

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6538037号
(P6538037)

(45) 発行日 令和1年7月3日 (2019. 7. 3)

(24) 登録日 令和1年6月14日 (2019. 6. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 251/18 (2006. 01)
 C O 7 D 401/04 (2006. 01)
 C O 7 D 405/14 (2006. 01)
 C O 7 D 401/14 (2006. 01)
 C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 251/18 C S P E
 C O 7 D 401/04
 C O 7 D 405/14
 C O 7 D 401/14
 C O 7 D 403/04

請求項の数 23 (全 389 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-524672 (P2016-524672)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月10日 (2014. 7. 10)
 (65) 公表番号 特表2016-526561 (P2016-526561A)
 (43) 公表日 平成28年9月5日 (2016. 9. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2014/081957
 (87) 国際公開番号 W02015/003640
 (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/CN2013/079200
 (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 O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ス
 トリート 8 8
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

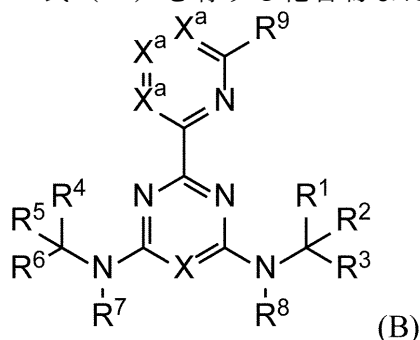
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療活性化合物およびそれらの使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (B) 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、

X は、N、CH、またはC-ハロであり；

X^a は、NまたはC-R^{9a}であるが、1つのX^aがNである場合、他の2つのX^aは両方ともC-R^{9a}であり；R⁹ は、ハロ、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄ヒドロキシアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₄アルキル)、-CN、-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルコキシ、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)₂、-OH、-O

CF_3 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルであり；

各 R^{9a} は独立して、水素、ハロ、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルから選択され；

10

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル}$ 、およびCNから選択され、ここで、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、または $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、および $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ から選択され、ここで、

20

R^2 および R^5 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 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル}$ から選択され；かつ

30

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

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

R^4 および R^5 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、もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよく；

ここで、化合物は、以下の群から選択されない；

(1) 4, 6-ピリミジンジアミン, 2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N4, N6-ジプロピル；

40

(2) 4, 6-ピリミジンジアミン, N4-エチル-2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N6-プロピル；および

(3) 4, 6-ピリミジンジアミン, N4, N4-ジエチル-2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N6-プロピル。

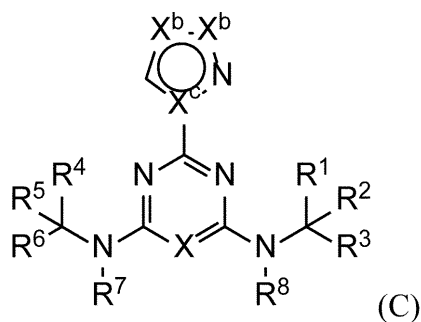
【請求項2】

R^4 および R^5 が互いに結合して、置換されていてもよい3～6員カルボシクリルもしくは置換されていてもよい3～6員ヘテロシクリルを形成してもよい、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項3】

式C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；

50



式中、

Xは、N、CH、またはC-ハロであり；

各X^bは独立して、N-R^{9b}、O、S、C-H、またはC-R^{9c}であるが、少なくとも1つのX^bはC-R^{9c}であり；一方のX^bがC-HまたはC-R^{9c}であり他方がC-R^{9c}である場合、X^cはNであり、一方のX^bがN-R^{9b}、O、またはSである場合、X^cはCであり；

R^{9b}は、水素または-C₁~C₄アルキルであり；

R^{9c}は、ハロ、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄ヒドロキシアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₄アルキル)、-CN、-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルコキシ、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₄アルキル)、-C(O)-N(C₁~C₄アルキル)₂、-(C₁~C₆アルキレン)-O-(C₁~C₆アルキル)、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルであり；

R¹、R³、R⁴、およびR⁶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、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁~C₄アルキル、-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およびR⁵はそれぞれ独立して、-(C₁~C₆アルキル)、-(C₁~C₆アルキル)-C(O)-NH₂、-(C₁~C₆アルキル)-CO₂H、-(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およびR⁵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)、-CO₂H、またはハロで置換されていてもよく；

R²およびR⁵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；

R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して、水素およびC₁~C₆アルキルから選択され；かつ

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

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

R⁴およびR⁶は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい；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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい；または

R⁴およびR⁵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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよく；

ここで、

(i) XがCHであり、かつ



で表される基が、置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2CH_2OH$ ではなく；かつ

(ii) Xおよび X^c が両方ともNである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_2CH_3)_2$ ではない。

【請求項4】

R^9 が、ハロ、 $-OH$ 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-OC_1\sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-C_1\sim C_4$ ハロアルキル、および $-(C_1\sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1\sim C_6$ アルキル)であり；

R^1 および R^4 がそれぞれ水素であり；

R^3 および R^6 がそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_4$ 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、かつ

R^2 および R^5 がそれぞれ、 $-(C_1\sim C_6$ アルキル)であり；ここで、

R^2 および R^5 に存在するアルキル部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；かつ R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよい、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もしくは水和物。

【請求項5】

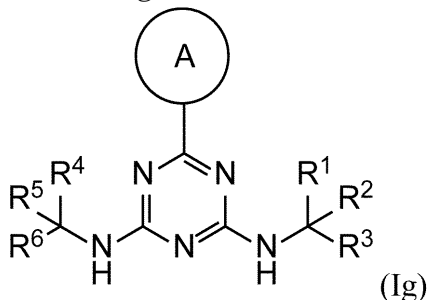
R^1 および R^4 がそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_4$ アルキルおよび $C_1\sim C_4$ ハロアルキルから選択され、かつ R^2 および R^5 がそれぞれ、 $-(C_1\sim C_6$ アルキル)である、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項6】

R^3 および R^6 が両方とも水素であり、 R^1 および R^4 がそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_4$ アルキルおよび $C_1\sim C_4$ ハロアルキルから選択され、かつ R^2 および R^5 がそれぞれ、 $-(C_1\sim C_6$ アルキル)である、請求項1または3に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項7】

式(Ig)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：



式中、

A環は、5～6員単環式アリールまたは5～6員単環式ヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-C_1\sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $-NH-S(O)_2-(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-S(O)_2NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-S(O)_2-(C_1\sim C_4$ アルキル)、 C_1

10

20

30

40

50

～C₄ アルコキシ、－NH（C₁～C₄ アルキル）、－OH、－OCF₃、－CN、－NH₂、－C（O）NH₂、－C（O）NH（C₁～C₄ アルキル）、－C（O）－N（C₁～C₄ アルキル）₂、アゼチジニル、フェニル、および0～1個のOHで置換されているシクロプロピルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されており；

R³ および R⁶ は両方とも水素であり；

R¹ および R⁴ はそれぞれ独立して、C₁～C₄ アルキル、およびC₁～C₄ ハロアルキルから選択され；

R² および R⁵ はそれぞれ－（C₁～C₆ アルキル）であるか；あるいは

R¹ および R² は互いに結合して、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0～3個の置換基で置換されている単環式カルボシクリルを形成してもよい；または

R⁴ および R⁵ は互いに結合して、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0～3個の置換基で置換されている単環式カルボシクリルを形成してもよく；

ここで、

(i) A環は上記のとおり置換されているトリアゾリル、または3, 5－ジメチル－1H－ピラゾール－1－イルではなく、

(i i) R¹ および R² が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよく、R⁴ および R⁵ が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよい場合、Aは二置換の1－ピラゾリルでも、置換されていないフェニルでもなく；

(i i i) 化合物は、以下の群から選択されない；

(1) 6－（1H－イミダゾール－1－イル）－N2, N4－ビス（1－メチルエチル）－1, 3, 5－トリアジン－2, 4－ジアミン；または

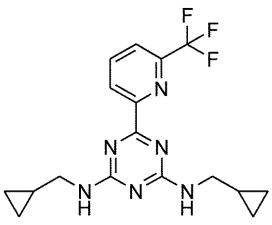
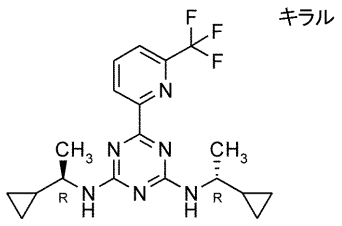
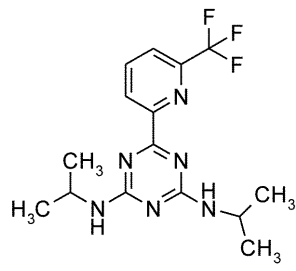
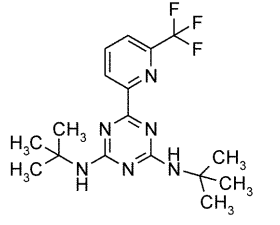
(2) N2, N4－ビス（1－メチルプロピル）－6－フェニル－1, 3, 5－トリアジン－2, 4－ジアミン。

【請求項8】

A環が、ハロ、－C₁～C₄ アルキル、－C₁～C₄ ハロアルキル、－C₁～C₄ ヒドロキシアルキル、－NH－S（O）₂－（C₁～C₄ アルキル）、－S（O）₂ NH（C₁～C₄ アルキル）、－S（O）₂－（C₁～C₄ アルキル）、C₁～C₄ アルコキシ、－NH（C₁～C₄ アルキル）、－OH、－OCF₃、－CN、－NH₂、－C（O）NH₂、－C（O）NH（C₁～C₄ アルキル）、－C（O）－N（C₁～C₄ アルキル）₂、アゼチジニル、フェニル、および0～1個のOHで置換されているシクロプロピルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されているピリジニルである、請求項7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。

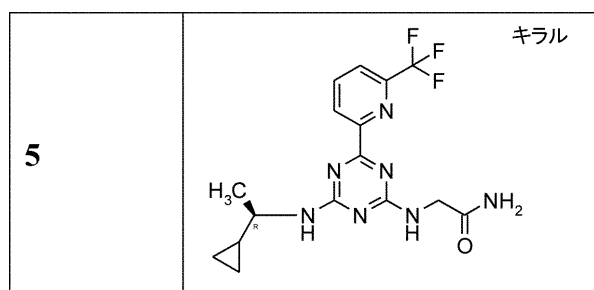
【請求項9】

以下から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：

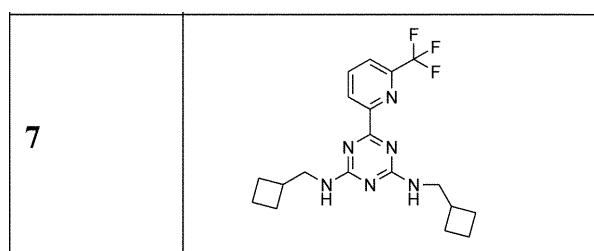
1	
2	
3	
4	

10

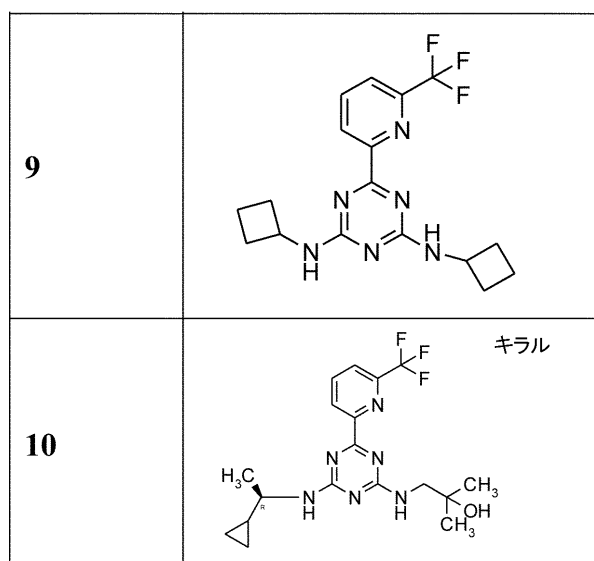
20



10

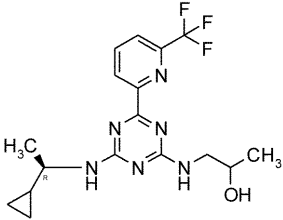
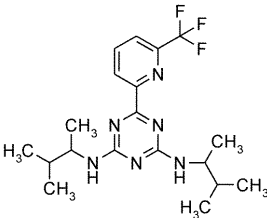
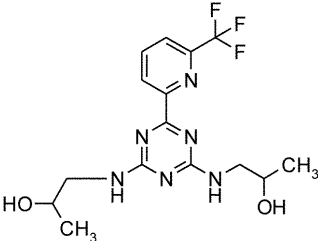
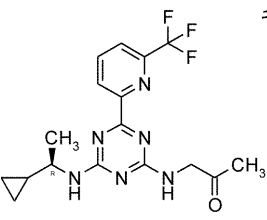


20



30

40

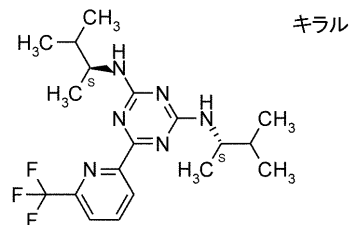
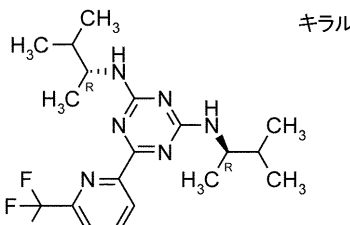
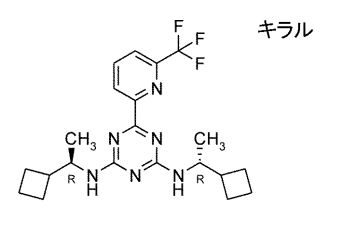
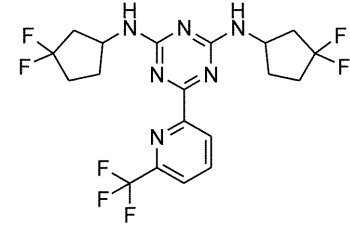
12	
13	
14	
15	 キラル

10

20

30

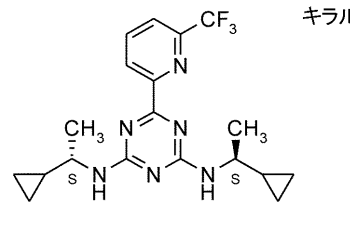
40

17	 キラル
18	 キラル
19	 キラル
31	

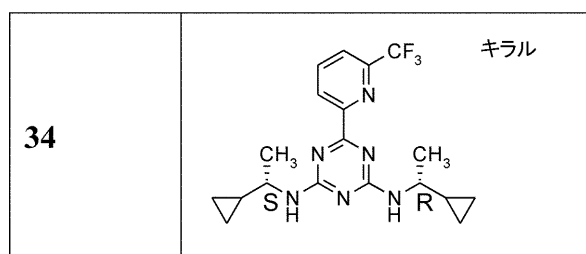
10

20

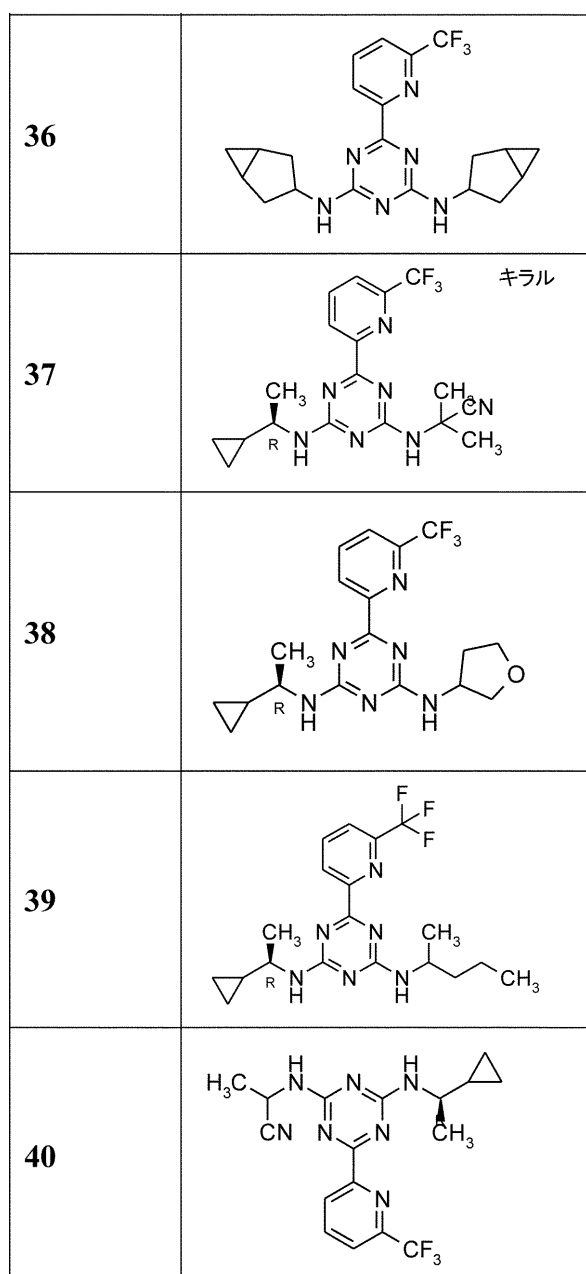
30

33	 キラル

40



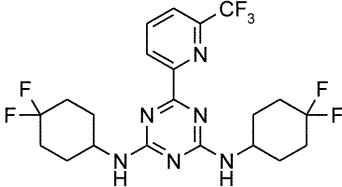
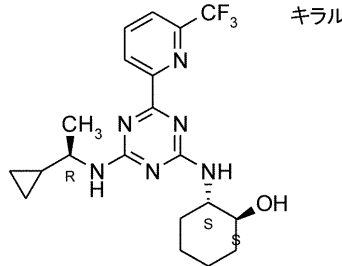
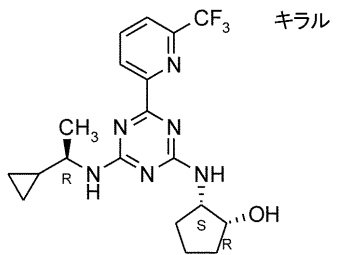
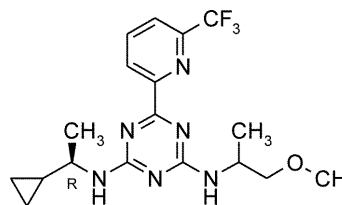
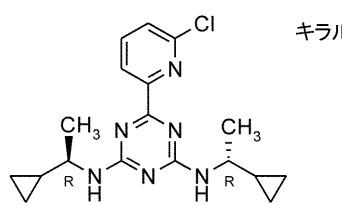
10



20

30

40

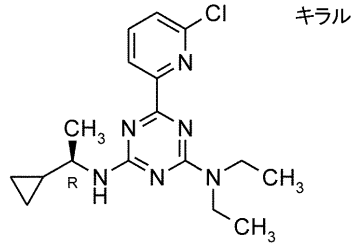
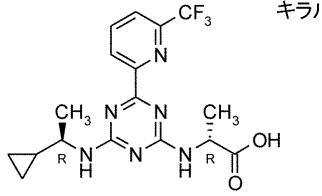
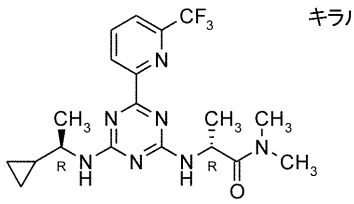
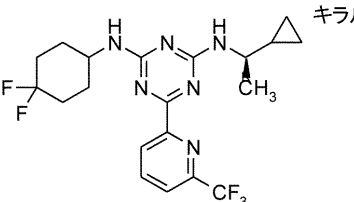
41	
42	 キラル
43	 キラル
44	
45	 キラル

10

20

30

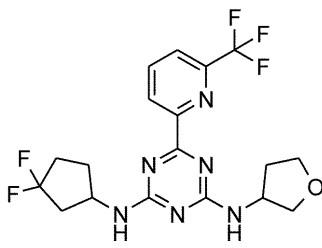
40

46	 キラル
47	 キラル
48	 キラル
50	 キラル

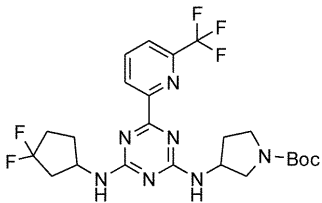
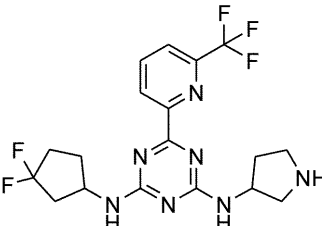
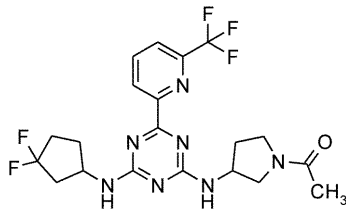
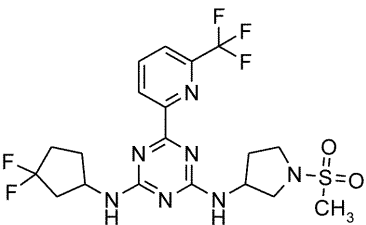
10

20

30

52	

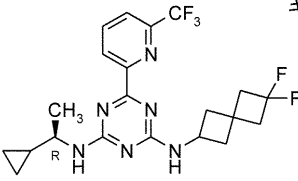
40

53	
54	
55	
56	

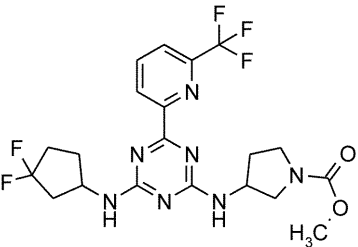
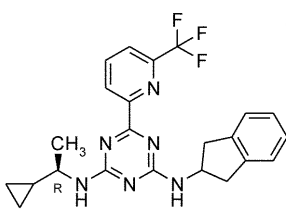
10

20

30

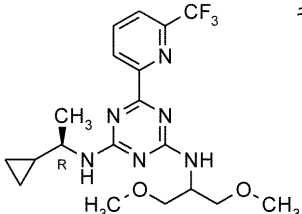
58	 キラル

40

59	
60	 キラル

10

20

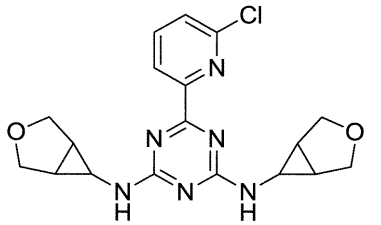
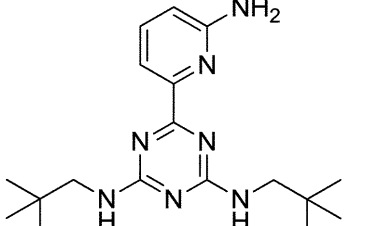
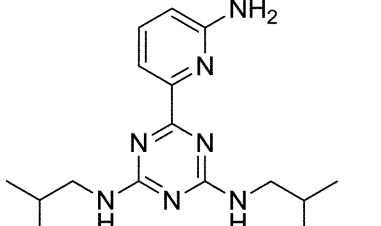
63	 キラル

30

40

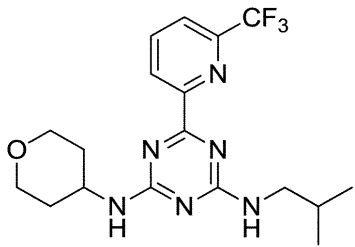
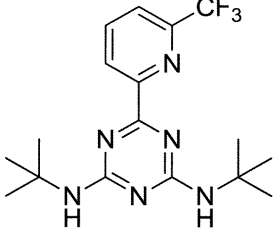
10

20

72	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2nc(NC3C4C(C3)OC4)nnc2NC5C6C(C5)OC6</chem>
73	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc(NC3C(C)(C)C(C)(C)C)nc(NC4C(C)(C)C(C)(C)C)c2</chem>
74	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc(NC3CC(C)C)nc(NC4CC(C)C)c2</chem>

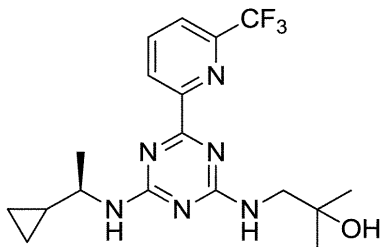
30

40

75	 <chem>CC(C)Nc1nc(NC2CCOCC2)c3nc(C4=CC=CC=C4C(F)(F)F)n3</chem>
76	 <chem>CC(C)(C)Nc1nc(NC(C)(C)C)c2nc(C3=CC=CC=C3C(F)(F)F)n2</chem>

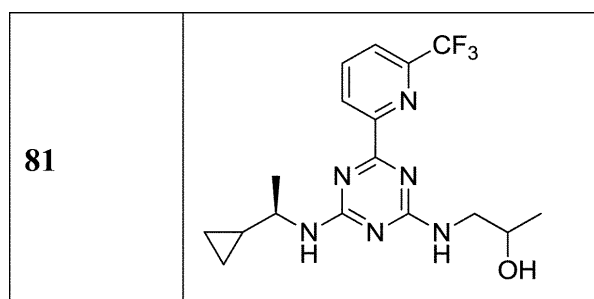
10

20

79	 <chem>CC(C)(O)Nc1nc(NC2CC2)c3nc(C4=CC=CC=C4C(F)(F)F)n3</chem>

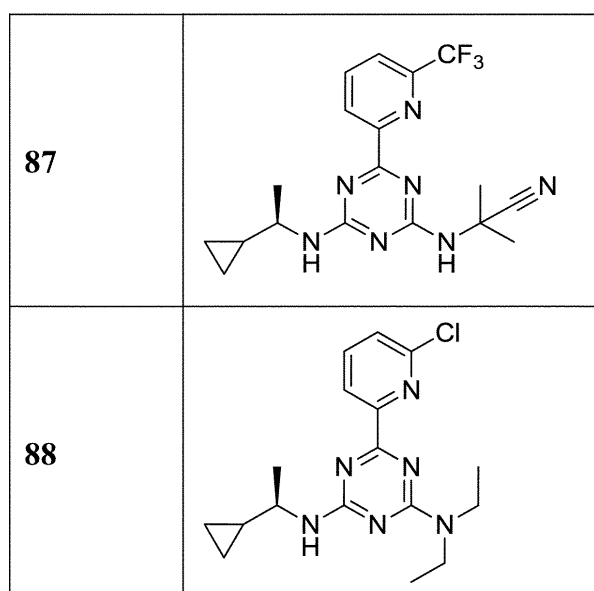
30

40



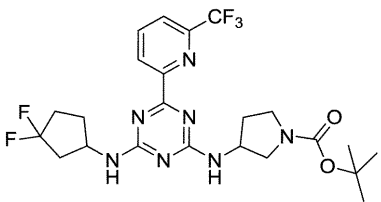
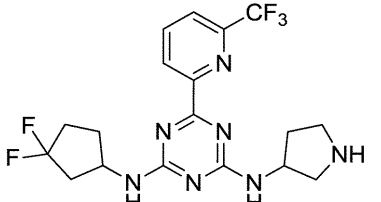
10

20



30

40

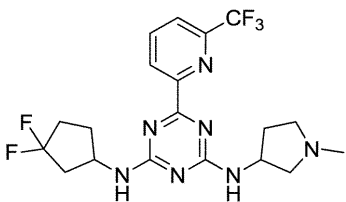
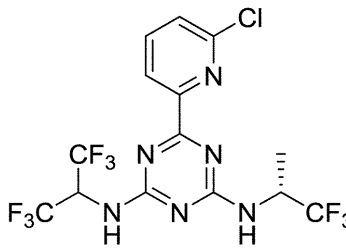
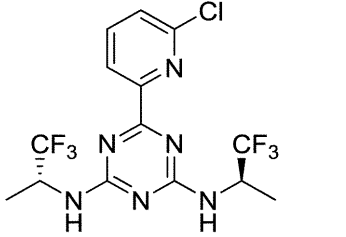
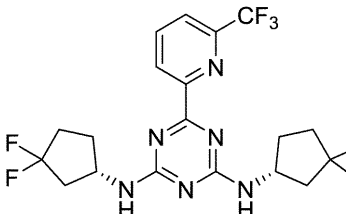
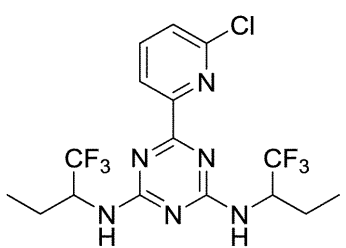
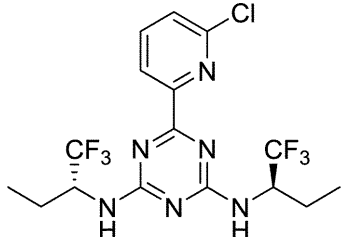
90	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCN1Nc2nc(Nc3cc(F)(F)cc3)c4nc(Nc5ccc(C(F)(F)F)cn5)n4</chem>
91	 <chem>C1CCN1Nc2nc(Nc3cc(F)(F)cc3)c4nc(Nc5ccc(C(F)(F)F)cn5)n4</chem>

10

20

30

40

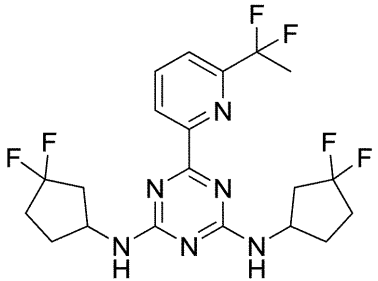
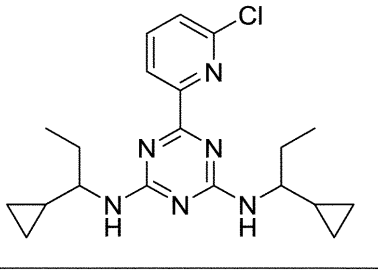
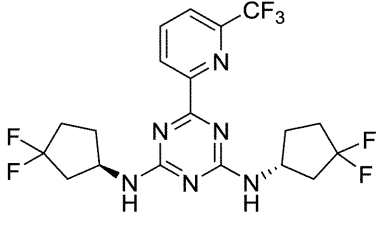
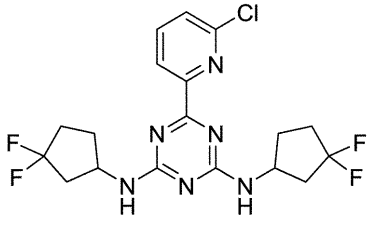
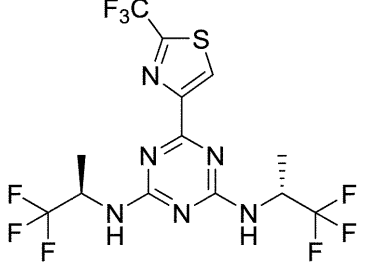
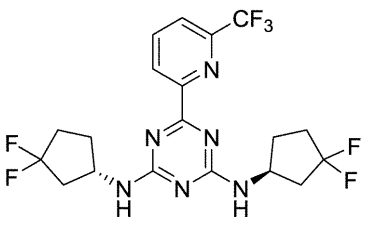
96	
100	
101	
102	
103	
104	

10

20

30

40

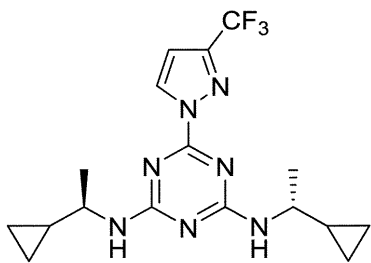
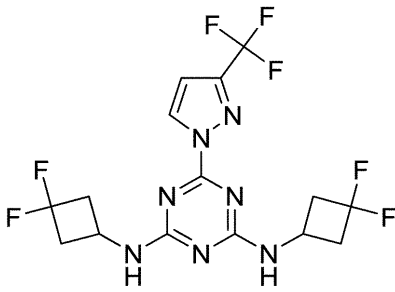
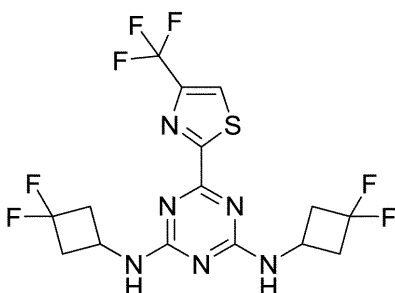
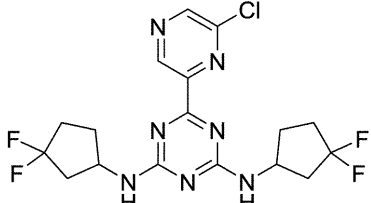
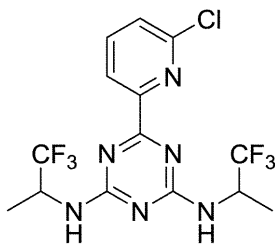
105	
110	
111	
113	
114	
118	

10

20

30

40

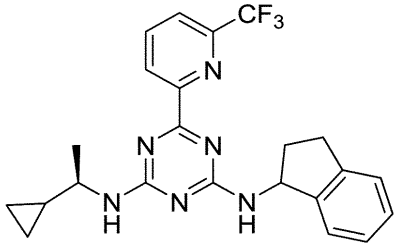
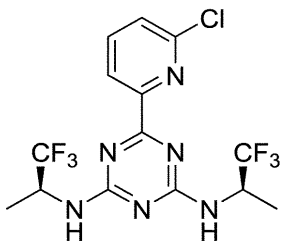
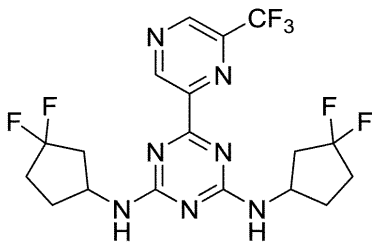
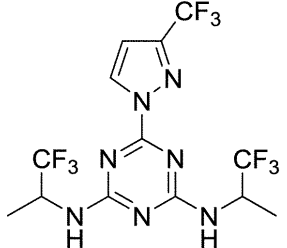
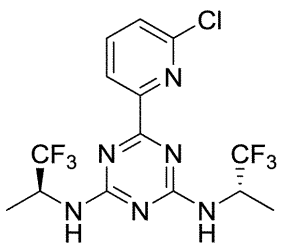
121	
126	
128	
129	
130	

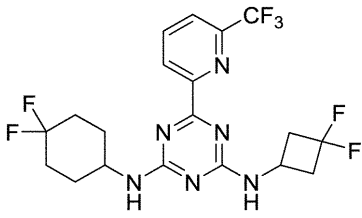
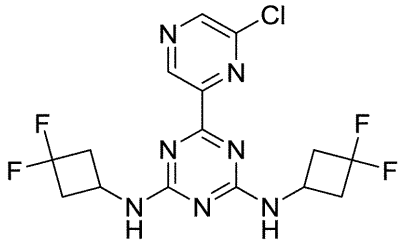
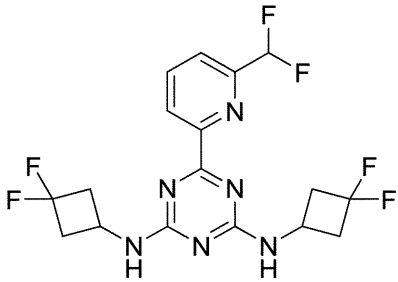
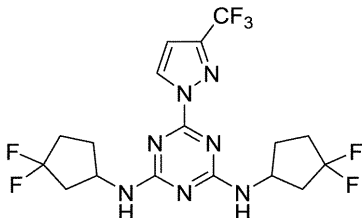
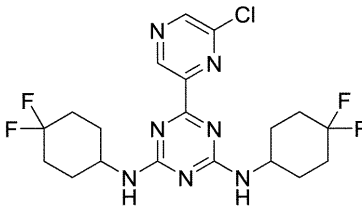
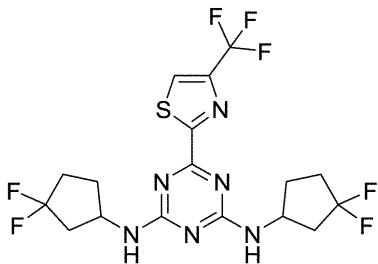
10

20

30

40

135		10
136		20
138		30
141		
142		40

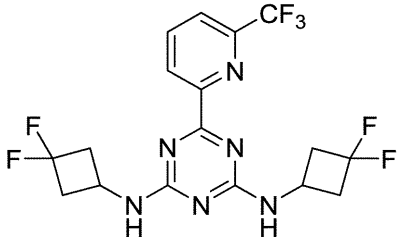
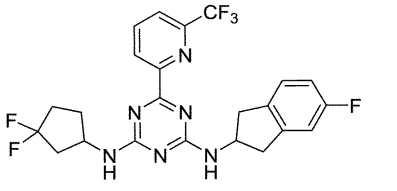
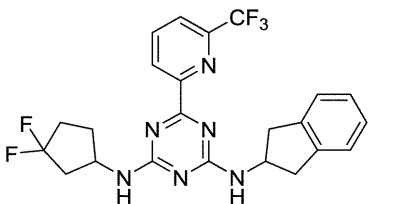
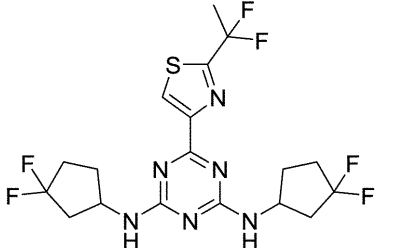
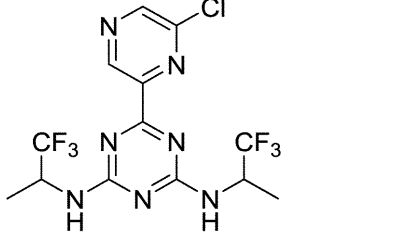
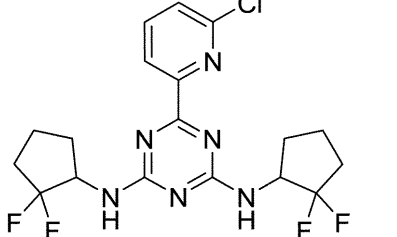
143	
144	
145	
146	
147	
148	

10

20

30

40

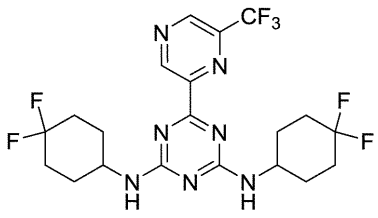
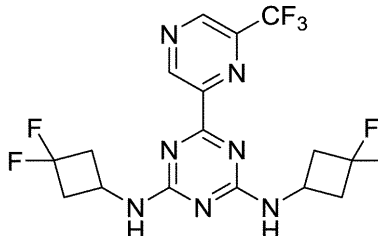
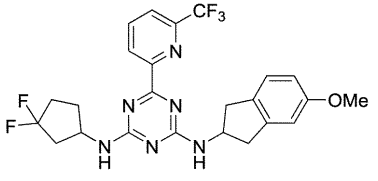
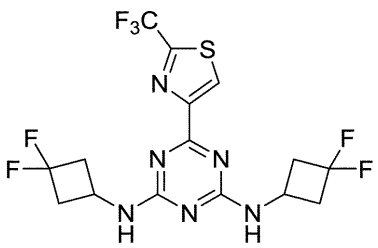
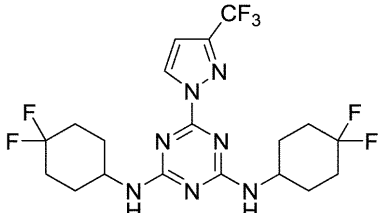
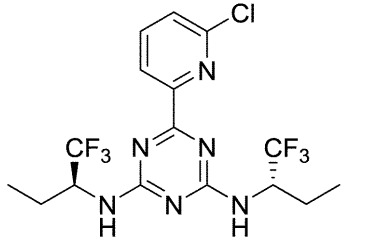
149	
150	
152	
155	
156	
157	

10

20

30

40

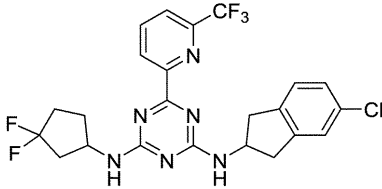
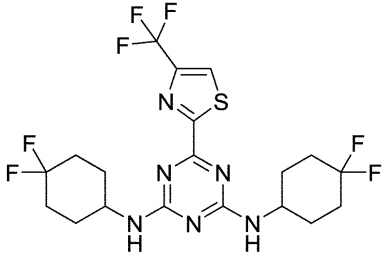
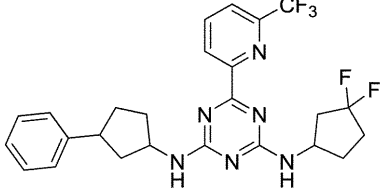
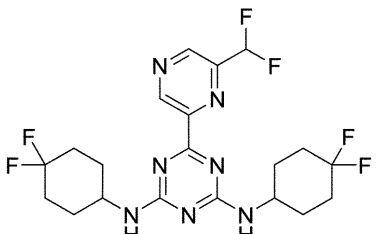
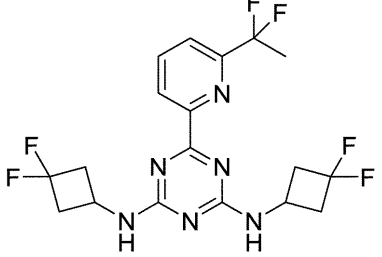
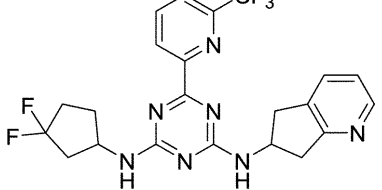
160	
161	
166	
170	
176	
180	

