - N H - (C H R^a)_m - R^b 、 - N H [(C H₂)_m R^b] 、 - N [(C H₂)_m R^b]₂ 、 - N H - C (O) - N H - (C H₂)_m - R^b 、 - N H - C (O) - (C H₂)_m - C H R^b R^b および - N H - (C H₂)_m - C (O) - N H - (C H₂)_m - R^b よりなる群から選択され；

各 R^{3~1} は、他のものとは独立して水素、または 1つまたは複数の同じかまたは異なる R⁸ 基により任意に置換されている (C 1 ~ C 6) アルキルであり；

各 R^{3~5} は、他のものとは独立して、水素および R⁸ よりなる群から選択されるか、あるいは、2つの R^{3~5} 基が一緒になってオキソ (=O) 、または =N R^{3~8} 基を形成しており；

各 R^{3~6} は、他のものとは独立して、水素および (C 1 ~ C 6) アルキルよりなる群から選択され；

各 R^{3~7} は、他のものとは独立して、水素およびプロ基よりなる群から選択され；

R^{3~8} は、水素、 (C 1 ~ C 6) アルキルおよび (C 5 ~ C 14) アリールよりなる群から選択され；

各 R^a は、他のものとは独立して、水素、 (C 1 ~ C 6) アルキル、 (C 3 ~ C 8) シクロアルキル、シクロヘキシリル、 (C 4 ~ C 11) シクロアルキルアルキル、 (C 5 ~ C 10) アリール、フェニル、 (C 6 ~ C 16) アリールアルキル、ベンジル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、3 ~ 8 員シクロヘテロアルキル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ペリジニル、4 ~ 11 員シクロヘテロアルキルアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリールおよび 6 ~ 16 員ヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

各 R^b は、他のものとは独立して、=O 、 - O R^d 、 (C 1 ~ C 3) ハロアルキルオキシ、 - O C F₃ 、 =S 、 - S R^d 、 =N R^d 、 =N O R^d 、 - N R^c R^c 、ハロゲン、 - C F₃ 、 - C N 、 - N C 、 - O C N 、 - S C N 、 - N O 、 - N O₂ 、 =N₂ 、 - N₃ 、 - S (O) R^d 、 - S (O)₂ R^d 、 - S (O)₂ O R^d 、 - S (O) N R^c R^c 、 - S (O)₂ N R^c R^c 、 - O S (O) R^d 、 - O S (O)₂ R^d 、 - O S (O)₂ O R^d 、 -

$\text{OS(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{C(O)OR}^d$ 、 $-\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(NH)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(NO}^{\text{H}}\text{)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(O)R}^d$ 、 $-\text{OC(O)OR}^d$ 、 $-\text{OC(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(NH)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-[\text{NHC(O)}]_n\text{R}^d$ 、 $-[\text{NR}^a\text{C(O)}]_n\text{R}^d$ 、 $-[\text{NHC(O)}]_n\text{OR}^d$ 、 $-[\text{NHC(O)}]_n\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-[\text{NR}^a\text{C(O)}]_n\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-[\text{NHC(NH)}]_n\text{NR}^c\text{R}^c$ および $-[\text{NR}^a\text{C(NR}^a)]_n\text{NR}^c\text{R}^c$ よりなる群から独立して選択される好適な基であり；

各 R^c は、他のものとは独立して、保護基または R^a であるか、あるいは、各 R^c は、結合している窒素原子と一緒にになって、1つまたは複数の同じかまたは異なるさらなるヘテロ原子を任意に含むことができ、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^a または好適な R^b 基により任意に置換できる5員から8員のシクロヘテロアルキルまたはヘテロアリールを形成し；

各 R^d は、他のものとは独立して、保護基または R^a であり；

各 m は、他のものとは独立して、1から3の整数であり；

各 n は、他のものとは独立して、0から3の整数であり；

\circ は、1から6の整数である。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

例示となる一実施形態において、プロドラッグとしては、 R^c および R^d の保護基が、プロ基である構造式(Ⅰ)で表される化合物が挙げられる。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

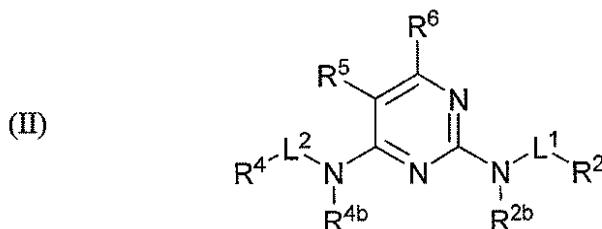
【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

