

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6490067号
(P6490067)

(45) 発行日 平成31年3月27日(2019.3.27)

(24) 登録日 平成31年3月8日(2019.3.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/12

(2006.01)

C07D 401/12

C S P

C07D 401/14

(2006.01)

C07D 401/14

A61K 31/53

(2006.01)

A61K 31/53

A61P 35/00

(2006.01)

A61P 35/00

請求項の数 14 (全 43 頁)

(21) 出願番号

特願2016-524673 (P2016-524673)

(86) (22) 出願日

平成26年7月10日(2014.7.10)

(65) 公表番号

特表2016-523935 (P2016-523935A)

(43) 公表日

平成28年8月12日(2016.8.12)

(86) 国際出願番号

PCT/CN2014/081958

(87) 国際公開番号

W02015/003641

(87) 国際公開日

平成27年1月15日(2015.1.15)

審査請求日

平成29年7月7日(2017.7.7)

(31) 優先権主張番号

PCT/CN2013/079184

(32) 優先日

平成25年7月11日(2013.7.11)

(33) 優先権主張国

中国(CN)

(73) 特許権者 511223394

アジオス ファーマシューティカルズ,
インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
139, ケンブリッジ, シドニー ス
トリート 88

(74) 代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74) 代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74) 代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74) 代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

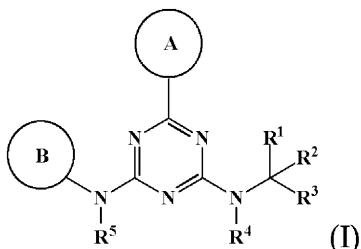
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療活性化合物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



式中、

A は、t - ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、および 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジニルから選択され、該シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、および 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジニルは、- OH 、= O 、および CH₃ から独立して選択される最大 2 つの置換基で独立に置換されていてもよく；

環 B は、ピリジニルであり、該ピリジニルは、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、- CN 、- OH 、および - NH₂ から独立して選択される最大 2 つの置換基で置換されていてもよく；

R¹ および R³ はそれぞれ独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキ

10

20

ル、-O-C₁~C₄アルキル、およびCNから選択され、ここで、R¹の任意のアルキル部分は、-OH、NH₂、NH(C₁~C₄アルキル)、またはN(C₁~C₄アルキル)₂で置換されていてもよく；

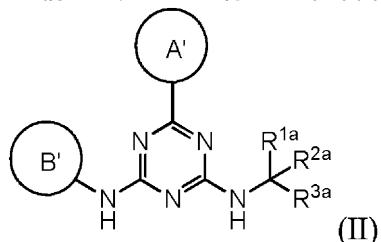
R²は、-(C₁~C₆アルキル)であり、ここで、該-(C₁~C₆アルキル)は、1つ以上の-OH、-O(C₁~C₄アルキル)またはハロで置換されていてもよく；R⁴およびR⁵は、水素である。

【請求項2】

環Aが、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであり、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルが1つの-OHで置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。 10

【請求項3】

構造式IIを有する化合物またはその薬学的に許容される塩：



式中、

A'は、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、および1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルから選択され、ここでA'は、-OH、=O、およびCH₃から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい；またはA'は、t-ブチルであり；

環B'は、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルから選択され、ここで環B'は、ハロ；-CN；-OH；ハロ、CNまたは-OHで置換されていてもよいC₁~C₄アルキル；から独立して選択される1~2つの置換基で置換されていてもよく；かつ-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})は、ハロ、-OCH₃または-OHで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルから選択される。

【請求項4】

A'が、t-ブチル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、3-シクロヘキサ-2-エノイル、3-ヒドロキシ-1-シクロヘキセニル、3-ヒドロキシシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサン-3-オンイル、3,5-ジメチルシクロヘキシル、5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オンイル、および4,5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オンイルから選択される、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。 30

【請求項5】

環B'が、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-ヒドロキシソプロピル)ピリジン-4-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、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-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、2-(1-メトキシシクロプロピル)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、およびピリジン-4-イルから選択される、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。 40

【請求項6】

10

20

30

40

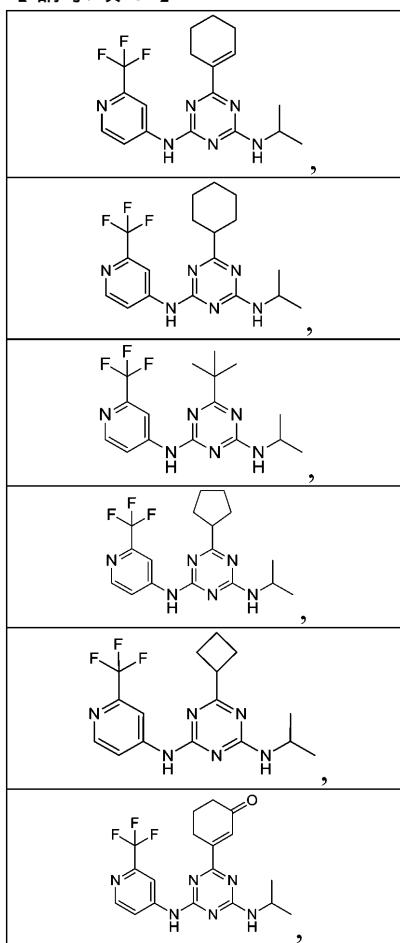
50

$C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ で表される前記部分が $\text{---} - (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、
 $\text{---CH(CH}_3)_2\text{---C(CH}_3)_3$ 、 $\text{---CH(CH}_3)\text{---CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{---CH(CH}_3)_2\text{---CH}_2\text{OH}$ 、
 $\text{---CH}_2\text{C(OH)(CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_3$ 、 $\text{---CH}_2\text{CF}_3$ 、
 $\text{---CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ 、 $\text{---CH(CH}_3)_2$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH(CH}_3)\text{---CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ イソプロピル、および t -ブチルから選択される
 、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

環 A' が、シクロヘキシリルまたはシクロヘキセニルであり、シクロヘキシリルまたはシクロヘキセニルが 1 つの ---OH で置換されていてもよい、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
10

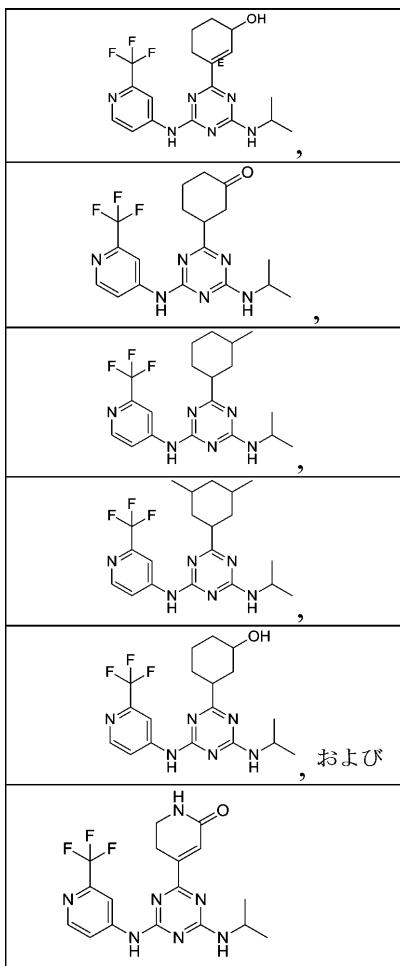
【請求項 8】



10

20

30



10

20

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 9】

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

30

【請求項 10】

癌の処置に有用な第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

患者において - - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす I D H 2 突然変異の存在を特徴とする癌を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 12】

前記 I D H 2 突然変異が、 I D H 2 R 1 4 0 Q または R 1 7 2 K 突然変異である、請求項 11 に記載の使用。

40

【請求項 13】

前記 I D H 2 突然変異が、 I D H 2 R 1 4 0 Q 突然変異である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

前記癌が、神経膠芽腫（または神経膠腫）、骨髄異形成症候群（M D S）、骨髄増殖性新生物（M P N）、急性骨髓性白血病（A M L）、肉腫、黑色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（N H L）から選択される、請求項 11 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

優先権主張

本出願は、2013年7月11日に出願された国際出願PCT/CN2013/079184号明細書からの優先権を主張するものであり、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ(IDH)は、イソクエン酸の2-オキソグルタル酸(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つの別個のサブクラスに属し、その一方は電子受容体としてNAD(+)を利用し、他方はNADP(+)を利用する。5つのイソクエン酸デヒドロゲナーゼが報告されている、すなわちミトコンドリアマトリックスに局在する、3つのNAD(+)依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、および一方はミトコンドリア性であり、他方は主として細胞質性である、2つのNADP(+)依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。各NADP(+)依存性アイソザイムはホモ二量体である。10

【0003】

IDH2(イソクエン酸デヒドロゲナーゼ2(NADP+))、ミトコンドリア性)は、IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; またはmNADP-IDHとしても知られている。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、ミトコンドリアに見出されるNADP(+)依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。これは中間代謝およびエネルギー産生において役割を果たしている。このタンパク質は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体と密接に結合または相互作用することができる。ヒトIDH2遺伝子は、452個のアミノ酸からなるタンパク質をコードする。IDH2のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列はそれぞれ、GenBankのエントリーNM_002168.2およびNP_002159.2として見出すことができる。ヒトIDH2のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列はまた、例えば、Huhtala. EMBL/GenBank/DDBJデータベースに提出(NO V - 1992)(非特許文献1); およびThe MGC Project Team, Genome Res. 14: 2121-2127(2004)(非特許文献2)に記載されている。2030

【0004】

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



においてNAD⁺(NADP⁺)をNADH(NADPH)に還元する。

【0005】

特定の癌細胞中に存在するIDH2の突然変異によって、-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ための新規な能力が酵素にもたらされることが発見されている。2HGは野生型IDH2によっては形成されない。2HGの生成は癌の形成および進行に寄与すると考えられる(Dang, L et al., Nature 2009, 462: 739-44(非特許文献3))。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Huhtala. EMBL/GenBank/DDBJデータベースに提出(NO V - 1992)

【非特許文献2】The MGC Project Team, Genome Res. 14: 2121-2127(2004)50

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

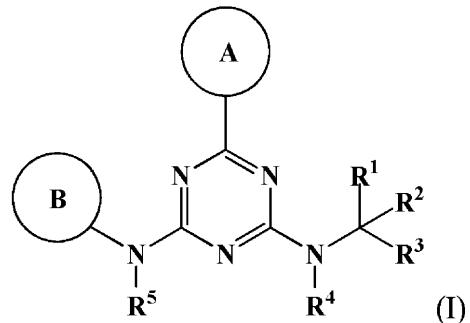
(0 0 0 7)

したがって、突然変異 I D H 2 ならびにそれらの新活性の阻害は、癌に対する潜在的な治療処置法である。したがって、アルファヒドロキシル新活性を有する I D H 2 突然変異体の阻害剤に対する必要性が現在存在する。

【課題を解決するための手段】

[0 0 0 8]

構造式 I :