10

20

30

40

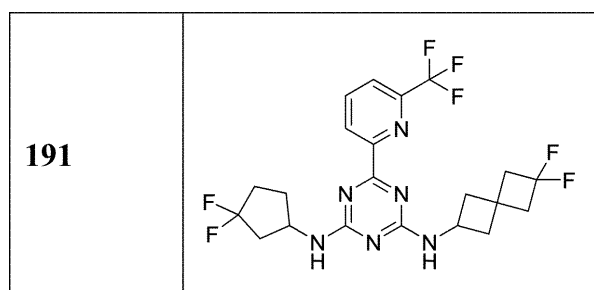
182	
183	
184	
186	
187	
188	

10

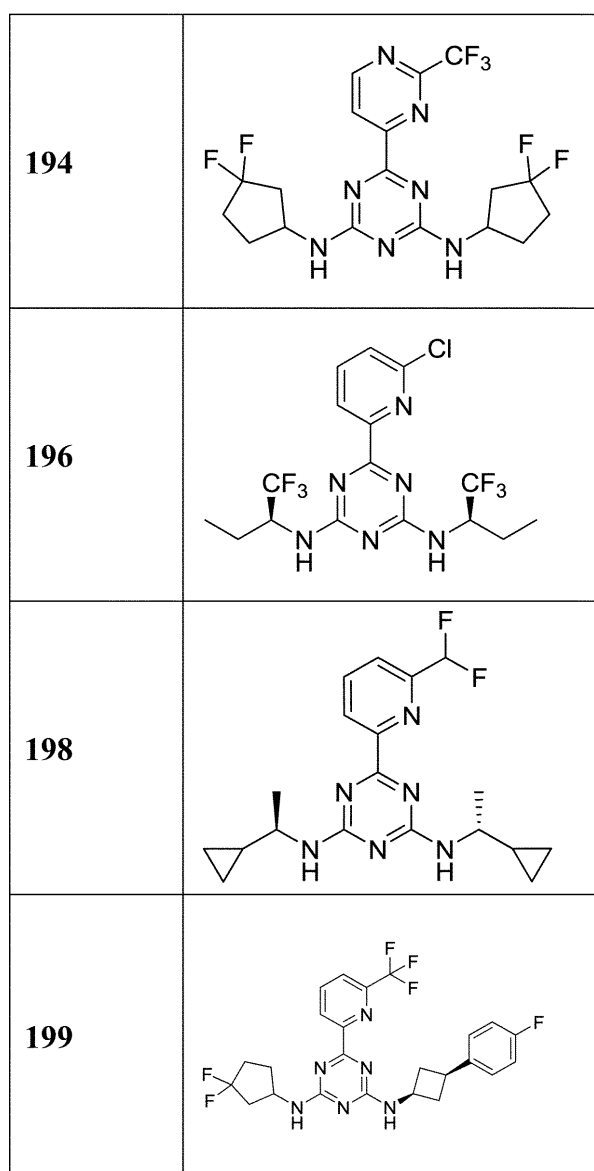
20

30

40



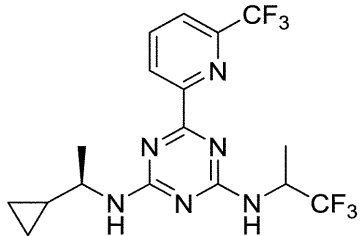
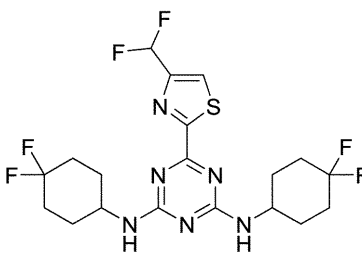
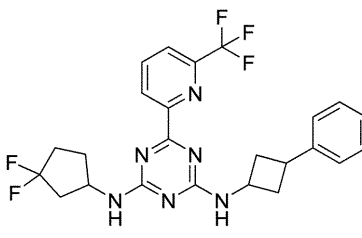
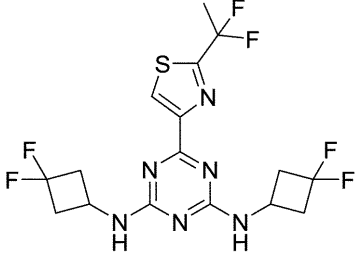
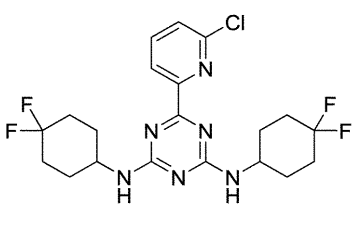
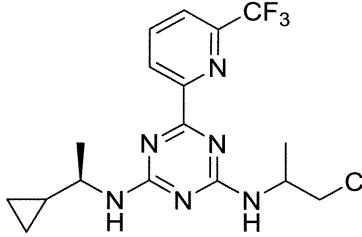
10



20

30

40

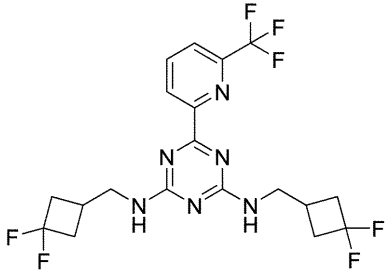
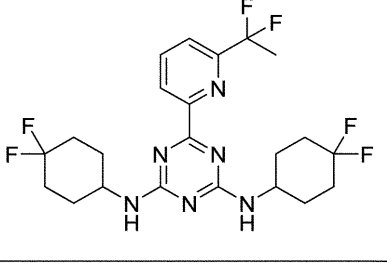
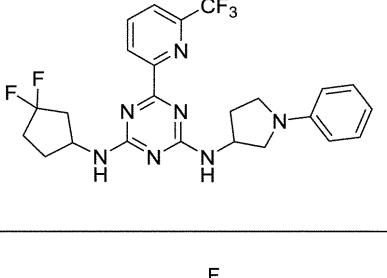
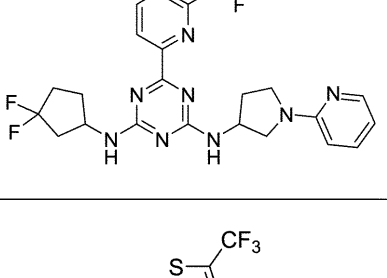
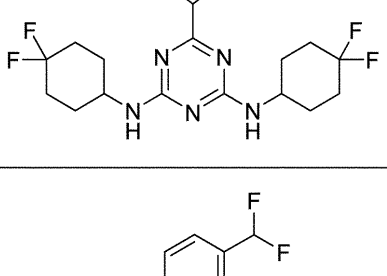
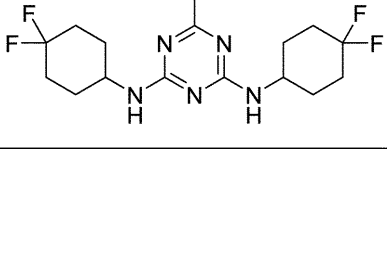
203	
205	
208	
209	
212	
214	

10

20

30

40

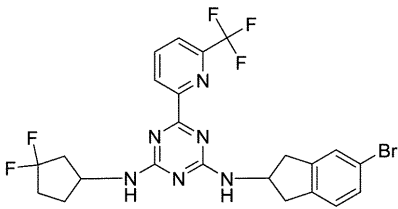
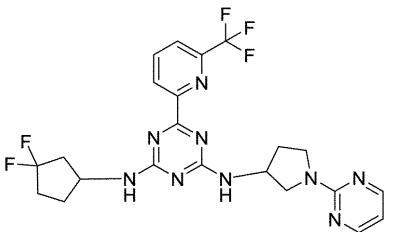
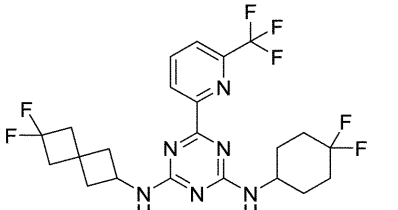
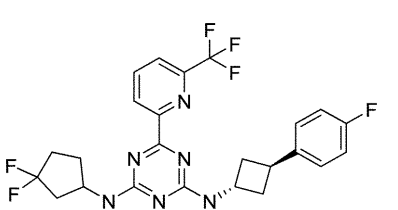
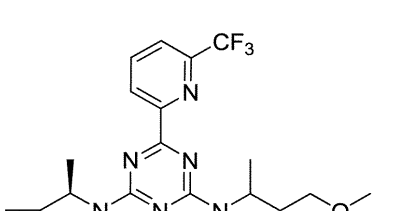
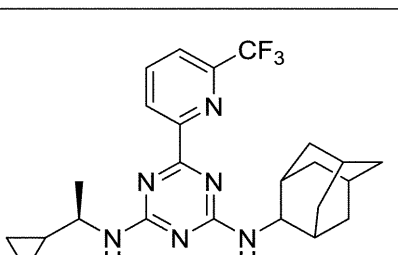
216	
218	
219	
222	
223	
224	

10

20

30

40

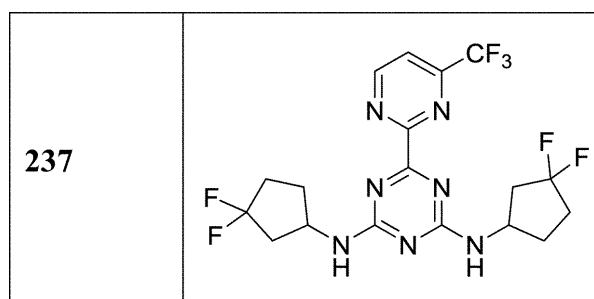
225	
227	
228	
230	
233	
234	

10

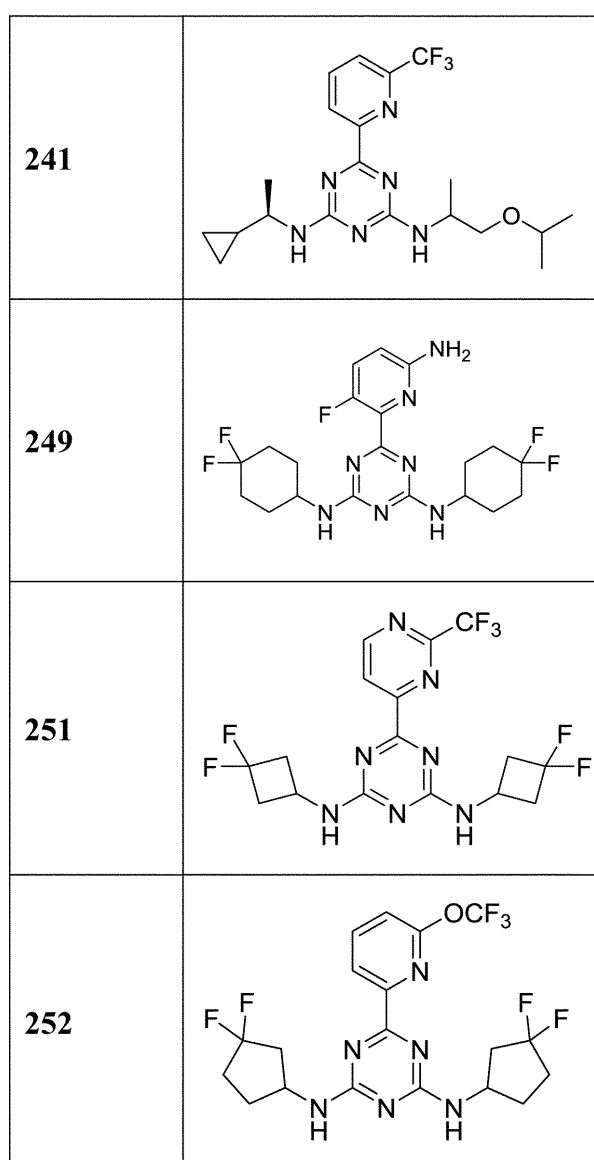
20

30

40



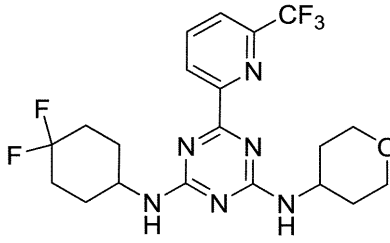
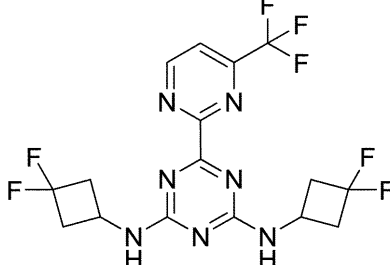
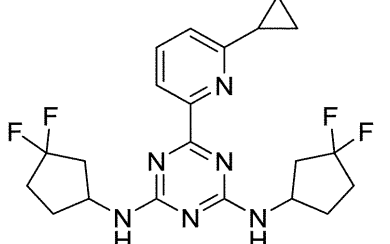
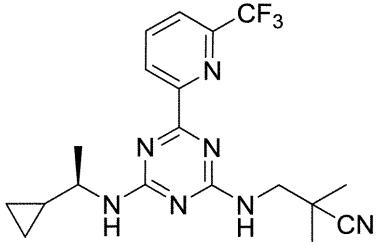
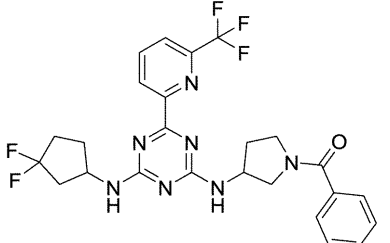
10



20

30

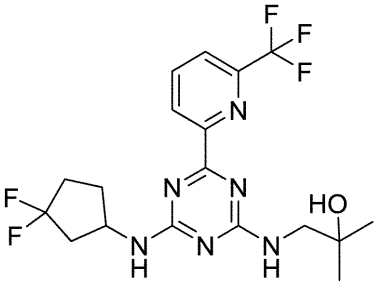
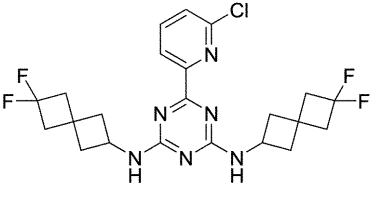
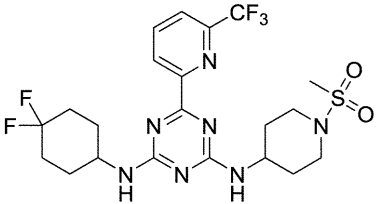
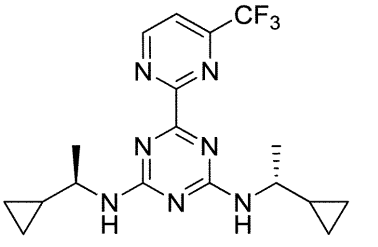
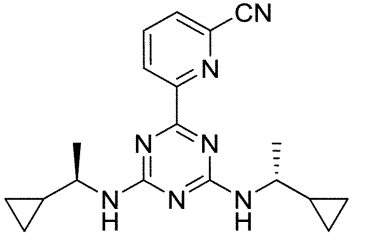
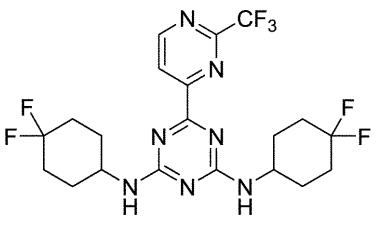
40

255	
256	
258	
262	
263	

10

20

30

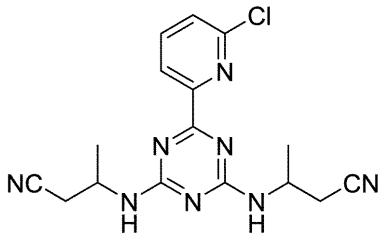
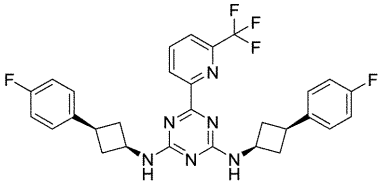
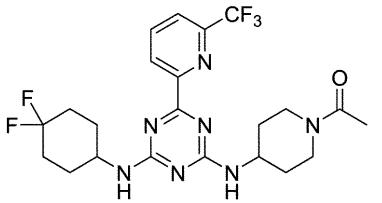
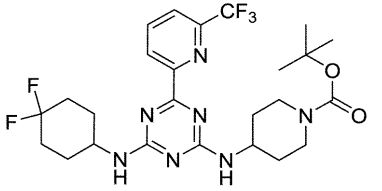
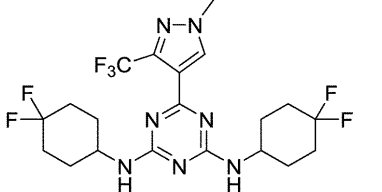
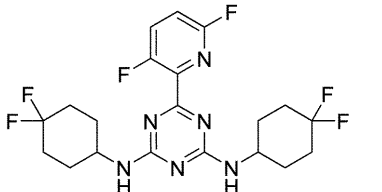
264	
265	
266	
268	
269	
270	

10

20

30

40

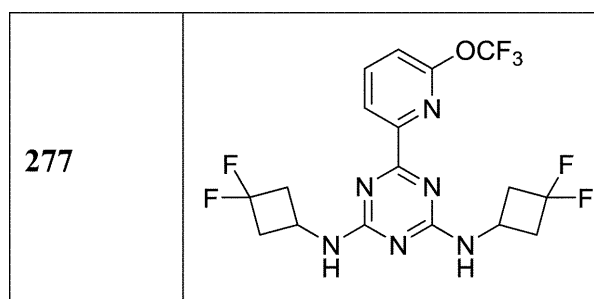
271	
272	
273	
274	
275	
276	

10

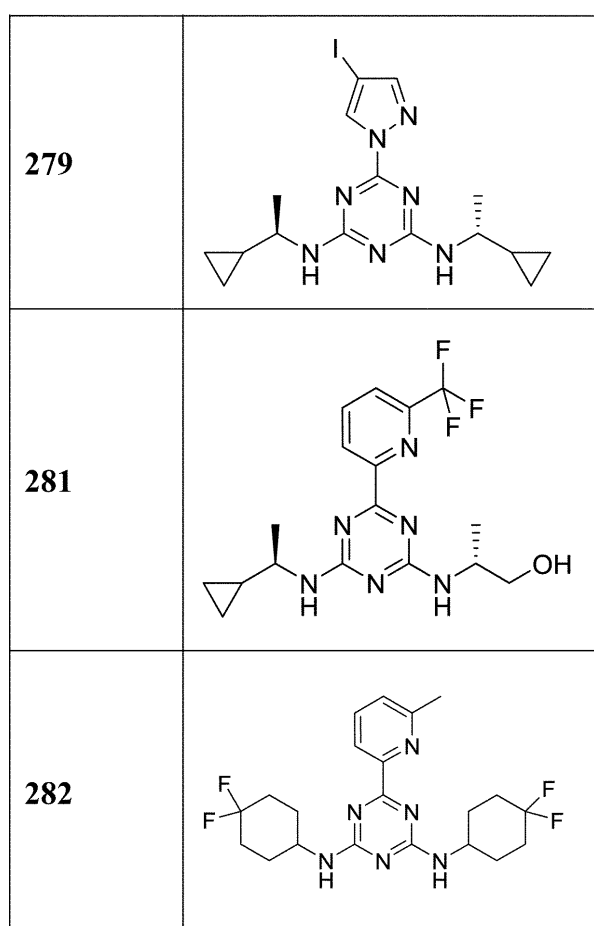
20

30

40

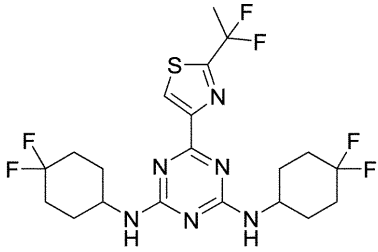
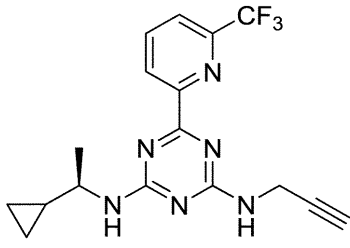
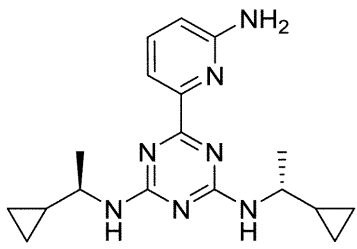


10



20

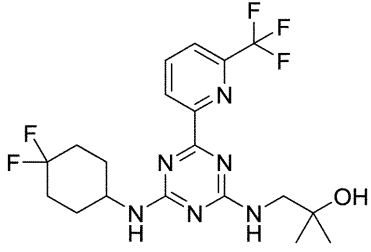
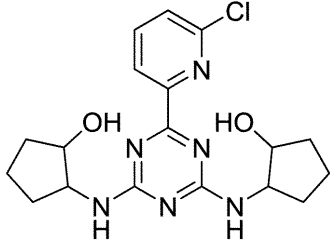
30

283	
284	
285	

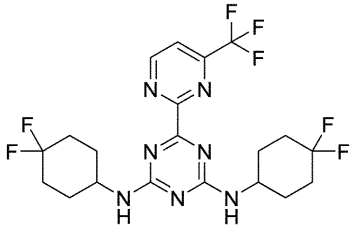
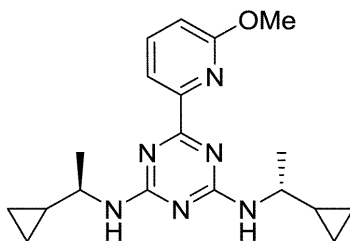
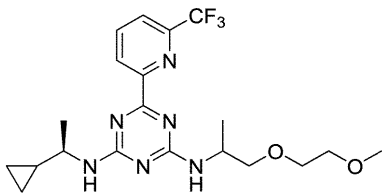
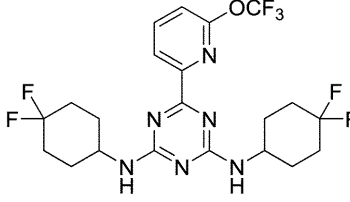
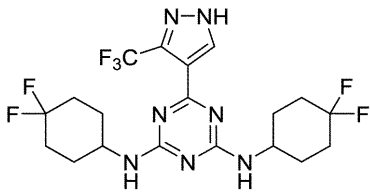
10

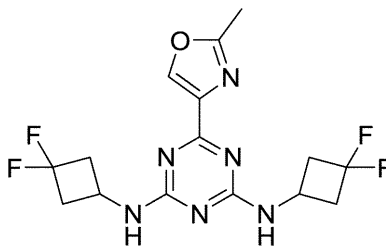
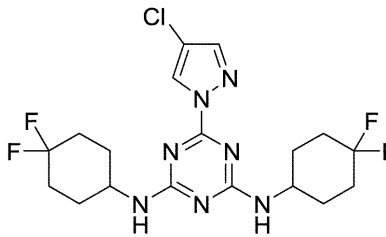
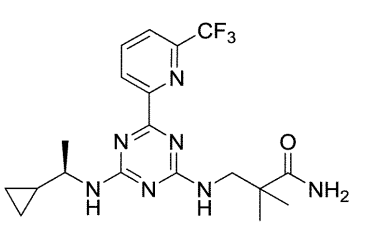
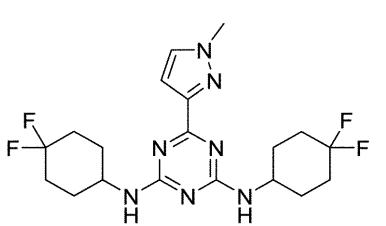
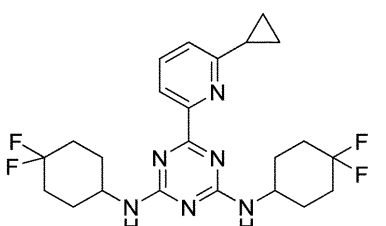
20

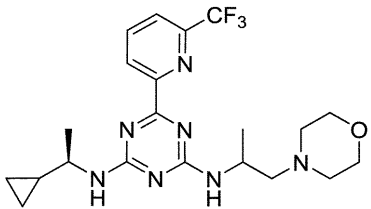
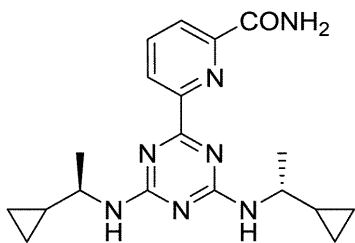
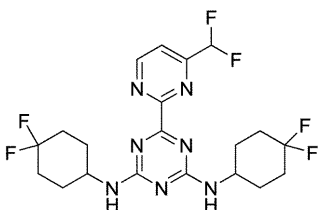
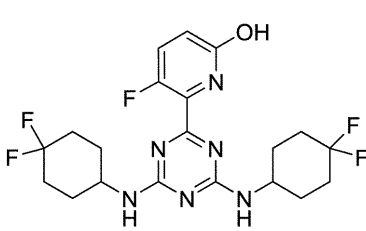
30

287	
290	

40

293		10
294		20
295		30
296		
297		40

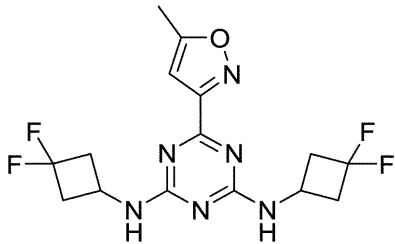
301		10
302		20
303		30
304		
305		40

306	
307	
308	
309	

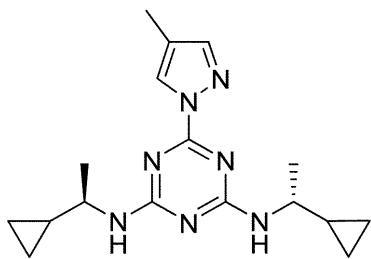
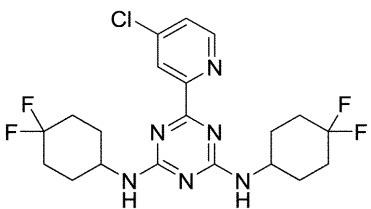
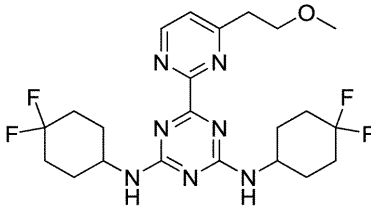
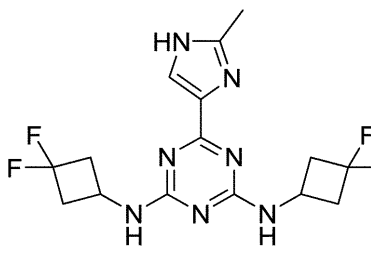
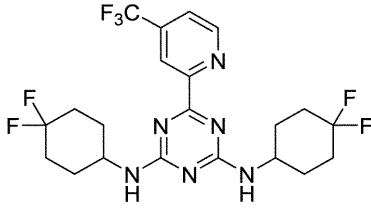
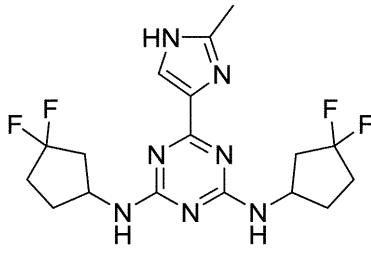
10

20

30

311	

40

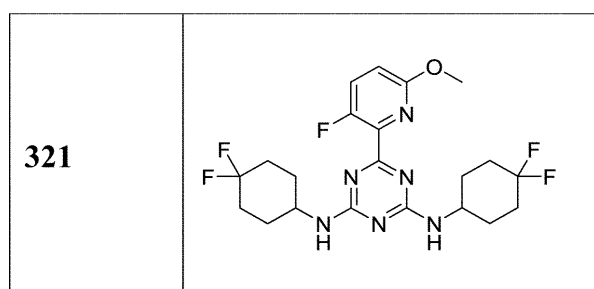
312	
314	
315	
317	
318	
319	

10

20

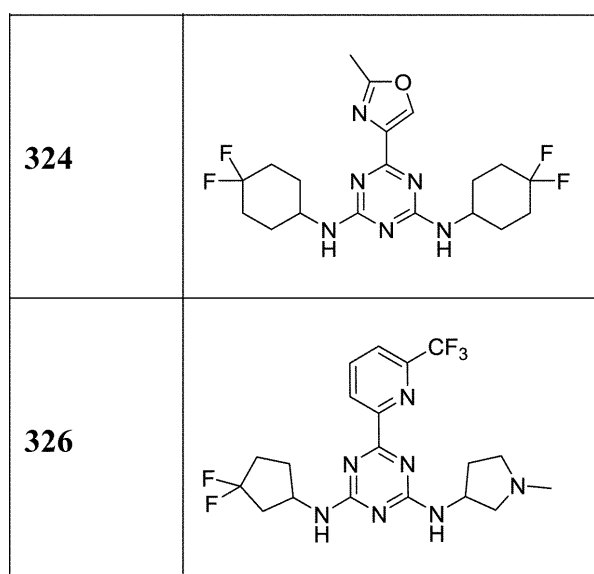
30

40



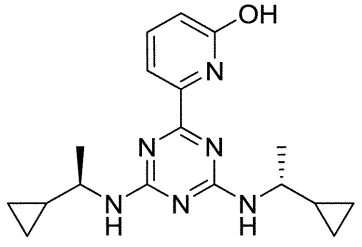
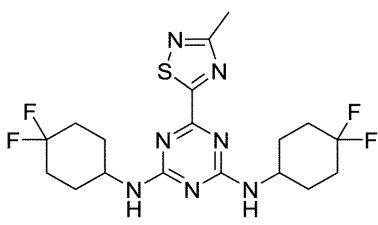
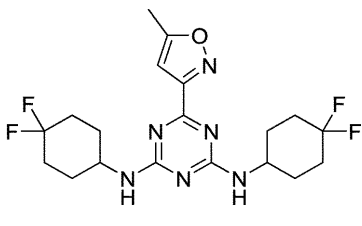
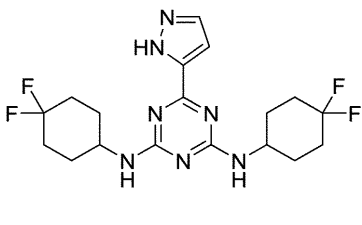
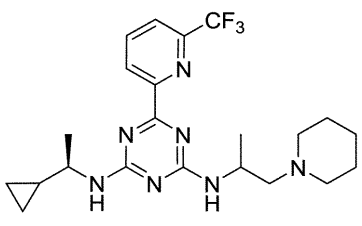
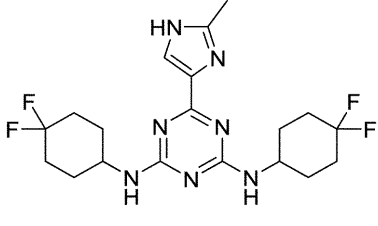
10

20



30

40

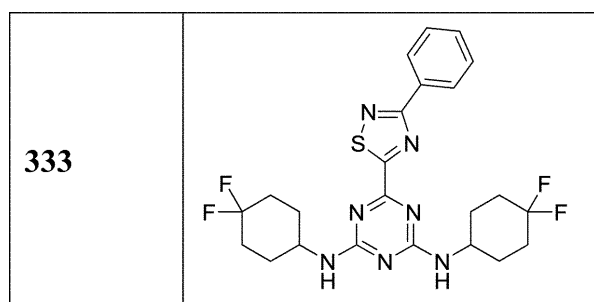
327	
328	
329	
330	
331	
332	

10

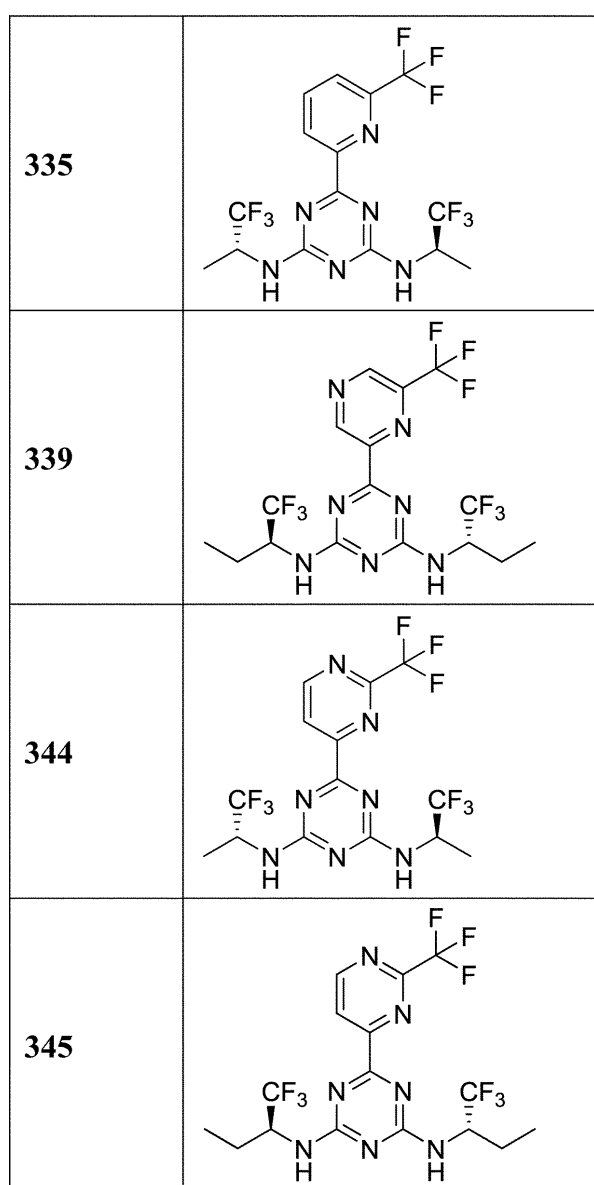
20

30

40



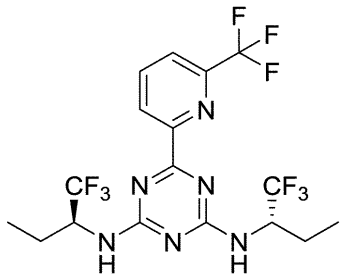
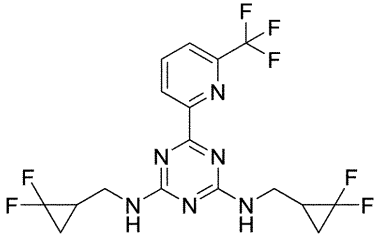
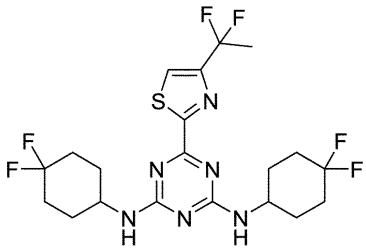
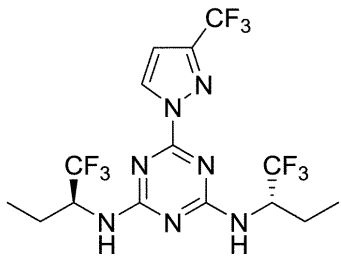
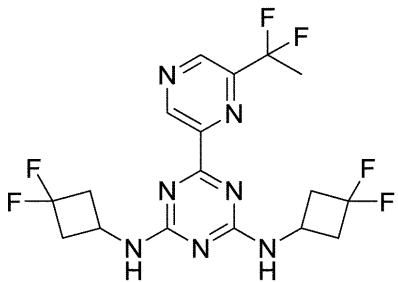
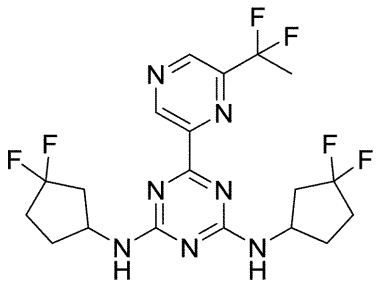
10



20

30

40

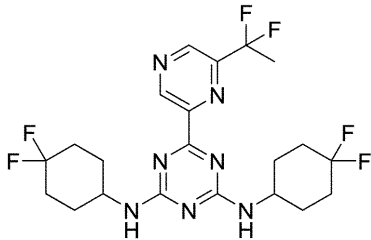
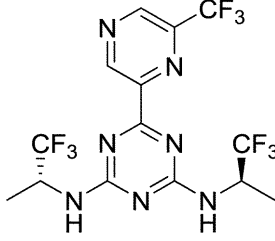
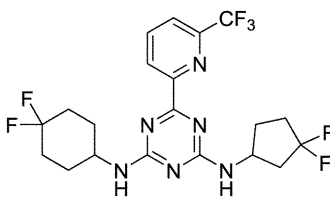
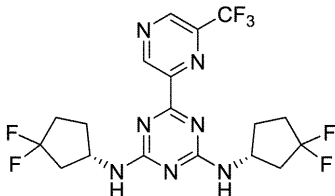
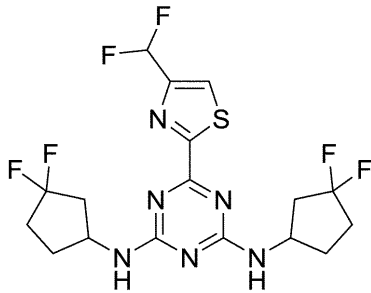
346	
354	
357	
363	
366	
370	

10

20

30

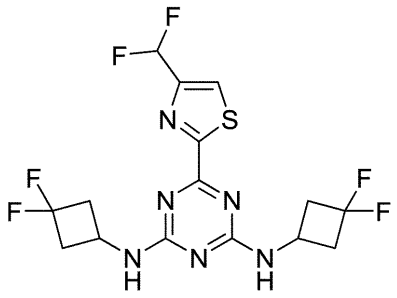
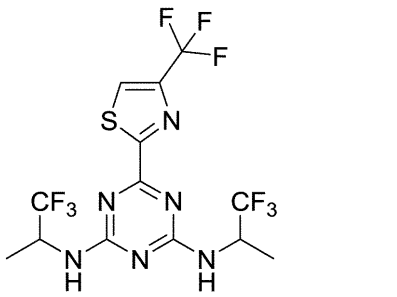
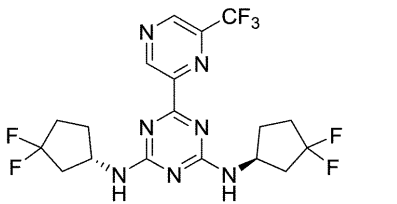
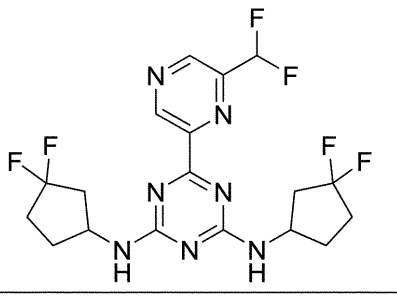
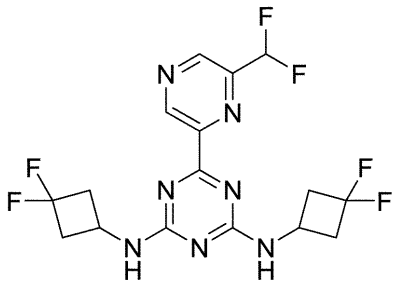
40

374	
386	
395	
399	
402	

10

20

30

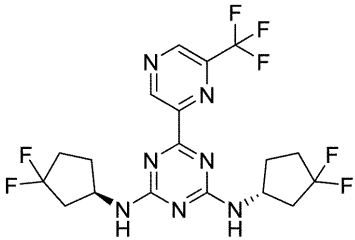
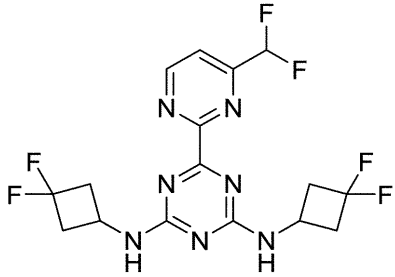
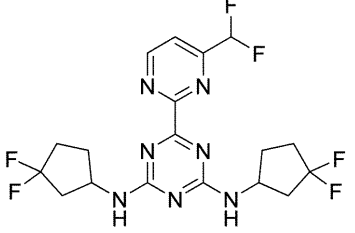
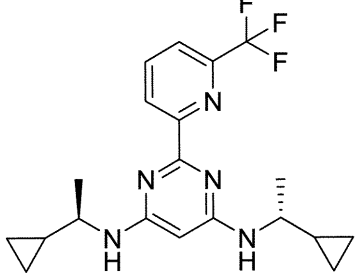
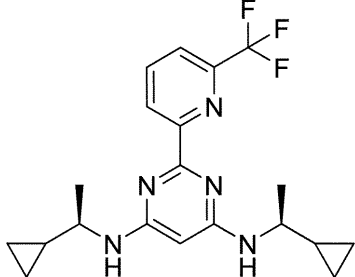
403	
404	
406	
408	
409	

10

20

30

40

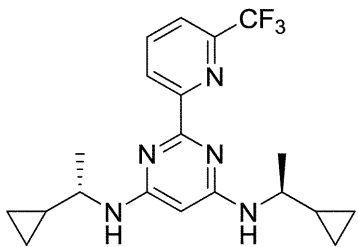
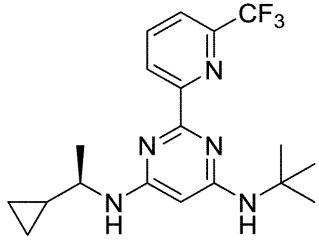
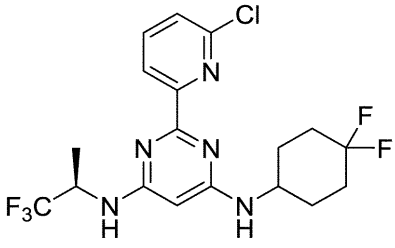
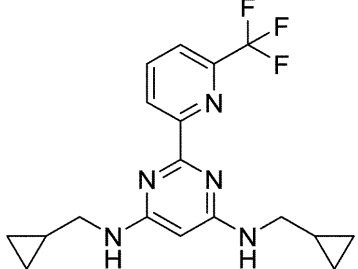
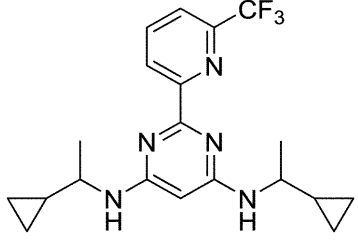
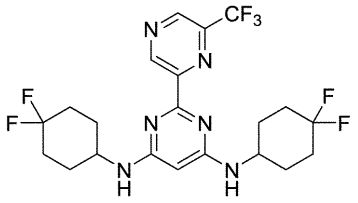
410	
411	
412	
414	
415	