【化10】



で表される化合物であって、その塩、水和物、溶媒和物およびN-オキシドを含み、式中：

R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L^2 および L^1 は、構造式(Ⅰ)に関して先に定義されたとおりであり；

R^{2b} は、プロ基であり；

R^{4b} は、プロ基またはアルキル基、例えば、メチルである。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

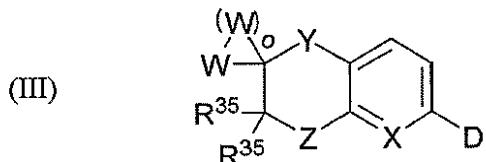
【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 1】

【化 1 1】



で表されるスピロ化合物であって、その塩、水和物、溶媒和物およびN - オキシドを含み、式中：o、W、R³⁵、X、YおよびZは、構造式(I)に関して先に定義されたとおりであり、Dは、水素、ハロゲン、-NO₂または-NH₂である。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

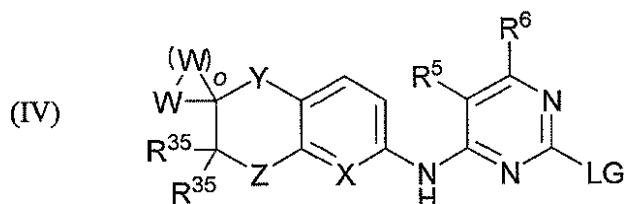
【訂正対象項目名】0 0 2 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 3】

【化 1 2】



で表される2,4 - ピリミジンジアミン化合物であって、その塩、水和物、溶媒和物およびN - オキシドを含み、式中：R⁵、R⁶、R¹¹、R³⁵、X、YおよびZは、構造式(I)に関して先に定義されたとおりであり、LGは、例えば、-S(O)₂Me、-SM eまたはハロ(例えば、F、Cl、Br、I)などの脱離基である。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 9】

6.3 スピロ2,4 - ピリミジンジアミン化合物

構造式(I)で表されるスピロ2,4 - ピリミジンジアミン化合物が本明細書に提供され：

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

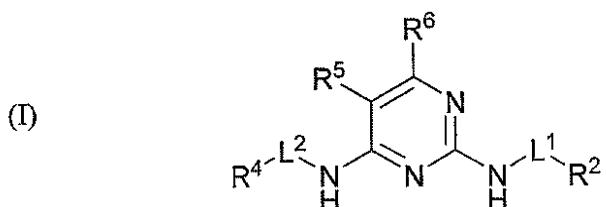
【訂正対象項目名】0 0 8 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0080】

【化13】



その塩、水和物、溶媒和物およびN-オキシドを含み、式中：

L¹は、直接結合またはリンカーであり；

L²は、直接結合またはリンカーであり；

R²は、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C1～C6)アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C3～C8)アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている3～8員シクロヘテロアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている(C5～C15)アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されているフェニル、および1つまたは複数の同じかまたは異なるR⁸基により任意に置換されている5～15員ヘテロアリールよりなる群から選択され；

R⁴は、

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

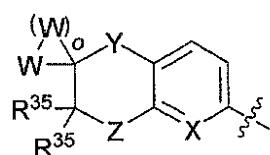
【訂正対象項目名】0081

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0081】

【化14】



であり；

各Wは、他のものとは独立して、-CR³₁R³₁-であり；

Xは、-N-および-CH-よりなる群から選択され；

YおよびZは、各々互いに独立して、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO NR³₆-、-NH-、-NR³₅-および-NR³₇-よりなる群から選択され；

R⁵は、水素、陰性基、-OR^d、-SR^d、(C1～C3)ハロアルキルオキシ、(C1～C3)ペルハロアルキルオキシ、-NR^cR^c、ハロゲン、(C1～C3)ハロアルキル、(C1～C3)ペルハロアルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、-S(O)₂OR^d、-S(O)NR^cR^c；-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^d、-OS(O)₂R^d、-OS(O)₂OR^d、-OS(O)NR^cR^c、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^cR^c、-C(NH)NR^cR^c、-OC(O)R^d、-SC(O)R^d、-OC(O)OR^d、-SC(O)NR^cR^c、-OC(NH)NR^cR^c、-SC(NH)NR^cR^c、-[NHC(O)]_nR^d、-[