の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が本明細書に記載され、式中、Aは、t-ブチル、置換されていてもよい3～7員単環式カルボシクリル、または置換されていてもよい3～7員単環式ヘテロシクリルであり；

環 B は、置換されてもよい 5 ~ 6 員单環式アリールまたは单環式ヘテロアリールであり：

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

R²は、- (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₂ ~ C₆ アルケニルまたはアルキニル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) (R⁶)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - S (O)_{1 ~ 2} - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - S (O)_{1 ~ 2} - (C₀ ~ C₆ アルキル) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - S (O)_{1 ~ 2} - N (R⁶) (R⁶)、- (C₁ ~ C₄ アルキレン) - S (O)_{1 ~ 2} - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、- C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキル) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) N (R⁶) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - 40

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

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

R² に存在する任意の末端メチル部分は、 - CH₂ OH、 CF₃、 - CH₂ F、 - CH₂ Cl、 C (O) CH₃、 C (O) CF₃、 CN、 または CO₂H に置き換えられていてもよく；

各 R⁶ は独立して、水素および C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；

R⁴ および R⁵ は独立して、水素および C₁ ~ C₆ アルキルから選択され；かつ

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

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

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

ここで、

(i) A が置換されていてもよいシクロプロピルである場合、環 B は、置換されていてもよいオキサジアゾリルではなく；

(i i) A が置換されていてもよいシクロプロピルであり、かつ環 B が置換されていてもよいイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、またはピロリルである場合、 N (R⁴) C (R¹) (R²) (R³) は、 NHCH₂CH₂N (CH₃)₂ でも、 NHCH₂CH₂N (CH₃)₂ でも、 NH (CH₂)₃ - (1H - イミダゾール - 1 - イル) でも、 NH (CH₂)₃ - (4 - モルホリニル) でも、 NHCH₂CH₂OH でも、 NHCH₂CH₂NH₂ でもなく；かつ

(i i i) 化合物は、以下から選択される化合物ではない：

(1) N² - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁴ - (1 - メチル - 1 - フェニルエチル) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(2) N² - [5 - (2 - フラニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - N⁴ - (1 - メチル - 1 - フェニルエチル) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(3) N² - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - N⁴ - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - (1 - ピロリジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(4) N² - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - N⁴ - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - (4 - モルホリニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(5) N² - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - (1 - ピペリジニル) - N⁴ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(6) N² - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - (4 - モルホリニル) - N⁴ - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(7) N² - [4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル] - N⁴ - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - (1 - ピペリジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(8) N² - [4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル] - N⁴ - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - (4 - モルホリニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

(9) N² - 6 - ベンゾチアゾリル - N⁴ - (1 , 1 - ジメチル - 2 - フェニルエチル) - 6 - (1 - ピペラジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、および

10

20

30

40

50

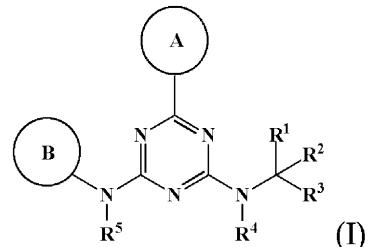
(10) 2 - メチル - 2 - [[4 - (4 - モルホリニル) - 6 - (フェニルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] - 1 - プロパノール。

【0009】

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

[本発明1001]

式 I を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



10

式中、

A は、 t - ブチル、置換されていてもよい 3 ~ 7 員单環式カルボシクリル、または置換されていてもよい 3 ~ 7 員单環式ヘテロシクリルであり；

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

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

R² は、- (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₂ ~ C₆ アルケニルまたはアルキニル) 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) (R⁶) 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - S (O) _{1 ~ 2} - (C₁ ~ C₆ アルキレン) 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - S (O) _{1 ~ 2} - (C₀ ~ C₆ アルキル) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - S (O) _{1 ~ 2} - N (R⁶) (R⁶) 、- (C₁ ~ C₄ アルキレン) - S (O) _{1 ~ 2} - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキレン) 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S (O) _{0 ~ 2} - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S (O) _{0 ~ 2} - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S (O) - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル) 、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q から選択され、ここで、

30

40

50

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

R²に存在する任意の末端メチル部分は、-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN、またはCO₂Hに置き換えられていてもよく；各R⁶は独立して、水素およびC₁~C₆アルキルから選択され；

R⁴およびR⁵は独立して、水素およびC₁~C₆アルキルから選択され；かつ

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

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

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

ここで、

(i) Aが置換されていてもよいシクロプロピルである場合、環Bは、置換されていてもよいオキサジアゾリルではなく；

(ii) Aが置換されていてもよいシクロプロピルであり、かつ環Bが置換されていてもよいイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、またはピロリルである場合、N(R⁴)C(R¹)(R²)(R³)は、NHCH₂CH₂N(CH₃)₂でも、NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂でも、NH(CH₂)₃-(1H-イミダゾール-1-イル)でも、NH(CH₂)₃-(4-モルホリニル)でも、NHCH₂CH₂OHでも、NHCH₂C(O)NH₂でもなく；かつ

(iii) 化合物は、

(1) N²-[5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N⁴-(1-メチル-1-フェニルエチル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(2) N²-[5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N⁴-(1-メチル-1-フェニルエチル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(3) N²-[2,4-ジメトキシフェニル]-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(4) N²-[2,4-ジメトキシフェニル]-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(5) N²-[1,1-ジメチルエチル]-6-(1-ピペリジニル)-N⁴-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(6) N²-[1,1-ジメチルエチル]-6-(4-モルホリニル)-N⁴-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(7) N²-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(1-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(8) N²-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(9) N²-6-ベンゾチアゾリル-N⁴-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、および

(10) 2-メチル-2-[4-(4-モルホリニル)-6-(フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノール

から選択される化合物ではない。

[本発明1002]

R¹が独立して、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、CNから選択されるか、またはR¹およびR³が互いに結合して、=Oを形成する、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

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

[本発明1004]

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

10

[本発明1005]

Qが、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、Qが、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、=O、フルオロ、クロロ、およびプロモから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい、本発明1004の化合物。

[本発明1006]

R¹およびR²が互いに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アゼチジニル、フェニル、およびピリジニルを形成し、それらのいずれも、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、-OH、-C(O)CH₃、フルオロ、およびクロロから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

20

[本発明1007]

Aが、t-ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、ピペリジニル、および1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルから選択され、前記シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、ピペリジニルおよび1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルは、-OH、=O、およびCH₃から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

[本発明1008]

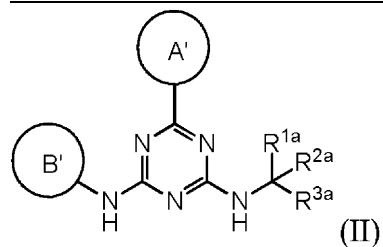
30

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、およ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シクロアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁～C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁～C₄アルキル)、-S(O)₂-NH-(C₃～C₆シクロアルキル)、-S(O)₂-(飽和ヘテロシクリル)、-CN、-S(O)₂-(C₁～C₄アルキル)、-NH-(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)₂、-OH、C(O)-O-(C₁～C₄アルキル)、飽和ヘテロシクリル、および-NH₂から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

40

[本発明1009]

構造式IIを有する化合物またはその薬学的に許容される塩：



50

式中、

A'は、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、ピペリジニル、および1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルから選択され、ここでA'は、-OH、=O、およびCH₃から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよいか；またはA'は、t-ブチルであり；

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、およびピラゾール-4-イルから選択され、ここで環B'は、ハロ；-CN；-OH；ハロ、CNまたは-OHで置換されていてもよいC₁~C₄アルキル；-S(O)₂-C₁~C₄アルキル；-S(O)-C₁~C₄アルキル；-S(O)₂-NH-C₁~C₄アルキル；-S(O)₂-CF₃；-S(O)₂-N(C₁~C₄アルキル)；-S(O)₂-アゼチジン-1-イル；-O-C₁~C₄アルキル；-CH₂-O-C₁~C₄アルキル、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-C₁~C₄アルキルから独立して選択される1~2つの置換基で置換されていてもよくか；かつ

-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})は、ハロ、-OCH₃、-P(O)₃²⁻または-OHで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル；アルキレンがメチルで置換されていてもよくか；シクロアルキルが-OH、-CH₂OH、ハロ、-OCH₃またはメチルで置換されていてもよい、-(C₀~C₁アルキレン)-シクロアルキル；ヘテロシクリルがハロ、-S(O)₂-CH₂-C(O)-C₁~C₆アルキル、-S(O)₂-C₁~C₆アルキル、-C(O)-O-C₁~C₆アルキル、-C(O)-N(CH₃)₂またはメチルで置換されていてもよい、飽和または部分飽和の-(C₀~C₁アルキレン)-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；およびC(O)-ベンジルから選択される。

[本発明1010]

A'が、t-ブチル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、3-シクロヘキサ-2-エノニル、3-ヒドロキシ-1-シクロヘキセニル、3-ヒドロキシシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサン-3-オンリ(ony)、3,5-ジメチルシクロヘキシル、5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オンイル、4-5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オンリ(ony)、および4-ピペリジン-2-オンイルから選択される、本発明1009の化合物。

[本発明1011]

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-(2-methoxyethyl)phenyl)、3,5-ジフルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-シアノメチルフェニル、3-シアノフェニル、3-(シクロプロピルメチル)フェニル、3-シクロプロピルアミノスルホニルフェニル、3-ジメチルアミノスルホニルフェニル、3-エチルスルホニルフェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルスルホニルフェニル、4-フルオロフェニル、3-(1-ヒドロキシイソプロピル)フェニル、3-メチルスルホニル-5-クロロフェニル、3-メチルスルホニル-5-フルオロフェニル、3-(N-2,2,2-トリフルオロエチルアミノスルホニル)フェニル、3-(N-シクロプロピル)ベンズアミド、5-クロロピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-4-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、2-(1-ヒドロキシイソプロピル)ピリジン-4-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、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

10

20

30

40

50

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 - シアノイソプロピル) ピリジン - 4 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、フェニル、ピリジン - 4 - イル、ピコリナート - 2 - イル (picolinat - 2 - y 1)、ピリミジン - 5 - イル、1 - プロピルピラゾール - 4 - イル、6 - メチル - ピリダジン - 4 - イル、およびチアゾール - 5 - イルから選択される、本発明1009の化合物。

[本発明1012]

10

C (R^{1a}) (R^{2a}) (R^{3a}) で表される前記部分が、2 - メチルシクロプロピル、- (CH₂)₃CH₃、- CH(CH₃) - C(CH₃)₃、- CH(CH₃) - CH₂OCH₃、- CH(CH₃) - CH(CH₃)₂、- CH(CH₃) - CH₂CH₃、- CH₂C(CH₃)₃、- CH₂OH、- CH₂C(OH)(CH₃)₃、CH₂C(CH₃)₃、- CH₂CF₃、- CH₂CH(CH₃)₂、- CH(CH₃)₂、- CH₂CH(CH₃) - CH₂CH₃、- CH₂CH(CH₃)₂、- CH₂- シクロプロピル、イソプロピル、およびt - ブチルから選択される、本発明1009の化合物。