10

20

30

40

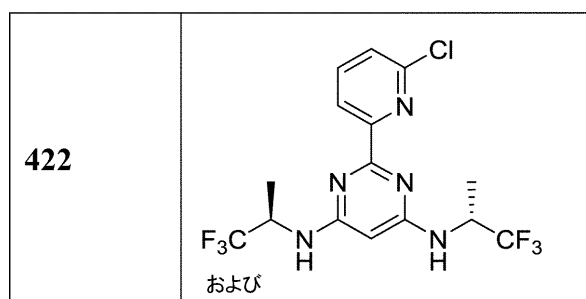
416	
417	
418	
419	
420	
421	

10

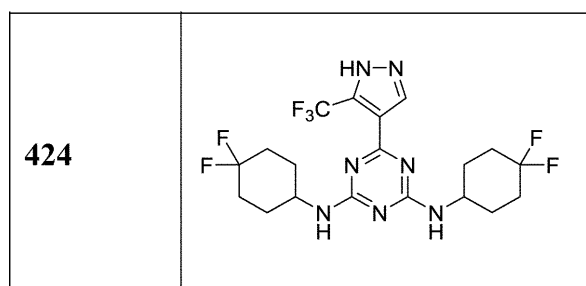
20

30

40



10

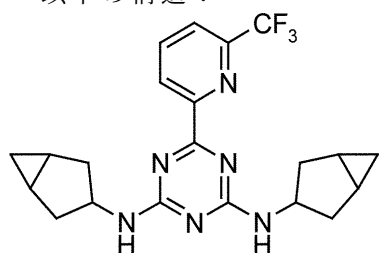


20

。

【請求項 10】

以下の構造：

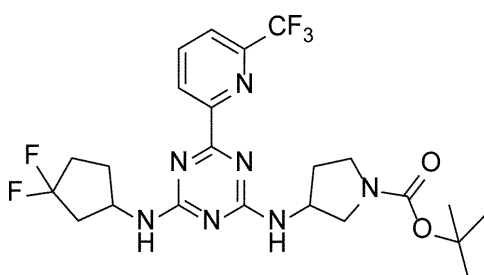


30

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

【請求項 11】

以下の構造：

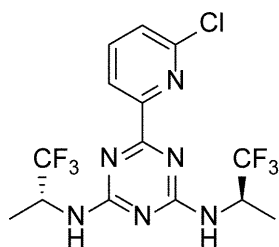


40

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

【請求項 12】

以下の構造：

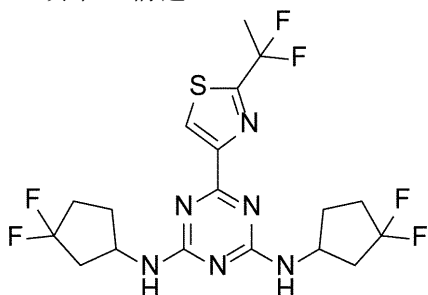


を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 1 3】

以下の構造：

10

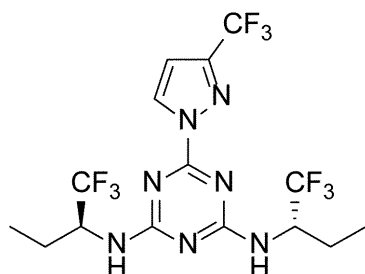


を有する、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 1 4】

以下の構造：

20

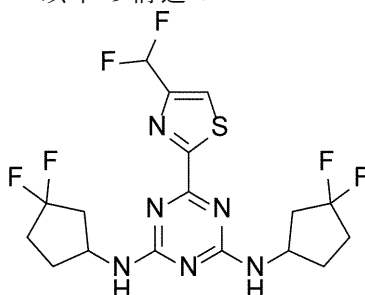


を有する、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 1 5】

以下の構造：

30

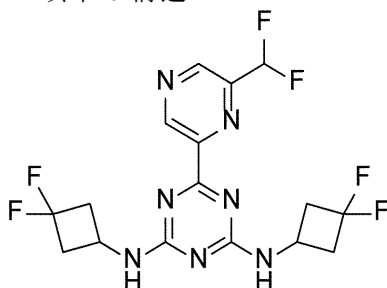


を有する、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

【請求項 1 6】

以下の構造：

40

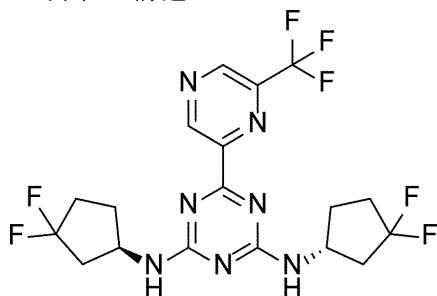


50

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

【請求項 17】

以下の構造：

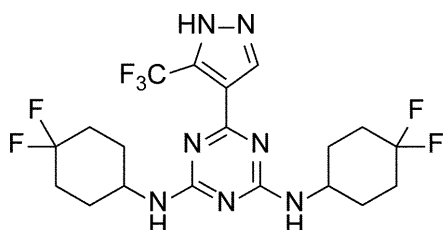


10

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

【請求項 18】

以下の構造：



20

を有する、請求項 7 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 19】

請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

癌の処置に有用な第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

患者において α -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 IDH1 突然変異の存在を特徴とする癌を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、あるいは請求項 19 または 20 に記載の医薬組成物を含む、医薬組成物。

30

【請求項 22】

前記 IDH1 突然変異が、IDH1 の R132H または R132C 突然変異である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記癌が、患者の神経膠腫（神経膠芽腫）、急性骨髄性白血病、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、胆管癌、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、結腸癌、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）から選択される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本出願は、2013 年 7 月 11 日に国際出願 PCT/CN2013/079200 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

50

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

【0003】

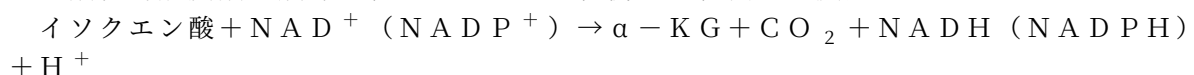
IDH1 (イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 (NADP+), 細胞質性) は、IDH; IDP; IDC D; IDP C または PIC D としても知られている。この遺伝子によりコードされるタンパク質は、細胞質およびペルオキシソームに見出される NADP (+) 依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。これには、PTS-1 ペルオキシソーム標的化シグナル配列が含有されている。この酵素がペルオキシソーム中に存在することにより、2, 4-ジエノイル-CoA の 3-エノイル-CoA への変換などのペルオキシソーム内還元のための NADPH の再生において、また 2-オキソグルタル酸を消費するペルオキシソーム反応、すなわちフィタン酸のアルファ水酸化において役割を果たしていることが示唆される。細胞質酵素は、細胞質の NADPH 産生において重要な役割を果たしている。

【0004】

ヒト IDH1 遺伝子は、414 個のアミノ酸からなるタンパク質をコードする。ヒト IDH1 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_005896. 2 および NP_005887. 2 として見出すことができる。IDH1 のヌクレオチド配列およびアミノ酸配列はまた、例えば、Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684 (1998) (非特許文献 1); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533 (1999) (非特許文献 2); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435 (2001) (非特許文献 3); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004) (非特許文献 4); Lubec et al., UniProtKB に提出 (DEC-2008) (非特許文献 5); Kullmann et al. EMBL/GenBank/DBJ データベースに提出 (JUN-1996) (非特許文献 6); および Sjoebloom et al., Science 314:268-274 (2007) (非特許文献 7) に記載されている。

【0005】

突然変異していない、例えば野生型の IDH1 は、イソクエン酸の α -ケトグルタル酸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。

【0006】

特定の癌細胞中に存在する IDH1 の突然変異によって、 α -ケトグルタル酸の R (1)-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 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 8))。

【0007】

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; IC D-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

10

20

30

40

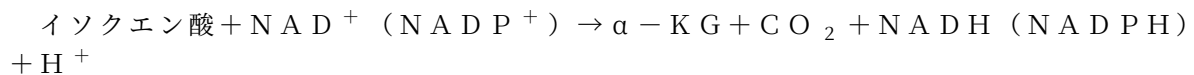
50

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、Huh et al. EMBL/GenBank/DBJデータベースに提出(NOV-1992)(非特許文献9);およびThe MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)(非特許文献10)に記載されている。

10

【0008】

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



においてNAD⁺(NADP⁺)をNADH(NADPH)に還元する。

【0009】

特定の癌細胞中に存在するIDH2の突然変異によって、 α -ケトグルタル酸のR(1)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)へのNADPH依存性還元を触媒するための新規な能力が酵素にもたらされることが発見されている。2HGは野生型IDH2によって形成されない。2HGの生成は癌の形成および進行に寄与すると考えられる(Dang, Let al., Nature 2009, 462:739-44(非特許文献8))。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998)

【非特許文献2】Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999)

30

【非特許文献3】Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001)

【非特許文献4】The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)

【非特許文献5】Lubec et al., UniProtKBに提出(DEC-2008)

【非特許文献6】Kullmann et al. EMBL/GenBank/DBJデータベースに提出(JUN-1996)

【非特許文献7】Sjoebloom et al., Science 314:268-274

40

【非特許文献8】Dang, Let al., Nature 2009, 462:739-44

【非特許文献9】Huh et al. EMBL/GenBank/DBJデータベースに提出(NOV-1992)

【非特許文献10】The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、突然変異IDH1および/または突然変異IDH2ならびにそれらの新活

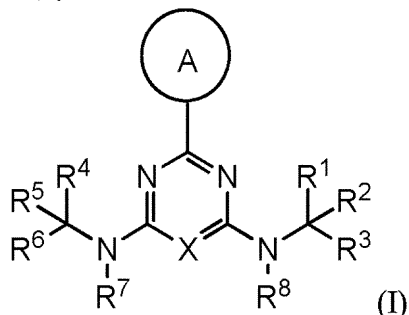
50

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 IDH1 および／または IDH2 突然変異体の阻害剤に対する必要性が現在存在する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

式 I :



10

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

X は、N、CH、または C-ハロであり；

R¹、R³、R⁴、および R⁶ 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、R³、R⁴、および R⁶ の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁ ～ C₄ アルキル、-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；

20

R² および R⁵ はそれぞれ独立して、-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₁ ～ C₆ アルキル)-C(O)-NH₂、-(C₁ ～ C₆ アルキル)-CO₂H、-(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)-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 アルキル)、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-O-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-C(O)-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-O-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-C(O)-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-O-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-O-C(O)-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-O-C(O)-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-C(O)N(R⁶)-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-C(O)N(R⁶)-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-N(R⁶)C(O)-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-N(R⁶)C(O)-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-S(O)_{0 ~ 2}-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-S(O)_{0 ~ 2}-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-

30

40

50

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

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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、置換されていてもよいアリール、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) XがNであり、かつAが置換されていてもよいフェニルである場合、 (a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $4-[[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]アミノ]$ ではなく、かつ(b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NH\text{Et}$ 、 $NH(n\text{-プロピル})$ 、 $NH(n\text{-ブチル})$ 、 $NH(n\text{-ドセシル})$ 、 $NH-[(4\text{-メトキシフェニル})\text{メチル}]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{フェニル}$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；

(i i) XがCHまたは $C-Cl$ であり、かつAがF、Cl、または SO_2CH_3 で置換されていてもよいフェニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ でも、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でもなく；

(i i i) XがCHであり、かつAが置換されていてもよいピリジルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2-(2,4\text{-ジフルオロフェニル})$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O-t\text{-ブチル}$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ でも、 $NHCH_2CH_2CH_3$ でもなく；

(i v) XがCHであり、かつAが置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換

10

20

30

40

50

されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2$ -(o-クロロフェニル)でも、 $NHCH_2CH_2OH$ でもなく；

(v) XがNであり、かつAが置換されていてもよいピリジルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)]$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でも、 $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でもなく、(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 NH -シクロヘキシル、 $NHCH_2$ -フェニル、 $NHC(O)$ -フェニル、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH$ -置換されていてもよいフェニルであることはなく、かつ(C) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2$ -フェニルでも $NH-CH_2CH_3$ でもなく；

10

(v i) XがNであり、かつAが置換されていてもよいヘテロアリールである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2-i$ -プロピル、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、および $NHC(O)CH_3$ であることはなく；

20

(v i i) XがCHであり、かつAが置換されていない2-ピリジニルである場合、 R^4 および R^5 により形成される環は、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルではなく；

(v i i i) Aが置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、 NH イソプロピル、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ でも、 $N(CH_2CH_3)_2$ でもなく；

(i x) XがNであり、かつAが置換されていてもよいフェニル、チエニル、またはピリジニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 NH シクロヘキシル $C(O)NHCH_2R$ ではなく、ここで、Rは、 OCF_3 、 OCH_3 、クロロ、または CF_3 の1つ以上で置換されているフェニルまたはピリジニルであり；

30

(x) XがNであり、Aが置換されていてもよいフェニルであり、かつ R^4 および R^5 が置換されていてもよいフェニルを形成する場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2$ -(4-フルオロフェニル)、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $NHCH_2C(O)Cl$ 、 $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$ フェニル)、 $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ でも、 $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$ でもなく、ここでRは置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり；

(x i) XがNであり、かつAが置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、 R^4 および R^5 は、置換されていてもよいフェニルを形成せず；

40

(x i i) Aが置換されている1-ピラゾリルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(CH_3)_3$ であることはなく、かつ(B) Aは $N=N-R$ で置換されておらず、ここでRは環であり；

(x i i i) 環Aは、置換されていてもよいトリアゾリル、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イルではなく；

(x i x) R^1 および R^2 が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよく、かつ R^4 および R^5 が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシル

50

ルを形成してもよい場合、Aは二置換の1-ピラゾリルでも、置換されていないフェニルでもなく；かつ

(xx) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) N- (2-アミノフェニル) -4- [[[4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] -6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] -ベンズアミド；

(2) 2-クロロ-N- [4- (シクロプロピルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -4- (メチルスルホニル) -ベンズアミド；

(3) 2- [[1- [4- (シクロプロピルアミノ) -6- (エチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] -アセトアミド；

(4) N²-シクロプロピル-N⁴-エチル-6- [3- [(フェニルメチル) チオ] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(5) 2- [[1- [4- (シクロプロピルアミノ) -6- (エチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] -酢酸メチルエステル；

(6) N- [[4- [[[4- (シクロプロピルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド；

(7) N²-シクロプロピル-6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -N⁴-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(8) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6- [3- (4-メトキシフェニル) -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(9) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(10) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6- [5- (メチルチオ) -3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(11) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(12) 1, 1'- [(6-フェニル-s-トリアジン-2, 4-ジイル) ジイミノ] ビス [ドデカヒドロ-アントラキノ] ；

(13) 4, 4'- [(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (イミノメチレン)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール；

(14) N- [4- [(4-アミノブチル) アミノ] -6- [5- [[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -グリシン；

(15) 4- [2- [[4- [(5-アミノペンチル) アミノ] -6- (3-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール；

(16) 4- [2- [[4- [(5-アミノペンチル) アミノ] -6- (4-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール；

(17) 6- (4-アミノピリジン-3-イル) -N²-ベンジル-N⁴- (tert-ブチル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(18) N², N⁴-ビス (シクロヘキシルメチル) -6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン；

(19) 4, 4'- [[6- [3, 5-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -4-ヒドロキシフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス (イミノ-3, 1-ブ

10

20

30

40

50

ロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール ;

(20) 4, 4'- [(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (イミノ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール ;

(21) N- [6- [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] -2- (2-ピリジニル) -4-ピリミジニル] -βアラニン ;

(22) N⁴-シクロペンチル-2-フェニル-N⁶-(フェニルメチル)-4, 6-ピリミジンジアミン ;

(23) 2- [[6-(ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルアミノ) -2-フェニル-4-ピリミジニル] アミノ] -エタノール ;

(24) N²-イソプロピル-6-フェニル-N⁴-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン ;

(25) 2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-N- [4- [(フェニルメチル) アミノ] -6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -ベンズアミド ;

(26) N- [[4- [[[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド ;

(27) [[4- [[[[4-アミノ-6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] アミノ] -6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール ;

(28) [[4- [[[[4- [ビス (ヒドロキシメチル) アミノ] -6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] (ヒドロキシメチル) アミノ] -6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール ;

(29) 5- [4, 6-ビス (ジエチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -2H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル ;

(30) N², N², N⁴, N⁴-テトラエチル-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン ;

(31) N, N'- [6- [4-(アセチルアミノ)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス-アセトアミド ;

(32) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5- [[4-(ジメチルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド ;

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

(34) 6-(4-クロロフェニル)-N²- [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -N⁴- [3-(ジエチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン ;

(35) 6-(4-クロロフェニル)-N²- [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -N⁴- [3-(ジメチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン ;

(36) N²- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -6-(4-クロロフェニル)-N⁴- [3-(ジエチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン ;

(37) N², N⁴-ビス [(4-メトキシフェニル) メチル] -6- [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 ;

(38) N, N''-(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス [N'- (2-クロロエチル) -尿素 ;

(39) N- [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -N'- [4-メ

10

20

30

40

50

チル-3-[[4-フェニル-6-(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル] アミノ] フェニル]-尿素;

(40) N-[4-[[5-[[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ]-2-メチルフェニル] アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-グリシン;

(41) N-[4-[[5-[[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ]-2-メチルフェニル] アミノ]-6-(5-チアゾリル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-L-バリン;

(42) s-トリアジン, 2-フェニル-4,6-ビス [[6-[[4-フェニル-6-[[6-[[4-フェニル-6-(トリクロロメチル)-s-トリアジン-2-イル] アミノ] ヘキシル] アミノ]-s-トリアジン-2-イル] アミノ] ヘキシル] アミノ]-

10

(43) α , α' -[(6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル) ビス [イミノ (1,1,2,2-テトラフルオロ-3-オキソ-3,1-プロパンジイル)]] ビス [ω -[テトラフルオロ (トリフルオロメチル) エトキシ]-ポリ [オキシ [トリフルオロ (トリフルオロメチル)-1,2-エタンジイル]]] ;

(44) α -[[4-[[(3-クロロフェニル) メチル] アミノ]-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] アミノ]-N-[[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-, (α R)-シクロヘキサンプロパンアミド;

20

(45) 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-N2,N4-ビス (1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン; および

(46) N2,N4-ビス (1-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン。

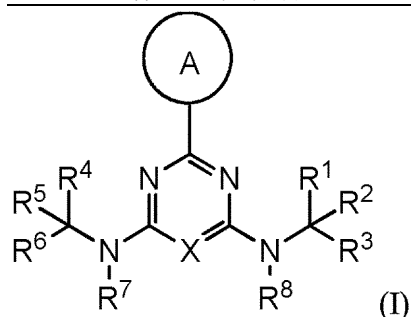
【0013】

式 I、I a、I b、B、C、I c、I d、I e、I f、I g、I I、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、および I I I d 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 1 または突然変異 I D H 2 を阻害する。式 I、I a、I b、B、C、I c、I d、I e、I f、I g、I I、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、および I I I d の化合物を含む医薬組成物、ならびに突然変異 I D H 1 または突然変異 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。

30

[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:



40

式中、

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

X は、N、CH、または C-ハロであり;

R¹、R³、R⁴、および R⁶ 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、R³、R⁴、および R⁶ の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-

50

$\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、または $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$
 2で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニルまたは}$
 $\text{アルキニル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-$
 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})$
 $)-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}$
 $(\text{R}^6)-\text{S}(\text{O})_{1\sim2}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{R}^6)$
 $-\text{S}(\text{O})_{1\sim2}-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキル})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{S}(\text{O})_{1\sim2}$
 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキレン})-\text{S}(\text{O})_{1\sim2}-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1\sim\text{C}_6$
 $\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0$
 $\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アル}$
 $\text{キレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-($
 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})$
 $)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキル})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1$
 $\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-($
 $\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$
 $、-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アル}$
 $\text{キレン})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-($
 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アル}$
 $\text{キレン})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}$
 $(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{R}^6)$
 $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-($
 $\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{S}(\text{O})_{0\sim2}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アル}$
 $\text{キル})$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{S}(\text{O})_{0\sim2}-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-($
 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-($
 $\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$
 $、-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{Q}$ から選択され、
 ここで、

R^2 および R^5 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 $-\text{OH}$
 $、-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$
 $、-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられて
 いてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから選択され；かつ
 Q は、アリアル、ヘテロアリアル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択さ
 れ、それらのうちのいずれも置換されていてもよく；ここで、

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $\text{C}(=\text{O})$ を形成
 してもよい；または

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

R^4 および R^5 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、置換されていてもよいアリアル、もしくは置換されていても
 よいヘテロアリアルを形成してもよく；

ここで、

(i) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいフェニルである場合、(a)
 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ も $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ も、 NHCH_2
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $4-[[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}$

10

20

30

40

50

〕エチル〕アミノ〕ではなく、かつ (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NH\text{Et}$ 、 $NH(n\text{-プロピル})$ 、 $NH(n\text{-ブチル})$ 、 $NH(n\text{-ドセシル})$ 、 $NH-[(4\text{-メトキシフェニル})\text{メチル}]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{フェニル}$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；

(i i) X が CH または $C-Cl$ であり、かつ A が F 、 Cl 、または SO_2CH_3 で置換されていてもよいフェニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHC(H)(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O\text{-フェニル}$ 、 $NHC(H_2CH_2CH_2OH)$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ でも、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でもなく；

(i i i) X が CH であり、かつ A が置換されていてもよいピリジルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2\text{-}(2,4\text{-ジフルオロフェニル})$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O-t\text{-ブチル}$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ でも、 $NHCH_2CH_2CH_3$ でもなく；

(i v) X が CH であり、かつ A が置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2\text{-}(o\text{-クロロフェニル})$ でも、 $NHCH_2CH_2OH$ でもなく；

(v) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいピリジルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)-[2\text{-クロロ-4-(メチルスルホニル)}]$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でも、 $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でもなく、(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NH\text{-シクロヘキシル}$ 、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH\text{-置換されていてもよいフェニル}$ であることはなく、かつ (C) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でも $NH\text{-}CH_2CH_3$ でもなく；

(v i) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいヘテロアリールである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、および $NHC(O)CH_3$ であることはなく；

(v i i) X が CH であり、かつ A が置換されていない2-ピリジニルである場合、 R^4 および R^5 により形成される環は、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルではなく、

(v i i i) A が置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、 $NH\text{イソプロピル}$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ でも、 $N(CH_2CH_3)_2$ でもなく、

10

20

30

40

50

(i x) XがNであり、かつAが置換されていてもよいフェニル、チエニル、またはピリジニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 NH シクロヘキシル $C(O)NHCH_2R$ ではなく、ここで、Rは、 OCF_3 、 OCH_3 、クロロ、または CF_3 の1つ以上で置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

(x) XがNであり、Aが置換されていてもよいフェニルであり、かつ R^4 および R^5 が置換されていてもよいフェニルを形成する場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2$ (4-フルオロフェニル)、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $NHCH_2C(O)Cl$ 、 $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$ フェニル)でも、 $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ でも、 $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$ でもなく、ここでRは置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり、

10

(x i) XがNであり、Aが置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、 R^4 および R^5 は、置換されていてもよいフェニルを形成せず、

(x i i) Aが置換されている1-ピラゾリルである場合、 $(A)N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(CH_3)_3$ であることはなく、かつ (B) Aは $N=N-R$ で置換されておらず、ここでRは環であり、

(x i i i) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) $N-(2\text{-アミノフェニル})-4-[[4-[(2, 3\text{-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}) \text{アミノ}] -6\text{-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}] \text{アミノ}] \text{メチル}] -\text{ベンズアミド}$ 、

20

(2) $2\text{-クロロ-N}-[4-(\text{シクロプロピルアミノ})-6-(2\text{-ピリジニル})-1, 3, 5\text{-トリアジン-2-イル}]-4-(\text{メチルスルホニル})-\text{ベンズアミド}$ 、

(3) $2-[[1-[4-(\text{シクロプロピルアミノ})-6-(\text{エチルアミノ})-1, 3, 5\text{-トリアジン-2-イル}]-1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-3-イル}] \text{チオ}] -\text{アセトアミド}$ 、

(4) $N^2\text{-シクロプロピル-N}^4\text{-エチル-6-[3-[(フェニルメチル) チオ] -1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}]-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(5) $2-[[1-[4-(\text{シクロプロピルアミノ})-6-(\text{エチルアミノ})-1, 3, 5\text{-トリアジン-2-イル}]-1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-3-イル}] \text{チオ}] -\text{酢酸メチルエステル}$ 、

30

(6) $N-[[4-[[4-(\text{シクロプロピルアミノ})-6-(2\text{-ピリジニル})-1, 3, 5\text{-トリアジン-2-イル}] \text{アミノ}] \text{メチル}] \text{シクロヘキシル}] \text{メチル}] -4\text{-フルオロベンゼンスルホンアミド}$ 、

(7) $N^2\text{-シクロプロピル-6-(3, 5\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル})-N^4\text{-フェニル-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(8) $N^2, N^4\text{-ジシクロヘキシル-6-[3-(4\text{-メトキシフェニル})-5-(\text{メチルチオ})-1H-ピラゾール-1-イル}]-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(9) $N^2, N^4\text{-ジシクロヘキシル-6-[3-(3, 4\text{-ジメトキシフェニル})-5-(\text{メチルチオ})-1H-ピラゾール-1-イル}]-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

40

(10) $N^2, N^4\text{-ジシクロヘキシル-6-[5-(\text{メチルチオ})-3-(3, 4, 5\text{-トリメトキシフェニル})-1H-ピラゾール-1-イル}]-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(11) $N^2, N^4\text{-ジシクロヘキシル-6-フェニル-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(12) $1, 1'-[(6\text{-フェニル-s-トリアジン-2, 4-ジイル}) \text{ジイミノ}] \text{ビス} [\text{ドデカヒドロアントラキノ}]$ 、

(13) $4, 4'-[(6\text{-フェニル-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジイル}) \text{ビス} (イミノメチレン)] \text{ビス} [2, 6\text{-ビス} (1, 1\text{-ジメチルエチル}) -\text{フェノール}$ 、

(14) $N-[4-[(4\text{-アミノブチル}) \text{アミノ}] -6-[5-[[[4\text{-クロロ-3-(ト$

50

- リフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -グリシン、
- (15) 4- [2- [[4- [(5-アミノペンチル) アミノ] -6- (3-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール、
- (16) 4- [2- [[4- [(5-アミノペンチル) アミノ] -6- (4-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール、
- (17) 6- (4-アミノピリジン-3-イル) -N²-ベンジル-N⁴- (tert-ブチル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (18) N², N⁴-ビス (シクロヘキシルメチル) -6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (19) 4, 4'- [[6- [3, 5-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -4-ヒドロキシフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス (イミノ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、
- (20) 4, 4'- [(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (イミノ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、
- (21) N- [6- [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] -2- (2-ピリジニル) -4-ピリミジニル] -βアラニン、
- (22) N⁴-シクロペンチル-2-フェニル-N⁶- (フェニルメチル) -4, 6-ピリミジンジアミン、
- (23) 2- [[6- (ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルアミノ) -2-フェニル-4-ピリミジニル] アミノ] -エタノール、
- (24) N²-イソプロピル-6-フェニル-N⁴- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (25) 2-クロロ-4- (メチルスルホニル) -N- [4- [(フェニルメチル) アミノ] -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -ベンズアミド、
- (26) N- [[4- [[[4- (シクロプロピルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロベンゼンスルホンアミド、
- (27) [[4- [[[[4-アミノ-6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、
- (28) [[4- [[[[4- [ビス (ヒドロキシメチル) アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] (ヒドロキシメチル) アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、
- (29) 5- [4, 6-ビス (ジエチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -2H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル、
- (30) N², N², N⁴, N⁴-テトラエチル-6- (2H-テトラゾール-5-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (31) N, N'- [6- [4- (アセチルアミノ) -1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス-アセトアミド、
- (32) N- (2-クロロ-6-メチルフェニル) -5- [[4- (ジメチルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
- (33) N⁴- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -2- (2-ピリジニル) -N⁶- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 6-ピリミジンジアミン、
- (34) 6- (4-クロロフェニル) -N²- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -N⁴- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (35) 6- (4-クロロフェニル) -N²- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェ

10

20

30

40

50

ニル] -N4- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(36) N2- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -6- (4-クロロフェニル) -N4- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(37) N2, N4-ビス [(4-メトキシフェニル) メチル] -6- [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、

(38) N, N'- (6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス [N'- (2-クロロエチル) -尿素、

(39) N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -N'- [4-メチル-3- [[4-フェニル-6- (プロピルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] フェニル] -尿素、

(40) N- [4- [[5- [[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -グリシン、

(41) N- [4- [[5- [[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] アミノ] -6- (5-チアゾリル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -L-バリン、

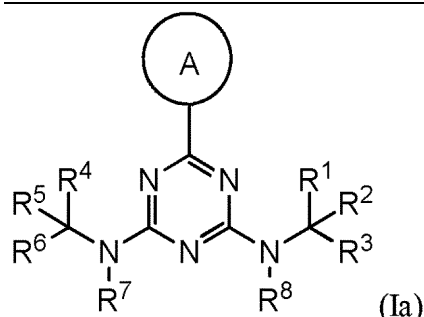
(42) s-トリアジン, 2-フェニル-4, 6-ビス [[6- [[4-フェニル-6- [[6- [[4-フェニル-6- (トリクロロメチル) -s-トリアジン-2-イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] -s-トリアジン-2-イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] -、

(43) α , α' - [(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス [イミノ (1, 1, 2, 2-テトラフルオロ-3-オキソ-3, 1-プロパンジイル)]] ビス [ω - [テトラフルオロ (トリフルオロメチル) エトキシ] -ポリ [オキシ [トリフルオロ (トリフルオロメチル) -1, 2-エタンジイル]]]、および

(44) α - [[4- [[(3-クロロフェニル) メチル] アミノ] -6- (1H-イミダゾール-1-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] -N- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -, (α R) -シクロヘキサンプロパンアミド。

[本発明1002]

式 I a を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物：



式中、

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

R^1 , R^3 , R^4 , および R^6 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 , R^3 , R^4 , および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH (C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N (C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-$

$(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^6)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキル})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキル})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

10

20

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ から選択され；かつ
 Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよく；ここで、

30

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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、置換されていてもよいアリール、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；

40

ここで、

(i) A が置換されていてもよいフェニルである場合、(a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ でも、 $4-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]\text{アミノ}$ でもなく、かつ(b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NH\text{Et}$ 、 $NH(n\text{-プロピル})$ 、 $NH(n\text{-ブチル})$ 、 $NH(n\text{-ドセシル})$ 、 $NH-[4\text{-メトキシフェニル}]\text{メチル}$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(C$

50

H₃) フェニル、NHCH₂C(O)OCH₃、NHCH₂C(O)OCH₂CH₃、NHCH₂フェニル、NHCH(CH₃)CH₂CH₃であることも、NHCH₂CH₂OC(O)CH₃であることもなく；

(i i) Aが置換されていてもよいピリジルである場合、(A) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)もN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)も、NHC(O)-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)]、N(CH₃)₂、NHCH₂CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl、NHCH₂CH₂OCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Clでも、NHCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Clでもなく、(B) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)およびN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)が両方とも、NHC(O)C(CH₃)₃、NHC(O)CH=CH₂、NHC(O)C(CH₃)=CH₂、NHCH₂CH₂OH、NH-シクロヘキシル、NHC(H₂-フェニル)、NHC(O)フェニル、NHC(O)(CH₂)₅NH₂、NHC(O)OCH₃、NHC(O)CH₃、およびNHC(O)NH-置換されていてもよいフェニルであることはなく、かつ(C) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)がNHC(CH₃)₃である場合、N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)は、NHCH₂-フェニルでもNH-CH₂CH₃でもなく；

10

(i i) Aが置換されていてもよいヘテロアリールである場合、N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)およびN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)が両方とも、N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₂-i-プロピル、NHCH₂CH(CH₃)₂、およびNHC(O)CH₃であることはなく；

(i v) Aが置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)もN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)も、N(CH₃)₂、NHCH₃、NHAc、NHイソプロピル、NHCH₂CH₃、NHCH₂CH₂SO₃Hでも、N(CH₂CH₃)₂でもなく、

20

(v) Aが置換されていてもよいフェニル、チエニル、またはピリジニルである場合、N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)もN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)も、NHシクロヘキシルC(O)NHCH₂Rではなく、ここで、Rは、OCF₃、OCH₃、クロロ、またはCF₃の1つ以上で置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

(v i) Aが置換されていてもよいフェニルであり、かつR⁴およびR⁵が置換されていてもよいフェニルを形成する場合、N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)は、NHCH₂(4-フルオロフェニル)、NHCH₂CO₂H、NHCH₂C(O)Cl、NHCH(CO₂H)(CH₂SCH₂フェニル)でも、NHCH₂C(O)NHC(O)NHRでも、NHCH₂C(O)NHC(S)NHRでもなく、ここでRは置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり、

30

(v i i) Aが置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、R⁴およびR⁵は、置換されていてもよいフェニルを形成せず、

(v i i i) Aが置換されている1-ピラゾリルである場合、(A) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)およびN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)が両方とも、NHC(CH₃)₃であることはなく、かつ(B) AはN=N-Rで置換されておらず、ここでRは環であり、

(i x) 化合物は、以下の群から選択されない：

40

(1) N-(2-アミノフェニル)-4-[[4-[(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] -6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] -ベンズアミド、

(2) 2-クロロ-N-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-4-(メチルスルホニル)-ベンズアミド、

(3) 2-[[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] -アセトアミド、

(4) N²-シクロプロピル-N⁴-エチル-6-[3-[(フェニルメチル) チオ] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(5) 2-[[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1, 3, 5-トリ

50

アジン-2-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] -酢酸メチルエステル、

(6) N- [[4- [[[4- (シクロプロピルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

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

(8) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6- [3- (4-メトキシフェニル) -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(9) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(10) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6- [5- (メチルチオ) -3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(11) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(12) 1, 1'- [(6-フェニル-s-トリアジン-2, 4-ジイル) ジイミノ] ビス [ドデカヒドロ-アントラキノ]、

(13) 4, 4'- [(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (イミノメチレン)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、

(14) N- [4- [(4-アミノブチル) アミノ] -6- [5- [[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -グリシン、

(15) 4- [2- [[4- [(5-アミノペンチル) アミノ] -6- (3-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール、

(16) 4- [2- [[4- [(5-アミノペンチル) アミノ] -6- (4-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール、

(17) 6- (4-アミノピリジン-3-イル) -N²-ベンジル-N⁴- (tert-ブチル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(18) N², N⁴-ビス (シクロヘキシルメチル) -6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(19) 4, 4'- [[6- [3, 5-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -4-ヒドロキシフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス (イミノ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、

(20) 4, 4'- [(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (イミノ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、

(21) N²-イソプロピル-6-フェニル-N⁴- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(22) 2-クロロ-4- (メチルスルホニル) -N- [4- [(フェニルメチル) アミノ] -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -ベンズアミド、

(23) N- [[4- [[[4- (シクロプロピルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

(24) [[4- [[[[4-アミノ-6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、

(25) [[4- [[[[4- [ビス (ヒドロキシメチル) アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] (ヒドロキシメチル) アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、

10

20

30

40

50

(26) 5- [4, 6-ビス (ジエチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -2H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル、

(27) N², N², N⁴, N⁴-テトラエチル-6- (2H-テトラゾール-5-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(28) N, N'- [6- [4- (アセチルアミノ) -1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス-アセトアミド、

(29) N- (2-クロロ-6-メチルフェニル) -5- [[4- (ジメチルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

(30) 6- (4-クロロフェニル) -N2- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -N4- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(31) 6- (4-クロロフェニル) -N2- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -N4- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(32) N2- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -6- (4-クロロフェニル) -N4- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(33) N2, N4-ビス [(4-メトキシフェニル) メチル] -6- [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、

(34) N, N''- (6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス [N'- (2-クロロエチル) -尿素、

(35) N- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -N'- [4-メチル-3- [[4-フェニル-6- (プロピルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] フェニル] -尿素、

(36) N- [4- [[5- [[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] アミノ] -6- (4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -グリシン、

(37) N- [4- [[5- [[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] アミノ] -6- (5-チアゾリル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -L-バリン、

(38) s-トリアジン, 2-フェニル-4, 6-ビス [[6- [[4-フェニル-6- [[6- [[4-フェニル-6- (トリクロロメチル) -s-トリアジン-2-イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] -s-トリアジン-2-イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] -、

(39) α, α'- [(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス [イミノ (1, 1, 2, 2-テトラフルオロ-3-オキソ-3, 1-プロパンジイル)]] ビス [ω- [テトラフルオロ (トリフルオロメチル) エトキシ] -ポリ [オキシ [トリフルオロ (トリフルオロメチル) -1, 2-エタンジイル]]]、および

(40) α- [[4- [[(3-クロロフェニル) メチル] アミノ] -6- (1H-イミダゾール-1-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] -N- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -, (αR) -シクロヘキサンプロパンアミド。

[本発明1003]

R¹, R³, R⁴, および R⁶がそれぞれ独立して、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, R³, R⁴, および R⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁~C₄アルキル、-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；かつ

R²および R⁵がそれぞれ独立して、- (C₁~C₆アルキル)、- (C₁~C₆アルキル) -C (O) -NH₂、- (C₁~C₆アルキル) -CO₂H、- (C₂~C₆アルケニルまたはアルキニル)、- (C₁~C₆アルキレン) -O- (C₁~C₆アルキル)、- (C₀~C₆ア

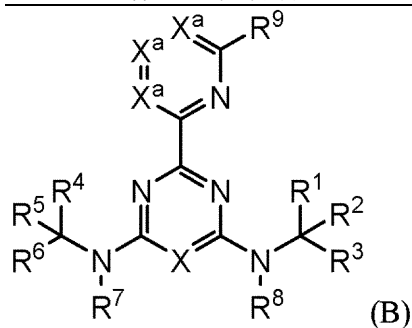
10

20

30

40

50



R^9 は、ハロ、 $-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-C_1\sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $-NH-S(O)_2-(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-S(O)_2NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $-NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_4$ アルキル)₂、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-C(O)-N(C_1\sim C_4$ アルキル)

50

アルキル)₂、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルであり；

各R^{9a}は独立して、水素、ハロ、 $-C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ 、 $-C_1 \sim C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-C_1 \sim C_4 \text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $-NH-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4 \text{アルコキシ}$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルから選択され；

R¹、R³、R⁴、およびR⁶はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ 、およびCNから選択され、ここで、R¹、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ で置換されていてもよく；

R²およびR⁵はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、および $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R²およびR⁵に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R²およびR⁵に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ から選択され；かつ

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

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

R⁴およびR⁶は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい；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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい；または

R⁴およびR⁵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、もしくは置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよい5～6員単環式アリール、もしくは置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリールを形成してもよく；

ここで、化合物は、以下の群から選択されない；

(1) 4, 6-ピリミジンジアミン、2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N4, N6-ジプロピル；

(2) 4, 6-ピリミジンジアミン、N4-エチル-2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N6-プロピル；

(3) 4, 6-ピリミジンジアミン、N4, N4-ジエチル-2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N6-プロピル；

(4) [2, 4'-ビピリミジン]-2', 4, 6-トリアミン、N6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N2', N2', N4, N4-テトラメチル；または

(5) [2, 4'-ビピリミジン]-2', 4, 6-トリアミン、N6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N2', N2', N4, N4-テトラメチル、ホスフェート。

[本発明1006]

R⁴およびR⁵が互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリルもしくは置換さ

10

20

30

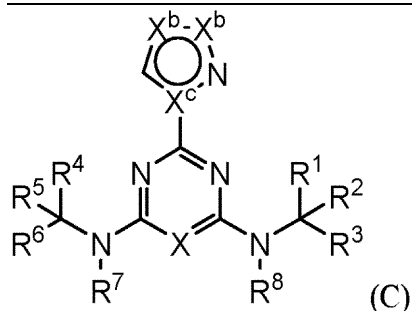
40

50

れていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい、本発明1005の化合物。

[本発明1007]

式C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、

Xは、N、CH、またはC-ハロであり；

各X^bは独立して、N-R^{9b}、O、S、C-H、またはC-R^{9c}であるが、少なくとも1つのX^bはC-R^{9c}であり；一方のX^bがC-HまたはC-R^{9c}であり他方がC-R^{9c}である場合、X^cはNであり、一方のX^bがN-R^{9b}、O、またはSである場合、X^cはCであり；

R^{9b}は、水素または-C₁~C₄アルキルであり；

R^{9c}は、ハロ、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄ヒドロキシアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₄アルキル)、-CN、-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルコキシ、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₄アルキル)、-C(O)-N(C₁~C₄アルキル)₂、-(C₁~C₆アルキレン)-O-(C₁~C₆アルキル)、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルであり；

20

R¹、R³、R⁴、およびR⁶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、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁~C₄アルキル、-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；

30

R²およびR⁵はそれぞれ独立して、-(C₁~C₆アルキル)、-(C₁~C₆アルキル)-C(O)-NH₂、-(C₁~C₆アルキル)-CO₂H、-(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およびR⁵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)、-CO₂H、またはハロで置換されていてもよく；

R²およびR⁵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；

R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して、水素およびC₁~C₆アルキルから選択され；かつ

40

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

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

R⁴およびR⁶は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい；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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい；または

R⁴およびR⁵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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよい5~6員単環式アリール、もしくは

50

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) XがCHであり、かつAが置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2-(o\text{-クロロフェニル})$ でも、 $NHCH_2CH_2OH$ でもなく；かつ
(ii) XおよびX^cが両方ともNである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ でも、 $N(CH_2CH_3)_2$ でもない。

[本発明1008]

R^9 が、ハロ、 $-OH$ 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-OC_1\sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_4$ アルキル)₂、 $-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-C_1\sim C_4$ ハロアルキル、および $-(C_1\sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1\sim C_6$ アルキル)であり；

R^1 および R^4 がそれぞれ水素であり；

R^3 および R^6 がそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_4$ 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、かつ

R^2 および R^5 がそれぞれ、 $-(C_1\sim C_6$ アルキル)であり；ここで、

R^2 および R^5 に存在するアルキル部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；かつ R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよい、本発明1007の化合物。

[本発明1009]

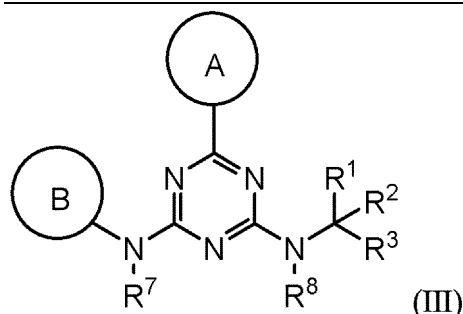
R^1 および R^4 がそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_4$ アルキルおよび $C_1\sim C_4$ ハロアルキルから選択され、かつ R^2 および R^5 がそれぞれ、 $-(C_1\sim C_6$ アルキル)である、本発明1007の化合物。