$\text{NHC(O)]}_n\text{OR}^d$ 、 $-\text{[NHC(O)]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$ および $-\text{[NHC(NH)]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$ 、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C5~C10)アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されているフェニル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C6~C16)アリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている5~10員ヘテロアリールおよび1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている6~16員ヘテロアリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C1~C6)アルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C1~C4)アルカニル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C2~C4)アルケニル、および1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C2~C4)アルキニルよりなる群から選択され；

R^6 は、水素、陰性基、 $-\text{OR}^d$ 、 $-\text{SR}^d$ 、(C1~C3)ハロアルキルオキシ、(C1~C3)ペルハロアルキルオキシ、 $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 、ハロゲン、(C1~C3)ハロアルキル、(C1~C3)ペルハロアルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{S(O)R}^d$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{OR}^d$ 、 $-\text{S(O)NR}^c\text{R}^c$ ； $-\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)R}^d$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{OR}^d$ 、 $-\text{OS(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(O)R}^d$ 、 $-\text{C(O)OR}^d$ 、 $-\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C(NH)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC(O)R}^d$ 、 $-\text{SC(O)R}^d$ 、 $-\text{OC(O)OR}^d$ 、 $-\text{SC(O)OR}^d$ 、 $-\text{OC(O)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{SC(NH)NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{[NHC(O)]}_n\text{R}^d$ 、 $-\text{[NHC(O)]}_n\text{OR}^d$ 、 $-\text{[NHC(O)]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$ および $-\text{[NHC(NH)]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$ 、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C5~C10)アリール、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されているフェニル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C6~C16)アリールアルキル、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている5~10員ヘテロアリールおよび1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている6~16員ヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

R^8 は、 R^a 、 R^b 、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^a または R^b により置換されている R^a 、1つまたは複数の同じかまたは異なる R^a または R^b により置換されている $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{B(OR}^a)_2$ 、 $-\text{B(NR}^c\text{R}^c)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$ 、 $-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{O-(CH}_2)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{S-(CH}_2)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{O-CHR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{O-CR}^a(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{O-(CHR}^a)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{O-(CH}_2)_m\text{-CH[(CH}_2)_m\text{R}^b]\text{R}^b$ 、 $-\text{S-(CHR}^a)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{C(O)NH-(CH}_2)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{C(O)NH-(CHR}^a)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{O-(CHR}^a)_m\text{-C(O)NH-(CHR}^a)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{S-(CHR}^a)_m\text{-C(O)NH-(CH}_2)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{O-(CHR}^a)_m\text{-C(O)NH-(CHR}^a)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{NH-(CH}_2)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{NH-(CHR}^a)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{NH-[(CH}_2)_m\text{R}^b]$ 、 $-\text{N[(CH}_2)_m\text{R}^b]_2$ 、 $-\text{NH-C(O)-NH-(CH}_2)_m\text{-R}^b$ 、 $-\text{NH-C(O)-NH-(CH}_2)_m\text{-CCHR}^b\text{R}^b$ および $-\text{NH-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NH-(CH}_2)_m\text{-R}^b$ よりなる群から選択され；

各 $\text{R}^{3,1}$ は、他のものとは独立して、水素、または1つまたは複数の同じかまたは異なる R^8 基により任意に置換されている(C1~C6)アルキルであり；

各 $\text{R}^{3,5}$ は、他のものとは独立して、水素および R^8 よりなる群から選択されるか、あるいは、2つの $\text{R}^{3,5}$ 基が一緒になってオキソ(=O)、または $=\text{NR}^{3,8}$ 基を形成しており；

各 $\text{R}^{3,6}$ は、他のものとは独立して、水素および(C1~C6)アルキルよりなる群か

ら選択され；

各 R³ ~ R⁷ は、他のものとは独立して、水素およびプロ基よりなる群から選択され；

R³ ~ R⁸ は、水素、(C1 ~ C6)アルキルおよび(C5 ~ C14)アリールよりなる群から選択され；

各 R^a は、他のものとは独立して、水素、(C1 ~ C6)アルキル、(C3 ~ C8)シクロアルキル、シクロヘキシル、(C4 ~ C11)シクロアルキルアルキル、(C5 ~ C10)アリール、フェニル、(C6 ~ C16)アリールアルキル、ベンジル、2 ~ 6員ヘテロアルキル、3 ~ 8員シクロヘテロアルキル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、4 ~ 11員シクロヘテロアルキルアルキル、5 ~ 10員ヘテロアリールおよび6 ~ 16員ヘテロアリールアルキルよりなる群から選択され；