[本発明1013]

本発明1001の化合物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

[本発明1014]

20

癌の処置に有用な第2の治療剤をさらに含む、本発明1013の組成物。

[本発明1015]

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 NAPH 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす IDH2 突然変異の存在を特徴とする癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明1013の組成物を投与するステップを含む、方法。

[本発明1016]

前記 IDH2 突然変異が、IDH2 R140Q または R172K 突然変異である、本発明1015 の方法。

[本発明1017]

30

前記 IDH2 突然変異が、IDH2 R140Q 突然変異である、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記癌が、神経膠芽腫（または神経膠腫）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、肉腫、黑色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）から選択される、本発明1015の方法。

[本発明1019]

それを必要とする患者に、癌の処置に有用な第2の治療剤を投与するステップをさらに含む、本発明1015の方法。

【発明を実施するための形態】

40

【0010】詳細な説明

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

50

【0011】

定義：

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

【0012】

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

【0013】

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

【0014】

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

【0015】

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

【0016】

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

【0017】

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

【0018】

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

【0019】

本明細書で使用する「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素を有する飽和環式、二環式、三環式、または多環式炭化水素基を含む。任意の環原子は（例えば、1つ

10

20

30

40

50

以上の置換基で) 置換することができる。シクロアルキル部分の例としては、以下に限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロヘキシリル、メチルシクロヘキシリル、アダマンチル、およびノルボルニルが挙げられる。

【0020】

特に明記されない限り、「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合には1~3個のヘテロ原子、二環式の場合には1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合には1~9個のヘテロ原子を有する完全に芳香族の5~8員單環式、8~12員二環式、または11~14員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子はO、N、もしくはS(またはN⁺-O⁻、S(O)、およびS(O)₂などの酸化形態)から選択される。「単環式ヘテロアリール」という用語は、二環式または三環式縮合環を形成することができない1つ以上の置換基によって置換されていてもよい、1~3個のヘテロ原子を有する完全に芳香族の単環式環系を意味する。
10

【0021】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合には1~3個のヘテロ原子、二環式の場合には1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合には1~9個のヘテロ原子を有する非芳香族の3~10員單環式、8~12員二環式、または11~14員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子はO、N、もしくはS(またはN⁺-O⁻、S(O)、およびS(O)₂などの酸化形態)から選択される。ヘテロ原子は、場合によってはヘテロシクリル置換基の結合点であり得る。ヘテロシクリルの例としては、以下に限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピロリニル、ピリミジニル、およびピロリジニルが挙げられる。ヘテロシクリル基には、完全に飽和した環系および部分的に飽和した環系が含まれる。
20

【0022】

1個以上のヘテロ原子ならびに芳香族環および非芳香族環の両方を含有する二環式および三環式の環系は、ヘテロシクリル基またはヘテロアリール基であると見なされる。アリールまたはヘテロアリールがカルボシクリルまたはヘテロシクリルに縮合し、かつ分子の残りの部分への環系からの結合点が芳香族環を介する二環式および三環式の環系はそれぞれ、アリール基またはヘテロアリール基と見なされる。アリールまたはヘテロアリールがカルボシクリルまたはヘテロシクリルに縮合し、かつ分子の残りの部分への環系からの結合点が非芳香族環を介する二環式および三環式の環系はそれぞれ、カルボシクリル基(例えば、シクロアルキル)またはヘテロシクリル基と見なされる。
30

【0023】

アリール基、ヘテロアリール基、カルボシクリル基(シクロアルキル基を含む)、およびヘテロシクリル基は、単独であっても基の一部(例えば、アラルキル基のアリール部分)であっても、特に明記されない限り、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')、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^b)、-(C₁-C₄アルキル)-N(R^b)(R^b')、-C(O)-N(R^b)(R^b)、-(C₁-C₄アルキル)-C(O)-N(R^b)(R^b')、-OR^b、R^b'、-C(O)(C₁-C₄アルキル)、-C(O)R^b、-C(O)N(R^b)(R^b)、-N(R^b)C(O)(R^b)、-N(R^b)C(O)(R^b')、-N(R^b)SO₂(R^b)、-SO₂N(R^b)(R^b)、-N(R^b)SO₂(R^b')、および-SO₂N(R^b)(R^b')から独立して選択される置換基で1個または複数の置換可能な原子において置換されていてもよく、式中、
40

任意のアルキル置換基は、-OH、-O-(C₁-C₄アルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、または-N(C₁-C₄アルキル)₂の1個または複数でさらに置換されていてもよく；
50

各 R^b は独立して、水素および - C₁ - C₄ アルキルから選択されるか；または 2 個の R^b が、それらが結合する窒素原子と共に互いに結合して、N、S、およびO から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を場合によっては含む 4 ~ 8 員ヘテロシクリルを形成し；かつ

各 R^{b'} は独立して、C₃ - C₇ カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、ここで、前記フェニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、または複素環置換基上の 1 つまたは複数の置換可能部位は、- (C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ フルオロアルキル)、- OH、- O - (C₁ - C₄ アルキル)、- O - (C₁ - C₄ フルオロアルキル)、ハロ、- NH₂、- NH (C₁ - C₄ アルキル)、または - N (C₁ - C₄ アルキル)₂ の 1 個または複数でさらに置換されていてもよい。 10

【0024】

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

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

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

【0028】

本明細書で使用する場合、「阻害する」または「防止する」という用語には、完全な阻害および防止ならびに部分的な阻害および防止の両方が含まれる。阻害剤は、目的とする標的を完全に阻害してもまたは部分的に阻害してもよい。 30

【0029】

「処置する」という用語は、疾患 / 障害（例えば、癌）の発症もしくは進行を低減、抑制、減弱、縮小、停止、もしくは安定化すること、疾患 / 障害（例えば、癌）の重症度を軽減すること、または疾患 / 障害（例えば、癌）に付随する症状を改善することを意味する。

【0030】

本明細書で使用する場合、障害を処置するのに有効な化合物の量、すなわち「治療有効量」は、細胞の処理において、あるいは障害を有する対象の治療、緩和、軽減、または改善において、対象に単回または複数回投与すると、そのような処置をしない場合に予測されるものを超えて、有効である化合物の量を指す。 40

【0031】

本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。例示的なヒト対象としては、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）または正常な対象が挙げられる。本発明の一態様の「非ヒト動物」という用語は、すべての脊椎動物、例えば、非哺乳動物（ニワトリ、両生類、爬虫類など）ならびに哺乳動物、例えば、非ヒト靈長類、家畜化されかつ / または農業に有用な動物、例えばヒツジ、イヌ、ネコ、雌ウシ、ブタ等を含む。

【0032】

10

20

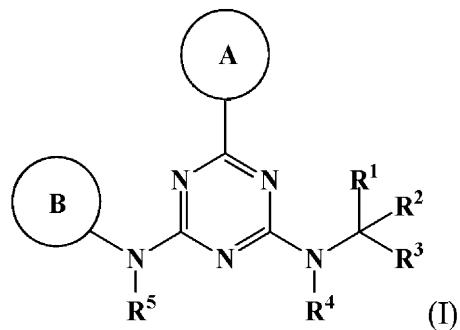
30

40

50

化合物

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



10

式中、

Aは、t-ブチル、置換されていてもよい3～7員单環式カルボシクリル、または置換されていてもよい3～7員单環式ヘテロシクリルであり；

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

R^1 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、-O-C₁～C₄ アルキル、および CN から選択され、ここで、 R^1 の任意のアルキル部分は、-OH、NH₂、NH(C₁～C₄ アルキル)、または N(C₁～C₄ アルキル) で置換されていてもよく；

R²に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の-OH、-O(C₁~C₄アルキル)または八口で置換されていてもよく；

R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_3OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3F$ 、 $-CH_3$

40

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

各R⁶は独立して、水素およびC₁～C₆アルキルから選択され；

R⁴およびR⁵は独立して、水素およびC₁～C₆アルキルから選択され；かつ

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

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

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

ここで、

(i) Aが置換されていてもよいシクロプロピルである場合、環Bは、置換されていてもよいオキサジアゾリルではなく；

(ii) Aが置換されていてもよいシクロプロピルであり、かつ環Bが置換されていてもよいイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、またはピロリルである場合、N(R⁴)C(R¹)(R²)(R³)は、NHCH₂CH₂N(CH₃)₂でも、NHCH₂CH₂N(CH₃)₂でも、NH(CH₂)₃-(1H-イミダゾール-1-イル)でも、NH(CH₂)₃-(4-モルホリニル)でも、NHCH₂CH₂OHでも、NHCH₂C(O)NH₂でもなく；かつ

(iii) 化合物は、以下から選択される化合物ではない：

(1) N²-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N⁴-(1-メチル-1-フェニルエチル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(2) N²-[5-(2-フラニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N⁴-(1-メチル-1-フェニルエチル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(3) N²-(2,4-ジメトキシフェニル)-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(4) N²-(2,4-ジメトキシフェニル)-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(5) N²-(1,1-ジメチルエチル)-6-(1-ピペリジニル)-N⁴-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(6) N²-(1,1-ジメチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-N⁴-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(7) N²-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(1-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(8) N²-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-N⁴-(1,1-ジメチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(9) N²-6-ベンゾチアゾリル-N⁴-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、および

(10) 2-メチル-2-[4-(4-モルホリニル)-6-(フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1-プロパノール。

【0033】

一部の実施形態では、R¹は独立して、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、CNから選択されるか、またはR¹およびR³は互いに結合して、=Oを形成する。

【0034】

一部の実施形態では、R¹およびR²は互いに結合して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、-CN、=O、-OH、および-C(O)C₁～C₄アル

10

20

30

40

50

キルから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。

【0035】

一部の実施形態では、R²は、フルオロまたは-OHで置換されていてもよい - (C₁ ~ C₄ アルキル) ; - (C₀ ~ C₄ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - (C₀ ~ C₂ アルキレン) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 - (C₀ ~ C₂ アルキレン) - Q、および - O - (C₀ ~ C₂ アルキレン) - Qであり、ここで、Qは、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、=O、-C(O)-C₁ ~ C₄ アルキル、-CN、およびハロから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。これらの実施形態の一態様では、Qは、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、=O、フルオロ、クロロ、およびブロモから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。これらの実施形態の別の態様では、Qは、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、-CH₃ および=Oから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。
10

【0036】

一部の実施形態では、R¹ および R² は互いに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アゼチジニル、フェニル、およびピリジニルを形成し、それらのいずれも、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-OH、-C(O)CH₃、フルオロ、およびクロロから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。
20

【0037】

一部の実施形態では、R⁴ はHである。一部の実施形態では、R⁵ はHである。一部の実施形態では、R⁴ はHであり、かつR⁵ はHである。

【0038】

一部の実施形態では、Aは、置換されていてもよい4~6員単環式カルボシリル(carbocyclic acid)である。一部の実施形態では、Aは、置換されていてもよい6員のヘテロシクリルである。
30