[本発明1010]

R^3 および R^6 が両方とも水素であり、 R^1 および R^4 がそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_4$ アルキルおよび $C_1\sim C_4$ ハロアルキルから選択され、かつ R^2 および R^5 がそれぞれ、 $-(C_1\sim C_6$ アルキル)である、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1011]

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



式中、

環Aは、置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリールであり；

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

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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1\sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1\sim C_4$ アルキル)₂で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、および $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

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

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6 \text{アルキル}$ から選択され；かつ
 Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよく；ここで、

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

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

ここで、 A が置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、 G は置換されていてもよいフェニルではない。

[本発明1012]

G が、ハロ、 $C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_4 \text{ハロアルキル}$ 、 $C_1 \sim C_4 \text{アルコキシ}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-SO_2C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ 、 $-CO_2C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ 、 $-C(O) \text{アリール}$ 、および $-C(O)C_1 \sim C_4 \text{アルキル}$ から選択される1つまたは2つの置換基で置換されている、本発明1011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]

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 α -ケトグルタル酸の $R(-)-2$ -ヒドロキシグルタル酸へのNAPDH依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらすIDH1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IDH1突然変異が、IDH1のR132HまたはR132C突然変異である、本発明1015の方法。

[本発明1017]

前記癌が、患者の神経膠腫（神経膠芽腫）、急性骨髄性白血病、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、胆管癌、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、結腸癌、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHLL）から選択される、本発明1016の方法。

[本発明1018]

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1016の方法。

【発明を実施するための形態】

【0014】

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

10

20

30

40

50

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

【0015】

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。

10

【0016】

「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。

20

【0017】

「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。

【0018】

「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。

30

【0019】

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

【0020】

「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ル部分（例えばペルフルオロアルコキシ）を含む。

40

【0021】

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。

50

【0022】

「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。カルボシクリル基にはまた、スピロ環部分が含まれる。スピロ環部分の例としては、以下に限定されるものではないが、ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサニル、スピロ〔2. 2〕ペンタニル、スピロ〔3. 3〕ヘプタニル、スピロ〔2. 5〕オクタニル、スピロ〔3. 5〕ノナニル、スピロ〔4. 5〕デカニル、およびスピロ〔3. 6〕デカニルが挙げられる。特に明記されない限り、カルボシクリ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。

【0023】

アリールがカルボシクリルに縮合し、かつ環系から分子の残りの部分への結合点が非芳香環を介する二環式または三環式環系は、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）であると見なされる。そのようなカルボシクリル部分の例としては、以下に限定されるものではないが、2, 3-ジヒドロ-1H-インデンおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンが挙げられる。

【0024】

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

【0025】

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員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子はO、N、もしくはS（または N^+-O^- 、 $S(O)$ 、および $S(O)_2$ などの酸化形態）から選択される。「単環式ヘテロアリール」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。

【0026】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合には1～3個のヘテロ原子、二環式の場合には1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合には1～9個のヘテロ原子を有する非芳香族の3～10員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式の環系を指し、前記ヘテロ原子はO、N、もしくはS（または N^+-O^- 、 $S(O)$ 、および $S(O)_2$ などの酸化形態）から選択される。ヘテロ原子は、場合によってはヘテロシクリル置換基の結合点であり得る。ヘテロシクリルの例としては、以下に限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、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。

【0027】

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。

【0028】

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、 $-C \equiv N$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-OR^{b'}$ 、 $-SR^b$ 、 $-SR^{b'}$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-N(R^b)$ （ R^b ）、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{アルキル})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{アルキル})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-O-(C_1-C_4\text{アルキル})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-O-(C_1-C_4\text{アルキル})-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-OR^{b'}$ 、 $-R^{b'}$ 、 $-C(O)(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-C(O)R^{b'}$ 、 $-C(O)N(R^{b'})$ （ R^b ）、 $-N(R^b)C(O)(R^b)$ 、 $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^b)$ 、 $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$ 、 $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$ 、および $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$ 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、

10

任意のアルキル置換基は、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、または $-N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$ の1個または複数でさらに置換されていてもよく；

各 R^b は独立して、水素および $-C_1-C_4$ 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

20

各 $R^{b'}$ は独立して、 $-C_3-C_7$ 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、 $-(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_4\text{フルオロアルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{フルオロアルキル})$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、または $-N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$ の1個または複数でさらに置換されていてもよい。

【0029】

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、 $-C_1-C_4$ アルキル、フルオロ置換 C_1-C_4 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。

30

【0030】

「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。

【0031】

「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、腔液（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、腔分泌物、または嘔吐物の1つ以上が含まれる。

40

【0032】

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。

【0033】

「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。

【0034】

50

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。

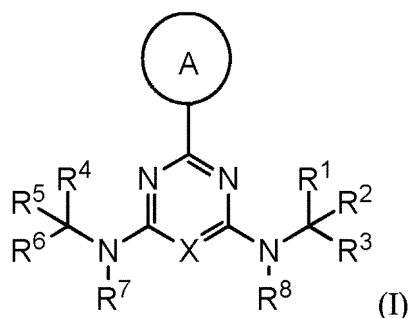
【0035】

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、非ヒト霊長類、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。

【0036】

化合物

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、式中、

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

X は、N、CH、または C-ハロであり；

R¹、R³、R⁴、および R⁶ 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、R³、R⁴、および R⁶ の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁ ～ C₄ アルキル、-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 および R⁵ はそれぞれ独立して、-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₁ ～ C₆ アルキル)-C(O)-NH₂、-(C₁ ～ C₆ アルキル)-CO₂H、-(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 アルキル)、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-O-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-C(O)-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-O-(C₁ ～ C₆ アルキル)、-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-C(O)-(C₀ ～ C₆ アルキレン)-O-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-Q、-(C₁ ～ C₆ アルキレン)-O-C(O)-(C₁ ～ C₆

アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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、置換されていてもよいアリール、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) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいフェニルである場合、(a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 、 $4-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]アミノ$ ではなく、かつ(b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NH\text{Et}$ 、 $NH(n\text{-プロピル})$ 、 $NH(n\text{-ブチル})$ 、 $NH(n\text{-ドセシル})$ 、 $NH-[4\text{-メトキシフェニル}]\text{メチル}$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{フェニル}$ 、 $NHC(H)(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；

(ii) X が CH または $C-Cl$ であり、かつ A が F 、 Cl 、または SO_2CH_3 で置換されていてもよいフェニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ でも、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でもなく；

10

20

30

40

50

(i i i) XがCHであり、かつAが置換されていてもよいピリジルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2$ -フェニル、 $NHCH_2$ -(2, 4-ジフルオロフェニル)、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O$ -t-ブチル、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ -フェニル、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ でも、 $NHCH_2CH_2CH_3$ でもなく；

(i v) XがCHであり、かつAが置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2$ -(o-クロロフェニル)でも、 $NHCH_2CH_2OH$ でもなく；

10

(v) XがNであり、かつAが置換されていてもよいピリジルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)$ -[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)]、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でも、 $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でもなく、(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 NH -シクロヘキシル、 $NHCH_2$ -フェニル、 $NHC(O)$ -フェニル、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH$ -置換されていてもよいフェニルであることはなく、かつ(C) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2$ -フェニルでも $NH-CH_2CH_3$ でもなく；

20

(v i) XがNであり、かつAが置換されていてもよいヘテロアリールである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ -i-プロピル、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、および $NHC(O)CH_3$ であることはなく；

(v i i) XがCHであり、かつAが置換されていない2-ピリジニルである場合、 R^4 および R^5 により形成される環は、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルではなく、

30

(v i i i) Aが置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、 NH イソプロピル、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ でも、 $N(CH_2CH_3)_2$ でもなく、

(i x) XがNであり、かつAが置換されていてもよいフェニル、チエニル、またはピリジニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 NH シクロヘキシル $C(O)NHCH_2R$ ではなく、ここで、Rは、 OCF_3 、 OCH_3 、クロロ、または CF_3 の1つ以上で置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

40

(x) XがNであり、Aが置換されていてもよいフェニルであり、かつ R^4 および R^5 が置換されていてもよいフェニルを形成する場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2$ -(4-フルオロフェニル)、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $NHCH_2C(O)Cl$ 、 $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$ フェニル)でも、 $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ でも、 $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$ でもなく、ここでRは置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり、

(x i) XがNであり、かつAが置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、 R^4 および R^5 は、置換されていてもよいフェニルを形成せず、

50

(x i i) Aが置換されている1-ピラゾリルである場合、(A) N(R⁷) C(R⁴) (R⁵) (R⁶) および N(R⁸) C(R¹) (R²) (R³) が両方とも、NH C(CH₃)₃ であることはなく、かつ (B) AはN=N-Rで置換されておらず、ここでRは環であり、

(x i i i) 環Aは、置換されていてもよいトリアゾリル、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イルではなく、

(x i x) R¹ および R² が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよく、かつ R⁴ および R⁵ が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよい場合、Aは二置換の1-ピラゾリルでも、置換されていないフェニルでもなく；かつ

(x x) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) N-(2-アミノフェニル)-4-[[[4-[(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]メチル]-ベンズアミド、

(2) 2-クロロ-N-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-4-(メチルスルホニル)-ベンズアミド、

(3) 2-[[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ]-アセトアミド、

(4) N²-シクロプロピル-N⁴-エチル-6-[3-[(フェニルメチル)チオ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(5) 2-[[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ]-酢酸メチルエステル、

(6) N-[4-[[[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]メチル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミド、

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

(8) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(9) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(10) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[5-(メチルチオ)-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(11) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(12) 1, 1'-[(6-フェニル-s-トリアジン-2, 4-ジイル)ジイミノ]ビス[ドデカヒドロアントラキノ]、

(13) 4, 4'-[(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ビス(イミノメチレン)]ビス[2, 6-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-フェノール、

(14) N-[4-[(4-アミノブチル)アミノ]-6-[5-[[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-2-メチルフェニル]-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-グリシン、

(15) 4-[2-[[4-[(5-アミノペンチル)アミノ]-6-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]エチル]-フェノール、

10

20

30

40

50

- (16) 4-[2-[4-[5-アミノペンチル)アミノ]-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]エチル]-フェノール、
- (17) 6-(4-アミノピリジン-3-イル)-N²-ベンジル-N⁴-(tert-ブチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (18) N², N⁴-ビス(シクロヘキシルメチル)-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (19) 4, 4'-[[6-[3, 5-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル]ビス(イミノ-3, 1-プロパンジイル)]ビス[2, 6-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-フェノール、
- (20) 4, 4'-[(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ビス(イミノ-3, 1-プロパンジイル)]ビス[2, 6-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-フェノール、
- (21) N-[6-[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-2-(2-ピリジニル)-4-ピリミジニル]-βアラニン、
- (22) N⁴-シクロペンチル-2-フェニル-N⁶-(フェニルメチル)-4, 6-ピリミジンジアミン、
- (23) 2-[6-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ)-2-フェニル-4-ピリミジニル]アミノ]-エタノール、
- (24) N²-イソプロピル-6-フェニル-N⁴-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (25) 2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-N-[4-[(フェニルメチル)アミノ]-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-ベンズアミド、
- (26) N-[4-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]メチル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミド、
- (27) [[4-[[[[4-アミノ-6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]メトキシ]メチル]アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]イミノ]ビス-メタノール、
- (28) [[4-[[[[4-[ビス(ヒドロキシメチル)アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]メトキシ]メチル](ヒドロキシメチル)アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]イミノ]ビス-メタノール、
- (29) 5-[4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-2H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル、
- (30) N², N², N⁴, N⁴-テトラエチル-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (31) N, N'-[6-[4-(アセチルアミノ)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル]ビス-アセトアミド、
- (32) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-[[4-(ジメチルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
- (33) N⁴-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2-ピリジニル)-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 6-ピリミジンジアミン、
- (34) 6-(4-クロロフェニル)-N²-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁴-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (35) 6-(4-クロロフェニル)-N²-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁴-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
- (36) N²-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(4-クロロフ

10

20

30

40

50

ェニル) - N 4 - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、

(3 7) N 2, N 4 - ビス [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 6 - [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、

(3 8) N, N' - (6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス [N' - (2 - クロロエチル) - 尿素、

(3 9) N - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N' - [4 - メチル - 3 - [[4 - フェニル - 6 - (プロピルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] フェニル] - 尿素、

(4 0) N - [4 - [[5 - [[[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] - 2 - メチルフェニル] アミノ] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - グリシン、

(4 1) N - [4 - [[5 - [[[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] - 2 - メチルフェニル] アミノ] - 6 - (5 - チアゾリル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - L - バリン、

(4 2) s - トリアジン, 2 - フェニル - 4, 6 - ビス [[6 - [[4 - フェニル - 6 - [[6 - [[4 - フェニル - 6 - (トリクロロメチル) - s - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] - s - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] -

(4 3) α , α' - [(6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス [イミノ (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロ - 3 - オキソ - 3, 1 - プロパンジイル)]] ビス [ω - [テトラフルオロ (トリフルオロメチル) エトキシ] - ポリ [オキシ [トリフルオロ (トリフルオロメチル) - 1, 2 - エタンジイル]]]、

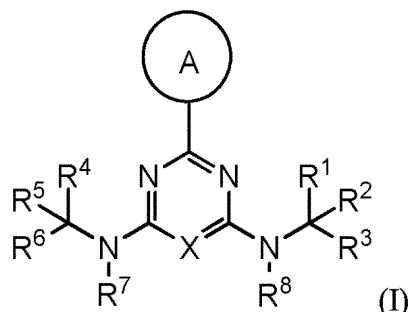
(4 4) α - [[4 - [[(3 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] - N - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -, (α R) - シクロヘキサンプロパンアミド、

(4 5) 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N 2, N 4 - ビス (1 - メチルエチル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、および

(4 6) N 2, N 4 - ビス (1 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン。

【 0 0 3 7 】

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、式中、

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

X は、N、CH、または C - ハロであり；

R¹、R³、R⁴、および R⁶ 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、R³、R⁴、および R⁶ の任意のアルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁ ~ C₄ アルキル、-NH (C₁ ~ C₄ アルキル)、または -N (

10

20

30

40

50

C₁～C₄ アルキル) ₂ で置換されていてもよく;

R² および R⁵ はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R² および R⁵ に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく;

R² および R⁵ に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく;

R⁷ および R⁸ はそれぞれ独立して、水素およびC₁～C₆ アルキルから選択され; かつ

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

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

R⁴ および R⁶ は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい; 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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい; または

R⁴ および R⁵ 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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよく;

ここで、

(i) XがNであり、かつAが置換されていてもよいフェニルである場合、(a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $4-[[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]アミノ]$ ではなく、かつ (

10

20

30

40

50

b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NH\text{Et}$ 、 $NH(n\text{-プロピル})$ 、 $NH(n\text{-ブチル})$ 、 $NH(n\text{-ドセシル})$ 、 $NH-[(4\text{-メトキシフェニル})\text{メチル}]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{フェニル}$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；

(i i) X が CH または $C-Cl$ であり、かつ A が F 、 Cl 、または SO_2CH_3 で置換されていてもよいフェニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ でも、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でもなく；

(i i i) X が CH であり、かつ A が置換されていてもよいピリジルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2-(2, 4\text{-ジフルオロフェニル})$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O-t\text{-ブチル}$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ でも、 $NHCH_2CH_2CH_3$ でもなく；

(i v) X が CH であり、かつ A が置換されていてもよい 1-イミダゾリル 、置換されていてもよい 1-ピロリル 、または置換されていてもよい 1-ピラゾリル である場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2-(o\text{-クロロフェニル})$ でも、 $NHCH_2CH_2OH$ でもなく；

(v) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいピリジルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)-[2\text{-クロロ}-4\text{-(メチルスルホニル)}]$ ではなく、(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NH\text{-シクロヘキシル}$ 、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH\text{-置換されていてもよいフェニル}$ であることはなく、かつ (C) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でも $NH\text{-}CH_2CH_3$ でもなく；

(v i) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいヘテロアリールである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、および $NHC(O)CH_3$ であることはなく；

(v i i) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル}-6\text{-フェニル}-1, 3, 5\text{-トリアジン}-2, 4\text{-ジアミン}$ 、

(2) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル}-6-(4\text{-メトキシフェニル})-1, 3, 5\text{-トリアジン}-2, 4\text{-ジアミン}$ 、

、

10

20

30

40

50

(3) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (3-ニトロフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(4) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(5) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (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) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (4-t-ブチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

10

(7) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (2-チエニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(8) N - (2-アミノフェニル) - 4 - [[[4 - [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] - 6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] - ベンズアミド、

(9) 2-クロロ-N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (2-ピリジニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] - 4 - (メチルスルホニル) - ベンズアミド、

(10) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (4-メトキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

20

(11) 2 - [[1 - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (エチルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] - アセトアミド、

(12) N^2 - シクロプロピル- N^4 - エチル-6 - [3 - [(フェニルメチル) チオ] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(13) 2 - [[1 - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (エチルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] - 酢酸メチルエステル、

30

(14) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(15) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(16) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (4-メチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(17) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

40

(18) N - [[4 - [[[4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (2-ピリジニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] - 4-フルオロベンゼンスルホンアミド、

(19) N^2 - シクロプロピル-6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - N^4 - フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(20) N^2 , N^4 - ジシクロヘキシル-6 - [3 - (4-メトキシフェニル) - 5 - (メチルチオ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(21) N^2 , N^4 - ジシクロヘキシル-6 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル)

50

－5－（メチルチオ）－1H－ピラゾール－1－イル］－1，3，5－トリアジン－2，4－ジアミン、

（22） N^2 ， N^4 －ジシクロヘキシル－6－〔5－（メチルチオ）－3－（3，4，5－トリメトキシフェニル）－1H－ピラゾール－1－イル］－1，3，5－トリアジン－2，4－ジアミン、

（23） N^2 ， N^4 －ジシクロヘキシル－6－フェニル－1，3，5－トリアジン－2，4－ジアミン、

（24）1，1'－〔（6－フェニル－s－トリアジン－2，4－ジイル）ジイミノ〕ビス〔ドデカヒドロアントラキノ〕、

（25）4，4'－〔（6－フェニル－1，3，5－トリアジン－2，4－ジイル）ビス（イミノメチレン）〕ビス〔2，6－ビス（1，1－ジメチルエチル）－フェノール、

（26） N －〔4－〔（4－アミノブチル）アミノ〕－6－〔5－〔〔〔4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル〕アミノ〕カルボニル〕アミノ〕－2－メチルフェニル〕－1，3，5－トリアジン－2－イル〕－グリシン、

（27）4－〔2－〔〔4－〔（5－アミノペンチル）アミノ〕－6－（3－フルオロフェニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕アミノ〕エチル〕－フェノール、

（28）4－〔2－〔〔4－〔（5－アミノペンチル）アミノ〕－6－（4－フルオロフェニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕アミノ〕エチル〕－フェノール、

（29）6－（4－アミノピリジン－3－イル）－ N^2 －ベンジル－ N^4 －（tert－ブチル）－1，3，5－トリアジン－2，4－ジアミン、

（30） N^2 ， N^4 －ビス（シクロヘキシルメチル）－6－フェニル－1，3，5－トリアジン－2，4－ジアミン、

（31）4，4'－〔〔6－〔3，5－ビス（1，1－ジメチルエチル）－4－ヒドロキシフェニル〕－1，3，5－トリアジン－2，4－ジイル〕ビス（イミノ－3，1－プロパンジイル）〕ビス〔2，6－ビス（1，1－ジメチルエチル）－フェノール、

（32）4，4'－〔（6－フェニル－1，3，5－トリアジン－2，4－ジイル）ビス（イミノ－3，1－プロパンジイル）〕ビス〔2，6－ビス（1，1－ジメチルエチル）－フェノール、

（33） N －〔6－〔（2，3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル）アミノ〕－2－（2－ピリジニル）－4－ピリミジニル〕－ β アラニン、

（34） N^4 －シクロペンチル－2－フェニル－ N^6 －（フェニルメチル）－4，6－ピリミジンジアミン、

（35）2－〔〔6－（ビシクロ〔2.2.1〕ヘプト－2－イルアミノ）－2－フェニル－4－ピリミジニル〕アミノ〕－エタノール、

（36） N^2 －イソプロピル－6－フェニル－ N^4 －（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，3，5－トリアジン－2，4－ジアミン、

（37）2－クロロ－4－（メチルスルホニル）－ N －〔4－〔（フェニルメチル）アミノ〕－6－（2－ピリジニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕－ベンズアミド、

（38） N －〔〔4－〔〔〔4－（シクロプロピルアミノ）－6－（2－ピリジニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕アミノ〕メチル〕シクロヘキシル〕メチル〕－4－フルオロ－ベンゼンスルホンアミド、

（39）〔〔4－〔〔〔〔4－アミノ－6－（4－ピリジニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕アミノ〕メトキシ〕メチル〕アミノ〕－6－（4－ピリジニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕イミノ〕ビス－メタノール、

（40）〔〔4－〔〔〔〔〔4－〔ビス（ヒドロキシメチル）アミノ〕－6－（4－ピリジニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕アミノ〕メトキシ〕メチル〕（ヒドロキシメチル）アミノ〕－6－（4－ピリジニル）－1，3，5－トリアジン－2－イル〕イミノ〕ビス－メタノール、

（41）5－〔4，6－ビス（ジエチルアミノ）－1，3，5－トリアジン－2－イル

10

20

30

40

50

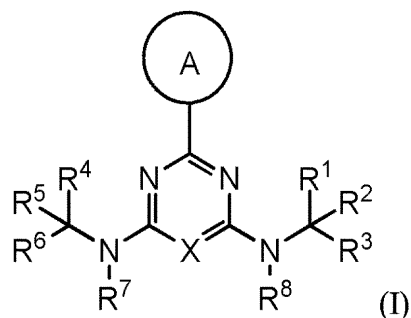
] - 2H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル、

(42) N^2 , N^2 , N^4 , N^4 -テトラエチル-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、および

(43) N , N' -[6-[4-(アセチルアミノ)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス-アセトアミド。

【0038】

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、式中、

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

X は、N または CH であり；

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の任意のアルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)- $C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)- CO_2H 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_0 \sim C_6$ アルキル)-Q、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン)- $S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキル)-Q、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)-N(R

10

20

30

40

50

⁶) $-C(O)-N(R^6)-(C_1\sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0\sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0\sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_1\sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0\sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0\sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1\sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよく；

ここで、

(i) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいフェニルである場合、(a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $4-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]\text{アミノ}$ ではなく、かつ(b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NH\text{Et}$ 、 $NH(n\text{-プロピル})$ 、 $NH(n\text{-ブチル})$ 、 $NH(n\text{-ドセシル})$ 、 $NH-[4\text{-メトキシフェニル}]\text{メチル}$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{フェニル}$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；

(ii) X が CH または $C-Cl$ であり、かつ A が F 、 Cl 、または SO_2CH_3 で置換されていてもよいフェニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)CH_2C(O)NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OSO_3H$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NH-i\text{-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ でも、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でもなく；

(iii) X が CH であり、かつ A が置換されていてもよいピリジルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2-(2,4\text{-ジフルオロフェニル})$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OH$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)O-t\text{-ブチル}$ 、 $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ でも、 $NHCH_2CH_2CH_3$ でもなく；

(iv) X が CH であり、かつ A が置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合

10

20

30

40

50

、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2-(\text{o-クロロフェニル})$ でも、 $NHCH_2CH_2OH$ でもなく；

(v) XがNであり、かつAが置換されていてもよいピリジルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)-[2\text{-クロロ-4-(メチルスルホニル)}]$ ではなく、(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NH\text{-シクロヘキシル}$ 、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ 、 $NHC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH\text{-置換されていてもよいフェニル}$ であることはなく、かつ (C) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2\text{-フェニル}$ でも $NH\text{-}CH_2CH_3$ でもなく；

(v i) XがNであり、かつAが置換されていてもよいヘテロアリールである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2\text{-i-プロピル}$ 、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、および $NHC(O)CH_3$ であることはなく；

(v i i) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(2) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル-6-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(3) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル-6-(3-ニトロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(4) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(5) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル-6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(6) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル-6-(4-t-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(7) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロペンチル-6-(2-チエニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(8) $N-(2\text{-アミノフェニル})-4-[[[4-[(2, 3\text{-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル})\text{アミノ}]-6\text{-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}]\text{アミノ}]\text{メチル}]-\text{ベンズアミド}$ 、

(9) $2\text{-クロロ-N-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]}-4\text{-(メチルスルホニル)-ベンズアミド}$ 、

(10) $N^2-[2-[2-(2\text{-アミノエトキシ})\text{エトキシ}]\text{エチル}]-N^4\text{-シクロプロピル-6-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン}$ 、

(11) $2-[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-3-イル}]\text{チオ}-\text{アセトアミド}$ 、

(12) $N^2\text{-シクロプロピル-N}^4\text{-エチル-6-[3-[(フェニルメチル)チオ]-1H-1, 2, 4\text{-トリアゾール-1-イル}]-1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-}$

10

20

30

40

50

ジアミン、

(13) 2-[[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]チオ]-酢酸メチルエステル、

(14) N²-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N⁴-シクロプロピル-6-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(15) N²-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N⁴-シクロプロピル-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(16) N²-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N⁴-シクロプロピル-6-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(17) N²-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N⁴-シクロプロピル-6-(4-クロロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(18) N-[4-[4-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]メチル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

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

(20) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(21) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(22) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[5-(メチルチオ)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(23) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(24) 1,1'-[(6-フェニル-s-トリアジン-2,4-ジイル)ジイミノ]ビス[ドデカヒドロ-アントラキノ]、

(25) 4,4'-[(6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビス(イミノメチレン)]ビス[2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-フェノール、

(26) N-[4-[4-(4-アミノブチル)アミノ]-6-[5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-2-メチルフェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-グリシン、

(27) 4-[2-[4-[4-(5-アミノペンチル)アミノ]-6-(3-フルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]エチル]-フェノール、

(28) 4-[2-[4-[4-(5-アミノペンチル)アミノ]-6-(4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]エチル]-フェノール、

(29) 6-(4-アミノピリジン-3-イル)-N²-ベンジル-N⁴-(tert-ブチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(30) N², N⁴-ビス(シクロヘキシルメチル)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(31) 4,4'-[[6-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル]ビス(イミノ-3,1-プロパンジイル)]ビス[2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-フェノール、

(32) 4,4'-[(6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビ

10

20

30

40

50

ス（イミノ-3, 1-プロパンジイル）] ビス [2, 6-ビス（1, 1-ジメチルエチル）-フェノール、

（33）N- [6- [（2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）アミノ] -2-（2-ピリジニル）-4-ピリミジニル] -βアラニン、

（34）N⁴-シクロペンチル-2-フェニル-N⁶-（フェニルメチル）-4, 6-ピリミジンジアミン、

（35）2- [[6-（ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルアミノ）-2-フェニル-4-ピリミジニル] アミノ] -エタノール、

（36）N²-イソプロピル-6-フェニル-N⁴-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

（37）2-クロロ-4-（メチルスルホニル）-N- [4- [（フェニルメチル）アミノ] -6-（2-ピリジニル）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -ベンズアミド、

（38）N- [[4- [[[4-（シクロプロピルアミノ）-6-（2-ピリジニル）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

（39） [[4- [[[[4-アミノ-6-（4-ピリジニル）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] アミノ] -6-（4-ピリジニル）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、

（40） [[4- [[[[4- [ビス（ヒドロキシメチル）アミノ] -6-（4-ピリジニル）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] （ヒドロキシメチル）アミノ] -6-（4-ピリジニル）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、

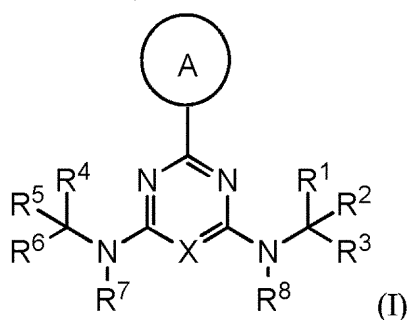
（41）5- [4, 6-ビス（ジエチルアミノ）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -2H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル、

（42）N², N², N⁴, N⁴-テトラエチル-6-（2H-テトラゾール-5-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、および

（43）N, N'- [6- [4-（アセチルアミノ）-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス-アセトアミド。

【0039】

さらに、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、式中、

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

Xは、NまたはCHであり；

R¹、R³、R⁴、およびR⁶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、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁～C₄アルキル、-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およびR⁵はそれぞれ独立して、-（C₁～C₆アルキル）、-（C₁～C₆アル

キル) - C (O) - NH₂、- (C₁ ~ C₆ アルキル) - CO₂H、- (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 アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - O - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) N (R⁶) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S (O)_{0 ~ 2} - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - S (O)_{0 ~ 2} - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₁ ~ C₆ アルキレン) - N (R⁶) - C (O) - N (R⁶) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Q、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、- (C₀ ~ C₆ アルキレン) - C (O) - (C₀ ~ C₆ アルキレン) - Qから選択され、ここで、

R² および R⁵ 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)、-CO₂H、またはハロで置換されていてもよく；

R² および R⁵ 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；

R⁷ および R⁸ はそれぞれ独立して、水素およびC₁ ~ C₆ アルキルから選択され；かつ

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

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

R⁴ および R⁶ は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC (=O) を形成してもよい；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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい；または

R⁴ および R⁵ 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、置換されていてもよいアリール、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) XがNであり、かつAが置換されていてもよいフェニルである場合、(a) N (R⁷) C (R⁴) (R⁵) (R⁶) もN (R⁸) C (R¹) (R²) (R³) も、N HCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂、4 - [[2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] エチル] アミノ] ではなく、かつ (b) N (R⁷) C (R⁴) (R

10

20

30

40

50

⁵) (R⁶) および N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) が両方とも、NH₄t、NH(n-プロピル)、NH(n-ブチル)、NH(n-ドセシル)、NH-[(4-メトキシフェニル)メチル]、NHCH₂CH₂CHO、NHCH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH(OH)CH₃、NHCH₂CH₂OC(O)フェニル、NHCH₂CH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)フェニル、NHCH₂C(O)OCH₃、NHCH₂C(O)OCH₂CH₃、NHCH₂フェニル、NHC(H(CH₃))CH₂CH₃であることも、NHCH₂CH₂OC(O)CH₃であることもなく;

(i i) XがCHまたはC-Clであり、かつAがF、Cl、またはSO₂CH₃で置換されていてもよいフェニルである場合、N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)もN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)も、N(CH₃)CH₂C(O)NH-i-プロピル、NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH₂OSO₃H、NHCH₂CH₂CH₂OC(H₂CH₂O)フェニル、NHCH₂CH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂CH₂OCH₃、NHCH₂CH(OH)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、NH-i-プロピル、NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃、NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃、NHCH₂CH₂NH₂でも、NHCH₂-フェニルでもなく;

(i i i) XがCHであり、かつAが置換されていてもよいピリジルである場合、N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)もN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)も、NHCH₂-フェニル、NHCH₂-(2, 4-ジフルオロフェニル)、N(CH₃)CH₂CH₂C(O)OH、NHCH₂CH₂C(O)OH、NHCH₂CH₂C(O)OC(H₂CH₃)、NHCH₂CH₂C(O)O-t-ブチル、NHCH₂CH₂C(O)NH₂、NHCH₂CH₂-フェニル、NHCH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂NH₂、NHCH₂CH₂N(CH₃)₂でも、NHCH₂CH₂CH₃でもなく;

(i v) XがCHであり、かつAが置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)もN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)も、NH(CH₂)₇CH₃、NHCH₂-(o-クロロフェニル)でも、NHCH₂CH₂OHでもなく;

(v) XがNであり、かつAが置換されていてもよいピリジルである場合、(A) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)もN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)も、NHC(O)-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)]、N(CH₃)₂、NHCH₂CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl、NHCH₂CH₂OCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Clでも、NHCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Clでもなく、(B) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)およびN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) が両方とも、NHC(O)C(CH₃)₃、NHC(O)CH=CH₂、NHC(O)C(CH₃)=CH₂、NHCH₂CH₂OH、NH-シクロヘキシル、NHCH₂-フェニル、NHC(O)フェニル、NHC(O)(CH₂)₅NH₂、NHC(O)OCH₃、NHC(O)CH₃、およびNHC(O)NH-置換されていてもよいフェニルであることはなく、かつ(C) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)がNHC(CH₃)₃である場合、N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)は、NHCH₂-フェニルでもNH-CH₂CH₃でもなく;

(v i) XがNであり、かつAが置換されていてもよいヘテロアリアルである場合、N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)およびN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) が両方とも、N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₂-i-プロピル、NHCH₂CH(CH₃)₂、およびNHC(O)CH₃であることはなく;

(v i i) XがCHであり、かつAが置換されていない2-ピリジニルである場合、R⁴およびR⁵により形成される環は、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルではなく、

(v i i i) Aが置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、N(R⁷)C

10

20

30

40

50

(R⁴) (R⁵) (R⁶) も N (R⁸) C (R¹) (R²) (R³) も、N (CH₃)₂、NHCH₃、NHAc、NHイソプロピル、NHCH₂CH₃、NHCH₂CH₂SO₃Hでも、N (CH₂CH₃)₂でもなく、

(ix) XがNであり、かつAが置換されていてもよいフェニル、チエニル、またはピリジニルである場合、N (R⁷) C (R⁴) (R⁵) (R⁶) も N (R⁸) C (R¹) (R²) (R³) も、NHシクロヘキシルC (O) NHCH₂Rではなく、ここで、Rは、OCF₃、OCH₃、クロロ、またはCF₃の1つ以上で置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

(x) XがNであり、Aが置換されていてもよいフェニルであり、かつR⁴およびR⁵が置換されていてもよいフェニルを形成する場合、N (R⁸) C (R¹) (R²) (R³) は、NHCH₂ (4-フルオロフェニル)、NHCH₂CO₂H、NHCH₂C (O) Cl、NHCH (CO₂H) (CH₂SCH₂フェニル) でも、NHCH₂C (O) NHC (O) NHRでも、NHCH₂C (O) NHC (S) NHRでもなく、ここでRは置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり、

(xi) XがNであり、かつAが置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、R⁴およびR⁵は、置換されていてもよいフェニルを形成せず、

(xii) Aが置換されている1-ピラゾリルである場合、(A) N (R⁷) C (R⁴) (R⁵) (R⁶) およびN (R⁸) C (R¹) (R²) (R³) が両方とも、NH C (CH₃)₃であることはなく、かつ(B) AはN=N-Rで置換されておらず、ここでRは環であり、

(xiii) 環Aは、置換されていてもよいトリアゾリル、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イルではなく、

(xiv) R¹およびR²が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよく、かつR⁴およびR⁵が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよい場合、Aは二置換の1-ピラゾリルでも、置換されていないフェニルでもなく；かつ

(xx) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) N- (2-アミノフェニル) -4- [[[4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] -6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] -ベンズアミド、

(2) 2-クロロ-N- [4- (シクロプロピルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -4- (メチルスルホニル) -ベンズアミド、

(3) 2- [[1- [4- (シクロプロピルアミノ) -6- (エチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] -アセトアミド、

(4) N²-シクロプロピル-N⁴-エチル-6- [3- [(フェニルメチル) チオ] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(5) 2- [[1- [4- (シクロプロピルアミノ) -6- (エチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] -酢酸メチルエステル、

(6) N- [[4- [[4- (シクロプロピルアミノ) -6- (2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロベンゼンスルホンアミド、

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

(8) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6- [3- (4-メトキシフェニル) -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

10

20

30

40

50

(9) N^2 , N^4 -ジシクロヘキシル-6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(10) N^2 , N^4 -ジシクロヘキシル-6-[5-(メチルチオ)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(11) N^2 , N^4 -ジシクロヘキシル-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(12) 1,1'-[(6-フェニル-s-トリアジン-2,4-ジイル)ジイミノ]ビス[ドデカヒドロ-アントラキノ]、

10

(13) 4,4'-[(6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビス(イミノメチレン)]ビス[2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-フェノール、

(14) N -[4-[4-(4-アミノブチル)アミノ]-6-[5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-2-メチルフェニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-グリシン、

(15) 4-[2-[4-[5-アミノペンチル]アミノ]-6-(3-フルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]エチル]-フェノール、

(16) 4-[2-[4-[5-アミノペンチル]アミノ]-6-(4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]エチル]-フェノール、

(17) 6-(4-アミノピリジン-3-イル)- N^2 -ベンジル- N^4 -(tert-ブチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

20

(18) N^2 , N^4 -ビス(シクロヘキシルメチル)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(19) 4,4'-[[6-[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル]ビス(イミノ-3,1-プロパンジイル)]ビス[2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-フェノール、

(20) 4,4'-[(6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビス(イミノ-3,1-プロパンジイル)]ビス[2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-フェノール、

(21) N -[6-[2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アミノ]-2-(2-ピリジニル)-4-ピリミジニル]- β アラニン、

30

(22) N^4 -シクロペンチル-2-フェニル- N^6 -(フェニルメチル)-4,6-ピリミジンジアミン、

(23) 2-[6-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ)-2-フェニル-4-ピリミジニル]アミノ]-エタノール、

(24) N^2 -イソプロピル-6-フェニル- N^4 -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン、

(25) 2-クロロ-4-(メチルスルホニル)- N -[4-(フェニルメチル)アミノ]-6-(2-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-ベンズアミド、

(26) N -[4-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]メチル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

40

(27) [[4-[4-[4-アミノ-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]メトキシ]メチル]アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]イミノ]ビス-メタノール、

(28) [[4-[4-[4-ビス(ヒドロキシメチル)アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]メトキシ]メチル](ヒドロキシメチル)アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]イミノ]ビス-メタノール、

(29) 5-[4,6-ビス(ジエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]

50

- 2 H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル、
 (30) N^2 , N^2 , N^4 , N^4 -テトラエチル-6-(2 H-テトラゾール-5-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (31) N , N' -[6-[4-(アセチルアミノ)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス-アセトアミド、
 (32) N -(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-[4-(ジメチルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
 (33) N_4 -(5-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル)-2-(2-ピリジニル)- N_6 -(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-4, 6-ピリミジンジアミン、
 (34) 6-(4-クロロフェニル)- N_2 -[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N_4 -[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (35) 6-(4-クロロフェニル)- N_2 -[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N_4 -[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (36) N_2 -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(4-クロロフェニル)- N_4 -[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (37) N_2 , N_4 -ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-6-[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、
 (38) N , N'' -(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス [N' -(2-クロロエチル)-尿素]、
 (39) N -[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]- N' -[4-メチル-3-[4-フェニル-6-(プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]フェニル]-尿素、
 (40) N -[4-[5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-2-メチルフェニル]アミノ]-6-(4-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-グリシン、
 (41) N -[4-[5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-2-メチルフェニル]アミノ]-6-(5-チアゾリル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-L-バリン、
 (42) s-トリアジン, 2-フェニル-4, 6-ビス[[6-[4-フェニル-6-[6-[4-フェニル-6-(トリクロロメチル)-s-トリアジン-2-イル]アミノ]ヘキシル]アミノ]-s-トリアジン-2-イル]アミノ]ヘキシル]アミノ]-
 、
 (43) α , α' -(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス [イミノ(1, 1, 2, 2-テトラフルオロ-3-オキソ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [ω -(テトラフルオロ(トリフルオロメチル)エトキシ)-ポリ[オキシ(トリフルオロ(トリフルオロメチル)-1, 2-エタンジイル)]、
 (44) α -[4-[3-クロロフェニル)メチル]アミノ]-6-(1 H-イミダゾール-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]- N -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-, (α R)-シクロヘキサンプロパンアミド、
 (45) 6-(1 H-イミダゾール-1-イル)- N_2 , N_4 -ビス(1-メチルエチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、および
 (46) N_2 , N_4 -ビス(1-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン。

【0040】

さらに、式 I a :

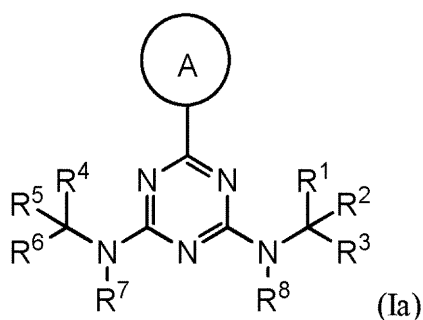
10

20

30

40

50



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、式中、

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

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の任意のアルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_0 \sim C_6$ アルキル) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキル) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

10

20

30

40

50

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよく；

ここで、

(i) A が置換されていてもよいフェニルである場合、(a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、4-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]アミノではなく、かつ(b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、NH Et、NH(n-プロピル)、NH(n-ブチル)、NH(n-ドセシル)、NH-[4-メトキシフェニル]メチル、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)$ フェニル、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)$ フェニル、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2$ フェニル、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、または $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；

(ii) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいピリジルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)]$ ではなく、(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、NH-シクロヘキシル、 $NHCH_2$ -フェニル、 $NHC(O)$ フェニル、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH$ -置換されていてもよいフェニルであることはなく、かつ(C) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2$ -フェニルでも $NH-CH_2CH_3$ でもなく；

(iii) X が N であり、かつ A が置換されていてもよいヘテロアリールである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2-i$ -プロピル、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、および $NHC(O)CH_3$ であることはなく；かつ

(iv) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) $N^2-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N^4$ -シクロペンチル-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(2) $N^2-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N^4$ -シクロペンチル-6-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(3) $N^2-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N^4$ -シクロペンチル-6-(3-ニトロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(4) $N^2-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-N^4$ -シクロペンチル-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

、

10

20

30

40

50

(5) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (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) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (4-t-ブチル-フェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(7) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロペンチル-6 - (2-チエニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(8) N - (2-アミノフェニル) - 4 - [[[4 - [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] - 6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] - ベンズアミド、

10

(9) 2-クロロ-N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (2-ピリジニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] - 4 - (メチルスルホニル) - ベンズアミド、

(10) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (4-メトキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(11) 2 - [[1 - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (エチルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] - アセトアミド、

(12) N^2 - シクロプロピル- N^4 - エチル-6 - [3 - [(フェニルメチル) チオ] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