各 R^b は、他のものとは独立して、=O、-OR^d、(C1 ~ C3)ハロアルキルオキシ、-OCF₃、=S、-SR^d、=NR^d、=NOR^d、-NR^cR^c、ハロゲン、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、-S(O)₂OR^d、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^d、-OS(O)₂R^d、-OS(O)₂OR^d、-OS(O)₂NR^cR^c、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C(O)NR^cR^c、-C(NH)NR^cR^c、-C(NR^a)NR^cR^c、-C(NO_H)R^a、-C(NO_H)NR^cR^c、-OC(O)R^d、-OC(O)OR^d、-OC(O)NR^cR^c、-OC(NH)NR^cR^c、-OC(NR^a)NR^cR^c、-[NHC(O)]_nR^d、-[NR^aC(O)]_nR^d、-[NHC(O)]_nOR^d、-[NHC(O)]_nNR^cR^c、-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c、-[NHC(NH)]_nNR^cR^c および-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c よりなる群から独立して選択される好適な基であり；

各 R^c は、他のものとは独立して、保護基または R^a であるか、あるいは、各 R^c は、結合している窒素原子と一緒にになって、1つまたは複数の同じかまたは異なるさらなるヘテロ原子を任意に含むことができ1つまたは複数の同じかまたは異なる R^a または好適な R^b 基により任意に置換できる5員から8員のシクロヘテロアルキルまたはヘテロアリールを形成し；

各 R^d は、他のものとは独立して、保護基または R^a であり；

各 m は、他のものとは独立して、1から3の整数であり；

各 n は、他のものとは独立して、0から3の整数であり；

○は、1から6の整数である。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

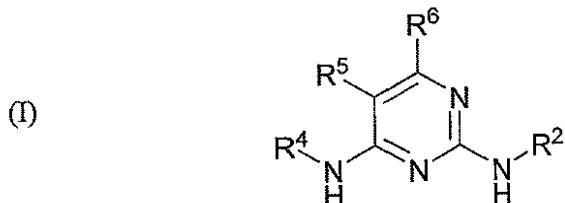
【訂正対象項目名】0086

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0086】

【化15】



により記載されているような直接結合であって、その塩、水和物、溶媒和物およびN-オキシドを含み、式中 R²、R⁴、R⁵ および R⁶ は、先に構造式 (I) に関して定義され

たとおりである。構造式(I)および(V)のスピロ2,4-ピリミジンジアミン化合物の他の実施形態は、以下に記載されている。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0101

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0101】

幾つかの実施形態において、プロドラッグは、構造式(I)で表される化合物であり、式中R^cおよびR^dは、先に定義されたそれらの代替基に加えて、プロ基であり得る。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0105

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0105】

種々の置換基の性質に依って、本明細書に記載されたスピロ2,4-ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグは、塩の形態であってもよい。このような塩としては、製薬的使用に好適な塩(「製薬的に許容できる塩」)、獣医学使用に好適な塩が挙げられる。このような塩は、当業界に周知である酸または塩基から誘導できる。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0106

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0106】

幾つかの実施形態において、塩は、製薬的に許容できる塩である。一般に、製薬的に許容できる塩は、親化合物の1つまたは複数の所望の薬理活性を保持し、ヒトへの投与に好適なこれらの塩である。製薬的に許容できる塩としては、無機酸または有機酸により形成される酸付加塩が挙げられる。製薬的に許容できる酸付加塩の形成に好適な無機酸としては、例により限定はしないが、ハロゲン化水素酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸など)、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。製薬的に許容できる酸付加塩の形成に好適な有機酸としては、例により限定はしないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、パルミチン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、経皮酸、マンデル酸、アルキルスルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸など)、アリールスルホン酸(例えば、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸)、シクロアルキルスルホン酸(例えば、カンファースルホン酸)、4-メチルビシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、t-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などが挙げられる。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0107

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0107】

製薬的に許容できる塩としてはまた、親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン

(例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアンモニウムイオン)、アンモニウムまたは有機塩基(例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、モルホリン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミンなど)との配位により置換される場合に形成される塩が挙げられる。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0108