【0039】

一部の実施形態では、Aは、シクロヘキシリル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、ピペリジニル、および1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルから選択され、-OH、=O、およびCH₃から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。一部の実施形態では、Aはt-ブチルである。

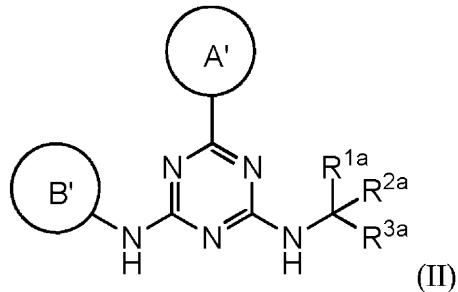
【0040】

一部の実施形態では、環Bは、フェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびピラジニルから選択され、ここで環Bは、ハロ、-C₁ ~ C₄ アルキル、-C₂ ~ C₄ アルキニル、-C₁ ~ C₄ ハロアルキル、-C₁ ~ C₄ ヒドロキシアルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-(C₀ ~ C₂ アルキレン)-O-C₁ ~ C₄ アルキル、-O-(C₁ ~ C₄ アルキレン)-C₃ ~ C₆ シクロアルキル、-NH-S(O)₂- (C₁ ~ C₄ アルキル)、-S(O)₂NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-S(O)₂-NH-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、-S(O)₂-(飽和ヘテロシクリル)、-CN、-S(O)₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-NH(C₁ ~ C₄ アルキル)、-N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、-OH、C(O)-O-(C₁ ~ C₄ アルキル)、飽和ヘテロシクリル、および-NH₂から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。
40

【0041】

別の実施形態では、化合物は、構造式IIを有する化合物またはその薬学的に許容され
50

る塩である：



式中、

A' は、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、ピペリジニル、および1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルから選択され、- OH、= O、および $C H_3$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよいか；または A' は、t - ブチルであり；

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、およびピラゾール - 4 - イルから選択され、ここで環 B' は、ハロ；- CN；- OH；ハロ、CNまたは- OHで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル；- S(O)₂- $C_1 \sim C_4$ アルキル；- S(O)- $C_1 \sim C_4$ アルキル；- S(O)₂- NH- $C H_2$ - CF₃；- S(O)₂- NH- $C_1 \sim C_4$ アルキル；- S(O)₂- NH- $C H_2$ - O- CH₃、モルホリン - 4 - イル、シクロプロピル、シクロプロピル - $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロプロピル - $C_1 \sim C_4$ 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- $C H_2$ - シクロプロピル；- C(O)- $C_1 \sim C_4$ アルキル、- C(O)- O- CH₃から独立して選択される1 ~ 2つの置換基で置換されていてもよく；かつ

- C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})は、ハロ、- OCH₃、- P(O)₃²⁻または- OHで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；アルキレンがメチルで置換されていてもよくかつシクロアルキルが- OH、- CH₂OH、ハロ、- OCH₃またはメチルで置換されていてもよい、- (C₀ ~ C₁アルキレン)- シクロアルキル；ヘテロシクリルがハロ、- S(O)₂- CH₂- C(O)- $C_1 \sim C_6$ アルキル、- S(O)₂- $C_1 \sim C_6$ アルキル、- C(O)- O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、- C(O)- N(CH₃)₂またはメチルで置換されていてもよい、飽和または部分飽和の- (C₀ ~ C₁アルキレン)- ヘテロシクリル；- C(O)- O- $C_1 \sim C_6$ アルキル；- C(O)- (C₀ ~ C₁アルキレン)- シクロプロピル；およびC(O)- ベンジルから選択される。

【0042】

式IIの特定の実施形態では、 A' は、t - ブチル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、3 - シクロヘキサ - 2 - エノニル、3 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキセニル、3 - ヒドロキシシクロヘキシル、3 - メチルシクロヘキシル、シクロヘキサン - 3 - オンリ(only)、3, 5 - ジメチルシクロヘキシル、5, 6 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オンイル、4 - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 2 (1H) - オンリ(only)、および4 - ピペリジン - 2 - オンイルから選択される。

【0043】

式IIの特定の実施形態では、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 - メチオキシエチル)フェニル(3 - (2 - methoxyethyl)phenyl)、3, 5 - ジフルオロフェニル、3 - クロロフェニル、3 - シアノメチルフェニル、3 - シアノフェニル、3 - (シクロプロピルメチル)フェニル、3 - シクロプロピルアミノスルホニルフェニル、3 - ジメチルアミノスルホニルフェニル、3 - エチルスルホニルフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - メチルスルホニルフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - (1 - ヒドロキシイソ

10

20

30

40

50

プロピル)フェニル、3 - メチルスルホニル - 5 - クロロフェニル、3 - メチルスルホニル - 5 - フルオロフェニル、3 - (N - 2 , 2 , 2 , - トリフルオロエチルアミノスルホニル)フェニル、3 - (N - シクロプロピル)ベンズアミド、5 - クロロピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 3 - イル、5 - シアノピリジン - 4 - イル、5 - フルオロピリジン - 3 - イル、2 - (1 - ヒドロキシイソプロピル)ピリジン - 4 - イル、5 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル、2 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - クロロピリジン - 4 - イル、6 - クロロピリジン - 4 - イル、6 - シアノピリジン - 4 - イル、2 - シアノピリジン - 4 - イル、6 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル、6 - エトキシピリジン - 4 - イル、6 - フルオロピリジン - 3 - イル、2 - フルオロピリジン - 4 - イル、5 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イル、6 - フルオロピリジン - 4 - イル、6 - メチルピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロメチルピリジン - 4 - イル、6 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - (1 - メトキシシクロプロピル)ピリジン - 4 - イル、2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル、2 - (プロパン - 1 - オン)ピリジン - 4 - イル、2 - (1 - メチルシクロプロピル)ピリジン - 4 - イル、2 - (1 - シアノシクロプロピル)ピリジン - 4 - イル、2 - (1 - シアノイソプロピル)ピリジン - 4 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、フェニル、ピリジン - 4 - イル、ピコリナート - 2 - イル(pi colinat - 2 - y1)、ピリミジン - 5 - イル、1 - プロピルピラゾール - 4 - イル、6 - メチル - ピリダジン - 4 - イル、およびチアゾール - 5 - イルから選択される。

【0044】

式IIの特定の実施形態では、C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})で表される部分は、2 - ヒドロキシシクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、1 - メチルシクロプロピル、2 - メチルシクロプロピル、3 , 3 - ジフルオロシクロブチル、ビシクロヘプタニル、-(CH₂)₃CH₃、-CH(CH₃) - C(CH₃)₃、-CH(CH₃) - CH₂OCH₃、-C(O) - C(CH₃)₃、-C(O) - OC(CH₃)₃、-C(O)CH₂OH、-C(O) - CH(CH₃)₂、-C(O) - 1 - ヒドロキシシクロプロピル、-C(O) - 2 - ピロリジノン - 5 - イル、-C(O) - 2 - ピロリル、-C(O)CH₂OCH(CH₃)₂、-C(O) - シクロプロピル、-C(O) - CH₂ - シクロプロピル、-C(O) - OC(CH₃)₃、-C(O)CH(CH₃)OH、-C(O) - 1H - ピラゾール - 5 - イル、-C(O)NHCH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-C(O) - OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂-OCH₃、-C(O) - OCH₂CH₃、-C(O) - CH₂CH₃、-CH(CH₃) - CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃) - CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₃、-CH(CH₂OH)CH(CH₃)CH₃、-CH(CH₃)C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)₂ - CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)CH₂OCH₃、-CH₂-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH(CH₃)OCH₃、-CH(CH₃)CH(CH₃)OH、-CH₂CH(CH₃)CH₂OH、-CH(CH₃)C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₃)CH₂OH、CH(CH₃)₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂ - OH、CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂F₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂ - CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)C(CH₃)₃CH₂OH、-CH(CH₂CH₃)₃CH₂OH、-CH₂-オキセタン - 2 - イル、-CH₂-オキセタン - 3 - イル、-CH₂-シクロプロピル、-CH₂-1 - ヒドロキシシクロプロピル、-CH₂-シクロブチル、-CH(CH₃) - シクロプロピル、-C(O) - 1 - メチルシクロプロピル、-C(O) - テトラヒドロフラン - 2 - イル、-CH₂-テトラヒドロフラン - 2 - イル、-CH₂-テトラヒドロフラン - 3 - イル、-C(O) - テトラヒドロフラン - 3 - イル、- 10
20
30
40
50

C H₂ - モルホリン - 2 - イル、 - C H₂ - 1 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル、シクロブチル、3 - メトキシシクロブチル、3 - シクロブタノン、シクロヘキシリ、4 - ヒドロキシシクロヘキシリ、シクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、イソブチル、n - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、オキセタン - 3 - イル、オキソビシクロヘキサニル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、3 - オキセタニル、2 - オキセタニル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシリ、4 - ヒドロキシシクロヘキシリ、3 - ヒドロキシシクロヘキシリ、2 - ヒドロキシシクロヘキシリ、3 - テトラヒドロフラニル、1 - シアノシクロブチル、1 - シアノシクロプロピル、1 - メチルシクロプロピル、1 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル、2 - メチルシクロプロピル、2 - ヒドロキシシクロプロピル、4 - メトキシシクロブチル、3 - メチル - オキセタン - 3 - イル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 6 - イル、1 - (t - ブチルカルボキシラート)ピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 4 - イル、1 - (メチルカルボキシラート)ピペリジン - 4 - イル、1 - (1 - エタノン)ピペリジン - 4 - イル、1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル、1 - メチルピラゾール - 4 - イル、1 - メチルピラゾール - 5 - イル、チアゾール - 5 - イル、7 - オキサ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、および3 - シクロヘキサ - 2 - エノニルから選択される。
10

【 0 0 4 5 】

式 I I の特定の実施形態では、C (R^{1 a}) (R^{2 a}) (R^{3 a}) で表される部分は、
 2 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - メチルシクロプロピル、3 , 3 - ジフルオロシクロブチル、ビシクロヘプタニル、- (C H₂)₃ C H₃、- C H (C H₃) - C (C H₃)₃、- C H (C H₃) - C H₂ O C H₃、- C (O) - C (C H₃)₃、- C (O) - C H (C H₃)₂、- C (O) - シクロプロピル、- C (O) - O C (C H₃)₃、- C (O) - O C H₂ C H (C H₃)₂、- C (O) - O C H₂ C H₃、- C H (C H₃) - C H (C H₃)₂、- C H (C H₃) - C H₂ C H₃、- C H₂ C (C H₃)₂ - C H₂ O H、- C H₂ C (O H) (C H₃)₃、C H₂ C (C H₃)₃、- C H₂ C F₃、- C H₂ C H (C H₃)₂、- C H₂ C H (C H₃) - C H₂ C H₃、- C H₂ C H₂ C H (C H₃)₂、- C H₂ - シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロプロピル、イソプロピル、t - ブチル、オキセタン - 3 - イル、オキソビシクロヘキサニル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、およびテトラヒドロピラン - 3 - イルから選択される。
20