20

(13) 2 - [[1 - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (エチルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオ] - 酢酸メチルエステル、

(14) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(15) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

30

(16) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (4-メチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(17) N^2 - [2 - [2 - (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N^4 - シクロプロピル-6 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(18) N - [[4 - [[[4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (2-ピリジニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] - 4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、

(19) N^2 - シクロプロピル-6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - N^4 - フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

40

(20) N^2 , N^4 - ジシクロヘキシル-6 - [3 - (4-メトキシフェニル) - 5 - (メチルチオ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(21) N^2 , N^4 - ジシクロヘキシル-6 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 5 - (メチルチオ) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(22) N^2 , N^4 - ジシクロヘキシル-6 - [5 - (メチルチオ) - 3 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

50

(23) N^2 , N^4 - ジシクロヘキシル - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、

(24) 1, 1' - [(6 - フェニル - s - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ジイミノ]
ビス [ドデカヒドロ - アントラキノ]、

(25) 4, 4' - [(6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビ
ス (イミノメチレン)] ビス [2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - フェノール、

(26) N - [4 - [(4 - アミノブチル) アミノ] - 6 - [5 - [[[4 - クロ
ロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ]カルボニル]アミノ] - 2 - メチルフ
ェニル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - グリシン、

(27) 4 - [2 - [[4 - [(5 - アミノペンチル) アミノ] - 6 - (3 - フルオロ
フェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ]エチル] - フェノール、

(28) 4 - [2 - [[4 - [(5 - アミノペンチル) アミノ] - 6 - (4 - フルオロ
フェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ]エチル] - フェノール、

(29) 6 - (4 - アミノピリジン - 3 - イル) - N^2 - ベンジル - N^4 - (tert
- ブチル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、

(30) N^2 , N^4 - ビス (シクロヘキシルメチル) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2, 4 - ジアミン、

(31) 4, 4' - [[6 - [3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロ
キシフェニル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル] ビス (イミノ - 3, 1 - プ
ロパンジイル)] ビス [2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - フェノール、

(32) 4, 4' - [(6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビ
ス (イミノ - 3, 1 - プロパンジイル)] ビス [2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル
) - フェノール、

(33) N^2 - イソプロピル - 6 - フェニル - N^4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン -
4 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、

(34) 2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) - N - [4 - [(フェニルメチル) ア
ミノ] - 6 - (2 - ピリジニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド
、

(35) N - [[4 - [[[4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (2 - ピリジニル)
- 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ]メチル]シクロヘキシル]メチル] - 4
- フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、

(36) [[4 - [[[[4 - アミノ - 6 - (4 - ピリジニル) - 1, 3, 5 - トリ
アジン - 2 - イル] アミノ]メトキシ]メチル]アミノ] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1
、 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] イミノ]ビス - メタノール、

(37) [[4 - [[[[4 - [ビス (ヒドロキシメチル) アミノ] - 6 - (4 - ピ
リジニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ]メトキシ]メチル] (ヒドロ
キシメチル) アミノ] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]
イミノ]ビス - メタノール、

(38) 5 - [4, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル
] - 2H - テトラゾール - 2 - 酢酸エチルエステル、

(39) N^2 , N^2 , N^4 , N^4 - テトラエチル - 6 - (2H - テトラゾール - 5 - イ
ル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、および

(40) N , N' - [6 - [4 - (アセチルアミノ) - 1, 2, 5 - オキサジアゾール
- 3 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル]ビス - アセトアミド。

【0041】

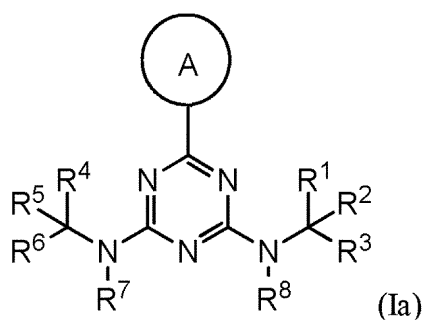
さらに、式 Ia :

10

20

30

40



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、式中、

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

R¹、R³、R⁴、およびR⁶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、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁～C₄アルキル、-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およびR⁵はそれぞれ独立して、-(C₁～C₆アルキル)、-(C₁～C₆アルキル)-C(O)-NH₂、-(C₁～C₆アルキル)-CO₂H、-(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アルキル)、-(C₁～C₆アルキレン)-O-(C₁～C₆アルキレン)-Q、-(C₀～C₆アルキレン)-C(O)-(C₀～C₆アルキレン)-O-(C₁～C₆アルキル)、-(C₀～C₆アルキレン)-C(O)-(C₀～C₆アルキレン)-O-(C₁～C₆アルキレン)-Q、-(C₁～C₆アルキレン)-O-C(O)-(C₁～C₆アルキル)、-(C₁～C₆アルキレン)-O-C(O)-(C₀～C₆アルキレン)-Q、-(C₀～C₆アルキレン)-C(O)N(R⁶)-(C₁～C₆アルキル)、-(C₀～C₆アルキレン)-C(O)N(R⁶)-(C₀～C₆アルキレン)-Q、-(C₁～C₆アルキレン)-N(R⁶)C(O)-(C₁～C₆アルキル)、-(C₁～C₆アルキレン)-N(R⁶)C(O)-(C₀～C₆アルキレン)-Q、-(C₀～C₆アルキレン)-S(O)_{0~2}-(C₁～C₆アルキル)、-(C₀～C₆アルキレン)-S(O)_{0~2}-(C₀～C₆アルキレン)-Q、-(C₁～C₆アルキレン)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁～C₆アルキル)、-(C₀～C₆アルキレン)-Q、-(C₀～C₆アルキレン)-C(O)-(C₁～C₆アルキル)、-(C₀～C₆アルキレン)-C(O)-(C₀～C₆アルキレン)-Qから選択され、ここで、

R²およびR⁵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)、-CO₂H、またはハロで置換されていてもよく；

R²およびR⁵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；

10

20

30

40

50

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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、置換されていてもよいアリール、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フェニルである場合、(a) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ でも、 $4-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]アミノ$ でもなく、かつ (b) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 NHt 、 $NH(n-プロピル)$ 、 $NH(n-ブチル)$ 、 $NH(n-ドセシル)$ 、 $NH-[(4-メトキシフェニル)メチル]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)フェニル$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)フェニル$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2フェニル$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；

(ii) A が置換されていてもよいピリジルである場合、(A) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)]$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でも、 $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ でもなく、(B) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NH-シクロヘキシル$ 、 $NHCH_2-フェニル$ 、 $NHC(O)フェニル$ 、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH-$ 置換されていてもよいフェニルであることはなく、かつ (C) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2-フェニル$ でも $NH-CH_2CH_3$ でもなく；

(iii) A が置換されていてもよいヘテロアリールである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2-i-プロピル$ 、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、および $NHC(O)CH_3$ であることはなく；

(iv) A が置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHAc$ 、 NH イソプロピル、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2SO_3H$ でも、 $N(CH_2CH_3)_2$ でもなく、

(v) A が置換されていてもよいフェニル、チエニル、またはピリジニルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 NH シクロヘキシル $C(O)NHCH_2R$ ではなく、ここで、R は、 OCF_3 、 OCH_3 、クロロ、または CF_3 の1つ以上で置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

10

20

30

40

50

(v i) Aが置換されていてもよいフェニルであり、かつR⁴およびR⁵が置換されていてもよいフェニルを形成する場合、N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)は、NHCH₂(4-フルオロフェニル)、NHCH₂CO₂H、NHCH₂C(O)Cl、NHCH(CO₂H)(CH₂SCH₂フェニル)でも、NHCH₂C(O)NHC(O)NHRでも、NHCH₂C(O)NHC(S)NHRでもなく、ここでRは置換されていてもよいフェニルまたはナフチルであり、

(v i i) Aが置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、R⁴およびR⁵は、置換されていてもよいフェニルを形成せず、

(v i i i) Aが置換されている1-ピラゾリルである場合、(A)N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶)およびN(R⁸)C(R¹)(R²)(R³)が両方とも、NHCH(CH₃)₃であることはなく、かつ(B)AはN=N-Rで置換されておらず、ここでRは環であり、

(i x) 環Aは、置換されていてもよいトリアゾリル、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イルではなく、

(x) R¹およびR²が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよく、かつR⁴およびR⁵が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよい場合、Aは二置換の1-ピラゾリルでも、置換されていないフェニルでもなく；

(x i) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) N-(2-アミノフェニル)-4-[[[4-[(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]メチル]-ベンズアミド、

(2) 2-クロロ-N-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-4-(メチルスルホニル)-ベンズアミド、

(3) 2-[[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ]-アセトアミド、

(4) N²-シクロプロピル-N⁴-エチル-6-[3-[(フェニルメチル)チオ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(5) 2-[[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(エチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオ]-酢酸メチルエステル、

(6) N-[[4-[[[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]メチル]-4-フルオロベンゼンスルホンアミド、

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

(8) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(9) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(10) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-[5-(メチルチオ)-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(11) N², N⁴-ジシクロヘキシル-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、

(12) 1, 1'-[(6-フェニル-s-トリアジン-2, 4-ジイル)ジイミノ]ピ

10

20

30

40

50

ス [ドデカヒドロアントラキノン]、

- (13) 4, 4'-[(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (イミノメチレン)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、
 (14) N-[4-[(4-アミノブチル) アミノ] -6-[5-[[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] -2-メチルフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -グリシン、
 (15) 4-[2-[[4-[(5-アミノベンチル) アミノ] -6-(3-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール、
 (16) 4-[2-[[4-[(5-アミノベンチル) アミノ] -6-(4-フルオロフェニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] エチル] -フェノール、
 (17) 6-(4-アミノピリジン-3-イル) -N²-ベンジル-N⁴-(tert-ブチル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (18) N², N⁴-ビス (シクロヘキシルメチル) -6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (19) 4, 4'-[[6-[3, 5-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -4-ヒドロキシフェニル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス (イミノ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、
 (20) 4, 4'-[(6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (イミノ-3, 1-プロパンジイル)] ビス [2, 6-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -フェノール、
 (21) N²-イソプロピル-6-フェニル-N⁴-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (22) 2-クロロ-4-(メチルスルホニル) -N-[4-[(フェニルメチル) アミノ] -6-(2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -ベンズアミド、
 (23) N-[[4-[[[4-(シクロプロピルアミノ) -6-(2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル] -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、
 (24) [[4-[[[[4-アミノ-6-(4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] アミノ] -6-(4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、
 (25) [[4-[[[[4-[ビス (ヒドロキシメチル) アミノ] -6-(4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メトキシ] メチル] (ヒドロキシメチル) アミノ] -6-(4-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] イミノ] ビス-メタノール、
 (26) 5-[4, 6-ビス (ジエチルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] -2H-テトラゾール-2-酢酸エチルエステル、
 (27) N², N², N⁴, N⁴-テトラエチル-6-(2H-テトラゾール-5-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (28) N, N'-[6-[4-(アセチルアミノ) -1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル] ビス-アセトアミド、
 (29) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル) -5-[[4-(ジメチルアミノ) -6-(2-ピリジニル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
 (30) 6-(4-クロロフェニル) -N²-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -N⁴-[3-(ジエチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (31) 6-(4-クロロフェニル) -N²-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -N⁴-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、
 (32) N²-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -6-(4-クロロフ

10

20

30

40

50

ェニル) - N⁴ - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、

(33) N², N⁴ - ビス [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 6 - [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、

(34) N, N' - (6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス [N' - (2 - クロロエチル) - 尿素、

(35) N - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N' - [4 - メチル - 3 - [[4 - フェニル - 6 - (プロピルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] フェニル] - 尿素、

(36) N - [4 - [[5 - [[[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] - 2 - メチルフェニル] アミノ] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - グリシン、

(37) N - [4 - [[5 - [[[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] - 2 - メチルフェニル] アミノ] - 6 - (5 - チアゾリル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - L - バリン、

(38) s - トリアジン, 2 - フェニル - 4, 6 - ビス [[6 - [[4 - フェニル - 6 - [[6 - [[4 - フェニル - 6 - (トリクロロメチル) - s - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] - s - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ヘキシル] アミノ] -

(39) α, α' - [(6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス [イミノ (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロ - 3 - オキソ - 3, 1 - プロパンジイル)]] ビス [ω - [テトラフルオロ (トリフルオロメチル) エトキシ] - ポリ [オキシ [トリフルオロ (トリフルオロメチル) - 1, 2 - エタンジイル]]]、

(40) α - [[4 - [[(3 - クロロフェニル) メチル] アミノ] - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] - N - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -, (αR) - シクロヘキサンプロパンアミド、

(41) N, N' - [6 - [4 - (アセチルアミノ) - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル] ビス - アセトアミド、

(42) 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - N², N⁴ - ビス (1 - メチルエチル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン、および

(43) N², N⁴ - ビス (1 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン。

【0042】

一部の実施形態では、R¹ および R⁴ はそれぞれ独立して、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、CF₃、CN から選択されるか、もしくは R¹ および R³ は互いに結合して、=O を形成するか；または R⁴ および R⁶ は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して C (=O) を形成してもよい。

【0043】

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、例えばフルオロ、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。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、例えばフルオロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-CN、=O、-OH、アリール、ヘテロアリール - SO₂C₁ ~ C₄ アルキル、-CO₂C₁ ~ C₄ アルキル、-C(O)アリール、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。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

10

20

30

40

50

リルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、および $-OH$ 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アリールまたはヘテロアリールで置換されていてもよい。一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は互いに結合してカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、および $-OH$ 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ピリジニルまたはピリミジニルで置換されていてもよい。

【0044】

一部の実施形態では、 R^4 および R^5 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、例えばフルオロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、および $-C(O)$ $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。一部の実施形態では、 R^4 および R^5 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、例えばフルオロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-SO_2$ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CO_2$ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)$ アリール、および $-C(O)$ $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は互いに結合してカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、および $-OH$ 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アリールまたはヘテロアリールで置換されていてもよい。一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は互いに結合してカルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、および $-OH$ 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ピリジニルまたはピリミジニルで置換されていてもよい。

【0045】

一部の実施形態では、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、および $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-$ ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、 Q は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $=O$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CN$ 、およびハロから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。

【0046】

一部の実施形態では、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、ハロ、例えばフルオロ、または $-OH$ で置換されていてもよい $-(C_1 \sim C_4$ アルキル)； $-(C_0 \sim C_4$ アルキレン) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキレン) $-N(R^6)-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、および $-O-$ ($C_0 \sim C_2$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、 Q は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $=O$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CN$ 、およびハロから独立して選択される最大3つの置換基で置換されていてもよい。これらの実施形態の一態様では、 Q は、ピリジニル、テトラヒドロフランニル、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、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $=O$ 、フルオロ、クロロ、およびブ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

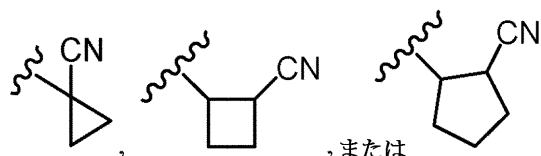
これらの実施形態の他の態様では、Qは、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、シクロブチル、シクロプロピル、フェニル、ピラゾリル、モルホリニル、およびオキセタニルから選択され、 $-CH_3$ および $=O$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。

【0047】

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

【0048】

一部の実施形態では、 R^4 および R^5 は互いに結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、オキソビスクロ[3.1.0]ヘキサニル、またはアゼチジニルを形成し、それらのいずれも、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、フルオロ、およびクロロから独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。一部の実施形態では、 R^4 および R^5 は互いに結合して、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、またはイソチアゾリルを形成し、それらのいずれも、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 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く、ここで、いずれのアルキル、シクロアルキル、またはフェニル部分も、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ で置換されていてもよい。一部の実施形態では、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、



である。

【0049】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；かつ R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)- $C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)- CO_2H 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、および $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル) から選択され、ここで、 R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；かつ R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；または R^1 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または R^1 および R^2 は互いに結合して、置

換されていてもよいカルボシクリルを形成してもよい；または R^4 および R^5 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を形成してもよく；ここで、Aが置換されていてもよいフェニル、2-ピロリル、または1-イミダゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ は、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ と同じではなく、かつ化合物は、2-(1, 2-ジブプロモエチル)-4-フェニル-6-(1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-トリデカフルオロヘキシル-1, 3, 5-トリアジン)ではない。

【0050】

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

10

【0051】

一部の実施形態では、環Aは、置換されている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、ハロ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $-NH-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、アゼチジニル、フェニル、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルから独立して選択される最大2つの置換基で置換されている。一部の実施形態では、環Aは、置換されている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、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 CF_2 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されている。一部の実施形態では、環Aは、置換されている6員単環式アリールである。一部の実施形態では、環Aは、置換されている5～6員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、環Aは、置換されている5員ヘテロアリールである。

20

【0052】

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

30

【0053】

一部の実施形態では、環Aは、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、およびイソチアゾリルから選択され、ハロ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $-NH-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、および $-NH_2$ から独立して選択される最大2つの置換基で置換されていてもよい。

40

【0054】

一部の実施形態では、環Aは、ハロ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、および $-NH_2$ で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり； R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ独立して

50

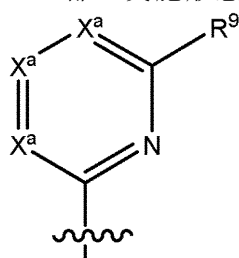
、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；かつ R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ であるか；または R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよいか；または R^4 および R^5 は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、もしくは置換されていてもよいヘテロアリールを形成してもよい。

【0055】

一部の実施形態では、環Aは、ハロ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、および $-NH_2$ で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり； R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；かつ R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ であるか；または R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよいか；または R^4 および R^5 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い。

【0056】

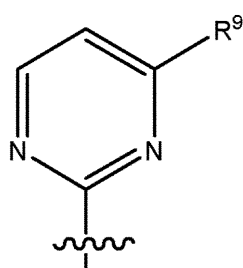
一部の実施形態では、環Aは、



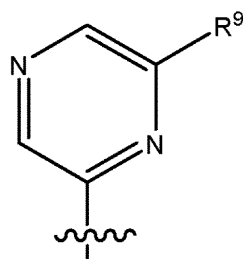
であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択され；各 X^a は独立して、Nまたは $C-R^{9a}$ であるが、1つの X^a がNである場合、他の2つの X^a は両方とも $C-R^{9a}$ であり；かつ R^{9a} は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

【0057】

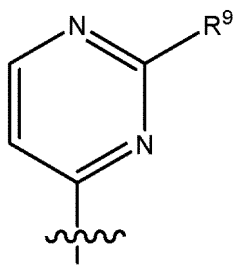
一部の実施形態では、環Aは、



であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。一部の実施形態では、環Aは、



であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。一部の実施形態では、環Aは、

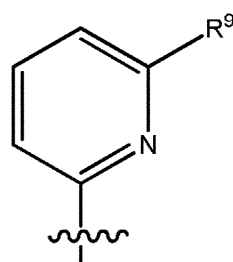


であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

【0058】

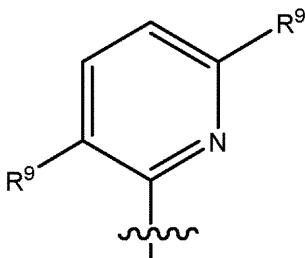
一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されているもよいピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているもよいピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピリジン-2-イルである。一部の実施形態では、環Aは、

10



20

であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。一部の実施形態では、環Aは、

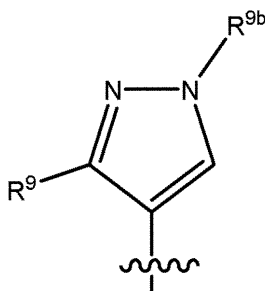


30

であり、式中、各 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから独立して選択される。一部の実施形態では、 R^9 はクロロまたはフルオロである。一部の実施形態では、 R^9 は $-CHF_2$ または CF_3 である。一部の実施形態では、 R^9 は CF_3 またはクロロである。一部の実施形態では、 R^9 は CF_3 である。

【0059】

一部の実施形態では、環Aは、

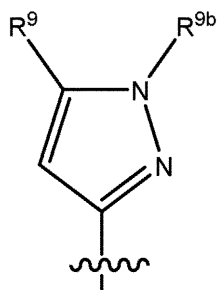


40

であり、式中、 R^{9b} は、水素および $-C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、かつ R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

【0060】

一部の実施形態では、環Aは、

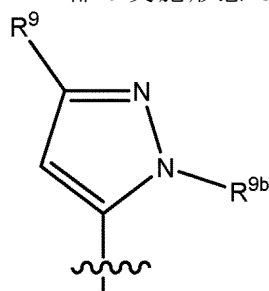


であり、式中、 R^{9b} は、水素および $-C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、かつ R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

10

【0061】

一部の実施形態では、環Aは、

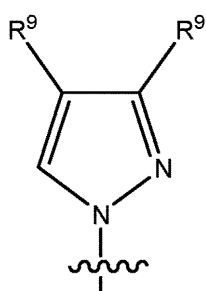


であり、式中、 R^{9b} は、水素および $-C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、かつ R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

20

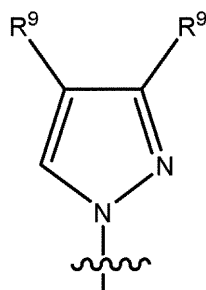
【0062】

一部の実施形態では、環Aは、



であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピラゾリルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されていてもよいピラゾリルである。一部の実施形態では、環Aは、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されている1H-ピラゾール-1-イルである。一部の実施形態では、環Aは、

30



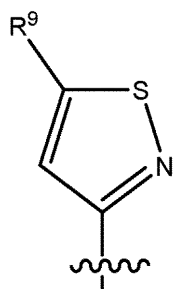
であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。一部の実施形態では、 R^9 はクロロまたはフルオロである。一部の実施形態では、 R^9 は $-CHF_2$ または CF_3 である。一部の実施形態では、 R^9 は CF_3 またはクロロである。一部の実施形態では、 R^9 は CF_3 である。

40

50

【0063】

一部の実施形態では、環Aは、

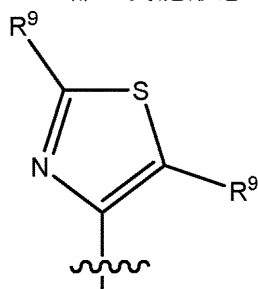


10

であり、式中、R⁹は、水素、ハロ、および-C₁～C₄ハロアルキルから選択される。

【0064】

一部の実施形態では、環Aは、

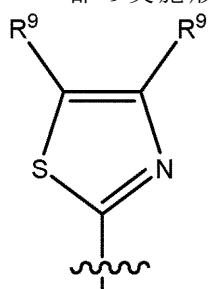


20

であり、式中、R⁹は、水素、ハロ、および-C₁～C₄ハロアルキルから選択される。

【0065】

一部の実施形態では、環Aは、

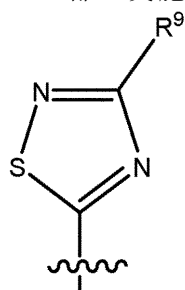


30

であり、式中、R⁹は、水素、ハロ、および-C₁～C₄ハロアルキルから選択される。

【0066】

一部の実施形態では、環Aは、

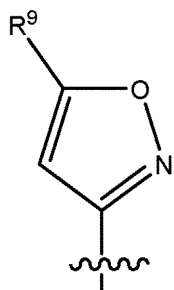


40

であり、式中、R⁹は、水素、ハロ、および-C₁～C₄ハロアルキルから選択される。

【0067】

一部の実施形態では、環Aは、

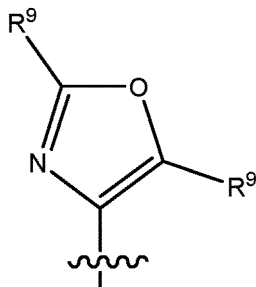


であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

【0068】

10

一部の実施形態では、環 A は、

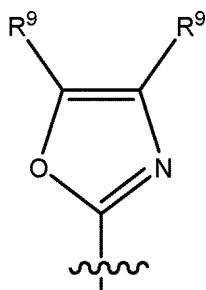


であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

20

【0069】

一部の実施形態では、環 A は、



であり、式中、 R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択される。

30

【0070】

一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピラジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピラジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピリミジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環 A は、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピラゾリルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピラゾリルである。一部の実施形態では、環 A は、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピラゾリルである。

40

【0071】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ独立して、水素および

50

C₁～C₄ アルキルから選択され；かつ R² および R⁵ はそれぞれ独立して、－(C₀～C₆ アルキレン)－Q である。一部の実施形態では、R¹ および R⁴ はそれぞれ水素である。一部の実施形態では、R³ および R⁶ はそれぞれ C₁～C₄ アルキルである。一部の実施形態では、R³ および R⁶ はそれぞれ C₁～C₄ ハロアルキルである。一部の実施形態では、Q は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され、それらのうちのいずれも置換されていてもよい。一部の実施形態では、Q は置換されていてもよいカルボシクリルである。一部の実施形態では、Q は置換されていてもよいシクロプロピルである。一部の実施形態では、Q は置換されていないシクロプロピルである。一部の実施形態では、R² および R⁵ はそれぞれ独立して置換されていないシクロプロピルである。一部の実施形態では、R¹ および R⁴ はそれぞれ水素であり、R³ および R⁶ はそれぞれ－CH₃ であり、かつ R² および R⁵ はそれぞれ置換されていないシクロプロピルである。一部の実施形態では、R² は－(C₀～C₆ アルキレン)－シクロプロピルであり、かつ R⁵ は－(C₀～C₆ アルキレン)－アリール、例えば置換されていてもよいフェニルである。一部の実施形態では、R² はシクロプロピルであり、かつ R⁵ はハロ、例えばフルオロで置換されているフェニルである。

10

【0072】

一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは－C₁～C₄ ハロアルキルで置換されていてもよいピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、－C₁～C₄ ハロアルキル、例えば－CHF₂ および CF₃ で置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは－C₁～C₄ ハロアルキルで置換されていてもよいピラジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環 A は、－C₁～C₄ ハロアルキル、例えば－CHF₂ および CF₃ で置換されているピラジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは－C₁～C₄ ハロアルキルで置換されていてもよいピリミジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環 A は、－C₁～C₄ ハロアルキル、例えば－CHF₂ および CF₃ で置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロまたは－C₁～C₄ ハロアルキルで置換されていてもよいピラゾリルである。一部の実施形態では、環 A は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピラゾリルである。一部の実施形態では、環 A は、－C₁～C₄ ハロアルキル、例えば－CHF₂ および CF₃ で置換されているピラゾリルである。

20

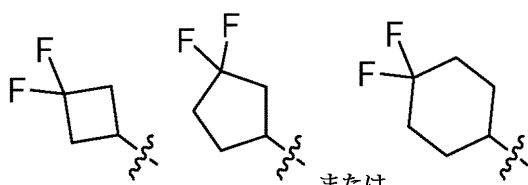
30

【0073】

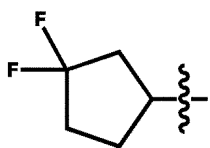
一部の実施形態では、R³ および R⁶ はそれぞれ独立して、水素および C₁～C₄ アルキルから選択され；R¹ および R² は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリルを形成し；かつ R⁴ および R⁵ は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリルを形成する。一部の実施形態では、R¹ および R² は互いに結合して、それぞれ置換されていてもよいシクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。一部の実施形態では、R¹ および R² は互いに結合して、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチルまたはシクロヘキシルを形成する。一部の実施形態では、R⁴ および R⁵ は互いに結合して、それぞれ置換されていてもよいシクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。一部の実施形態では、R⁴ および R⁵ は互いに結合して、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチルまたはシクロヘキシルを形成する。一部の実施形態では、R¹ および R² は互いに結合して、1つ以上のハロ、例えばフルオロでそれぞれ置換されているシクロペンチルまたはシクロヘキシルを形成し；かつ R⁴ および R⁵ は互いに結合して、1つ以上のハロ、例えばフルオロでそれぞれ置換されているシクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。一部の実施形態では、R¹ および R² は互いに結合して、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニルを形成し；かつ R⁴ および R⁵ は互いに結合して、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニルを形成する。一部の実施形態では、互いに結合した R¹ および R² ならびに互いに結合した R⁴ および R⁵ は、

40

50

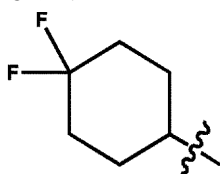


を形成する。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 ならびに互いに結合した R^4 および R^5 は、

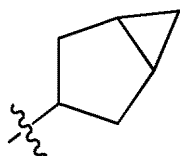


10

または

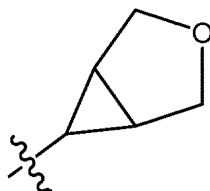


を形成する。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 ならびに互いに結合した R^4 および R^5 は、



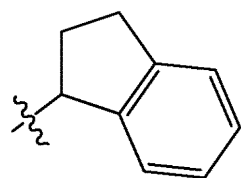
20

を形成する。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 ならびに互いに結合した R^4 および R^5 は、



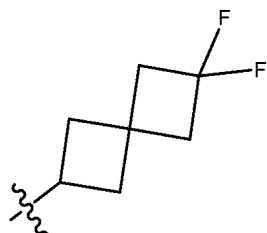
30

を形成する。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 ならびに互いに結合した R^4 および R^5 は、



を形成し、これは、シアノまたはハロ、例えばフルオロ、クロロ、もしくはブロモで置換されていてもよい。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 ならびに互いに結合した R^4 および R^5 は、

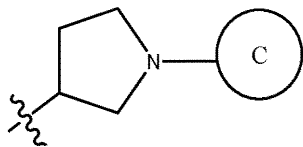
40



を形成する。一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は互いに結合して、ハロ、例えばフルオロ、クロロ、またはブロモで置換されていてもよい、1つ以上の6員単環式アリール、例えばフェニルでそれぞれ置換されているシクロブチル、シクロペンチル、またはシクロ

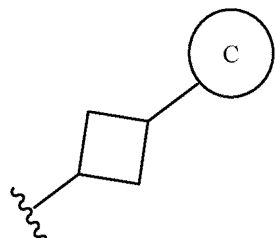
50

ヘキシルを形成し；かつ R^4 および R^5 は互いに結合して、ハロ、例えばフルオロ、クロロ、またはブロモで置換されていてもよい、1つ以上の6員単環式アリアル、例えばフェニルでそれぞれ置換されているシクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 ならびに互いに結合した R^4 および R^5 は、



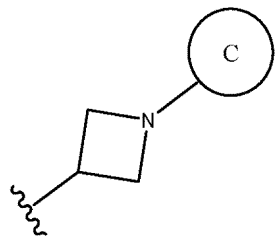
を形成し、式中、環Cは、シアノまたはハロ、例えばフルオロ、クロロ、もしくはブロモで置換されていてもよいフェニル、ピリジル、またはピリミジニルである。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 または互いに結合した R^4 および R^5 は、

10



を形成し、式中、環Cは、シアノまたはハロ、例えばフルオロ、クロロ、もしくはブロモで置換されていてもよいフェニル、ピリジル、またはピリミジニルである。一部の実施形態では、互いに結合した R^1 および R^2 または互いに結合した R^4 および R^5 は、

20



を形成し、式中、環Cは、シアノまたはハロ、例えばフルオロ、クロロ、もしくはブロモで置換されていてもよいフェニル、ピリジル、またはピリミジニルである。

30

【0074】

一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピラジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピラジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピリミジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環Aは、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいピラゾリルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピラゾリルである。一部の実施形態では、環Aは、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ および CF_3 で置換されているピラゾリルである。

40

【0075】

一部の実施形態では、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ独立して、水素、 C_1

50

～C₄アルキル、および～CNから選択され；ここで、R¹、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、～OH、～NH₂、～CN、～O～C₁～C₄アルキルで置換されていてもよく；かつR²およびR⁵はそれぞれ独立して、～(C₁～C₆アルキル)および～(C₀～C₆アルキレン)～Qから選択される。一部の実施形態では、R¹、R³、R⁴、およびR⁶はそれぞれ独立して、水素、C₁～C₄アルキル、および～CNから選択され；かつR²およびR⁵はそれぞれ独立して、～(C₁～C₆アルキル)および～(C₀～C₆アルキレン)～Qである。一部の実施形態では、R¹、R³、R⁴、およびR⁶はそれぞれ独立して、水素、C₁～C₄アルキル、および～CNから選択され；R²は、～(C₁～C₆アルキル)であり；かつR⁵は、～(C₀～C₆アルキレン)～Qであり、ここでQは置換されていてもよいカルボシクリルである。一部の
10 実施形態では、Qは置換されていないカルボシクリルである。一部の実施形態では、Qはシクロプロピルである。

【0076】

一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは～C₁～C₄ハロアルキルで置換されていてもよいピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、～C₁～C₄ハロアルキル、例えば～CHF₂およびCF₃で置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは～C₁～C₄ハロアルキルで置換されていてもよいピラジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリジニルである。一部の実施形態では、環Aは、～C₁～C₄ハロアルキル、例えば～CHF₂およびCF₃で置換されているピラジニルである。一部の実施形態では、環Aは、
20 ハロまたは～C₁～C₄ハロアルキルで置換されていてもよいピリミジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環Aは、～C₁～C₄ハロアルキル、例えば～CHF₂およびCF₃で置換されているピリミジニルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロまたは～C₁～C₄ハロアルキルで置換されていてもよいピラゾリルである。一部の実施形態では、環Aは、ハロ、例えばクロロまたはフルオロで置換されているピラゾリルである。一部の実施形態では、環Aは、～C₁～C₄ハロアルキル、例えば～CHF₂およびCF₃で置換されているピラゾリルである。

【0077】

一部の実施形態では、R¹、R³、およびR⁶はそれぞれ独立して、水素およびC₁～C₄アルキルから選択され；ここで、R¹、R³、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、～OH、～NH₂、～CN、～O～C₁～C₄アルキル、～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、～(C₀～C₆アルキレン)～Qであり；かつR⁴およびR⁵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アルを形成する。一部の実施形態では、R⁴およびR⁵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を形成する。一部の実施形態では、カルボシクリルは、～OH、～O(C₁～C₄アルキル)、～CO₂H、またはハロで置換されていてもよいシクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択される。一部の実施
40 形態では、互いに結合したR⁴およびR⁵は、～OH、～O(C₁～C₄アルキル)、～CO₂H、またはハロで置換されていてもよいヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、互いに結合したR⁴およびR⁵は、置換されていてもよいテトラヒドロフランを形成する。一部の実施形態では、R¹、R³、およびR⁶はそれぞれ独立して、水素およびC₁～C₄アルキルから選択され；ここで、R¹、R³、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、～OH、～NH₂、～CN、～O～C₁～C₄アルキルで置換されていてもよく；R²は、～(C₀～C₆アルキレン)～Qであり；かつR⁵は、C₁～C₄アルキルである。一部の実施形態では、R¹、R³、およびR⁶はそれぞれ独立して、水素、C₁～C₄アルキル、またはカルボシクリルから選択され；ここで、R¹、R³、およびR⁶の任意のアルキルまたはカルボシクリル部分はそれぞれ独立して、～OH、～NH₂、～CN、～O～C₁～C₄アルキル、～SO₂～C₁～C₄アルキル、～C
50

(O)NH₂、-O-R^{1 2}、-CO₂R^{1 2}、または-C(O)R^{1 2}で置換されていてもよく、R^{1 2}は、モルホリノ、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルである。一部の実施形態では、R¹、R³、およびR⁶はそれぞれ独立して、水素およびC₁~C₄アルキルから選択され；ここで、R¹、R³、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁~C₄アルキル、-O-R^{1 2}で置換されていてもよく；R^{1 2}は、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり；R²は、-(C₀~C₆アルキレン)-Qであり；かつR⁵は、C₁~C₄アルキルである。

【0078】

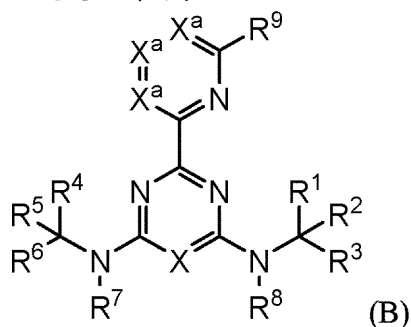
一部の実施形態では、R⁷はHである。一部の実施形態では、R⁸はHである。一部の実施形態では、R⁷およびR⁸は両方ともHである。

【0079】

一部の実施形態では、環A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸は、先行する実施形態のいずれか1つから選択される。

【0080】

さらに、式B：



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、式中、

Xは、N、CH、またはC-ハロであり；

X^aは、NまたはC-R^{9 a}であるが、1つのX^aがNである場合、他の2つのX^aは両方ともC-R^{9 a}であり；

R⁹は、ハロ、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄ヒドロキシアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₄アルキル)、-CN、-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルコキシ、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₄アルキル)、-C(O)-N(C₁~C₄アルキル)₂、-(C₁~C₆アルキレン)-O-(C₁~C₆アルキル)、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルであり；

各R^{9 a}は独立して、水素、ハロ、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄ヒドロキシアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₄アルキル)、-CN、-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルコキシ、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₄アルキル)、-C(O)-N(C₁~C₄アルキル)₂、-(C₁~C₆アルキレン)-O-(C₁~C₆アルキル)、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルから選択され；

R¹、R³、R⁴、およびR⁶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、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁~C₄アルキル、-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；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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、置換されていてもよい5～6員単環式アリール、もしくは置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリールを形成してもよく；

化合物は、以下の群から選択されない：

(1) 4, 6-ピリミジンジアミン, 2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N4, N6-ジプロピル；

(2) 4, 6-ピリミジンジアミン, N4-エチル-2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N6-プロピル；

(3) 4, 6-ピリミジンジアミン, N4, N4-ジエチル-2-(6-メチル-2-ピリジニル)-N6-プロピル；

(4) [2, 4'-ビピリミジン]-2', 4, 6-トリアミン, N6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N2', N2', N4, N4-テトラメチル；または

(5) [2, 4'-ビピリミジン]-2', 4, 6-トリアミン, N6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N2', N2', N4, N4-テトラメチル, ホスフェート。

【0081】

一部の実施形態では、 X は N であり、かつ R^4 および R^5 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または置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい。

【0082】

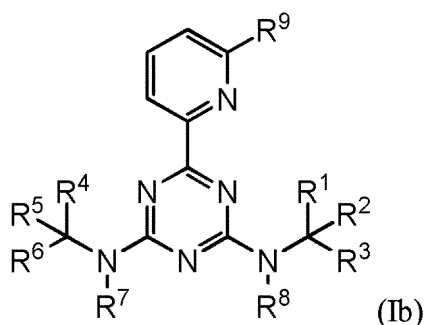
さらに、式I b：

10

20

30

40



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、式中、

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-CO_2H$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい；または

R^4 および R^5 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を形成してもよく；

ここで、

(i) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NHC(O)-[2\text{-クロロ-4-(メチルスルホニル)}]$ でも $N(CH_3)_2$ でもなく、

(ii) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 $NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 NH -シクロヘキシル、 $NHCH_2$ -フェニル、 $NHC(O)$ フェニル、 $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$ 、 $NHC(O)OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、および $NHC(O)NH$ -置換されていてもよいフェニルであることはなく、

(iii) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ が $NHC(CH_3)_3$ である場合、 $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ は、 $NHCH_2$ -フェニルでも $NH-CH_2CH_3$ でもなく；かつ

10

20

30

40

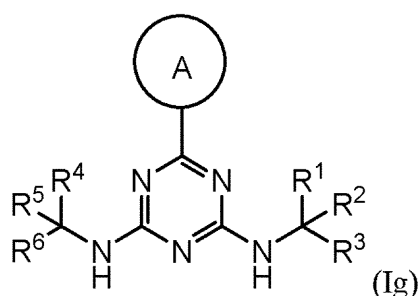
50

ここで化合物は、以下のものではない：

- (1) 2-クロロ-N-[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-4-(メチルスルホニル)-ベンズアミド、
- (2) N-[[4-[[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド、
- (3) 2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-N-[4-[(フェニルメチル) アミノ]-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-ベンズアミド、または
- (4) N-[[4-[[4-(シクロプロピルアミノ)-6-(2-ピリジニル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ] メチル] シクロヘキシル] メチル]-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド。

【0083】

さらに、式 I a：



の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が提供され、式中、

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

R³ および R⁶ は両方とも水素であり；

R¹ および R⁴ はそれぞれ独立して、C₁～C₄ アルキルおよび C₁～C₄ ハロアルキルから選択され；かつ

R² および R⁵ はそれぞれ、— (C₁～C₆ アルキル) であるか；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単環式カルボシクリルを形成してもよい；または

R⁴ および R⁵ は互いに結合して、置換されていてもよい単環式カルボシクリルを形成してもよく；

ここで、

(i) 環 A は、置換されていてもよいトリアゾリル、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イルではなく、

(ii) R¹ および R² が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよく、かつ R⁴ および R⁵ が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよい場合、A は二置換の 1-ピラゾリルでも、置換されていないフェニルでもなく；かつ

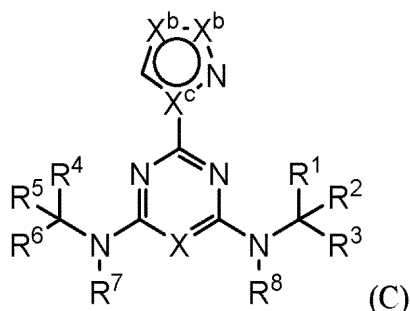
(iii) 化合物は、以下の群から選択されない：

(1) 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-N2, N4-ビス(1-メチルエチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、または

(2) N2, N4-ビス(1-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン。

【0084】

さらに、式 C：



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、式中、

Xは、N、CH、またはC-ハロであり；

各X^bは独立して、N-R^{9b}、O、S、C-H、またはC-R^{9c}であるが、少なくとも1つのX^bはC-R^{9c}であり；一方のX^bがC-HまたはC-R^{9c}であり他方がC-R^{9c}である場合、X^cはNであり、一方のX^bがN-R^{9b}、O、またはSである場合、X^cはCであり；