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0108】

本明細書に記載されたスピロ2,4-ピリミジンジアミン化合物ならびにそれらの塩は、当業界に周知である水和物、溶媒和物およびN-オキシドの形態においてもあり得る。

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0110

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0110】

スピロ2,4-ピリミジンジアミン化合物を合成するために使用できる種々の代表的な合成ルートは、下記のスキーム(I)~(VIII)に記載されている。スキーム(I)~(VIII)において、類似番号の化合物は、類似構造を有している。これらの方針は、構造式(I)で表されるプロドラッグを合成するためにルーチン的に採用できる。

【誤訳訂正18】

【訂正対象書類名】明細書

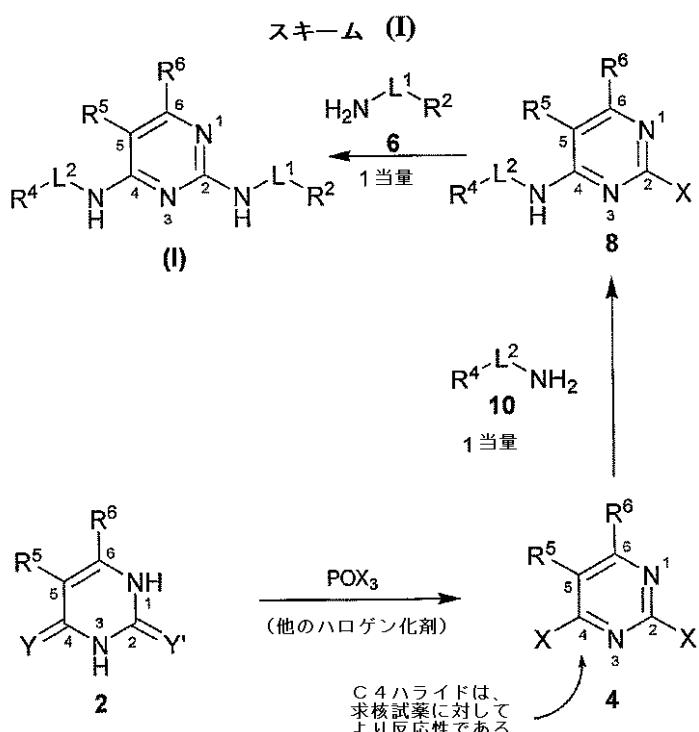
【訂正対象項目名】0112

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0112】

【化19】



スキーム(Ⅰ)において、R²、R⁴、R⁵、R⁶、L¹およびL²は、構造式(Ⅰ)に関して先に定義されたとおりであり、Xは、ハロゲン(例えば、F、Cl、BrまたはI)であり、YおよびY'は、各々互いに独立してOおよびSよりなる群から選択される。スキーム(Ⅰ)を参照すると、ウラシルまたはチオウラシル2は、標準的な条件下で標準的なハロゲン化剤POX₃(または他の標準的なハロゲン化剤)を用い、2位と4位に二ハロゲン化されて2,4-ビスハロピリミジン4を生成する。ピリミジン4におけるR⁵置換基に依存して、C4位のハライドは、C2位のハライドよりも求核試薬に対して反応性である。この反応性の差を利用して、最初に反応性2,4-ビスハロピリミジン4と1当量のアミン10とを反応させることにより構造式(Ⅰ)で表される2,4-ピリミジンジアミン類を合成し、4N-置換-2-ハロ-4-ピリミジンアミン8を得、次いでアミン6により構造式(Ⅰ)で表される2,4-ピリミジンジアミンを得ることができる。

【誤訳訂正19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0120

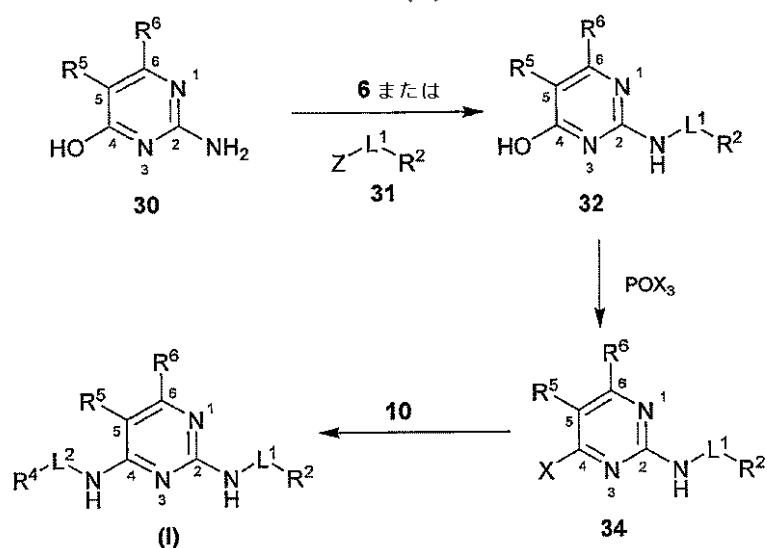
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0120】