【 0 0 4 6 】

式 I I の特定の実施形態では、C (R^{1 a}) (R^{2 a}) (R^{3 a}) で表される部分は、
 2 - メチルシクロプロピル、- (C H₂)₃ C H₃、- C H (C H₃) - C (C H₃)₃、- C H (C H₃) - C H₂ O C H₃、- C H (C H₃) - C H (C H₃)₂、- C H (C H₃) - C H₂ C H₃、- C H₂ C (C H₃)₂ - C H₂ O H、- C H₂ C (O H) (C H₃)₃、C H₂ C (C H₃)₃、- C H₂ C F₃、- C H₂ C H (C H₃)₂、- C H₂ C H (C H₃)₂、- C H₂ - シクロプロピル、イソプロピル、および t - ブチルから選択される。
30

【 0 0 4 7 】

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

【 0 0 4 8 】

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

【 0 0 4 9 】

(表 1) 代表的な化合物

化合物番号	構造
1	

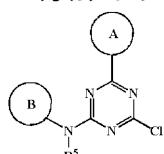
化合物番号	構造
2	
3	

化合物番号	構造
4	
5	
6	
7	
8	

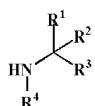
化合物番号	構造
9	
10	
11	
12	
13	

【0050】

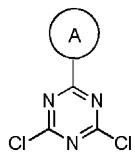
式Iの化合物または本明細書に記載の実施形態のいずれか1つの化合物を製造するための方法であって、



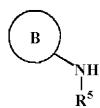
を



と反応させることを含む方法も含まれる。一部の実施形態では、前述の方法は、



を



10

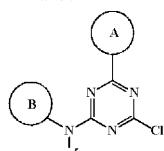
20

30

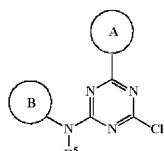
40

50

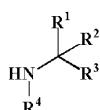
と反応させて、



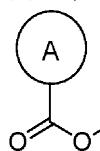
を得るステップ(1)と、



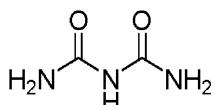
を



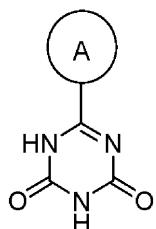
と反応させるステップ(2)とを含む。一部の実施形態では、R⁴およびR⁵は、前述の方法のうちの1つのいずれかにおいて、両方ともHである。他の実施形態では、前述の方法は、塩基性条件下で、



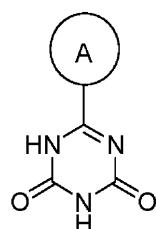
を



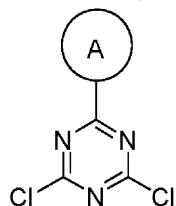
により変換させて、



を得るステップ(1)と、



をPCL₅、POCl₃と反応させて、



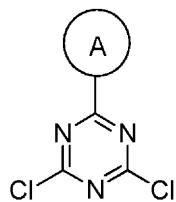
を得るステップ(2)と、

10

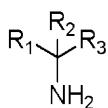
20

30

40

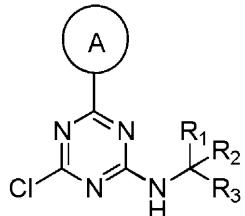


を

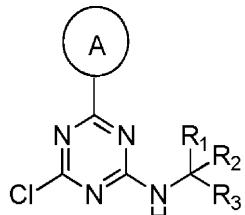


10

と反応させて、

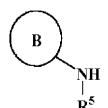


を得るステップ(3)と、



20

を

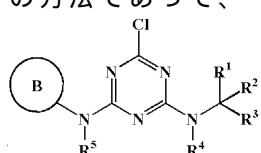


と反応させるステップ(4)とを含む。

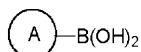
【0051】

30

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

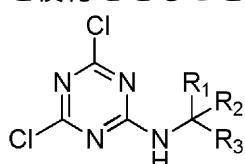


を

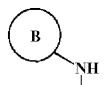


と反応させることを含む方法も含まれる。一部の実施形態では、前述の方法は、

40

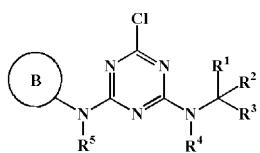


を

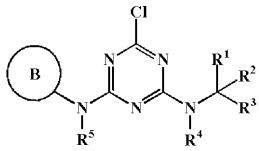


と反応させて、

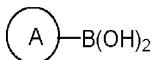
50



を得るステップ(1)と、



を



10

と反応させるステップ(2)とを含む。一部の実施形態では、R⁴およびR⁵は、前述の方法のうちの1つのいずれかにおいて、両方ともHである。

【0052】

本発明の一態様の化合物は、1つ以上の不斉中心を含有することができ、したがってラセミ体、ラセミ混合物、スカレミック混合物、およびジアステレオマー混合物、ならびに別の可能な鏡像異性体または立体異性体を実質的に含まない単一鏡像異性体または個々の立体異性体として存在することができる。本明細書で使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という用語は、1つ以上の選択された立体中心に選択された立体化学を有する化合物が少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%まで濃縮された調製物を意味する。「濃縮された」という用語は、少なくとも指定された割合の調製物が、1つ以上の選択された立体中心に選択された立体化学を有する化合物であることを意味する。所与の化合物について、個々の鏡像異性体または立体異性体を入手または合成する方法は、当技術分野において公知であり、最終化合物または出発物質もしくは中間体に使用可能なものとして適用することができる。

20

【0053】

特定の実施形態では、式IまたはIIの化合物は、1つ以上の炭素原子で選択された立体化学を有する1つまたは複数の構造に濃縮される。例えば、化合物は、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%まで特定の立体異性体に濃縮される。

30

【0054】

式IまたはIIの化合物はまた、1つ以上の同位体置換を含むことができる。例えば、Hは、¹H、²H(Dまたは重水素)、および³H(Tまたは三重水素)を含む任意の同位体形態であってもよく；Cは、¹¹C、¹²C、¹³C、および¹⁴Cを含む任意の同位体形態であってもよく；Nは、¹³N、¹⁴N、および¹⁵Nを含む任意の同位体形態であってもよく；Oは、¹⁵O、¹⁶Oおよび¹⁸Oを含む任意の同位体形態であってもよく；Fは、¹⁸Fを含む任意の同位体形態であってもよい等である。例えば、化合物は、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%まで、H、C、N、O、および/またはFの特定の同位体形態に濃縮される。

40

【0055】

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

【0056】

本発明の一態様の化合物はまた、複数の互変異性形態で表わすことができ、そのような例において、単一の互変異性形態しか表すことができない場合でも、本発明の一態様は本明細書に記載の化合物のすべての互変異性形態を明示的に含む(例えば、環系のアルキル

50

化は、複数の部位におけるアルキル化をもたらすことがあり、本発明の一態様はすべてのそのような反応生成物；およびケト-エノール互変異性体を明示的に含む）。そのような化合物のすべてのそのような異性体が、本明細書に明示的に含まれる。

【0057】

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

【0058】

例えば、化合物が陰イオンである場合、または陰イオンになり得る官能基（例えば、-COOHは-COO⁻になり得る）を有する場合、適切な陽イオンを用いて塩を形成させることができる。適切な無機陽イオンの例としては、以下に限定されるものではないが、Na⁺およびK⁺などのアルカリ金属イオン、Ca²⁺およびMg²⁺などのアルカリ土類陽イオン、ならびにAl³⁺などの他の陽イオンが挙げられる。適切な有機陽イオンの例としては、以下に限定されるものではないが、アンモニウムイオン（すなわち、NH₄⁺）およ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。一部の適切な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、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、およびトロメタミン、ならびにリジンおよびアルギニンなどのアミノ酸に由来するものである。一般的な第四級アンモニウムイオンの一例は、N(CH₃)₄⁺である。

【0059】

化合物が陽イオンである場合、または陽イオンになり得る官能基（例えば、-NH₂は-NH₃⁺になり得る）を有する場合、適切な陰イオンを用いて塩を形成させることができる。適切な無機陰イオンの例としては、限定されるものではないが、以下の無機酸に由来するものが挙げられる：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、および亜リン酸。

【0060】

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

【0061】

したがって、本明細書に提供される化合物には、それ自体だけでなく、該当する場合には、その塩、水和物、およびそのプロドラッグも含まれる。本明細書に提供される化合物は、選択した生物特性、例えば特定の組織へのターゲティングを増強するために、適切な官能性を付与することによって修飾およびプロドラッグへの変換を行うことができる。そのような修飾（すなわち、プロドラッグ）は、当技術分野で公知であり、所与の生物学的コンパートメント（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透性を増大させるもの、経口アベイラビリティを増大させるもの、注射による投与を可能にするように

10

20

30

40

50

溶解性を増大させるもの、代謝を改变するもの、および排泄速度を改变するものなどがある。プロドラッグの例としては、エステル（例えば、リン酸エステル、アミノ酸（例えば、バリン）エステル）、カルバマート、および他の薬学的に許容される誘導体が挙げられ、これらは、対象に投与されると、活性化合物を提供することができる。表1の各化合物のリン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムは、該当する場合には、明示的に本明細書に含まれる。表1の各化合物のアミノ酸（例えば、バリン）エステルは、該当する場合には、明示的に本明細書に含まれる。

【0062】

組成物および投与経路

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

10

【0063】

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

【0064】

本発明の一態様の医薬組成物で使用することができる、薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルとしては、以下に限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達システム（S E D D S）、例えばd - - - トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート、医薬剤形で使用される界面活性剤、例えばT w e e n または他の類似のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - プロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。 - 、 - 、および

20

- シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2 - および3 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンを含む、ヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載する式の化合物の送達を高めるために有利に使用することができる。

30

【0065】

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

40

【0066】

医薬組成物は、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁液として、滅菌注射用製剤の形態にすることができる。この懸濁液は、当技術分野で公知の技術に従い、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、T w e e n 8 0など）および懸濁化剤を用いて製剤化することができ

50

る。滅菌注射用製剤は、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液のように、非経口用に許容される無毒の希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液、および等張食塩水がある。加えて、滅菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来通りに使用される。この目的のために、合成モノ - またはジ - グリセリドを含む、任意の低刺激性の不揮発性油を使用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油など天然の薬学的に許容される油と同様に、特にそのポリオキシエチル化形態において、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはエマルジョンおよび / もしくは懸濁液などの薬学的に許容される剤形の製剤化に一般に使用される、カルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含有することができる。Tween もしくは Span などの他の一般に使用される界面活性剤、および / または薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造に一般に使用される、他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的のために使用することができる。
10