R^{9b}は、水素または-C₁~C₄アルキルであり；

R^{9c}は、ハロ、-C₁~C₄アルキル、-C₁~C₄ハロアルキル、-C₁~C₄ヒドロキシアルキル、-NH-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、-S(O)₂NH(C₁~C₄アルキル)、-CN、-S(O)₂-(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルコキシ、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)₂、-OH、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₄アルキル)、-C(O)-N(C₁~C₄アルキル)₂、-(C₁~C₆アルキレン)-O-(C₁~C₆アルキル)、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルであり；

R¹、R³、R⁴、およびR⁶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、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁~C₄アルキル、-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およびR⁵はそれぞれ独立して、-(C₁~C₆アルキル)、-(C₁~C₆アルキル)-C(O)-NH₂、-(C₁~C₆アルキル)-CO₂H、-(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およびR⁵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)、-CO₂H、またはハロで置換されていてもよく；

R²およびR⁵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；

R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して、水素およびC₁~C₆アルキルから選択され；かつ

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

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

R⁴およびR⁶は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい；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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい；または

R⁴およびR⁵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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよい5~6員単環式アリール、も

10

20

30

40

50

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、

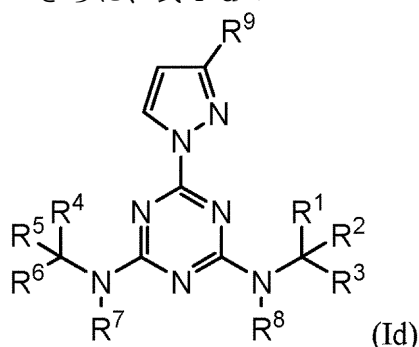
(i) XがCHであり、かつAが置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $NH(CH_2)_7CH_3$ 、 $NHCH_2-(\text{o-クロロフェニル})$ でも、 $NHCH_2CH_2OH$ でもなく；かつ

(ii) XおよびX^cが両方ともNである場合、 $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ でも、 $N(CH_2CH_3)_2$ でもない。

10

【0085】

さらに、式Id：



20

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が提供され、式中、

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-CO_2H$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

30

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^9 は、ハロまたは $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；かつ

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

40

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；

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

R^4 および R^5 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、置換されていてもよいアリール、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；

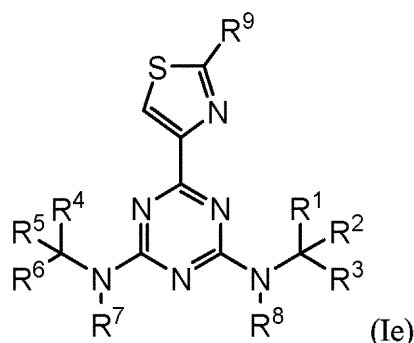
50

ここで、化合物は、以下のものではない：

- (1) N2, N2, N4-トリメチル-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、または
 (2) N4-エチル-N2, N2-ジメチル-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン。

【0086】

式 I e :



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であり、式中、

R¹、R³、R⁴、およびR⁶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、R³、R⁴、およびR⁶の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、-OH、-NH₂、-CN、-O-C₁~C₄アルキル、-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およびR⁵はそれぞれ独立して、-(C₁~C₆アルキル)、-(C₁~C₆アルキル)-C(O)-NH₂、-(C₁~C₆アルキル)-CO₂H、-(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およびR⁵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)、-CO₂H、またはハロで置換されていてもよく；

R²およびR⁵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；

R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して、水素およびC₁~C₆アルキルから選択され；

R⁹は、水素、ハロ、および-C₁~C₄ハロアルキルから選択され；かつ

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

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

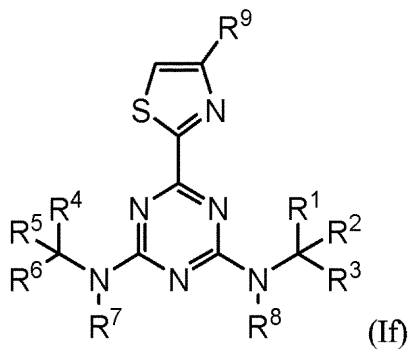
R⁴およびR⁶は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合してC(=O)を形成してもよい；

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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい；または

R⁴およびR⁵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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい。

【0087】

式 I f :



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であり、式中、

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2H$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^9 は、水素、ハロ、および $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキルから選択され；かつ

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

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

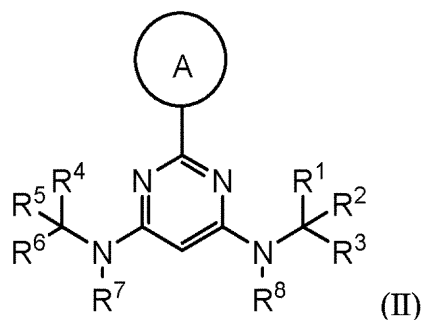
R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；

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

R^4 および R^5 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もしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい。

【0088】

さらに、式II：



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、式中、

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

あり；

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-S(O)_{1 \sim 2}-(C_0 \sim C_6$ アルキル) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-C(O)N(R^6)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキル) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-S(O)_{0 \sim 2}-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

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

R^4 および R^5 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

10

20

30

40

50

ていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、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F、Cl、または SO_2CH_3 で置換されていてもよいフェニルである場合、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ も $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ も、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-i\text{-プロピル}$ 、 $\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -フェニル、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}-i\text{-プロピル}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ でも、 NHCH_2 -フェニルでもなく；

10

(ii) Aが置換されていてもよいピリジルである場合、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ も $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ も、 NHCH_2 -フェニル、 NHCH_2 -(2, 4-ジフルオロフェニル)、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-ブチル}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 NHCH_2CH_2 -フェニル、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ でも、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ でもなく；

(iii) Aが置換されていてもよい1-イミダゾリル、置換されていてもよい1-ピロリル、または置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ も $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ も、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 NHCH_2 -(o-クロロフェニル)でも、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ でもなく；

20

(iv) Aが置換されていない2-ピリジニルである場合、 R^4 および R^5 により形成される環は、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルではなく；かつ

(v) Aが置換されていてもよい1-ピラゾリルである場合、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ も $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ も、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCH_3 、 NHAc 、 NH イソプロピル、 NHCH_2CH_3 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ でも、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ でもなく、

(vi) 環Aは、置換されていてもよいトリアゾリル、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イルではなく、

30

(vii) R^1 および R^2 が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよく、かつ R^4 および R^5 が互いに結合して、置換されていないシクロヘキシルを形成してもよい場合、Aは二置換の1-ピラゾリルでも、置換されていないフェニルでもなく；かつ

(viii) 化合物は、以下の群から選択されない：

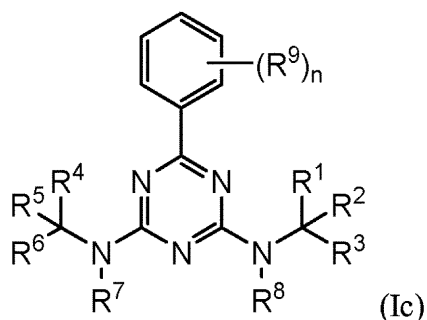
(1) 6-(1H-イミダゾール-1-イル)-N2, N4-ビス(1-メチルエチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、または

(2) N2, N4-ビス(1-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン。

40

【0089】

さらに、式Ic：



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、式中、

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

各 R^9 は独立して、ハロ、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $-NH-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-S(O)_2NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、アリール、およびOHで置換されていてもよいシクロプロピルから選択され；

n は1～3であり、

R^2 および R^5 はそれぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、および $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、

R^2 および R^5 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 および R^5 に存在する任意の末端メチル部分は、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CF_3$ 、 CN 、または CO_2H に置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と共に互いに結合して $C(=O)$ を形成してもよい；または

R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリルを形成してもよい；または

R^4 および R^5 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を形成してもよく；

ここで、

(i) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)($

10

20

30

40

50

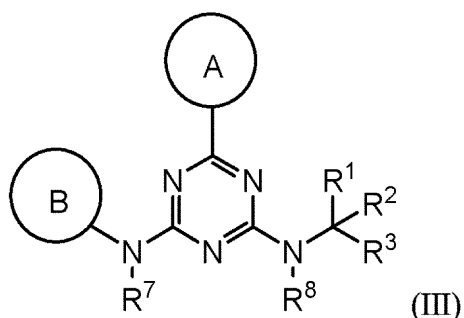
R^3) も、 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ でも、 $4-[[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]アミノ]$ でもなく、

(i i) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ および $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ が両方とも、 NHt 、 $NH(n\text{-プロピル})$ 、 $NH(n\text{-ブチル})$ 、 $NH(n\text{-ドセシル})$ 、 $NH-[(4\text{-メトキシフェニル})メチル]$ 、 $NHCH_2CH_2CHO$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{フェニル}$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_3$ 、 $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2\text{フェニル}$ 、 $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ であることも、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ であることもなく；かつ

(i i i) $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ も $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ も、 NH シクロヘキシル $C(O)NHCH_2R$ ではなく、ここで、 R は、 OCF_3 、 OCH_3 、クロロ、または CF_3 の1つ以上で置換されているフェニルまたはピリジニルである。

【0090】

さらに、式 I I I :



の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が提供され、式中、

環Aは、置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリールであり；

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

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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニルまたはアルキニル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-C(O)-(C_0 \sim C_6 \text{ アルキレン})-Q$ から選択され、ここで、

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

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

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

10

20

30

40

50

成してもよい；または

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

ここで、A が置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、G は置換されていてもよいフェニルではない。

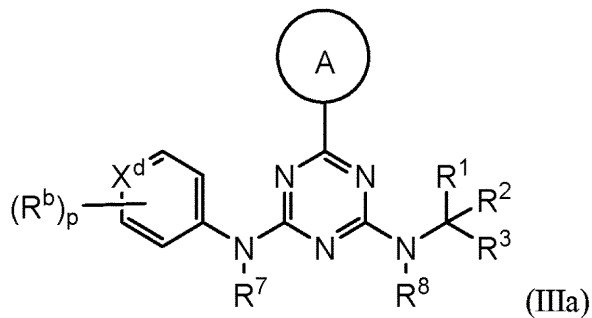
【0091】

一部の実施形態では、G は、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-SO_2 C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CO_2 C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(O)$ アリール、および $-C(O) C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1つまたは2つの置換基で置換されている。

10

【0092】

さらに、式 III a :



20

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、式中、

環 A は、置換されている 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリールであり；

X^d は、C または N であり；

各 R^b は独立して、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ から選択され、ここで、いずれのアルキル、シクロアルキル、またはフェニル部分も、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ で置換されていてもよく；

p は 1 ～ 2 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 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ で置換されていてもよく；

30

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2H$ 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ 、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、および $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-C(O)-(C_0 \sim C_6$ アルキレン) $-Q$ から選択され、ここで、

40

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1つ以上の $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、またはハロで置換されていてもよく；

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

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

50

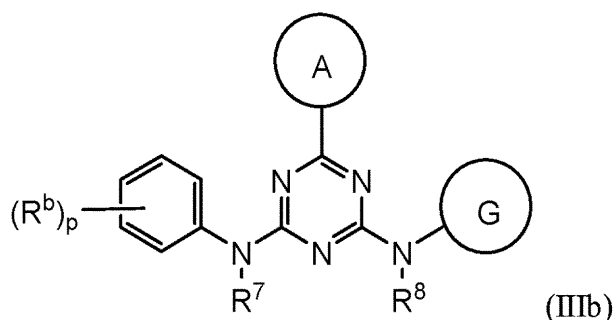
成してもよい；または

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

ここで、A が置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールである場合、 X^d は C ではない。

【0093】

さらに、式 I I I b :



10

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、式中、

環 A は、置換されている 5～6 員単環式ヘテロアリールであり；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

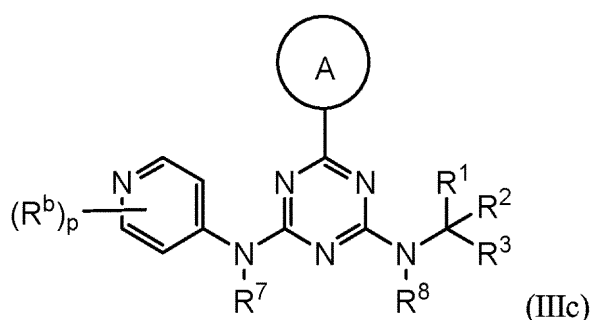
各 R^b は独立して、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ から選択され、ここで、いずれのアルキル、シクロアルキル、またはフェニル部分も、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ で置換されていてもよく；

p は 1～2 であり；かつ

G は、置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、ここで、A は、置換されていてもよいピリジニルで置換されているオキサジアゾールではない。

【0094】

さらに、式 I I I c :



30

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、式中、

環 A は、置換されている 5～6 員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、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、および CN から選択され、ここで、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^6 の各前記アルキル部分はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；

R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)- $C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル)- CO_2H 、 $-(C_2 \sim C_6$ アルケニルまたはアルキニル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン)- $O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)N(R^6)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)-Q、 $-(C_0 \sim C_6$ アルキレン)- $C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、および $-(C_0 \sim C$

40

50

$_6$ アルキレン) - C (O) - ($C_0 \sim C_6$ アルキレン) - Q から選択され、ここで、

R^2 に存在する任意のアルキルまたはアルキレン部分は、1 つ以上の -OH、-O ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、-CO₂H、またはハロで置換されていてもよく；

R^2 に存在する任意の末端メチル部分は、-CH₂OH、CF₃、-CH₂F、-CH₂Cl、C(O)CH₃、C(O)CF₃、CN、またはCO₂Hに置き換えられていてもよく；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；かつ

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

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

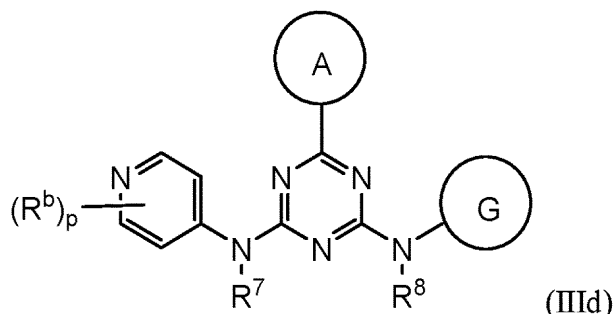
R^1 および R^2 は互いに結合して、置換されていてもよいカルボシクリルもしくは置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよく；

各 R^b は独立して、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、-OH、-C(O)CH₃ から選択され、ここで、いずれのアルキル、シクロアルキル、またはフェニル部分も、フルオロ、クロロ、-OH、-NH₂、または-CNで置換されていてもよく；かつ

p は 1 ~ 2 である。

【0095】

さらに、式 I I I d :



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、式中、

環 A は、置換されている 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリールであり；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^b は独立して、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、-OH、-C(O)CH₃ から選択され、ここで、いずれのアルキル、シクロアルキル、またはフェニル部分も、フルオロ、クロロ、-OH、-NH₂、または-CNで置換されていてもよく；

p は 1 ~ 2 であり；かつ

G は、置換されていてもよいカルボシクリルまたはヘテロシクリルである。

【0096】

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。

【0097】

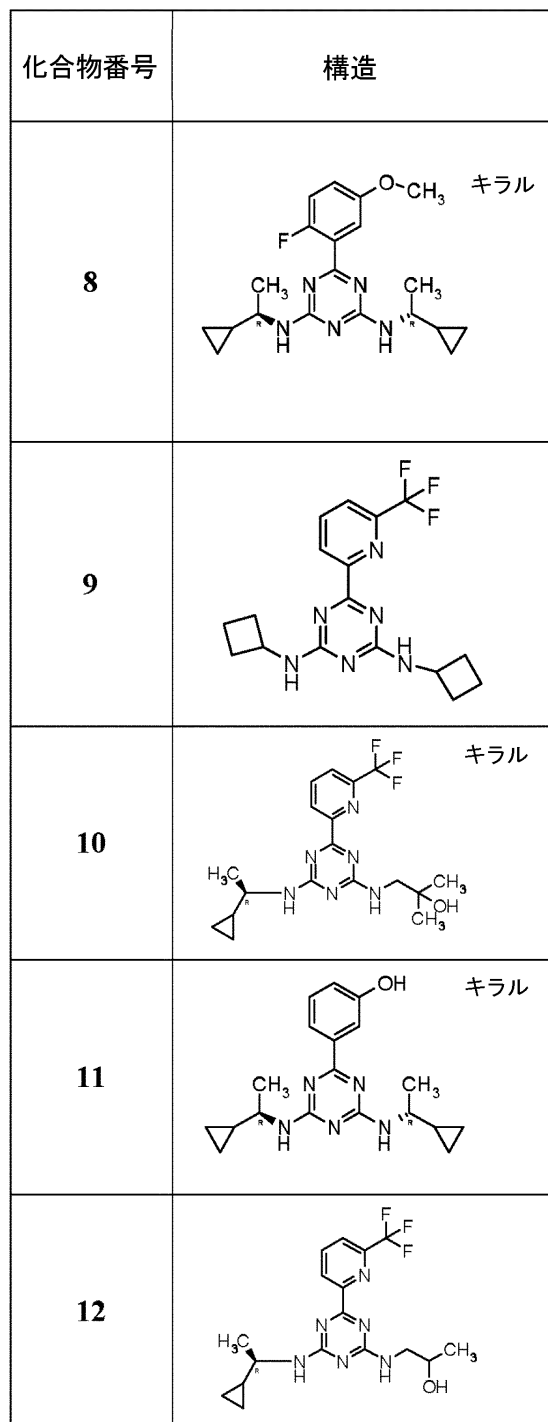
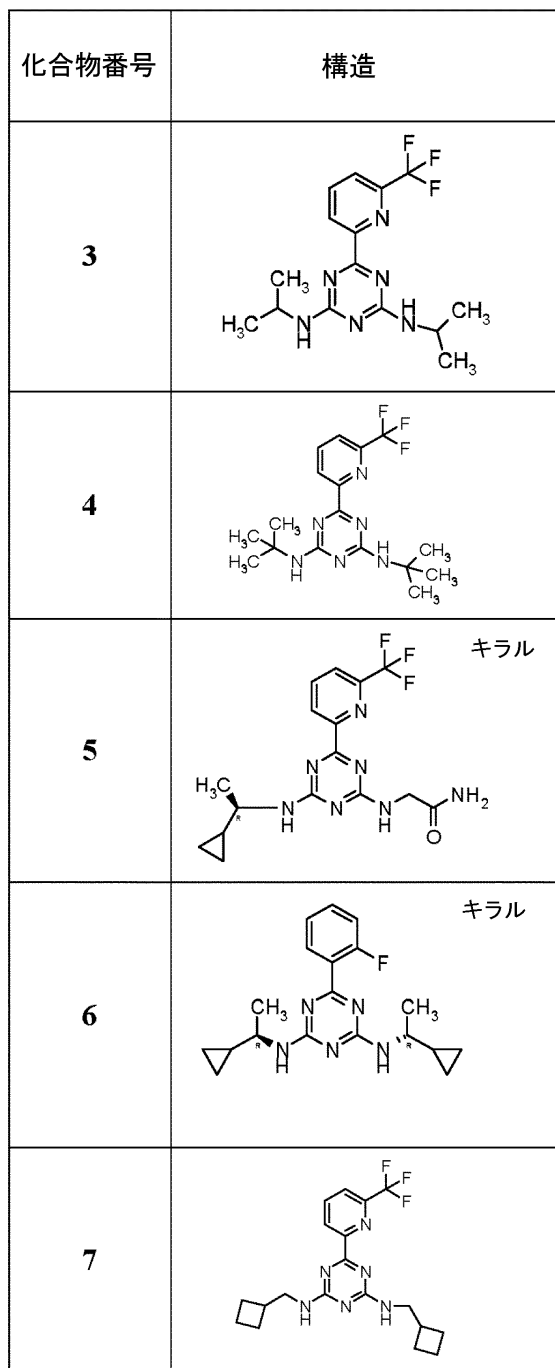
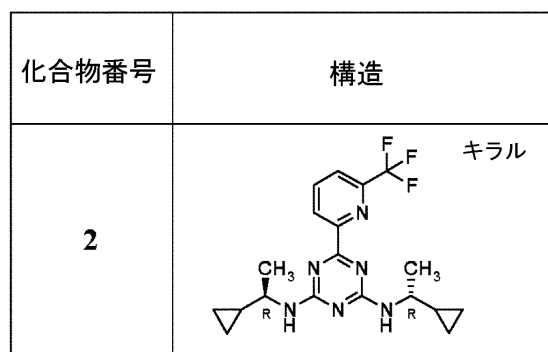
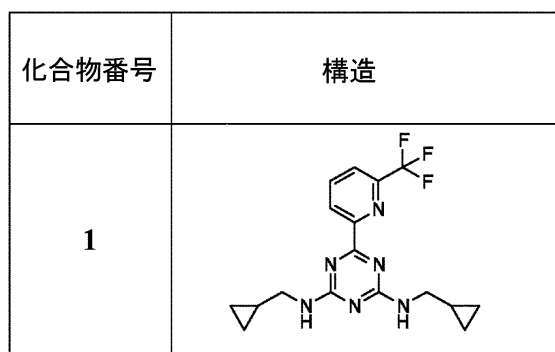
別の実施形態では、化合物は以下の表 1 に示す化合物のいずれか 1 つから選択される。
(表 1) 代表的な化合物

10

20

30

40



10

20

30

40

化合物番号	構造
13	
14	
15	
16	
17	

化合物番号	構造
18	
19	
20	
21	
22	

10

20

30

化合物番号	構造
23	
24	
25	
26	
27	

化合物番号	構造
28	
29	
30	
31	
32	

10

20

30

化合物番号	構造
33	
34	
35	
36	
37	
38	

化合物番号	構造
39	
40	
41	
42	
43	

10

20

30

40

化合物番号	構造
44	
45	
46	
47	
48	

化合物番号	構造
49	
50	
51	
52	
53	

10

20

30

化合物番号	構造
54	
55	
56	
57	 キラル
58	 キラル

化合物番号	構造
59	
60	 キラル
61	 キラル
63	 キラル
64	 キラル

10

20

30

40

化合物番号	構造
65	
66	
67	
69	
70	

化合物番号	構造
71	
72	
73	
74	
75	

10

20

30

化合物番号	構造
76	
77	
78	
79	
80	

化合物番号	構造
81	
82	
83	
84	
85	

10

20

30

40

化合物番号	構造
86	
87	
88	
89	
90	

化合物番号	構造
91	
92	
93	
94	
95	

10

20

30

化合物番号	構造
96	
100	
101	
102	
103	

化合物番号	構造
104	
105	
106	
107	
108	

10

20

30

化合物番号	構造
109	
110	
111	
112	
113	

化合物番号	構造
114	
115	
116	
117	
118	

10

20

30

化合物番号	構造
119	
120	
121	
122	
123	

化合物番号	構造
124	
125	
126	
127	
128	

10

20

30

40

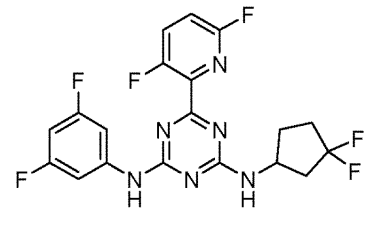
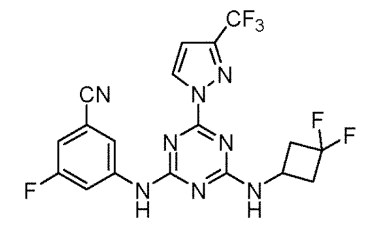
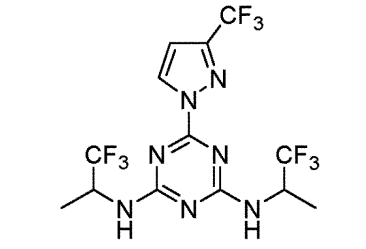
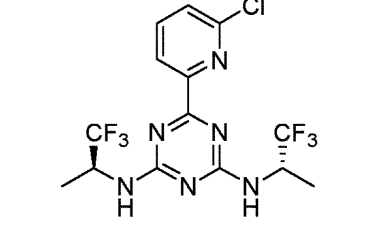
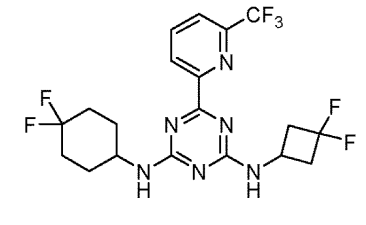
化合物番号	構造
129	
130	
131	
132	
133	

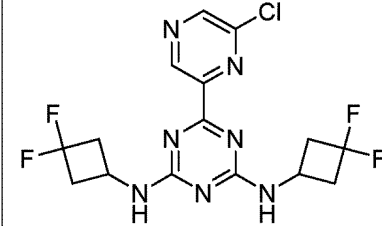
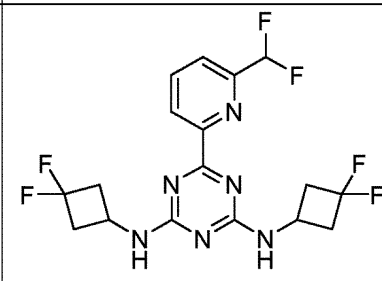
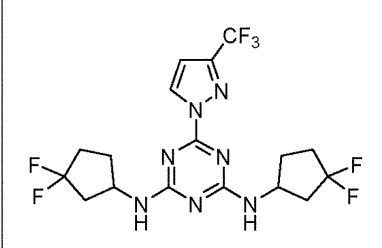
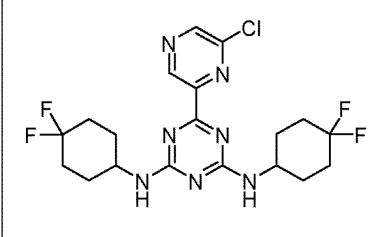
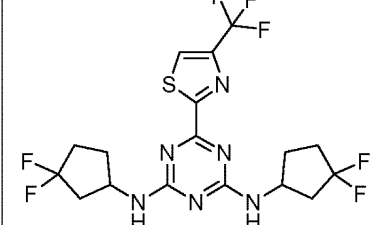
化合物番号	構造
134	
135	
136	
137	
138	

10

20

30

化合物番号	構造
139	
140	
141	
142	
143	

化合物番号	構造
144	
145	
146	
147	
148	

10

20

30

化合物番号	構造
149	
150	
151	
152	
153	

化合物番号	構造
154	
155	
156	
157	
158	

10

20

30

化合物番号	構造
159	
160	
161	
162	
163	

化合物番号	構造
164	
165	
166	
167	
168	

10

20

30

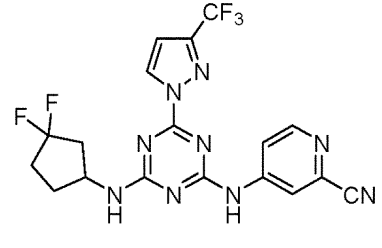
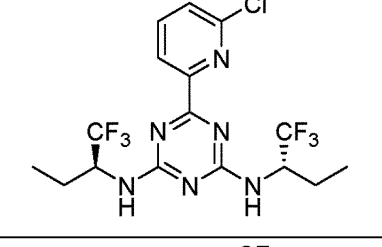
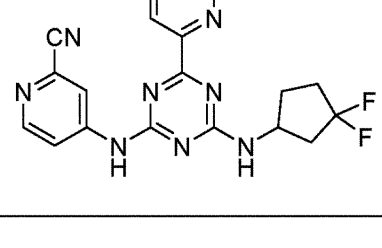
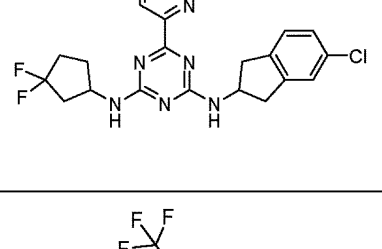
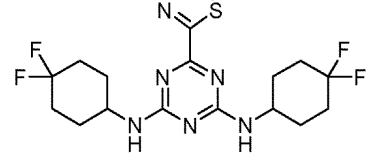
化合物番号	構造
169	
170	
171	
172	
173	

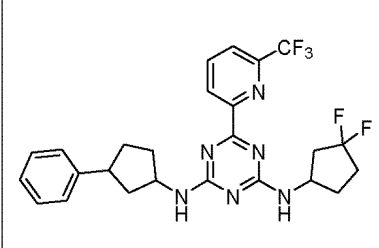
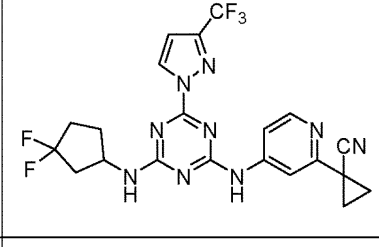
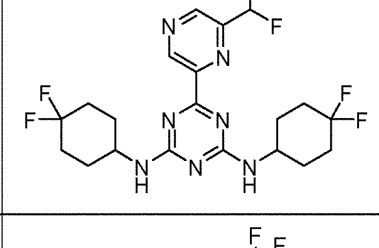
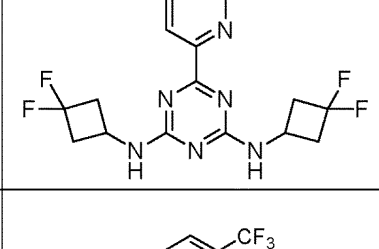
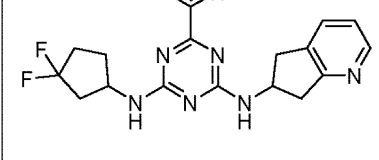
化合物番号	構造
174	
175	
176	
177	
178	

10

20

30

化合物番号	構造
179	
180	
181	
182	
183	

化合物番号	構造
184	
185	
186	
187	
188	

10

20

30

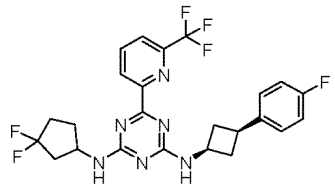
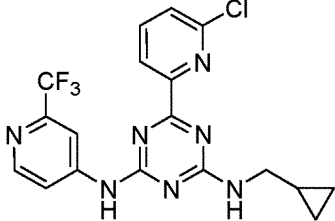
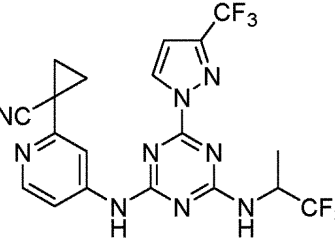
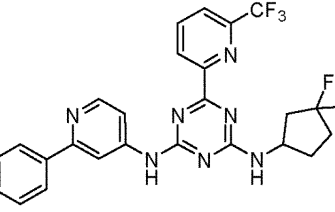
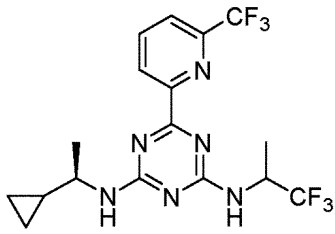
化合物番号	構造
189	
190	
191	
192	
193	

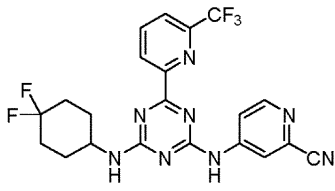
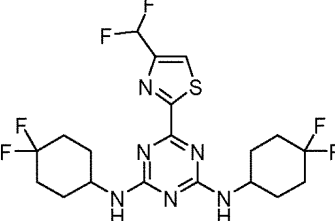
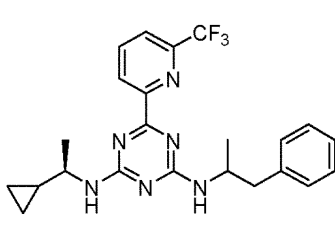
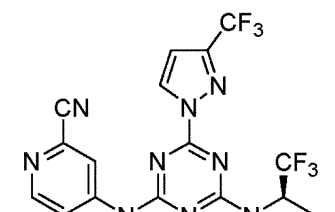
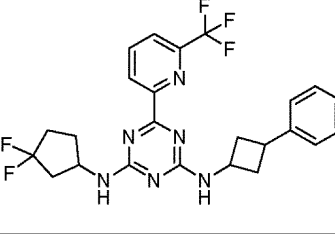
化合物番号	構造
194	
195	
196	
197	
198	

10

20

30

化合物番号	構造
199	
200	
201	
202	
203	

化合物番号	構造
204	
205	
206	
207	
208	

10

20

30

化合物番号	構造
209	
210	
211	
212	
213	

化合物番号	構造
214	
215	
216	
217	
218	

10

20

30

化合物番号	構造
219	
220	
221	
222	
223	

化合物番号	構造
224	
225	
226	
227	
228	

10

20

30

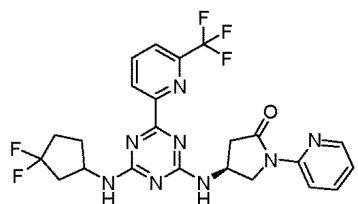
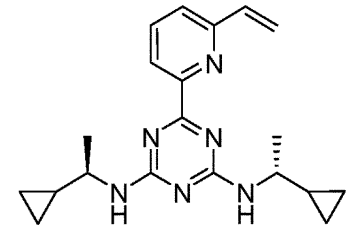
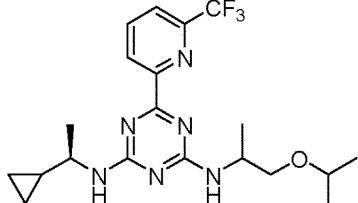
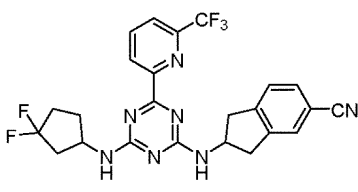
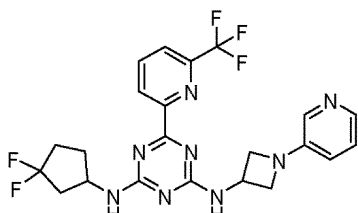
化合物番号	構造
229	
230	
231	
232	
233	

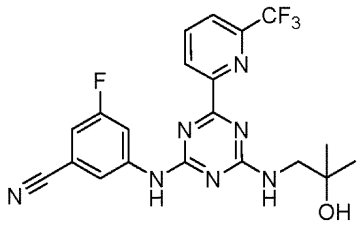
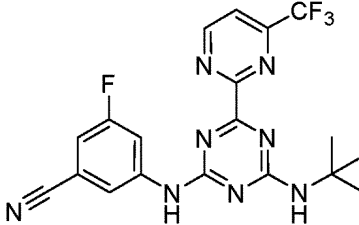
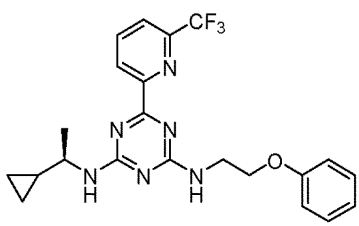
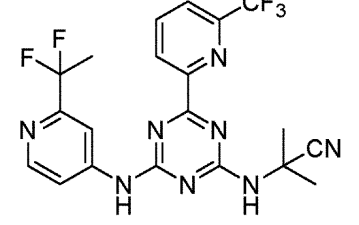
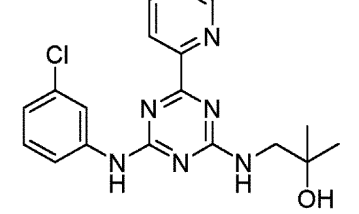
化合物番号	構造
234	
235	
236	
237	
238	

10

20

30

化合物番号	構造
239	
240	
241	
242	
243	

化合物番号	構造
244	
245	
246	
247	
248	

10

20

30

化合物番号	構造
249	
250	
251	
252	
253	

化合物番号	構造
254	
255	
256	
257	
258	

10

20

30

化合物番号	構造
259	
260	
261	
262	
263	

化合物番号	構造
264	
265	
266	
267	
268	

10

20

30

化合物番号	構造
269	
270	
271	
272	
273	

化合物番号	構造
274	
275	
276	
277	
278	

10

20

30

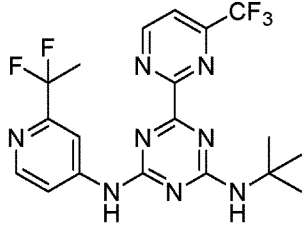
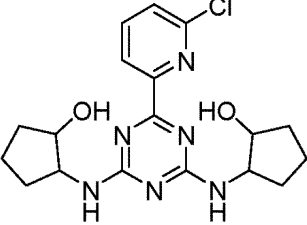
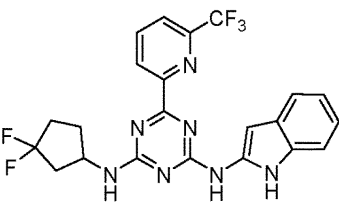
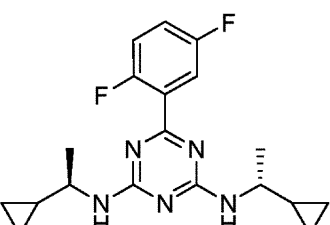
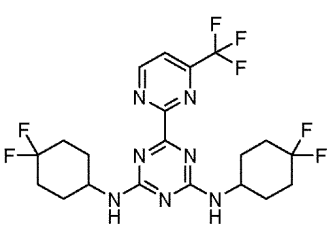
化合物番号	構造
279	
280	
281	
282	
283	

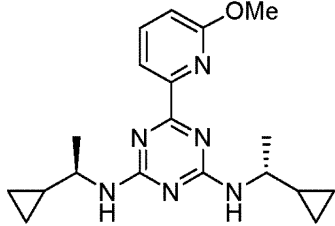
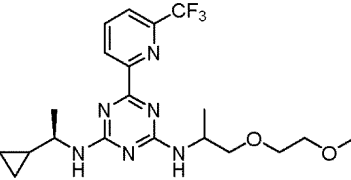
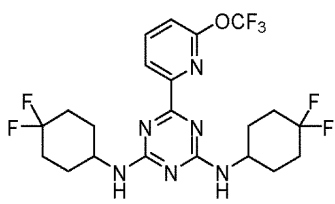
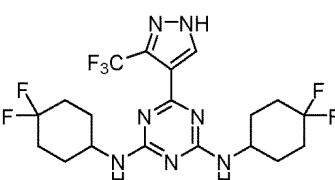
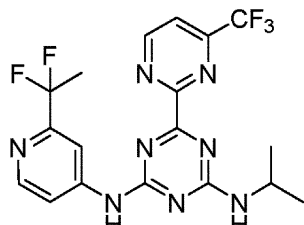
化合物番号	構造
284	
285	
286	
287	
288	

10

20

30

化合物番号	構造
289	
290	
291	
292	
293	

化合物番号	構造
294	
295	
296	
297	
298	

10

20

30

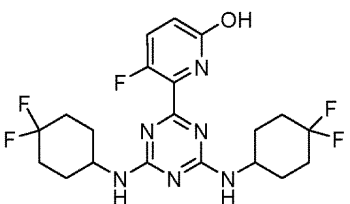
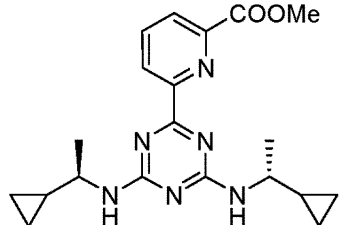
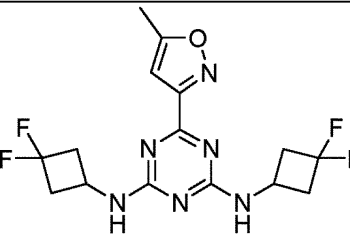
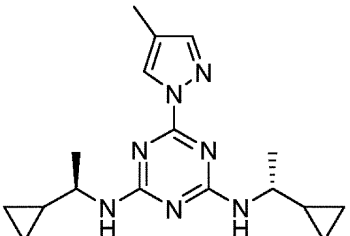
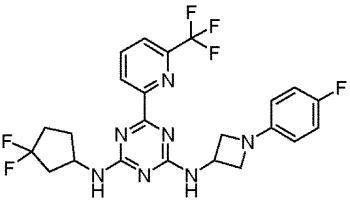
化合物番号	構造
299	
300	
301	
302	
303	

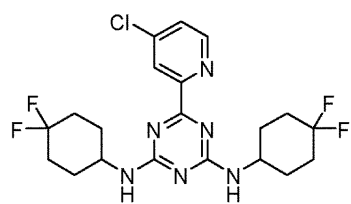
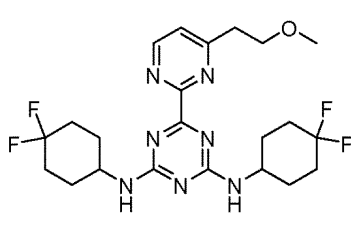
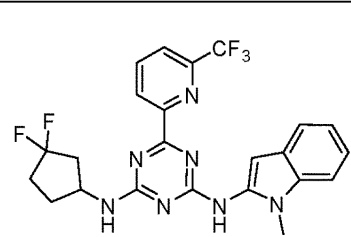
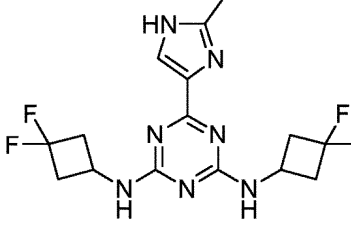
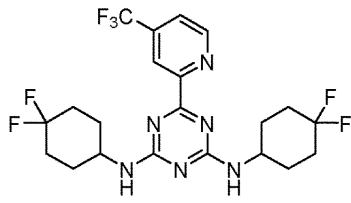
化合物番号	構造
304	
305	
306	
307	
308	

10

20

30

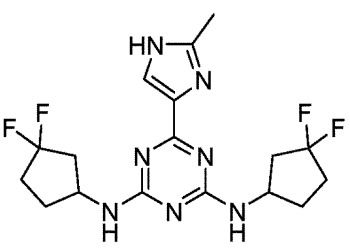
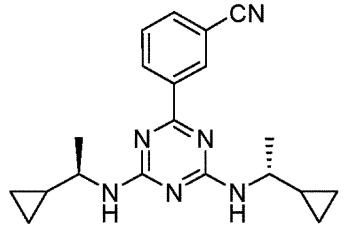
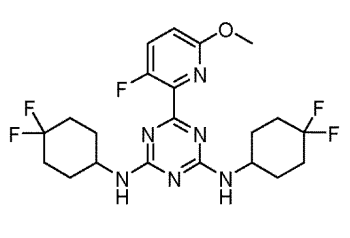
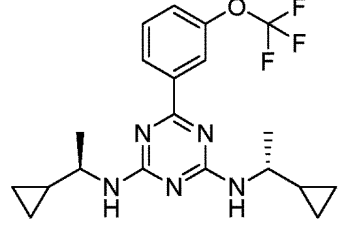
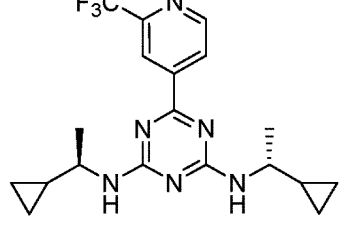
化合物番号	構造
309	
310	
311	
312	
313	