【化21】

スキーム(II)



スキーム(II)において、R²、R⁴、R⁵、R⁶、L¹、L²およびXは、スキーム(Ⅰ)に関して先に定義されたとおりであり、Zは、下記のスキームIIIと関連してより詳細に検討されている脱離基である。スキーム(II)を参照すると、2-アミノ-4-ピリミジノール30は、アミン6(または任意に保護されたアミン21)と反応させてN2-置換-4-ピリミジノール32を得、次いで先に記載されたとおりにハロゲン化されてN2-置換-4-ハロ-2-ピリミジンアミン34を得る。任意の脱保護(例えば、保護されたアミン21が、最初のステップに使用される場合)、次いでアミン10との反応により構造式(Ⅰ)で表される2,4-ピリミジンジアミンが得られる。あるいは、ピリミジノール30は、アシリル化剤31と反応させることができる。

【誤訳訂正20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0123

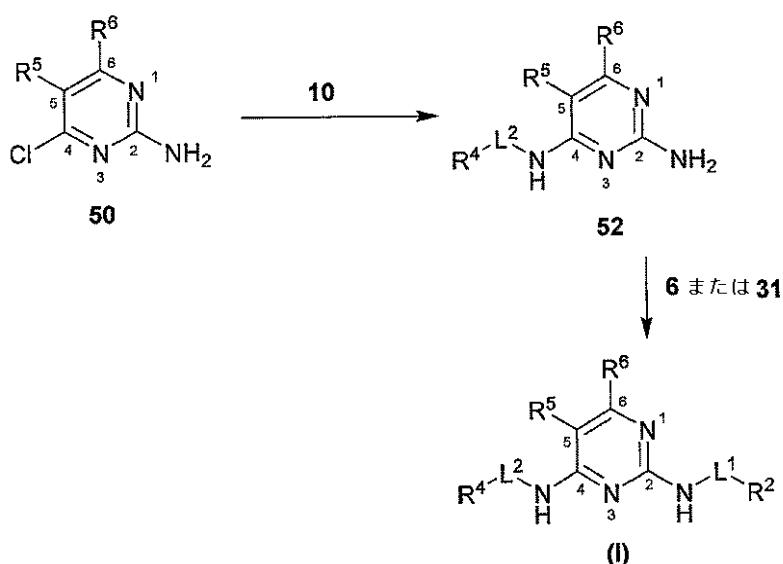
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0123】

【化22】

スキーム (III)



スキーム(III)において、R²、R⁴、R⁵、R⁶、L¹およびL²は、スキーム(I)に関する定義されたとおりであり、Zは、例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシなどの脱離基である。スキーム(III)を参照すると、2-アミノ-4-クロロピリミジン50を、アミノ10と反応させて4N-置換-2-ピリミジンアミン52を得、化合物31またはアミン6との以下の反応により、構造式(I)で表されるピリミジンジアミンを得る。あるいは、2-クロロ-4-アミノピリミジン54を、化合物44、次いでアミン6と反応させて構造式(I)で表される化合物を得ることができる。

【誤訳訂正21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0134

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0134】

構造式(I)で表されるプロドラッグは、上記の方法のルーチン的修飾により調製できる。あるいは、このようなプロドラッグは、構造式(I)の好適に保護された2,4-ピリミジンジアミンと好適なプロ基とを反応させることにより調製できる。このような反応を実施するための条件、また式(I)のプロドラッグを得るために生成物を脱保護するための条件は十分に知られている。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0170

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0170】

活性化合物またはプロドラッグは、先に記載されている製薬組成物それ自体、水和物、溶媒和物、N-オキシドまたは製薬的に許容できる塩の形態で製剤化できる。典型的には、このような塩は、水溶液中で対応する遊離酸および遊離塩基よりも溶解性であるが、対応する遊離酸および遊離塩基よりも低い溶解度を有する塩もまた形成できる。