【0067】

本発明の一態様の医薬組成物は、以下に限定されるものではないが、カプセル、錠剤、エマルジョンおよび水性懸濁液、分散液および溶液を含む、経口的に許容される任意の剤形で経口投与することができる。経口用途用の錠剤の場合には、通常使用される担体はラクトースおよびコーンスタークを含む。典型的には、ステアリン酸マグネシウムなどの平滑剤も添加される。カプセル形態の経口投与の場合には、有用な希釈剤はラクトースおよび乾燥コーンスタークを含む。水性懸濁液および / またはエマルジョンを経口投与する場合には、活性成分は、乳化剤および / または懸濁剤と混合した油相中に懸濁または溶解することができる。所望により、特定の甘味料および / または香味料および / または着色料を添加することができる。
20

【0068】

本発明の一態様の医薬組成物はまた、直腸投与用の坐剤の形態で投与することができる。これらの組成物は、本発明の一態様の化合物と、室温では固体であるが、直腸内温度では液体であり、したがって直腸内で融解して活性成分を放出することになる適切な非刺激性賦形剤とを混合することにより調製することができる。このような物質としては、以下に限定されるものではないが、カカオバター、蜜蠟、およびポリエチレングリコールが挙げられる。
30

【0069】

本発明の一態様の医薬組成物の局所投与は、所望の処置が局所適用により容易に到達できる部位または器官に関する場合に有用である。皮膚に局所的に適用する場合には、医薬組成物は、担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する適切な軟膏と共に製剤化すべきである。本発明の一態様の化合物の局所投与用の担体としては、以下に限定されるものではないが、鉛油、流動石油、白色油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水が挙げられる。あるいは、医薬組成物は、適切な乳化剤と共に担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する適切なローションまたはクリームと共に製剤化することができる。適切な担体としては、以下に限定されるものではないが、鉛油、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、および水が挙げられる。本発明の一態様の医薬組成物はまた、直腸坐薬製剤または適切な浣腸用製剤により、下部腸管に局所的に適用することができる。本発明の一態様に局所経皮パッチも含まれる。
40

【0070】

本発明の一態様の医薬組成物は、鼻アロゾルまたは吸入により投与することができる。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術により調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および / または当技術分野で公知のその他の可溶化剤もしくは分散剤を使
50

用して、生理食塩水溶液として調製することができる。

【0071】

本発明の一態様の組成物が、本明細書に記載する式の化合物と、1つまたは複数の追加の治療剤または予防剤との組合せを含む場合、化合物および追加の薬剤は両方とも、単独療法レジメンで通常投与される用量の約1%～100%の間、より好ましくは約5%～95%の間の用量レベルで存在するべきである。追加の薬剤は、本発明の一態様の化合物とは別に、複数回投与レジメンの一部として投与することができる。あるいは、それらの薬剤は、单一組成物中に本発明の一態様の化合物と一緒に混合された、単回投薬形態の一部であってもよい。

【0072】

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

10

【0073】

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

20

【0074】

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

30

【0075】

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

【0076】

40

使用方法

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

【0077】

突然変異IDH2活性を阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、構造式IもしくはIIの化合物、本明細書の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を接触させることを含む方法が提供される。一実施形態では、処置される癌は、対象において-ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらすIDH2の突然変異

50

アレルを特徴とする。この実施形態の一態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 4 0 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 Q 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 W 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 L 突然変異である。この実施形態の別の態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 7 2 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 K 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 G 突然変異である。

【 0 0 7 8 】

I D H 2 の突然変異アレルの存在を特徴とする癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、(a) 構造式 I もしくは II の化合物、本明細書の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは(b) (a) および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法も提供される。
10

【 0 0 7 9 】

一実施形態では、処置される癌は、患者において - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらす I D H 2 の突然変異アレルを特徴とする。この実施形態の一態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 4 0 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 Q 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 W 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 4 0 X 突然変異は、R 1 4 0 L 突然変異である。この実施形態の別の態様では、突然変異 I D H 2 は、R 1 7 2 X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 K 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R 1 7 2 X 突然変異は、R 1 7 2 G 突然変異である。癌は、細胞試料を配列決定して I D H 2 のアミノ酸 1 4 0 および / または 1 7 2 における突然変異の存在および特定の性質(例えは、そこに存在するアミノ酸の変化)を判定することによって分析することができる。
20

【 0 0 8 0 】

理論に拘束されるものではないが、本出願人らは、I D H 2 突然変異により、 - ケトグルタル酸の R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸への N A D P H 依存性還元を触媒する新たな能力が酵素にもたらされている I D H 2 の突然変異アレル、特に、I D H 2 の R 1 4 0 Q および / または R 1 7 2 K 突然変異は、癌の細胞特性または体内の局在に関わらず、すべてのタイプの癌のサブセットを特徴付づけると考える。したがって、本発明の一態様の化合物および方法は、そのような活性を付与する I D H 2 の突然変異アレル、特に I D H 2 の R 1 4 0 Q および / または R 1 7 2 K 突然変異の存在を特徴とする任意のタイプの癌を処置するために有用である。
30

【 0 0 8 1 】

この実施形態の一態様では、癌処置の効力は、対象の 2 H G レベルを測定することによりモニターされる。典型的には、2 H G レベルは処置前に測定され、高レベルの場合、癌を処置するために、式 I もしくは II の化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物の使用が指示される。高レベルが確認されると、効力を確認するために処置の期間中および / または終了後に 2 H G レベルが測定される。特定の実施形態では、2 H G レベルは、処置の期間中および / または終了後にのみ測定される。処置の期間中および終了後に 2 H G レベルが低下すると、効力が示される。同様に、処置の期間中または終了後に 2 H G が上昇しないことが測定されることでも、効力が示される。典型的には、これらの 2 H G 測定は、癌処置の効力に関する他の周知の測定、例えは腫瘍および / または他の癌関連病変の数およびサイズの低減、対象の健康状態の改善、ならびに癌処置の効力に関連する他のバイオマーカーの変化と一緒に利用されることになる。
40

【 0 0 8 2 】

2 H G は、L C / M S により試料中に検出することができる。試料をメタノールと 8 0 : 2 0 で混合し、4 で 2 0 分間、3 , 0 0 0 r p m で遠心分離する。得られた上清を回収し、- 8 0 に保存し、その後 L C - M S / M S により 2 - ヒドロキシグルタル酸レベ
50

ルを評価することができる。多種多様の液体クロマトグラフィー（L C）分離法を用いることができる。それぞれの方法は、注入された代謝産物標準溶液に最適化されたMSパラメーターを用いる、多重反応モニタリング（M R M）モードで作動するトリプル四重極質量分析計に、ネガティブエレクトロスプレーアイオン化（E S I、- 3 . 0 k V）により連結することができる。代謝産物は、以前に報告の方法（L u o et al. J Chromatogr A 1147, 153 - 64, 2007）の変法にしたがって、水性移動相中のイオンペアリング剤として10 mMトリプチル-アミンを用いる逆相クロマトグラフィーにより分離することができる。ある方法では、T C A代謝産物の分析が可能になる：t = 0、50 %のB；t = 5、95 %のB；t = 7、95 %のB；t = 8、0 %のB、ここでBは100 %メタノールの有機移動相を指す。別 の方法は、2 - ヒドロキシグルタル酸に特異的であり、50 % ~ 95 %のB（上記に定義する緩衝液）の高速直線勾配を5分間にわたりかける。上記のように、Synerg i Hydro - RP、100 mm × 2 mm、2 . 1 μm粒子サイズ（Phenomenex）をカラムとして使用することができる。代謝産物は、既知濃度の純粋な代謝産物標準物質とピーク面積を比較することにより定量することができる。¹³C - グルタミンからの代謝産物フラックス研究は、例えば、Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179 - 86, 2008に記載のように実施することができる。

【0083】

一実施形態では、2 H Gは直接評価される。

【0084】

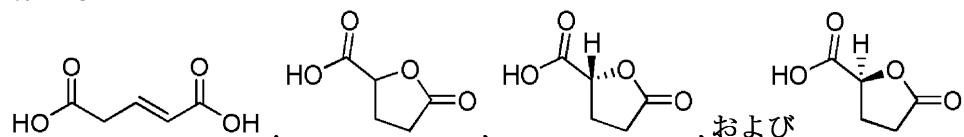
別の実施形態では、分析方法を実施する過程で形成される2 H G誘導体が評価される。例として、そのような誘導体はMSの分析において形成される誘導体であり得る。誘導体としては、塩付加物、例えばNa付加物、水和バリアント、または例えばMS分析において形成されるような、塩付加物、例えばNa付加物でもある水和バリアントを挙げることができる。

【0085】

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

【0086】

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



。

【0087】

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

【0088】

別の実施形態では、本発明の一態様は、癌を処置するために有効な量の式Iまたは式IIの化合物を患者に投与することによって、患者の神経膠芽腫（神経膠腫）、骨髄異形成症候群（M D S）、骨髄増殖性新生物（M P N）、急性骨髄性白血病（A M L）、肉腫、黑色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、または血管免疫芽細胞性リンパ腫から選択される癌を処置する方法を提供する。より具体的な実施形態では、処置される癌は、神経膠腫、骨髄異形成症候群（M D S）、骨髄増殖性新生物（M P N）、急性骨髄性白血病（A M L）、黑色腫、軟骨肉腫、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（N H L）であ

10

20

30

40

50

る。

【0089】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法は、患者の神経膠腫（神経膠芽腫）、急性骨髓性白血病、肉腫、黑色腫、非小細胞肺癌（N S C L C）、胆管癌（例えば、肝内胆管癌（I H C C））、軟骨肉腫、骨髓異形成症候群（M D S）、骨髓増殖性新生物（M P N）、前立腺癌、慢性骨髓単球性白血病（C M M L）、B 急性リンパ芽球性白血病（B - A L L）、B 急性リンパ芽球性白血病（B - A L L）、骨髓性肉腫、多発性骨髓腫、リンパ腫結腸癌、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（N H L）を処置するために使用される。

【0090】

別の実施形態では、処置される癌は、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（N H L）、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（C L L / S L L）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽細胞性大細胞性リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫）、ならびに T 細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症、未分化大細胞性リンパ腫、および前駆 T リンパ芽球性リンパ腫）から選ばれる進行型血液系悪性腫瘍である。