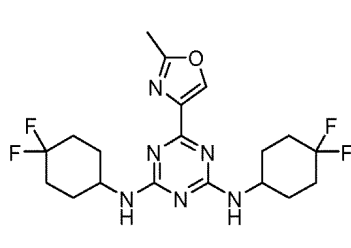
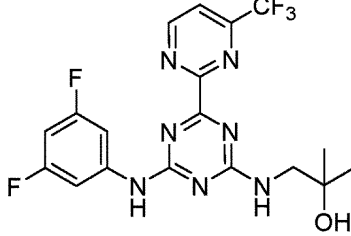
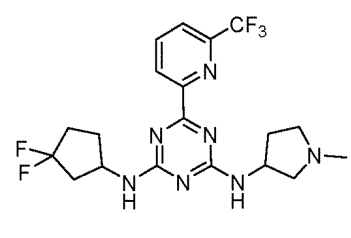
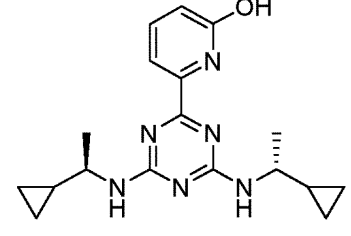
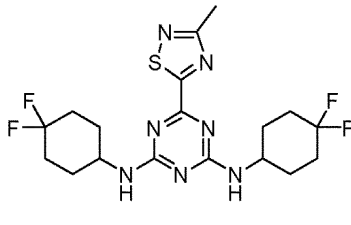
化合物番号	構造
314	
315	
316	
317	
318	

10

20

30

化合物番号	構造
319	
320	
321	
322	
323	

化合物番号	構造
324	
325	
326	
327	
328	

10

20

30

化合物番号	構造
329	
330	
331	
332	
333	

化合物番号	構造
334	
335	
336	
337	
338	

10

20

30

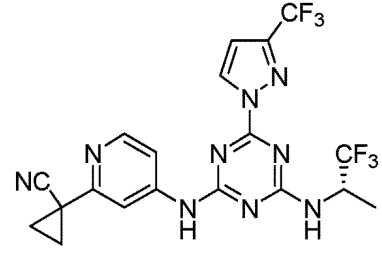
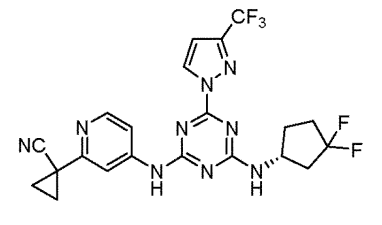
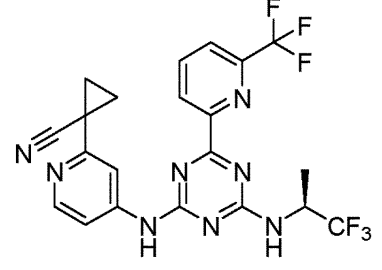
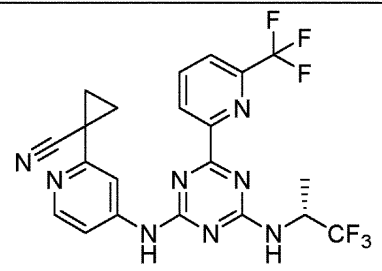
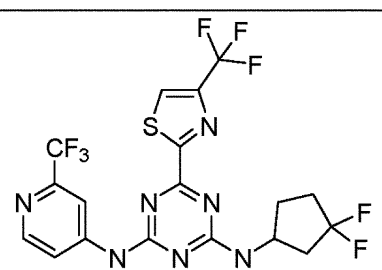
化合物番号	構造
339	
340	
341	
342	
343	

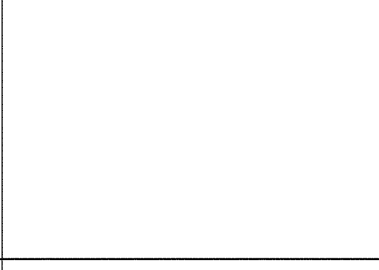
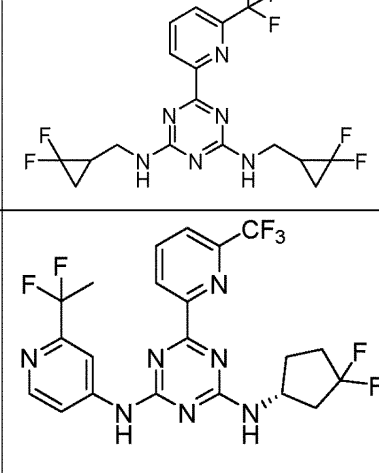
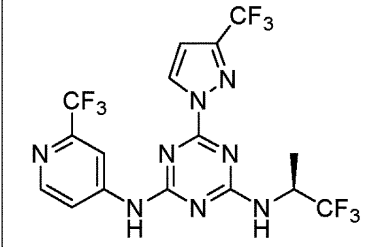
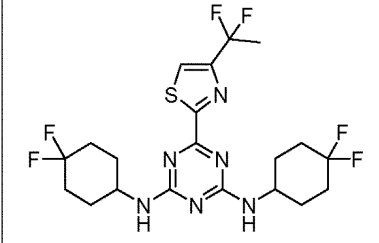
化合物番号	構造
344	
345	
346	
347	
348	

10

20

30

化合物番号	構造
349	
350	
351	
352	
353	

化合物番号	構造
354	
355	
356	
357	

10

20

30

40

化合物番号	構造
358	 260
359	 61
360	 61
361	 61
362	 61

化合物番号	構造
363	 61
364	 61
365	 61
366	 61
367	 61

10

20

30

化合物番号	構造
368	
369	
370	
371	
372	

化合物番号	構造
373	
374	
375	
376	
377	

10

20

30

40

化合物番号	構造
378	
379	
380	
381	
382	

化合物番号	構造
383	
384	
385	
386	
387	

10

20

30

化合物番号	構造
388	
389	
390	
391	
392	

化合物番号	構造
393	
394	
395	
397	
398	

10

20

30

化合物番号	構造
399	
400	
401	
402	
403	

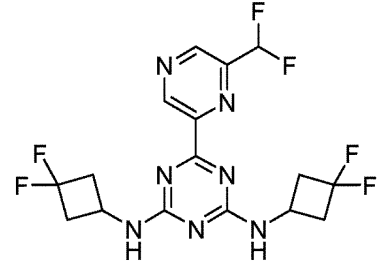
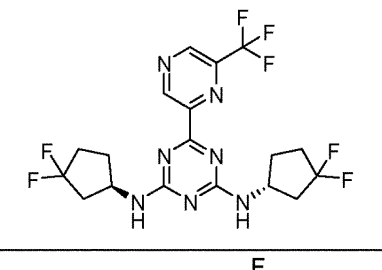
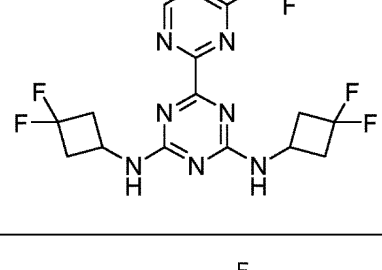
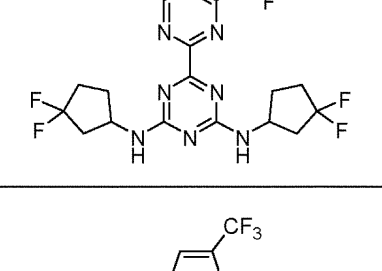
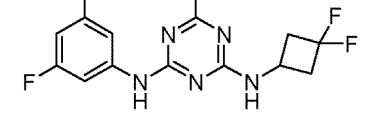
化合物番号	構造
404	
405	
406	
407	
408	

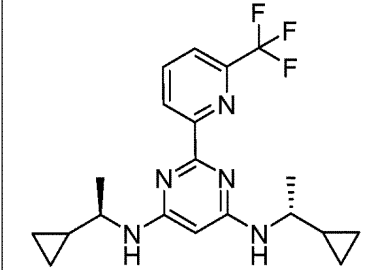
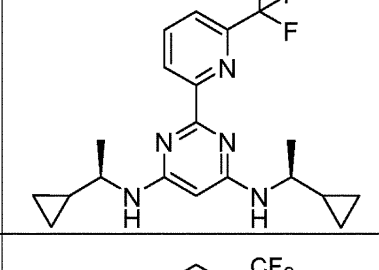
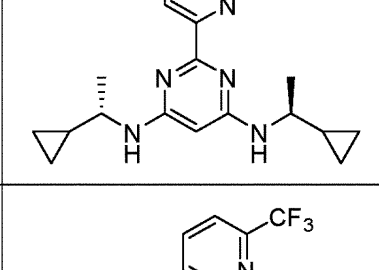
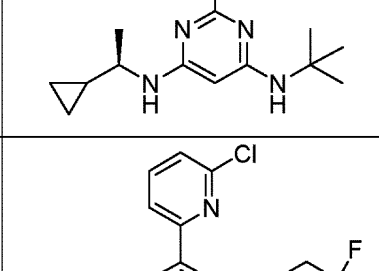
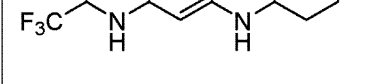
10

20

30

40

化合物番号	構造
409	
410	
411	
412	
413	

化合物番号	構造
414	
415	
416	
417	
418	

10

20

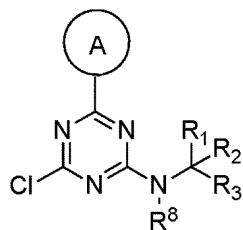
30

化合物番号	構造
419	
420	
421	

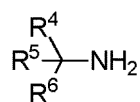
化合物番号	構造
422	
423	
424	

【 0 0 9 8 】

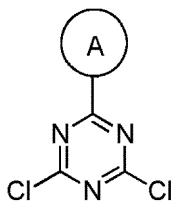
式 I の化合物または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つの化合物を製造するための方法であって、



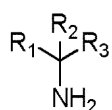
を



と反応させることを含む方法も本明細書に含まれる。一部の実施形態では、前述の方法は、



を



と反応させて、

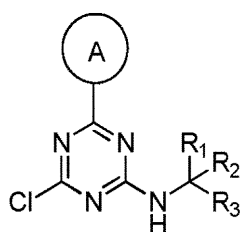
10

20

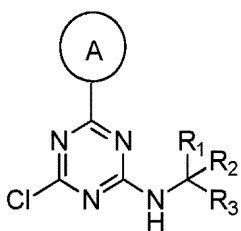
30

40

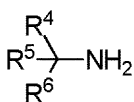
50



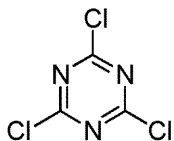
を得るステップ（１）と、



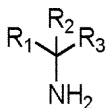
を



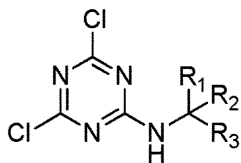
と反応させるステップ（２）とを含む。他の実施形態では、前述の方法は、



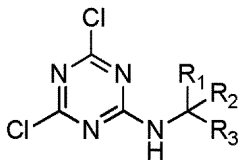
を



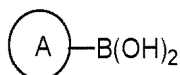
と反応させて、



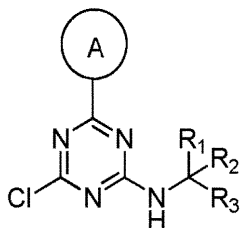
を得るステップ（１）と、



を



と反応させて、



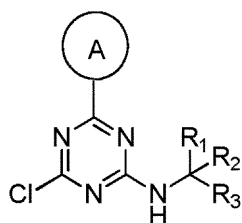
を得るステップ（２）と、

10

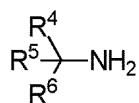
20

30

40



を

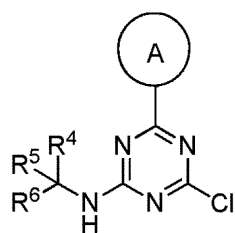


10

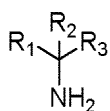
と反応させるステップ（３）とを含む。

【００９９】

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

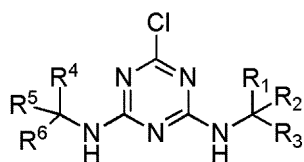


20

と反応させることを含む方法も含まれる。

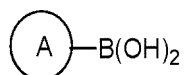
【０１００】

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

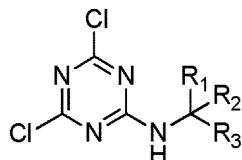


30

を

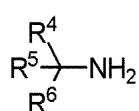


と反応させることを含む方法も含まれる。一部の実施形態では、前述の方法は、

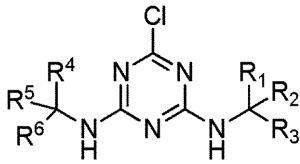


40

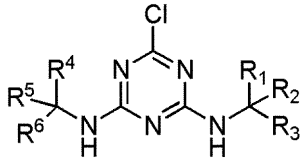
を



と反応させて、

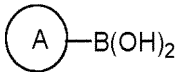


を得るステップ（１）と、



10

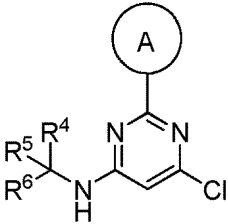
を



と反応させるステップ（２）とを含む。

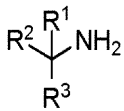
【 0 1 0 1 】

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、



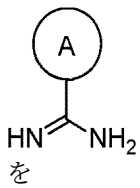
20

を

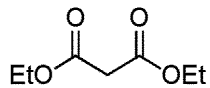


と反応させることを含む方法も含まれる。他の実施形態では、前述の方法は、塩基性条件下で、

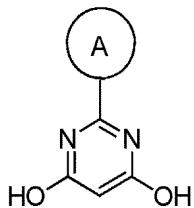
30



を

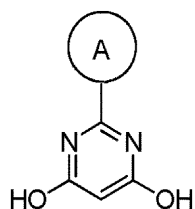


により変換させて、

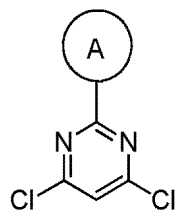


40

を得るステップ（１）と、

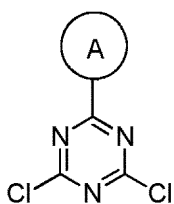


を PCl_5 、 POCl_3 と反応させて、



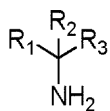
10

を得るステップ (2) と、

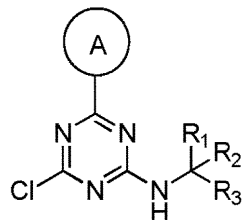


20

を

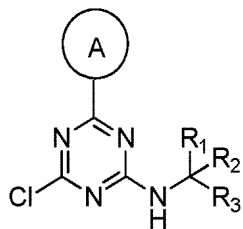


と反応させて、

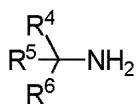


30

を得るステップ (3) と、

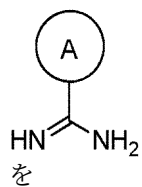


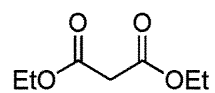
を



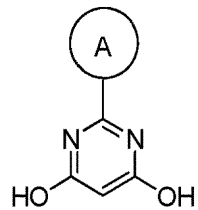
40

と反応させるステップ (4) とを含む。他の実施形態では、前述の方法は、塩基性条件下で、

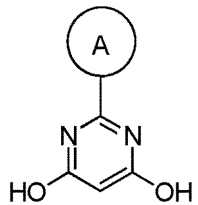




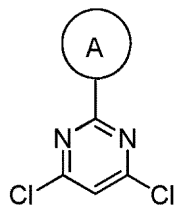
により変換させて、



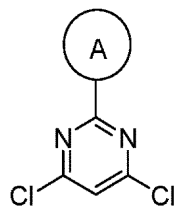
を得るステップ（１）と、



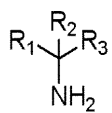
を PCl_5 、 POCl_3 と反応させて、



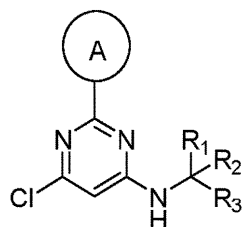
を得るステップ（２）と、



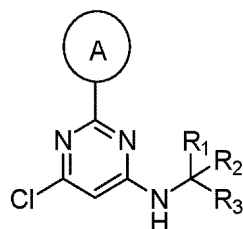
を



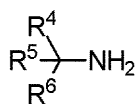
と反応させて、



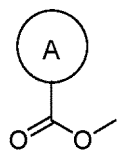
を得るステップ（３）と、



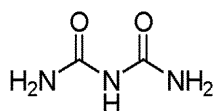
を



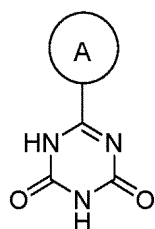
と反応させるステップ（４）とを含む。他の実施形態では、前述の方法は、塩基性条件下で、



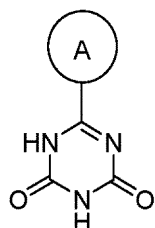
を



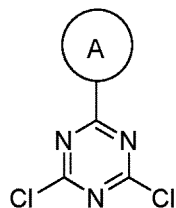
により変換させて、



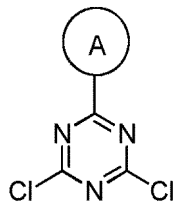
を得るステップ（１）と、



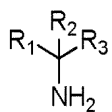
を PCl_5 、 $POCl_3$ と反応させて、



を得るステップ（２）と、



を



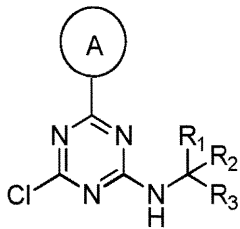
と反応させて、

10

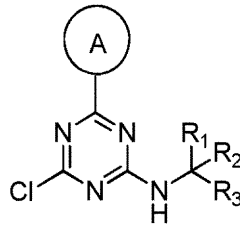
20

30

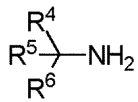
40



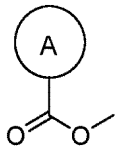
を得るステップ（３）と、



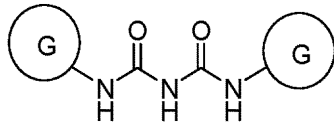
を



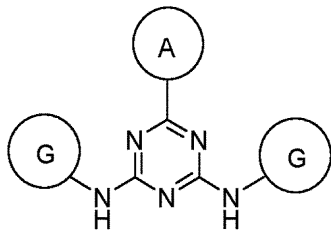
と反応させるステップ（４）とを含む。他の実施形態では、この方法は、塩基性条件下で、



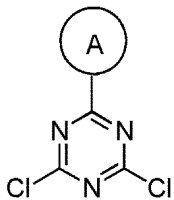
を



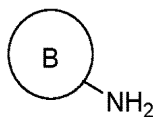
と反応させて、



を得るステップを含み、式中、環 G はカルボシクリル環またはヘテロシクリル環である。他の実施形態では、この方法は、１）



を



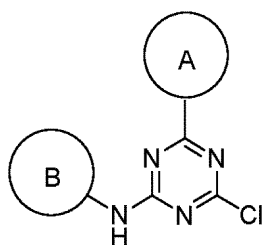
と反応させて、

10

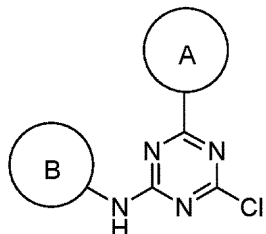
20

30

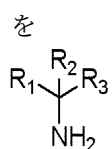
40



を得るステップと、2)

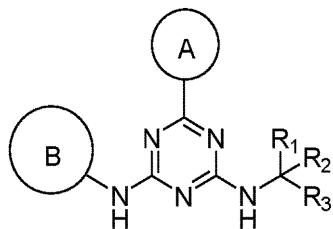


10

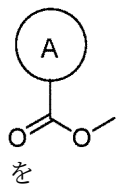


と反応させて、

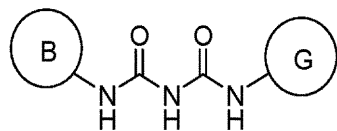
20



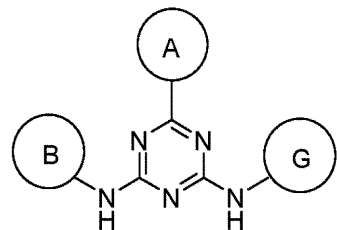
を得るステップとを含み、式中、環 B はアリール環またはヘテロアリール環である。他の実施形態では、この方法は、塩基性条件下で、



30

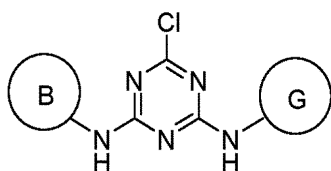


と反応させて、

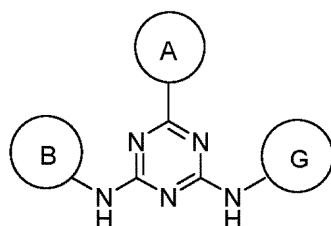


40

を得るステップを含み、式中、環 B はアリール環またはヘテロアリール環であり、環 G はカルボシクリル環またはヘテロシクリル環である。他の実施形態では、この方法は、



を
環Aと反応させて、



を形成させるステップを含む。

【0102】

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。本明細書で使用する「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手入または合成する方法は、当技術分野において公知であり、最終化合物または出発物質もしくは中間体に使用可能なものとして適用することができる。

【0103】

特定の実施形態では、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、またはIIIIId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。

【0104】

式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、またはIIIIId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、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含む任意の同位体形態であってもよく；Nは、 ^{13}N 、 ^{14}N 、および ^{15}N を含む任意の同位体形態であってもよく；Oは、 ^{15}O 、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形態であってもよく；Fは、 ^{18}F 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。

【0105】

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。

【0106】

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

10

20

30

40

50

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

【0107】

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

10

【0108】

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

20

【0109】

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

30

【0110】

適切な有機陰イオンの例としては、限定されるものではないが、以下の有機酸に由来するものが挙げられる：2-アセチオキシ安息香酸（2-acetoxybenzoic）、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、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、カルボキシメチルセルロース。

40

【0111】

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

50

コンパートメント（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透性を増大させるもの、経口アベイラビリティを増大させるもの、注射による投与を可能にするように溶解性を増大させるもの、代謝を改変するもの、および排泄速度を改変するものなどがある。プロドラッグの例としては、エステル（例えば、リン酸エステル、アミノ酸（例えば、バリン）エステル）、カルバマート、および他の薬学的に許容される誘導体が挙げられ、これらは、対象に投与されると、活性化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。

【0112】

10

組成物および投与経路

本明細書に記載の方法で使用される化合物は、対象に投与される前に、薬学的に許容される担体またはアジュバントとともに、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。

【0113】

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

20

【0114】

本発明の一態様の医薬組成物で 사용할 ことができる、薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルとしては、以下に限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達システム（SEDDS）、例えばd- α -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Twee 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、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。 α -、 β -、および γ -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- β -シクロデキストリンを含む、ヒドロキシアシ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

【0115】

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

40

【0116】

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

50

にすることができる。この懸濁液は、当技術分野で公知の技術に従い、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80 など）および懸濁化剤を用いて製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、例えば 1, 3-ブタンジオール中の溶液のように、非経口用に許容される無毒の希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液、および等張食塩水がある。加えて、滅菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来通りに使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の低刺激性の不揮発性油を使用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油など天然の薬学的に許容される油と同様に、特にそのポリオキシエチル化形態において、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはエマルジョンおよび／もしくは懸濁液などの薬学的に許容される剤形の製剤化に一般に使用される、カルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含有することができる。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

【0117】

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

20

【0118】

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

30

【0119】

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

【0120】

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

50

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

【0121】

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、単一組成物中に本発明の一態様の化合物と一緒に混合された、単回投薬形態の一部であってよい。

10

【0122】

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

20

【0123】

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。いかな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。

30

【0124】

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。

【0125】

式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII dの化合物、または本明細書の実施形態のいずれか1つに記載の化合物を含む上記の医薬組成物は、癌の処置に有用な別の治療剤をさらに含むことができる。

40

【0126】

使用方法

突然変異IDH1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、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII dの化合物（その互変異性体および／またはアイソトポログを含む）、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、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 α -ケトグルタル酸のR(－)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNA

50

DPH依存性還元を触媒する新たな能力を酵素にもたらすIDH1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IDH1は、R132X突然変異を有する。この実施形態の一態様では、R132X突然変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S、およびR132Gから選択される。別の態様では、R132X突然変異は、R132HまたはR132Cである。さらに別の態様では、R132X突然変異は、R132Hである。

【0127】

IDH1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)式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIIIId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、またはその薬学的に許容される塩、あるいは

10

(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。

【0128】

一実施形態では、処置される癌は、患者において α -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IDH1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、IDH1突然変異は、R132X突然変異である。この実施形態の別の態様では、R132X突然変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S、およびR132Gから選択される。別の態様では、R132X突然変異は、R132HまたはR132Cである。癌は、細胞試料を配列決定してIDH1のアミノ酸132における突然変異の存在および特定の性質（例えば、そこに存在するアミノ酸の変化）を判定することによって分析することができる。

20

【0129】

理論に拘束されるものではないが、本出願人らは、IDH1突然変異により、 α -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が酵素にもたらされているIDH1の突然変異アレル、特に、IDH1のR132H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づけると考える。したがって、本発明の化合物および方法は、そのような活性を付与するIDH1の突然変異アレル、特にIDH1のR132HまたはR132C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

【0130】

この実施形態の一態様では、癌処置の効力は、対象の2HG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、2HGレベルは処置前に測定されるが、高レベルの場合、癌を処置するために、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIIIId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2HGレベルが測定される。特定の実施形態では、2HG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2HG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2HG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2HG測定は、癌処置の効力に関する他の周知の測定、例えば腫瘍および／または他の癌関連病変の数およびサイズの低減、対象の健康状態の改善、ならびに癌処置の効力に関連する他のバイオマーカーの変化と一緒に利用されることになる。

40

【0131】

2HGは、LC/MSにより試料中に検出することができる。試料をメタノールと80:20で混合し、4℃で20分間、3,000rpmで遠心分離する。得られた上清を回収し、-80℃に保存し、その後LC-MS/MSにより2-ヒドロキシグルタル酸レベルを評価することができる。多種多様の液体クロマトグラフィー(LC)分離法を用いる

50

ことができる。それぞれの方法は、注入された代謝産物標準溶液に最適化されたMSパラメーターを用いる、多重反応モニタリング（MRM）モードで作動するトリプル四重極質量分析計に、ネガティブエレクトロスプレーイオン化（ESI、 -3.0 kV ）により連結することができる。代謝産物は、以前に報告の方法（Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153–64, 2007）の変法に従って、水性移動相中のイオンペアリング剤として10 mMトリブチルアミンを用いる逆相クロマトグラフィーにより分離することができる。ある方法では、TCA代謝産物の分析が可能になる： $t = 0$ 、50%のB； $t = 5$ 、95%のB； $t = 7$ 、95%のB； $t = 8$ 、0%のB、ここでBは100%メタノールの有機移動相を指す。別の方法は、2-ヒドロキシグルタル酸に特異的であり、50%～95%のB（上記に定義する緩衝液）の高速直線勾配を5分間にわたりかける。上記のように、Synergi Hydro-RP、100 mm×2 mm、 $2.1\text{ }\mu\text{m}$ 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。 ^{13}C -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。

【0132】

一実施形態では、2HGは直接評価される。

【0133】

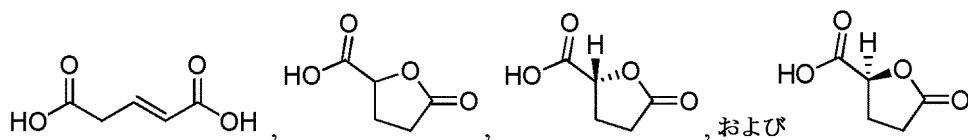
別の実施形態では、分析方法を実施する過程で形成される2HG誘導体が評価される。例として、そのような誘導体はMSの分析において形成される誘導体であり得る。誘導体としては、塩付加物、例えばNa付加物、水和バリエーション、または例えばMS分析において形成されるような、塩付加物、例えばNa付加物でもある水和バリエーションを挙げることができる。

【0134】

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

【0135】

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



【0136】

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IDH1突然変異、特にIDH1のR132HまたはR132C突然変異を保持する腫瘍である。

【0137】

IDH1のR132X突然変異は、以下の表2に示される特定のタイプの癌に存在することが知られている。

【0138】

（表2）特定の癌に関連したIDH突然変異

10

20

30

40

<u>癌タイプ</u>	<u>IDH1 R132X</u> <u>突然変異</u>	<u>腫瘍タイプ</u>
脳腫瘍	R132H	原発腫瘍
	R132C	原発腫瘍
	R132S	原発腫瘍
	R132G	原発腫瘍
	R132L	原発腫瘍
	R132V	原発腫瘍
線維肉腫	R132C	HT1080 線維肉腫細胞株
急性骨髄性白血病 (AML)	R132H	原発腫瘍
	R132G	原発腫瘍
	R132C	原発腫瘍
前立腺癌	R132H	原発腫瘍
	R132C	原発腫瘍
急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	R132C	原発腫瘍
傍神経節腫	R132C	原発腫瘍

【0139】

IDH1のR132H突然変異は、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、胆管癌、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性新生物(MPN)、結腸癌、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫(NHL)において同定されている。したがって、一実施形態では、本明細書に記載の方法は、患者の神経膠腫(神経膠芽腫)、急性骨髄性白血病、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、胆管癌、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性新生物(MPN)、結腸癌、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫(NHL)を処置するために使用される。

【0140】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法は、患者の神経膠腫(神経膠芽腫)、急性骨髄性白血病、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、胆管癌(例えば、肝内胆管癌(IHCC))、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性新生物(MPN)、前立腺癌、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、B急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、B急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫結腸癌、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫(NHL)を処置するために使用される。

【0141】

別の実施形態では、処置される進行型血液系悪性腫瘍は、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、B細胞リンパ腫(例えば、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫)、ならびにT細胞リンパ腫(例えば、菌状息肉症、未分化大細胞型リンパ腫、および前駆Tリンパ芽球性リンパ腫)である。

【0142】

したがって、一実施形態では、癌は、表2に列挙される癌タイプのいずれか1つから選択される癌であり、IDHのR132X突然変異は、その特定の癌タイプについて表2に

10

20

30

40

50

列挙される IDH1 の R132X 突然変異の 1 つまたは複数である。

【0143】

本明細書に記載の処置方法は、式 I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d 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。

【0144】

一実施形態では、式 I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d の化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物による処置前および／または処置後に、本方法は、癌の増殖、サイズ、重量、浸潤性、病期、および／または他の癌表現型を評価するステップをさらに含む。

10

【0145】

一実施形態では、式 I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d 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 IDH1 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。

【0146】

20

一実施形態では、式 I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d 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。

【0147】

変異体 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、式 I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d 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、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法も提供される。一実施形態では、処置される癌は、対象において α -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 IDH2 は、R140X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R140X 突然変異は、R140Q 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R140X 突然変異は、R140W 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R140X 突然変異は、R140L 突然変異である。この実施形態の別の態様では、突然変異 IDH2 は、R172X 突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R172X 突然変異は、R172K 突然変異である。この実施形態の別の態様では、R172X 突然変異は、R172G 突然変異である。

30

40

【0148】

IDH2 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) 式 I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d 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、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。

【0149】

50

一実施形態では、処置される癌は、患者において α -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IDH2は、R140X突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R140X突然変異は、R140Q突然変異である。この実施形態の別の態様では、R140X突然変異は、R140W突然変異である。この実施形態の別の態様では、R140X突然変異は、R140L突然変異である。この実施形態の別の態様では、突然変異IDH2は、R172X突然変異を有する。この実施形態の別の態様では、R172X突然変異は、R172K突然変異である。この実施形態の別の態様では、R172X突然変異は、R172G突然変異である。癌は、細胞試料を配列決定してIDH2のアミノ酸140および／または172における突然変異の存在および特定の性質（例えば、そこに存在するアミノ酸の変化）を判定することによって分析することができる。

10

【0150】

理論に拘束されるものではないが、本出願人らは、IDH2突然変異により、 α -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が酵素にもたらされているIDH2の突然変異アレル、特に、IDH2のR140Qおよび／またはR172K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IDH2の突然変異アレル、特にIDH2のR140Qおよび／またはR172K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。

20

【0151】

この実施形態の一態様では、癌処置の効力は、本明細書に記載のように2HGレベルを測定することによりモニターされる。

【0152】

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。

【0153】

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、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIIIIdの化合物を患者に投与することによって、患者の神経膠芽腫（神経膠腫）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、急性骨髄性白血病（AML）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管癌、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（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、急性骨髄性白血病（AML）、黒色腫、軟骨肉腫、または血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）である。

30

【0154】

2HGは、遺伝性代謝障害2-ヒドロキシグルタル酸尿症において蓄積することが知られている。この疾患は、2HGを α -KGに変換する酵素2-ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼの欠損により引き起こされる（Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)）。2-ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼが欠損する患者は、MRIおよびCSF分析により評価すると脳に2HGを蓄積し、白質脳症を発症し、脳腫瘍を発症するリスクが増大している（Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffman, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho,

40

50

C. S. J. Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004))。さらに、2HGの高い脳レベルは、ROSレベルの増大をもたらし(Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003))、癌リスクの増大に寄与する可能性がある。NMDA受容体アゴニストとして作用する2HGの能力がこの作用に寄与する可能性がある(Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002))。2HGはまた、グルタミン酸および／またはαKG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、アミノ酸および核酸の生合成のためのグルタミン酸窒素の利用を可能にするトランスアミナーゼ、およびHIF1アルファレベルを調節するものなどαKG依存性プロリルヒドロキシラーゼが挙げられる。

10

【0155】

したがって、別の実施形態によると、本発明の一態様は、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d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。

【0156】

IDH1の突然変異アレルの存在を特徴とするマフッチ症候群およびオリエ病から選択される疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に、(a)式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d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、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。

20

【0157】

本明細書に記載の処置方法は、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d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。

【0158】

一実施形態では、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII dの化合物、または本明細書に記載の実施形態のいずれか1つに記載の化合物による処置前および／または処置後に、本方法は、癌の増殖、サイズ、重量、浸潤性、病期、および／または他の癌表現型を評価するステップをさらに含む。

30

【0159】

一実施形態では、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d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。

40

【0160】

一実施形態では、式I、Ia、Ib、B、C、Ic、Id、Ie、If、Ig、II、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、もしくはIIII d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。

50

【0161】

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。

【0162】

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

【0163】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は化学療法剤である。癌治療で使用される化学療法剤の例として、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸、プリンおよびピリミジン誘導体）、アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、白金、スルホン酸アルキル、ヒドラジン、トリアゼン、アジリジン、紡錘体毒、細胞傷害性薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤等）、ならびに低メチル化剤（例えば、デシタビン（5-アザデオキシシチジン）、ゼブラリン、イソチオシアネート、アザシチジン（5-アザシチジン）、5-フルオロー-2'-デオキシシチジン、5, 6-ジヒドロ-5-アザシチジン等）が挙げられる。例示的な薬剤としては、アクリルビシン、アクチノマイシン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノプテリン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、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、クロルメチン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デメコルチン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エファプロキシラル、エレスクロモル、エルサミトールシン、エノシタビン、エピルビシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトポシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル（5FU）、ホテムスチン、ゲムシタビン、ギリアデル脳内留置用剤、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、イロフルベン、イキサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソーム化ドキソルビシン、リポソーム化ダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、アミノレブリン酸メチル、ミトブロニール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルビシン、ピクサントロン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サパシタビン、セムスチン、シチマジンセラデノベック、ストラタプラチン、ストレプトゾシン、タラポルフィン、テガフルーウラシル、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、チオテパ、チアゾフリ
リン、チオグアニン、ティピファニブ、トポテカン、トラベクテジン、トリアジクオン、
トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファ
ミド、ウラムスチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンクリスチ
ン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ポリノスタット、ゾルビシン、および本
明細書に記載の他の細胞増殖抑制剤または細胞傷害性薬剤が挙げられる。

【0164】

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。

10

【0165】

一部の実施形態では、追加の癌治療剤は分化剤である。そのような分化剤としては、レ
チノイド（全トランス型レチノイン酸（ATRA）、9-シスレチノイン酸、13-シス
-レチノイン酸（13-cRA）、および4-ヒドロキシーフェンレチナミド（4-HP
R）など）；三酸化ヒ素；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤HDAC（アザシチジン（ビダ
ーザ）およびブチラート（例えば、ナトリウムフェニルブチラート）など）；ハイブリッ
ド極性化合物（ヘキサメチレンビスアセトアミド（HMBAA）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。

【0166】

20

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

30

【0167】

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。

40

【0168】

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

【0169】

50

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。

【0170】

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

10

【0171】

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

【実施例】

【0172】

一般的な実験に関する留意点：

以下の実施例では、試薬（化学物質）は、商用供給源（Alfa、Acros、Sigma Aldrich、TCI、およびShanghai Chemical Reagent Companyなど）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（NMR）スペクトルは、Brucker AMX-400 NMR（Brucker, Switzerland）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（ppm, δ ）で報告した。質量スペクトルは、Waters LCT TOF質量分析計（Waters, USA）またはShimadzu LCMS-2020質量分析計（Shimadzu, Japan）からエレクトロスプレーイオン化（ESI）を用いて得た。マイクロ波反応は、Initiator 2.5 Microwave Synthesizer（Biotage, Sweden）により行った。

20

【0173】

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。

30

【0174】

略語リスト：

一般

anhy. 無水

aq. 水性

min 分

hr 時間

mL ミリリットル

mmol ミリモル

mol モル

MS 質量分析

NMR 核磁気共鳴

TLC 薄層クロマトグラフィー

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

satd. 飽和

スペクトル

Hz ヘルツ

40

50

δ	化学シフト	
J	カップリング定数	
s	シングレット	
d	ダブルット	
t	トリプレット	
q	カルテット	
m	マルチプレット	
b r	ブロード	
q d	ダブルットのカルテット	
d q u i n	クインテットのダブルット	10
d d	ダブルットのダブルット	
d t	トリプレットのダブルット	

溶媒および試薬

D A S T	ジエチルアミノスルフルトリフルオリド	
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	
E t O H	エチルアルコール	
E t O A c	酢酸エチル	20
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	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
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	30
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	
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 i H M D S	リチ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	40
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	
P y	ピリジン	
D M A P	4- (ジメチルアミノ) ピリジン	
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
X p h o s	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 4, 6-トリイソプロピルビフェニル	
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	
d p p f	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	50

T B T U 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラ
メチルウロニウムテトラフルオロボレート

D P P A ジフェニルホスホリルアジド

NH₄OH 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

P y ピリジン

D p p f 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

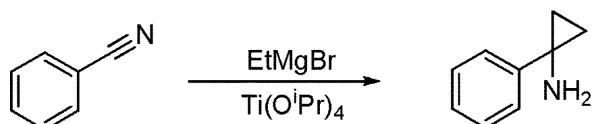
H A T U O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テ
トラメチルウロニウム

B I N A P 2,2'-ビス(ジフェニルホスファニル)-1,1'-ビナフチル

【0175】

中間体の調製

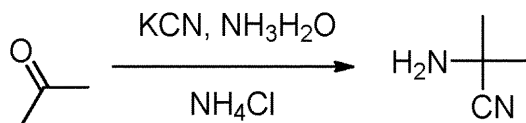
1-フェニルシクロプロパンアミンの調製



エチルマグネシウムブロミド(48.5 mL、146 mmol)を、ベンズニトリル(5 g、48 mmol、3当量)およびチタンテトライソプロパノレート(21.5 mL、73 mmol、1.5当量)の乾燥THF(140 mL)溶液に、-70℃で30分にわたり滴下して加えた。この溶液を、室温で1.5時間攪拌した後、三フッ化ホウ素エーテラート(15 mL、121 mmol、2.5当量)を15分にわたり滴下して加えた。この混合物を室温でさらに1.5時間攪拌した後、1N HCl水溶液およびEt₂Oを加えた。得られた混合物を10%NaOH水溶液に注ぎ、Et₂Oで抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をPE/EtOAc/NH₃・H₂O(4:1:0.1%)を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 134.1 (M+H)⁺.

【0176】

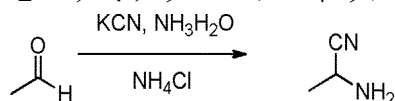
2-アミノ-2-メチルプロパンニトリルの調製



水酸化アンモニウム(40 mL、230.7 mmol)中のNH₄Cl(4.9 g、92.3 mmol)およびアセトン(7 mL、92.3 mmol)の混合物に、KCN(5 g、76.9 mmol)を室温で加えた。この反応混合物を室温で3日間攪拌した。混合物をDCM(2×30 mL)で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0177】

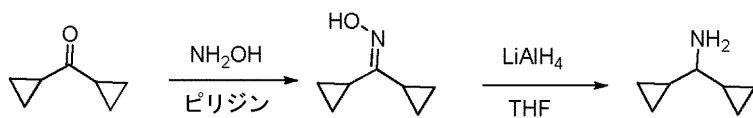
2-アミノプロパンニトリルの調製



水酸化アンモニウム(3 mL)中のNH₄Cl(981 mg、18.5 mmol)、アセトアルデヒド(1 mL、18.5 mmol)の混合物に、KCN(1 g、15.4 mmol)を室温で加えた。この反応混合物を室温で2日間攪拌した。混合物をDCM(2×30 mL)で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

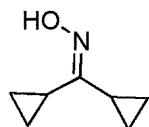
【0178】

ジシクロプロピルメタンアミンの調製



ステップ1．ジシクロプロピルメタノンオキシムの調製。ピリジン（5 mL）中のジシクロプロピルメタノン（500 mg、4.5 mmol）混合物に、塩酸ヒドロキシルアミン（469 mg、6.75 mmol）を加えた。この反応混合物を100℃で4時間攪拌し、室温に冷却した後、EtOAcを加えた。得られた混合物を1 N HCl水溶液および食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し減圧濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

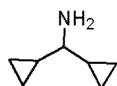
10

LC-MS: m/z 124.1 (M-H)⁻.