【0091】

2 H G 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、2 H G を - K G に変換する酵素 2 - ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼの欠損により引き起こされる (S t r u y s , E . A . e t a l . A m J H u m G e n e t 7 6 , 3 5 8 - 6 0 (2 0 0 5))。2 - ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼが欠損する患者は、M R I および C S F 分析により評価すると脳に 2 H G を蓄積し、白質脳症を発症し、脳腫瘍を発症するリスクが増大している (A g h i l i , M . , Z a h e d i , F . & R a f i e e , J N e u r o o n c o l 9 1 , 2 3 3 - 6 (2 0 0 9) ; K o l k e r , S . , M a y a t e p e k , E . & H o f f m a n n , G . F . N e u r o p e d i a t r i c s 3 3 , 2 2 5 - 3 1 (2 0 0 2) ; W a j n e r , M . , L a t i n i , A . , W y s e , A . T . & D u t r a - F i l h o , C . S . J I n h e r i t M e t a b D i s 2 7 , 4 2 7 - 4 8 (2 0 0 4))。さらに、2 H G の高い脳レベルは、R O S レベルの増大をもたらし (K o l k e r , S . e t a l . E u r J N e u r o s c i 1 6 , 2 1 - 8 (2 0 0 2) ; L a t i n i , A . e t a l . E u r J N e u r o s c i 1 7 , 2 0 1 7 - 2 2 (2 0 0 3))、癌リスクの増大に寄与する可能性がある。N M D A 受容体アゴニストとして作用する 2 H G の能力がこの作用に寄与する可能性がある (K o l k e r , S . e t a l . E u r J N e u r o s c i 1 6 , 2 1 - 8 (2 0 0 2))。2 H G はまた、グルタミン酸および / または K G を利用する酵素を拮抗的に阻害することにより細胞にとって有毒になり得る。これらの酵素としては、アミノおよび核酸の合成のためのグルタミン酸塩素の利用を可能にするトランスアミナーゼ、ならびに H i f 1 アルファレベルを調節するものなど K G 依存性プロリルヒドロキシラーゼが挙げられる。

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

一実施形態では、構造式 I もしくは II の化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物による処置前および / または処置後に、本方法は、癌の増殖

10

20

30

40

50

、サイズ、重量、浸潤性、病期、および／または他の癌表現型を評価するステップをさらに含む。

【0095】

一実施形態では、式IもしくはIIの化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに記載の化合物による処置前および／または処置後に、本方法は、癌のIDH2遺伝子型を評価するステップをさらに含む。これは、当技術分野における通常の方法、例えば、DNA配列決定、免疫分析、および／または2HGの存在、分布、もしくはレベルの評価により達成することができる。

【0096】

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

【0097】

併用療法

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

【0098】

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

【0099】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は化学療法剤である。癌治療で使用される化学療法剤の例として、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸、プリンおよびピリミジン誘導体）、アルキル化剤（例えば、ナイトロジエンマスター、ニトロソ尿素、白金、スルホン酸アルキル、ヒドラジン、トリアゼン、アジリジン、紡錘体毒、細胞傷害性薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤等）、ならびに低メチル化剤（例えば、デシタビン（5-アザ-デオキシシチジン）、ゼブラン、イソチオシアネート、アザシチジン（5-アザシチジン）、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン、5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン等）が挙げられる。例示的な薬剤としては、アクラルビシン、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、アスピラギナーゼ、アトラセンタン、ベロテカン、ベキサロテン、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルボコン、カルモフル、カルムスチン、セレコキシブ、クロランブシル、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

10

20

30

40

50

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、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル(5 FU)、ホテムスチン、ゲムシタビン、ギリアデル脳内留置用剤、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、イロフルベン、イキサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソーム化ドキソルビシン、リポソーム化ダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコール、メルファラン、メルカブトプリン、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、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルビシン、ピクサントロン、プリカマイシン、ポルフィミーナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サパシタビン、セムスチン、シチマジーンセラデノベック、ストラタプラチン、ストレプトゾシン、タラポルフィン、テガフル - ウラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトラート、チオテバ、チアゾフリン、チオグアニン、ティピファニブ、トボテカン、トラベクテジン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾルビシン、および本明細書に記載の他の細胞増殖抑制剤または細胞傷害性薬剤が挙げられる。
10

【0100】

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

【0101】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は分化剤である。そのような分化剤としては、レチノイド(全トランス型レチノイン酸(ATRA)、9-시스レチノイン酸、13-시스-レチノイン酸(13-cRA)、および4-ヒドロキシ-フェンレチナミド(4-HPR)など)；三酸化ヒ素；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤HDAC(アザシチジン(ビダーザ)およびブチラート(例えば、ナトリウムフェニルブチラート)など)；ハイブリッド極性化合物(ヘキサメチレンビスマセトアミド(HMBA)など)；ビタミンD；ならびにサイトカイン(G-CSFおよびGM-CSFを含むコロニー刺激因子およびインターフェロンなど)が挙げられる。
30

【0102】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は、標的療法剤である。標的療法は、癌細胞の脱制御されたタンパク質に特異的な薬剤の使用で構成される。小分子標的療法薬は、一般に、癌細胞内の突然変異、過剰発現、またはその他の様式で危害を及ぼすタンパク質上の酵素ドメインの阻害剤である。顕著な例としては、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、およびパンデタニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤、ならびにアルボシジブおよびセリシクリブなどのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤がある。モノクローナル抗体療法は、治療剤が癌細胞の表面上のタンパク質に特異的に結合する抗体である、別の戦略である。例としては、乳癌で典型的に使用される抗HER2/neu抗体トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標))、および種々のB細胞悪性腫瘍で典型的に使用される抗CD20抗体リツキシマブおよびトシツモマブが挙げられる。他の例示的な抗体としては、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、およびゲムツズマブが挙げられる。例示的な融合タンパク質としては、アフリベルセプトおよびデニロイキンデイフチトクスが挙げられる。一部の実施形態では、標的療法は、本明細書に記載の化合物
40
50

、例えば、メトホルミンまた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と併用して使用することができる。

【0103】

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

【0104】

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

10

【0105】

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

【0106】

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

20

【0107】

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

【実施例】

30

【0108】

略語

a n h y . 無水

a q . 水性

m i n 分

m L ミリリットル

m m o l ミリモル

m o l モル

M S 質量分析

N M R 核磁気共鳴

40

T L C 薄層クロマトグラフィー

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

H z ヘルツ

化学シフト

J カップリング定数

s シングレット

d ダブレット

t トリプレット

q カルテット

m マルチプレット

50

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

【0109】

以下の実施例では、試薬は、商用供給源 (A l f a、A c r o s、S i g m a A l d r i c h、T C I、およびShanghai Chemical Reagent Companyを含む) から購入し、さらに精製することなく使用した。核磁気共鳴 (N M R) スペクトルは、Brucker AMX - 400 N M R (Brucker, Swit zerland) により得た。化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場に百万分率 (p p m、) で報告した。質量スペクトルは、W a t e r s L C T T O F 質量分析計 (W a t e r s , U S A) からエレクトロスプレーイオン化 (E S I) を用いて行われた。

【0110】

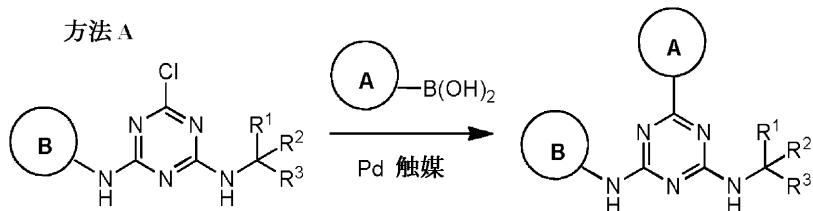
このセクションで開示される例示的な化合物について、立体異性体の記載（例えば、(R)または(S)の立体異性体）は、その化合物が、少なくとも約90%、95%、96%、97%、98%、または99%まで指定の立体中心に濃縮されている、その化合物の調製を示す。下記に記載の例示的な化合物のそれぞれの化学名は、ChemDrawソフトウェアにより作成される。

【0111】

実施例

実施例1

方法A

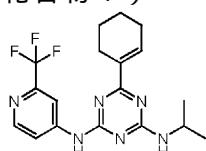


10

以下の化合物を、方法Aにしたがって合成した。

【0112】

6 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - N2 - イソプロピル - N4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン (化合物1)



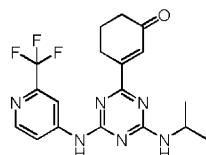
20

¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.71-7.35 (s, 2H), 8.06-7.32 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 379.2 (M+H)⁺.

【0113】

3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノン (化合物6)

30

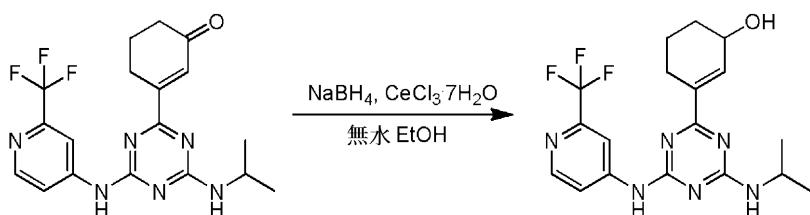


¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.63-8.22 (m, 2H), 8.14-7.77 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 392.1 (M+H)⁺.

40

【0114】

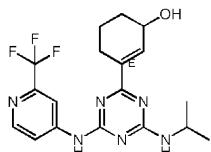
3 - (4 - イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール (化合物7)



50

3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノン (150 mg, 0.382 mmol) および $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (185.2 mg, 0.497 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 溶液に、 NaBH_4 (19 mg, 0.497 mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を、 0 $^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl (水溶液) でクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機層を合わせて Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物を標準的方法により精製して、 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノール (化合物 7) を得た。

10

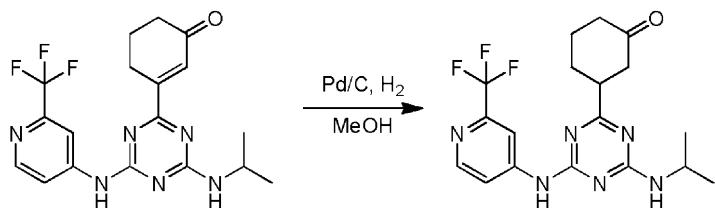


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.63-8.26 (m, 2H), 8.09-7.77 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 395.1 ($\text{M}+\text{H})^+$.

【 0115 】

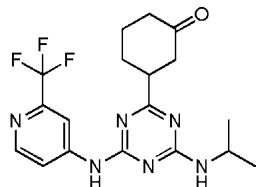
20

3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサン (化合物 8)



3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサ - 2 - エノン (300 mg, 0.764 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液を、 H_2 雾囲気 (20 psi) 下、 (Pd/C 、 5.0 wet %, 100 mg) 上で 2 時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物の半分を標準的方法により精製して、 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサン (化合物 8) を得た。

30

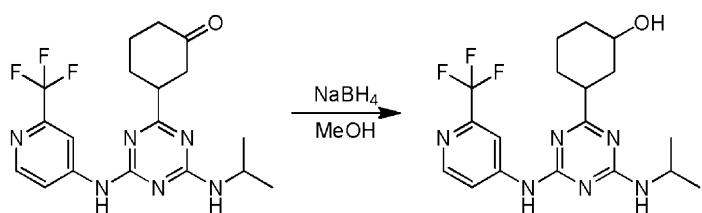


40

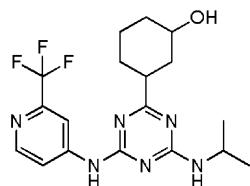
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.57-8.43 (m, 2H), 8.15-7.77 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.31-2.99 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.28-1.16 (m, 6H). LC-MS: m/z 395.1 ($\text{M}+\text{H})^+$.

【 0116 】

3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサン (化合物 1)



3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (ト r i f l u o r o m e t h y l) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサノン (150 mg 、 0 . 381 mmol) の無水 MeOH (10 mL) 溶液に、 NaBH₄ (29 mg 、 0 . 762 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を、 室温で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機層を合わせて Na₂SO₄ で乾燥させ、 次いで濃縮した。粗生成物を標準的方法により精製して、 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - ((2 - (ト r i f l u o r o m e t h y l) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) シクロヘキサノール (化合物 11) を得た。

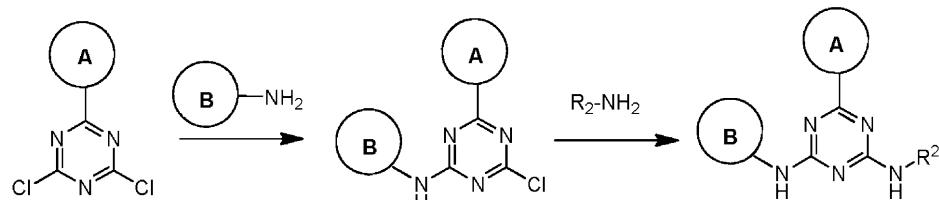


¹H NMR (CDCl₃)δ: 10.28-10.11 (m, 1H), 8.61-8.51 (m, 2H), 8.20-7.56 (m, 2H), 4.62-4.60 (d, J=4.4, 1H), 4.19-3.95 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.19-1.13 (m, 6H), 1.10-1.04 (m, 1H). LC-MS: m/z 397.2 (M+H)⁺.

【 0 1 1 7 】

実施例 2

方法 B

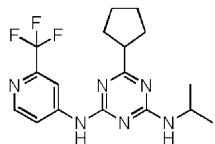


4-(4-(イソプロピルアミノ)-6-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)

アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペリジン-2-オン

以下の化合物を、 方法 B にしたがって合成した。

6 - シクロペンチル - N₂ - イソプロピル - N₄ - (2 - (ト r i f l u o r o m e t h y l) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン (化合物 4)

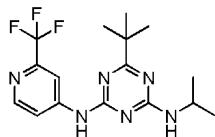


¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.67-8.27 (m, 2 H), 8.07-7.72 (d, 1 H), 4.22-4.17 (m, 1 H), 3.02-2.91 (s, 1 H), 2.26-1.67 (m, 8 H), 1.27-1.17 (m, 6 H). LC-MS: m/z 367.2 (M+H)⁺.

【 0 1 1 8 】

6 - (tert-butyl) - N₂ - isopropyl - N₄ - (2 - (trifluoromethyl)pyridin-4-yl) - 1 , 3 , 5 - triazin-2 , 4 - diamin (化合物 3)

10

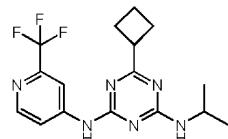


¹H NMR (メタノール-d₄) δ 8.72-8.41 (d, 2 H), 7.97-7.70 (d, 1 H), 4.24-4.16 (m, 1 H), 1.32-1.24 (m, 15 H). LC-MS: m/z 355.2 (M+H)⁺.

【 0 1 1 9 】

6 - cyclobutyl - N₂ - isopropyl - N₄ - (2 - (trifluoromethyl)pyridin-4-yl) - 1 , 3 , 5 - triazin-2 , 4 - diamin (化合物 5)

20



¹H NMR (メタノール-d₄) δ: 8.68-8.43 (m, 2H), 8.18-7.73 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H), 3.39-3.41 (m, 1H), 2.39-2.44 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.78-2.09 (m, 2H), 1.27-1.25 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 353.1 (M+H)⁺.

【 0 1 2 0 】

実施例 A . 酵素および細胞のアッセイ

30

酵素アッセイ。化合物について、コファクター枯渇アッセイにより IDH2 R172K 阻害活性をアッセイする。化合物を酵素とプレインキュベートした後、NADPH および -KG の添加により反応を開始し、コファクターおよび基質の両方の消費が時間に対して直線的であることがこれまでに実証されている条件下で 16 時間進行させる。第 2 の酵素であるジアホラーゼおよび対応する基質であるレサズリンの添加により反応を終了させる。ジアホラーゼは、NADPH の NADPへの酸化と同時に、レサズリンを高蛍光性のレゾルフィンに還元し、利用可能なコファクターブールを枯渇させることにより IDH2 反応を停止させると共に、容易に検出されるフルオロフォアの定量的生成により、特定時間後に残存するコファクター量の定量をする。

【 0 1 2 1 】

具体的には、384 ウェルプレートの 12 ウェルそれぞれに、100 × 化合物希釈系列 1 μl を入れた後、1.25 μg / ml IDH2 R172K を含有する緩衝液 (50 mM リン酸カリウム (K₂HPO₄)、pH 7.5; 150 mM NaCl; 10 mM MgCl₂、10% グリセロール、0.05% ウシ血清アルブミン、2 mM - メルカプトエタノール) 40 μl を添加する。次いで、試験化合物を室温で 1 時間、酵素とインキュベートした後、50 μM NADPH および 6.3 mM -KG を上記の緩衝液中に含有する基質混合物 10 μl を添加して IDH2 反応を開始する。室温でさらに 1 時間インキュベーションした後、停止混合物 (緩衝液中に 36 μg / ml ジアホラーゼ酵素および 60 μM レサズリン) 25 μl の添加により、反応を停止し、レサズリンをレゾルフィンに変換して残存する NADPH を測定する。1 分間のインキュベーション後、プレー

40

50

トリーダーにて E × 5 4 4 / E m 5 9 0 でプレートを読み取る。

【 0 1 2 2 】

上記と同様のアッセイ形式で、 I D H 2 R 1 4 0 Q に対する化合物の阻害効力を測定するため、同様の手順を行う。ただし、最終試験濃度は、 0 . 2 5 μ g / m l I D H 2 R 1 4 0 Q タンパク質、 4 μ M N A D P H 、および 1 . 6 m M - K G とする。

【 0 1 2 3 】

ハイスループットスクリーニング形式で、 I D H 2 R 1 4 0 Q に対する化合物の阻害効力を測定するために、同様の手順を行う。ただし、 0 . 2 5 μ g / m l I D H 2 R 1 4 0 Q タンパク質をブレインキュベーションステップで利用し、反応を 4 μ M N A D P H および 8 μ M - K G の添加により開始する。

10

【 0 1 2 4 】

U 8 7 M G p L V X - I D H 2 R 1 4 0 Q - n e o 細胞ベースアッセイ。 1 0 % F B S 、 1 × ペニシリン / ストレプトマイシン、および 5 0 0 μ g / m L G 4 1 8 を含有する D M E M 中、 T 1 2 5 フラスコにて、 U 8 7 M G p L V X - I D H 2 R 1 4 0 Q - n e o 細胞を増殖させる。細胞をトリプシンにより回収し、 1 0 % F B S 含有 D M E M 中、 1 0 0 μ l / ウェルで、 5 0 0 0 細胞 / ウェルの密度にて 9 6 ウェル白底プレートに播種する。カラム 1 およびカラム 1 2 では細胞を培養 (p l a t e) しない。細胞を、 5 % C O 2 中、 3 7 ° で一晩インキュベートする。翌日、化合物を 2 × 濃度に調製し、 1 0 0 μ l を各細胞ウェルに加える。 D M S O の最終濃度は 0 . 2 % であり、 D M S O 対照ウェルを列 G で培養する。次いで、プレートをインキュベーター中に 4 8 時間置く。 4 8 時間に、 1 0 0 μ l の培地を各ウェルから取り出し、 2 - H G 濃度について L C - M S により分析する。細胞プレートをインキュベーターに戻し、さらに 2 4 時間インキュベートする。化合物添加の 7 2 時間後に、 1 0 m L / プレートの P r o m e g a C e l l T i t e r G l o 試薬を解凍し混合する。細胞プレートをインキュベーターから取り出し、室温に平衡化する。次いで、試薬 1 0 0 μ l を各ウェルの培地に加える。次いで、細胞プレートを旋回シェーカー上に 1 0 分間置いた後、室温に 2 0 分間放置する。次いで、プレートについて、積分時間を 5 0 0 m s にしてルミネセンスを読み取り、増殖阻害に対する化合物の効果を判定する。

20

【 0 1 2 5 】

上記に記載するかまたはそれに類似する R 1 4 0 Q 酵素アッセイ、 R 1 4 0 Q 細胞ベースアッセイ、および R 1 7 2 K 酵素アッセイにおける、本発明の一態様の種々の化合物についてのデータを以下の表 2 に示す。各アッセイについて、「 A 」として示す値は、 1 0 0 n M 未満の I C 5 0 を表し；「 B 」として示す値は、 1 0 0 n M と 1 μ M の間の I C 5 0 を表し；「 C 」として示す値は、 1 μ M 超 ~ 1 0 μ M の I C 5 0 を表し；「適合しない」として示す値は、不活性を示し、空白値は、化合物が不活性であるかまたはこの特定のアッセイで試験されていないことを表す。

30

【 0 1 2 6 】

(表 2) 化合物の酵素および細胞活性

化合物番号	酵素 R140Q	細胞 R140Q
1	A	A
2	A	A
3	B	B
4	A	B
5	A	B
6	B	A
7	A	A
8	B	A
9	A	B
10	B	
11	A	A
12	A	B
13	C	適合しない

【0127】

このように、いくつかの実施形態のいくつかの態様を説明したが、種々の改変、修正、および改善が当業者には容易に思いつくことを認識されよう。このような改変、修正、および改善は、本開示の一部であることを意図するものであり、また本発明の精神および範囲の内であることを意図するものである。したがって、前述の説明および図面は、例示のみを目的とするものである。

10

20

フロントページの続き

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 トラヴィンス ジェレミー エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サウスバロ フラッグ ロード 59
(72)発明者 グオ タオ
中華人民共和国 シャンハイ フテ チョンル 288 ワイガオシャオ フリー トレード ゾーン ビルディング 1
(72)発明者 チャン リー
中華人民共和国 シャンハイ フテ チョン ロード 288

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2012-529517 (JP, A)
国際公開第2009/016410 (WO, A2)
特表2011-522870 (JP, A)
国際公開第03/078426 (WO, A1)
国際公開第2013/046136 (WO, A1)
特表2012-529511 (JP, A)
特表2011-500596 (JP, A)
特表2010-534677 (JP, A)
特表2010-513313 (JP, A)
特表2004-516292 (JP, A)
特表2013-513613 (JP, A)
Ho, Koc-Kan et al., Triazine and pyrimidine based ROCK inhibitors with efficacy in spontaneous hypertensive rat model, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, 19(21), pp. 6027-6031
DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 掲載日: 2014年2月10日, 検索日: 2018年4月6日, CAS登録番号1540600-93-8

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)