【0179】

ステップ2．ジシクロプロピルメタンアミンの調製。ジシクロプロピルメタノンオキシム（550 mg、4.4 mmol）の冷THF（5 mL）溶液に、LiAlH₄（200 mg、5.3 mmol）を加えた。次いで、この混合物を80℃で6時間攪拌し、室温に冷却した。ガス発生が停止するまで、この混合物を1 N NaOH水溶液でクエンチし、次いで濾過した。濾液をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

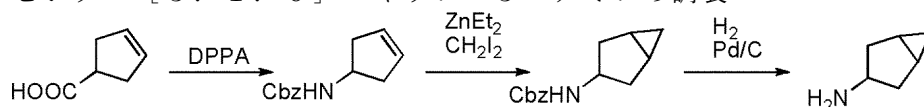
20

LC-MS: m/z 112.1 (M+H)⁺.

【0180】

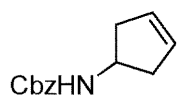
ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンの調製

30



ステップ1：ベンジルシクロペンター3-エニルカルバマートの調製。シクロペンター3-エンカルボン酸（5 g、44.6 mmol、1当量）およびDPPA（13.5 g、49 mmol、1.1当量）のトルエン（80 mL）溶液に、Et₃N（7.4 mL、53.5 mmol、1.2当量）を室温に加えた。次いで、この混合物を2時間還流攪拌したが、その時間中、大量の窒素が発生した。BnOH（7 mL、66.9 mmol、1.5当量）を加えて後、得られた混合物を100℃で一晩攪拌し、室温に冷却した。飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした後、得られた混合物をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を、溶出液としてPE/EtOAc（5：1）を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

40

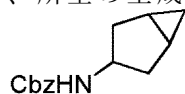
LC-MS: m/z 218.0 (M+H)⁺.

【0181】

ステップ2：ベンジルスビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルバマートの調製。窒素雰囲気下、0℃のベンジルシクロペンター3-エニルカルバマート（1 g、4.6

50

mmol、1当量)の無水DCM溶液に、 ZnEt_2 (9.7 mL、9.7 mmol、2.1当量)を加えた後、 CH_2I_2 (0.78 mL、9.7 mmol、2.1当量)を滴下して加えた。この反応混合物を室温に加熱し、4時間撹拌した。得られた反応混合物を食塩水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をPE/EtOAc (5:1)を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

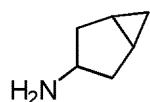


LC-MS: m/z 232.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

【0182】

ステップ3: ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミンの調製。窒素雰囲気下、室温のベンジルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルバマート (2 g) のMeOH (20 mL) 溶液に、Pd/C (0.2 g) を一度に加えた。次いで、得られた混合物を水素バルーン下で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

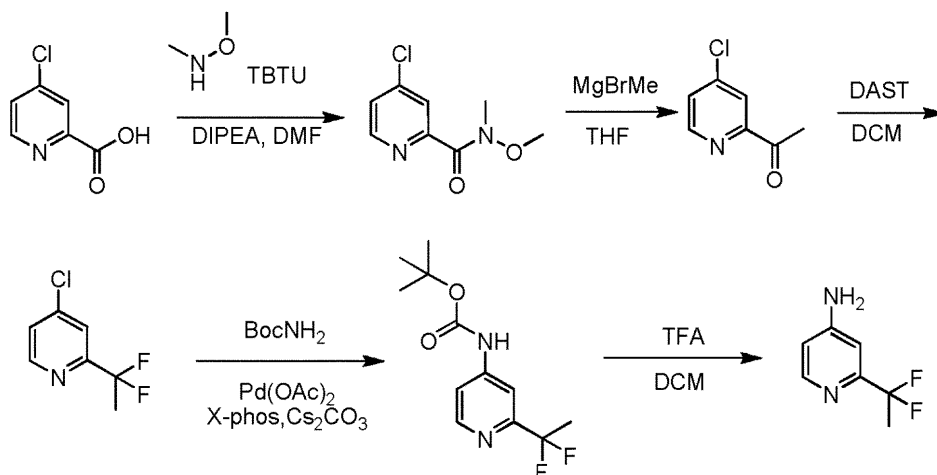


LC-MS: m/z 98.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

【0183】

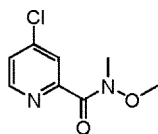
2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-アミンの調製



30

ステップ1: 4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドの調製。4-クロロピコリン酸 (10 g、63.5 mmol) のDMF (150 mL) 溶液に、TBTU (30.6 g、95.2 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (9.3 g、95.2 mmol)、およびDIPEA (24.6 g、190.4 mmol) を0℃で加えた。この混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

40



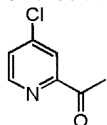
LC-MS: m/z 201.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0184】

ステップ2: 1-(4-クロロピリジン-2-イル)エタノンの調製。0℃の4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (11.25 g、56.08 mmol) の

50

THF (50 mL) 溶液に、MeMgBr (28.04 mL、84.12 mmol) を加えた。次いで、この混合物を室温で一晩攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

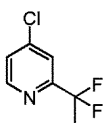


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.52(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 156.0 (M+H)⁺.

10

【0185】

ステップ3: 4-クロロ-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン。1-(4-クロロピリジン-2-イル)エタノン (6.3 g、40.5 mmol) のDCM (30 mL) 溶液に、DAST (65.2 g、405 mmol) を0℃で加えた。次いで、この混合物を室温で一晩攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。得られた混合物をDCMで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。



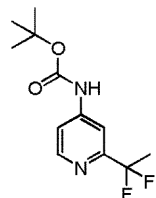
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.90-1.99 (m, 3H). LC-MS: *m/z* 178.0 (M+H)⁺.

【0186】

ステップ4: tert-ブチル (2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)カルバマートの調製。4-クロロ-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン (6.0 g、33.8 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液に、BocNH₂ (4.74 g、40.5 mmol)、X-phos (1.14 g、1.7 mmol)、CsCO₃ (16.5 g、50.7 mmol)、およびPd(OAc)₂ (1.32 g、2.7 mmol) を室温に加えた。次いで、この混合物を80℃で一晩攪拌した後、室温に冷却した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

30

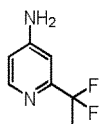


LC-MS: *m/z* 259.1 (M+H)⁺.

40

【0187】

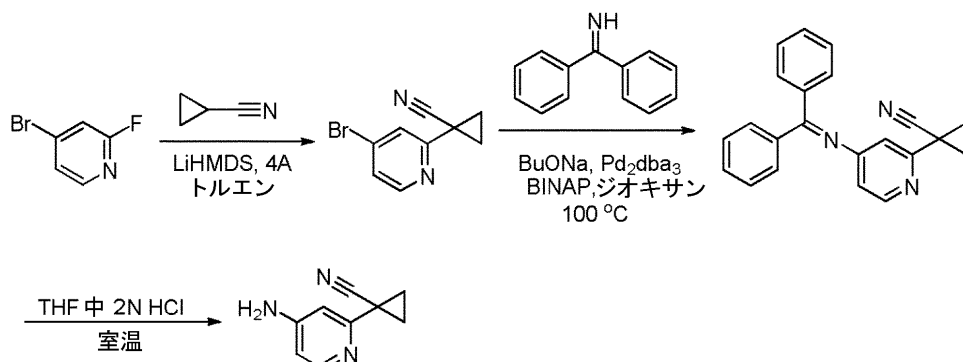
ステップ5: 2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-アミンの調製。tert-ブチル (2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)カルバマート (7.97 g、30.86 mmol) のDCM (30 mL) 溶液を氷水浴下で冷却した。次いで、TFA (10 mL) を滴下して加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、TLCでモニターした。反応が完了したならば、混合物を水で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液によりpH > 7に調整した。得られた混合物をDCMで抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。



LC-MS: m/z 159.1 ($M+H$)⁺.

【0188】

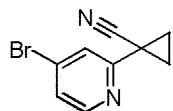
1-(4-アミノピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。



10

ステップ1：1-(4-ブロモピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。LiHMDS (トルエン中1M、17.6mL、17.6mmol、3.1当量)を、トルエン(20mL)中の4-ブロモ-2-フルオロピリジン(1g、5.7mmol)、シクロプロパンカルボニトリル(1.25mL、17mmol、3当量)、および4A MSの冷(-5℃)混合物に滴下して加えた。この反応混合物を室温に加温し、16時間攪拌した。混合物を水に注いだ後、濾過した。濾液をEtOAcおよびH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を水および食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物を、溶出液としてPE/EtOAc(9:1)を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

20



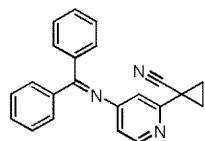
LC-MS: m/z 223.0 ($M+H$)⁺.

30

【0189】

ステップ2：1-(4-(ジフェニルメチレンアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。窒素雰囲気下、室温におけるトルエン(6mL)中の1-(4-ブロモピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(0.45g、2.1mmol)、BINAP(0.04g、0.063mmol)、Pd₂(dba)₃(0.019g、0.021mmol)、およびNaO^tBu(0.282g、2.94mmol)の混合物に、ジフェニルメタンイミン(0.45g、2.51mmol)を加えた。この反応混合物を2時間還流攪拌した後、室温に冷却した。混合物を減圧濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物を得た。

40



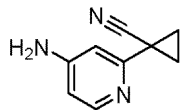
LC-MS: m/z 324.1 ($M+H$)⁺.

【0190】

ステップ3：1-(4-アミノピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。1-(4-(ジフェニルメチレンアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(0.48g、1.49mmol)、THF(10mL)、およびHCl水

50

溶液（2 N、2.0 mL）の混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、この混合物をEtOAc（15 mL）と水（15 mL）との間で分配した。水相をEtOAc（2×25 mL）で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

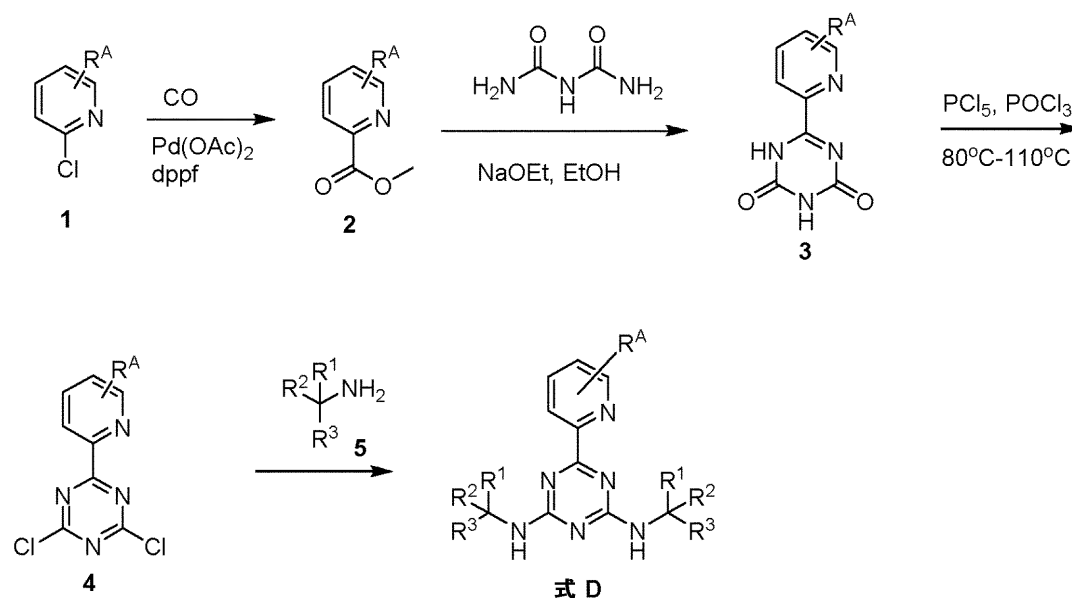


LC-MS: m/z 160.1 ($M+H$)⁺.

【0191】

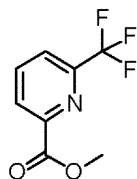
実施例1. 環Aが置換されているピリジン-2-イルまたはフェニルである、式Dのジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム1により調製される。

スキーム1



【0192】

ステップ1: 6-トリフルオロメチルピリジン-2-カルボン酸メチルエステル（2）の調製。2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジン（2 g、11.1 mmol、1.0当量）のMeOH（20 mL）溶液に、Pd（OAc）₂（124 mg、0.05当量）およびdppf（600 mg、0.1当量）を窒素雰囲気下に加えた。次いで、Et₃N（2.3 mL、1.5当量）を、得られたオレンジ色の溶液に加えた。次いで、反応溶液を一酸化炭素（40 psi）雰囲気下、60℃で22時間攪拌した。反応が完了したならば、混合物を濾過し、濾液を高真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。



¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 206 ($M+H$)⁺.

【0193】

ステップ2: 6-（6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル）-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオンの調製。Na（3.84 g、0.16 mol、3当量）から新たに

10

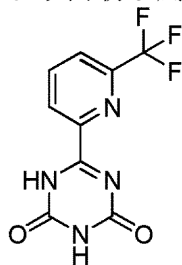
20

30

40

50

調製したNaOEtのエタノール（500mL）溶液に、メチル6-トリフルオロメチルピコリナート（33g、0.16mol、3当量）およびビウレット（5.3g、0.052mol）を加えた。得られた混合物を1時間還流加熱した後、濃縮した。残留物を水に注ぎ、飽和NaHCO₃水溶液で処理してpH7に調整した。沈殿した固体を、濾過により回収し風乾して、所望の化合物を得た。



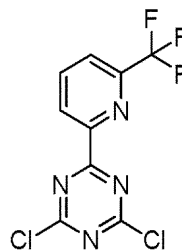
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.88 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). LC-MS: *m/z* 259 (M+H)⁺.

【0194】

ステップ3：2, 4-ジクロロ-6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジンの調製。6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン（3.37g、0.013mol）のPOCl₃（48mL）溶液に、PCl₅（23g、0.1mol）を加えた。この混合物を100℃で2時間攪拌した後、濃縮した。残留物をEtOAcに溶解した後、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥した後、濃縮して、所望の生成物を得た。

20



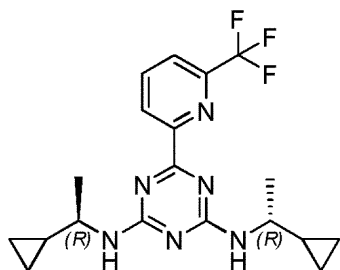
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H). LC-MS: *m/z* 294.9 (M+H)⁺.

【0195】

ステップ4：N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。THF（12mL）中の2, 4-ジクロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン（600mg、2.0mmol、1.0当量）および(R)-1-シクロプロピルエタンアミン塩酸塩（536mg、4.4mmol、2.2当量）の混合物に、CsF（1.2g、8.0mmol、2当量）およびDIPEA（1.4mL、8.0mmol、4当量）を室温に加えた。この混合物を60℃で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

40



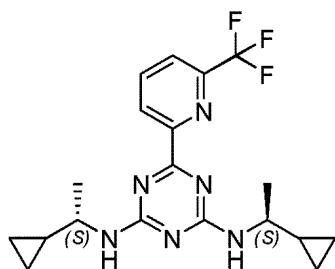
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70-8.68 (m, 1 H), 8.34-8.32 (m, 1 H), 8.16-8.14 (m, 1 H), 3.61-3.57 (m, 2 H), 1.36-1.32 (m, 6 H), 1.06-1.01 (m, 2 H), 0.61-0.39 (m, 8 H). LC-MS: m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【0196】

実施例1に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0197】

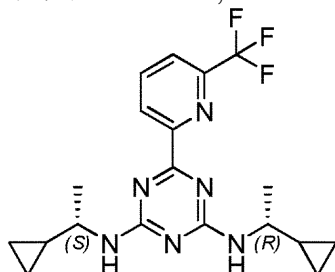
化合物 N^2 , N^4 -ビス((S)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.44 – 5.18 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H), 0.93 – 0.88 (m, 2H), 0.52 – 0.27 (m, 8H). LC-MS: m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【0198】

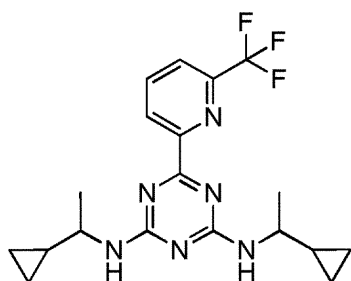
化合物 N^2 - ((R)-1-シクロプロピルエチル) - N^4 - ((S)-1-シクロプロピルエチル) - 6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン 30



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.46 – 5.19 (m, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 6H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), 0.59 – 0.23 (m, 8H). LC-MS: m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【0199】

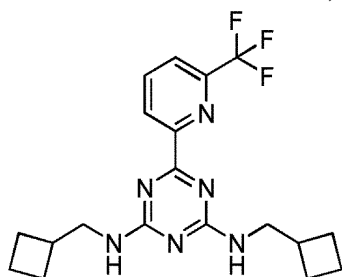
化合物 N^2 , N^4 -ビス(1-シクロプロピルエチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.6 (m, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 4.0-3.52 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 6H), 1.0 (m, 2H), 0.6-0.35 (m, 6H), 0.35-0.2 (m, 2H). LC-MS: m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 0 】

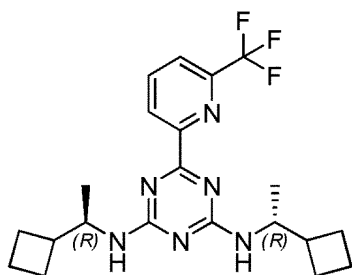
化合物 N^2 , N^4 -ビス (シクロプロチルメチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 3.69 - 3.32 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.62 (m, 4H). LC-MS: m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 1 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス ((R) - 1 - シクロブチルエチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 - 8.41 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.34 - 4.84 (m, 2H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 8H), 1.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 421.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 2 】

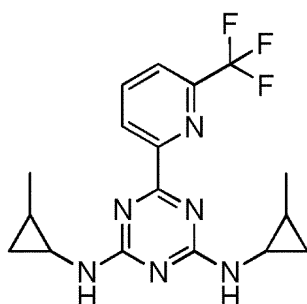
化合物 N^2 , N^4 -ビス (2 - メチルシクロプロピル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

10

20

30

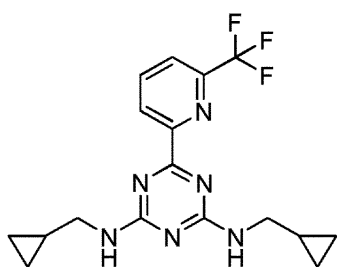
40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.65-8.4 (m, 1H), 8.1-7.75 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 2H), 1.2-1.0 (m, 6H), 0.9-0.8 (m, 2H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.5-0.38 (m, 2H). LC-MS: m/z 365.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 3 】

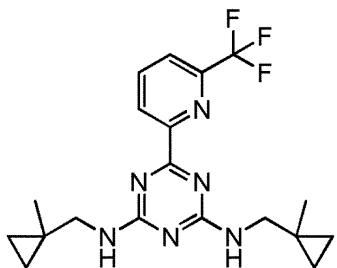
化合物 N^2 , N^4 -ビス(シクロプロピルメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 4H), 1.08-1.19 (m, 2H), 0.51-0.58 (m, 4H), 0.25-0.34 (m, 4H). LC-MS: m/z 365.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 4 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス((1-メチルシクロプロピル)メチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 4H), 1.14 (s, 6H), 0.55-0.53 (m, 4H), 0.34-0.32 (m, 4H). LC-MS: m/z 393.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 5 】

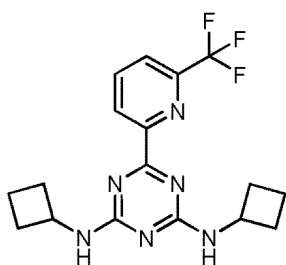
化合物 N^2 , N^4 -ジシクロブチル-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

10

20

30

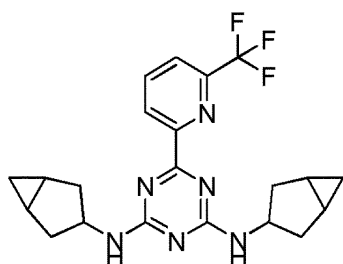
40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 – 8.38 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.52 (m, 2H), 4.80 – 4.32 (m, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.06 – 1.62 (m, 8H). LC-MS: m/z 365.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 6 】

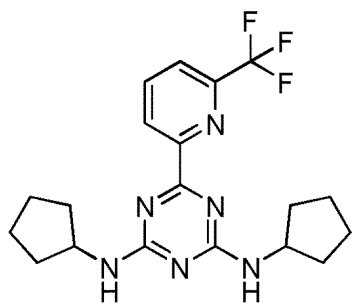
化合物 N^2 , N^4 - ジ (ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 – 8.57 (m, 1H), 8.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 2.44 – 2.21 (m, 4H), 1.80 – 1.69 (m, 4H), 1.35 (d, $J = 3.4$ Hz, 4H), 0.69 – 0.53 (m, 2H), 0.32 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 417.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 7 】

化合物 N , N' - ジシクロペンチル - 6 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1, 3, 5] トリアジン - 2, 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.68 (m, 1H), 8.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 4.29-4.55 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.51-1.74 (m, 8H). LC-MS : m/z 393.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 0 8 】

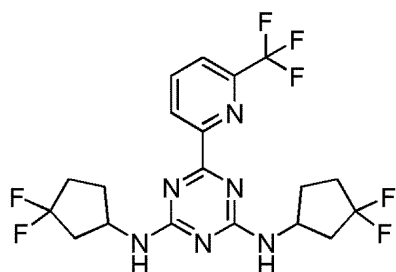
化合物 N^2 , N^4 - ビス (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

10

20

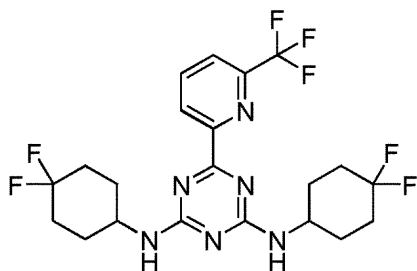
30

40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (m, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 5.78 – 5.18 (m, 2H), 4.82 – 4.38 (m, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 2H), 2.31 – 2.05 (m, 8H), 1.93 – 1.80 (m, 2H). LC-MS: m/z 465.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
【 0 2 0 9 】

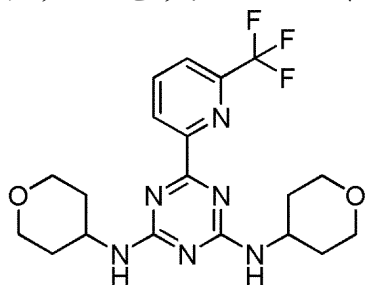
化合物 N^2 , N^4 -ビス (4, 4 -ジフルオロシクロヘキシル) -6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン -2 -イル) -1, 3, 5 -トリアジン -2, 4 -ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.64 – 8.42 (m, 1H), 8.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.24 – 5.25 (m, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 2.43 – 1.48 (m, 16H). LC-MS: m/z 493.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 1 0 】

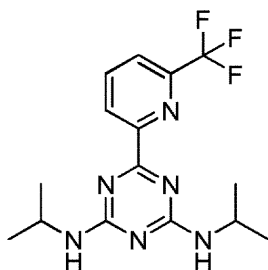
化合物 N^2 , N^4 -ビス - (テトラヒドロピラン -4 -イル) -6 - (6 -トリフルオロメチル -ピリジン -2 -イル) - [1, 3, 5] トリアジン -2, 4 -ジアミン



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.43-8.55 (m, 5H), 3.82-4.15 (m, 6H), 3.48-3.50 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 4H), 1.46-1.60 (m, 4H). LC-MS : m/z 425.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 1 1 】

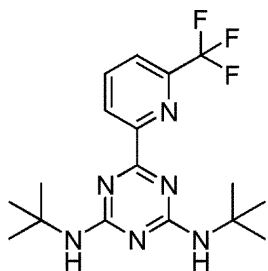
化合物 N^2 , N^4 -ジイソプロピル -6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン -2 -イル) -1, 3, 5 -トリアジン -2, 4 -ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 – 8.41 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.45 – 4.03 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 4.5 Hz, 12H). LC-MS: *m/z* 341.2 (M+H)⁺. 10

【 0 2 1 2 】

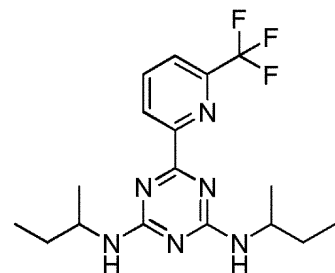
化合物 N², N⁴ - ジ - t e r t - ブチル - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 – 8.31 (m, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 – 6.77 (m, 2H), 1.35 (s, 18H). LC-MS: *m/z* 369.2 (M+H)⁺. 20

【 0 2 1 3 】

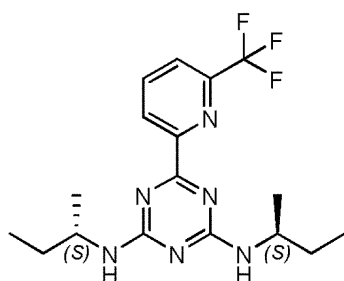
化合物 N, N' - ジ - s e c - ブチル - 6 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1, 3, 5] トリアジン - 2, 4 - ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.42-8.68 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-4.29 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.19-1.30 (m, 6H), 0.95-1.05 (m, 6H). LC-MS : *m/z* 369.5 (M+H)⁺. 30

【 0 2 1 4 】

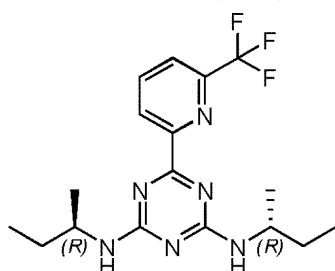
化合物 N, N' - ジ - s e c - ブチル - 6 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - [1, 3, 5] トリアジン - 2, 4 - ジアミン 40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 369.2 (M+H) $^+$.

【 0 2 1 5 】

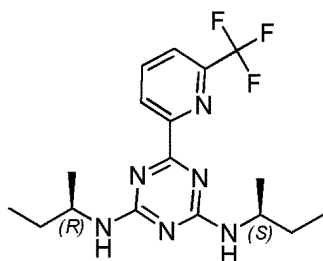
化合物 N^2 , N^4 -ジ-sec-ブチル-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 8.38-8.43 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1H), 4.13-4.45 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 6H), 1.01-1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 369.2 (M+H) $^+$.

【 0 2 1 6 】

化合物 N^2 -(R)-sec-ブチル-N ^{4} -(S)-sec-ブチル-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59-8.65 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1 H), 7.94-7.95 (m, 1H), 4.06-4.24 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 4H), 1.21-1.26 (m, 6H), 0.98-1.01 (m, 6H). LC-MS: m/z 369.2 (M+H) $^+$.

【 0 2 1 7 】

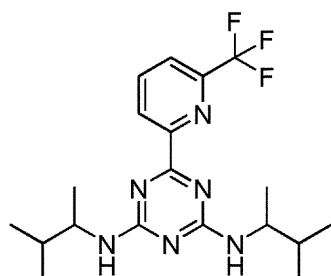
化合物 N^2 , N^4 -ビス(3-メチルブタン-2-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

10

20

30

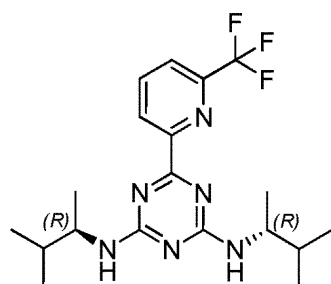
40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58 – 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.30 – 5.03 (m, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.97 – 0.93 (m, 12H). LC-MS: m/z 397.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. 10

【 0 2 1 8 】

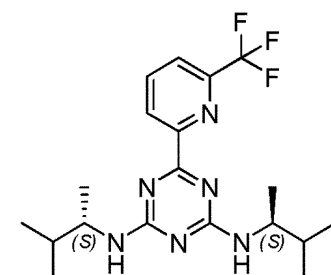
化合物 N^2, N^4 -ビス ((R) -3-メチルブタン-2-イル) -6-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 12H). LC-MS: m/z 397.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. 20

【 0 2 1 9 】

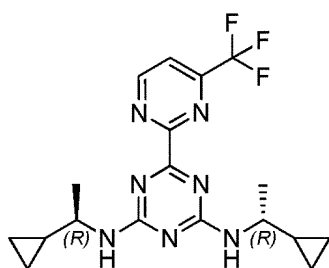
化合物 N^2, N^4 -ビス ((S) -3-メチルブタン-2-イル) -6-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.25 – 3.78 (m, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 12H). LC-MS: m/z 397.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. 40

【 0 2 2 0 】

化合物 N^2, N^4 -ビス ((R) -1-シクロプロピルエチル) -6-(4-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

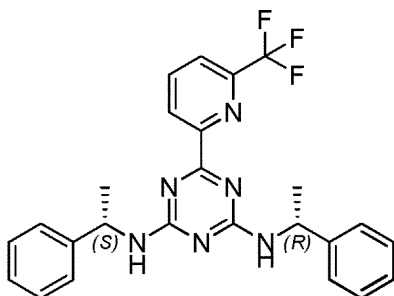


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.46 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.26 (m, 8H), 0.91 (s, 2H), 0.65 – 0.27 (m, 8H). LC-MS: m/z 394.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 2 2 1 】

化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{フェニルエチル}) - \text{N}^4 - ((\text{S}) - 1 - \text{フェニルエチル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



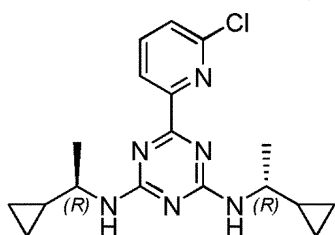
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 – 8.33 (m, 1H), 8.05 – 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 – 7.18 (m, 10H), 5.82 – 5.40 (m, 2H), 5.37 – 4.92 (m, 2H), 1.65 – 1.39 (m, 6H). LC-MS: m/z 465.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 2 2 】

化合物 $6 - (6 - \text{クロロピリジン} - 2 - \text{イル}) - \text{N}^2, \text{N}^4 - \text{ビス} ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$

30

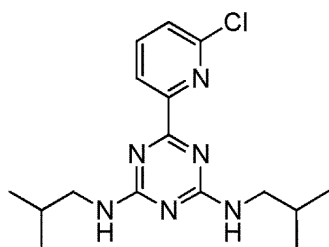


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.08 – 0.94 (m, 2H), 0.63 – 0.21 (m, 8H). LC-MS: m/z 359.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 2 3 】

40

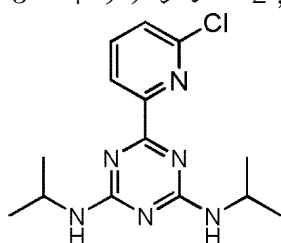
化合物 $6 - (6 - \text{クロロピリジン} - 2 - \text{イル}) - \text{N}^2, \text{N}^4 - \text{ジイソブチル} - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.5-8.38 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 4H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 12H). LC-MS: m/z 335.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 2 4 】

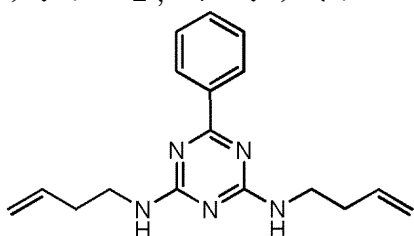
化合物 6 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 , N^4 - ジイソプロピル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.81 (brs, 1 H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 12H). LC-MS: m/z 307.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 2 5 】

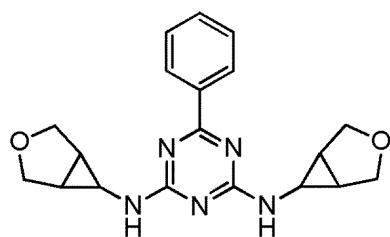
化合物 N^2 , N^4 - ジ (ブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19-8.13 (m, 2H), 7.77-7.61 (m, 3H), 5.95-5.85 (m, 2H), 5.20-5.11 (m, 4H), 3.72-3.59 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H). LC-MS: m/z 296.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 2 6 】

化合物 N^2 , N^4 - ジ (3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.1 (m, 2H), 8.3-8.2 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 3.85-3.7 (m, 4H), 2.9-2.55 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H). LC-MS: m/z 352.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 2 7 】

化合物 N^2 , N^4 - ビス ((1 S, 3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロブチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン。室温における THF (12 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン (600 m

10

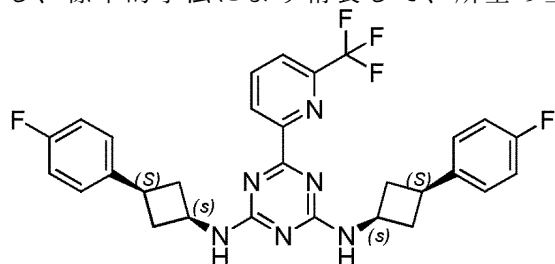
20

30

40

50

g、2.0 mmol、1.0 当量) および (1s, 3s) - 3 - (4-フルオロフェニル) シクロブタンアミン (726 mg、4.4 mmol、2.2 当量) の混合物に、CsF (0.6 g、2.0 mmol、1 当量) および DIPEA (0.7 mL、4.0 mmol、2 当量) を加えた。得られた混合物を 60 °C で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的手法により精製して、所望の生成物を得た。



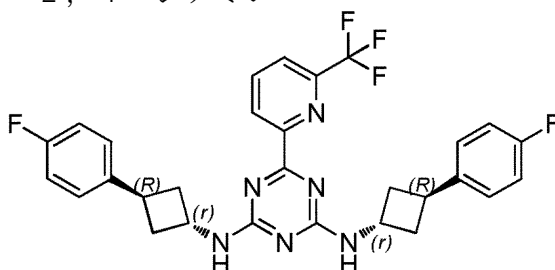
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 4H), 6.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.46 – 5.32 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.01 (m, 4H). LC-MS: m/z 553.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0228】

化合物 N^2 , N^4 - ビス ((1R, 3R) - 3 - (4-フルオロフェニル) シクロブチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

20

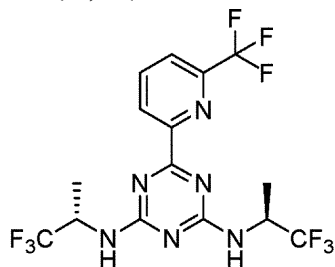


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 – 6.93 (m, 8H), 5.64 (m, 2H), 4.82 – 4.37 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.09 – 1.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 553.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0229】

化合物 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^2 , N^4 - ビス ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



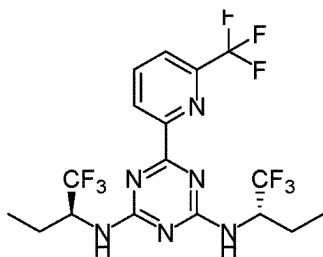
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.34 (m, 3H), 1.42 (m, 6H); LC-MS: m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0230】

化合物 N^2 , N^4 - ビス ((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

50

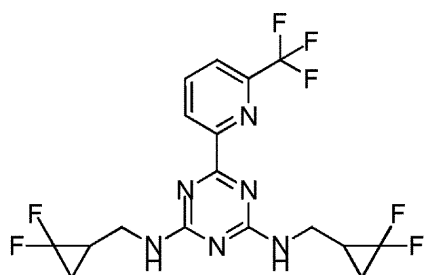


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5.64 - 5.15 (m, 2H), 4.93 - 4.71 (m, 2H), 2.0 - 1.94 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 6H).

LCMS: m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 3 1 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス ((2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

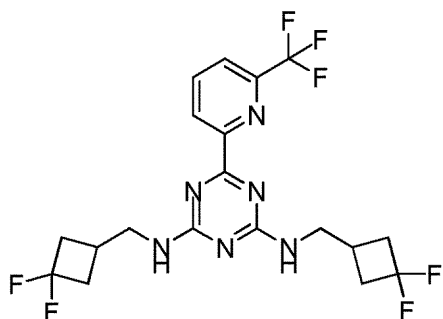


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59-8.51 (m, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.70-5.38 (m, 2H), 3.81- 3.41 (m, 4H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H).

LC-MS: m/z 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 3 2 】

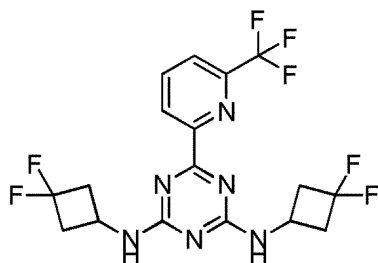
化合物 N^2 , N^4 -ビス ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.84 - 5.11 (m, 2H), 3.95 - 3.27 (m, 4H), 2.94 - 1.99 (m, 10H). LC-MS: m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 3 3 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

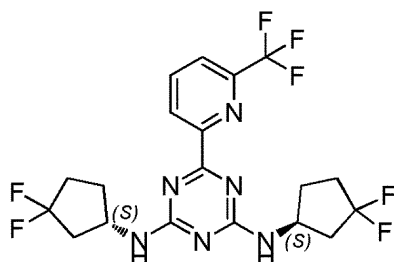


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 5.76 - 5.41 (m, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 3.06 (bs, 4H), 2.63 - 2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 437.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 2 3 4 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス ((S) - 3, 3 -ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 -イル) - 1, 3, 5 -トリアジン - 2, 4 -ジアミン

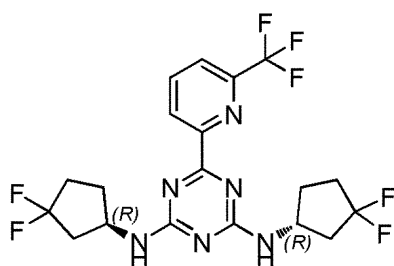


20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.38 (m, 1H), 7.95 (m 1H), 7.73 (m, 1H), 5.60 - 5.25 (m, 2H), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.16 - 1.77 (m, 10H). LCMS: m/z 465.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 3 5 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス ((R) - 3, 3 -ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 -イル) - 1, 3, 5 -トリアジン - 2, 4 -ジアミン



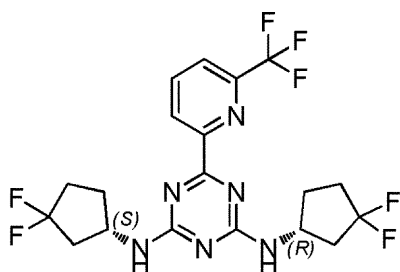
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 - 7.80 (s, 1H), 8.02 - 8.01 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 5.66 - 5.32 (m, 2H), 4.71 - 4.49 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.31 - 2.05 (m, 8H), 1.86 - 1.79 (m, 2H). LC-MS: m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 2 3 6 】

化合物 N^2 - ((R) - 3, 3 -ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - ((S) - 3, 3 -ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 -イル) - 1, 3, 5 -トリアジン - 2, 4 -ジアミン



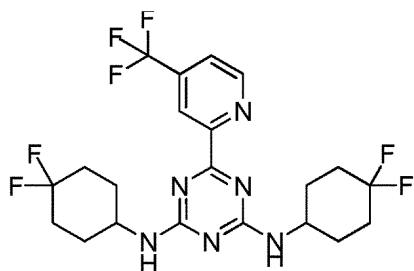
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.48 (m, 1H), 8.02(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.80-7.81 (m, 1H), 5.66-5.32 (m, 2H), 4.71-4.54 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 8H), 1.86-1.81 (m, 2H).

LC-MS: m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 2 3 7 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス (4 , 4 -ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 -イル) - 1 , 3 , 5 -トリアジン - 2 , 4 -ジアミン

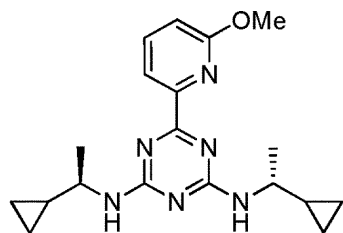


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.62 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 6.70-6.43 (m, 1H), 5.22-3.95 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 16H). LCMS: m/z 493($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【 0 2 3 8 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス ((R) - 1 -シクロプロピルエチル) - 6 - (6 -メトキシピリジン - 2 -イル) - 1 , 3 , 5 -トリアジン - 2 , 4 -ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 7.65 (m, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 1H), 6.34 - 5.67 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 6H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.62 - 0.26 (m, 8H).

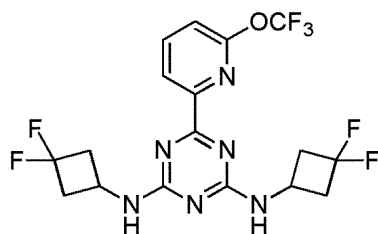
LCMS: m/z 355.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 3 9 】

化合物 N^2 , N^4 -ビス (3 , 3 -ジフルオロシクロプロピル) - 6 - (6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 -イル) - 1 , 3 , 5 -トリアジン - 2 , 4 -ジアミン

30

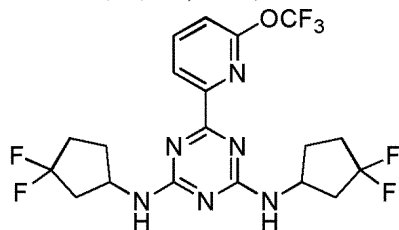
40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.83 - 5.41 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 4$ Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 4H). LCMS: m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0240】

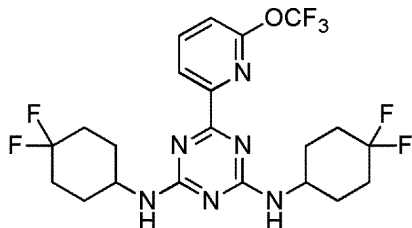
化合物 N^2 , N^4 - ビス (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.65 - 5.28 (m, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 1.79 (m, 10H). LCMS: m/z 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0241】

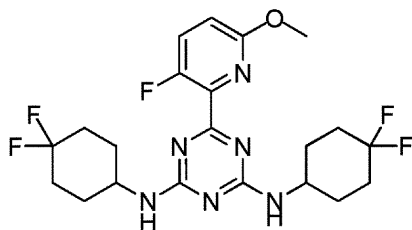
化合物 N^2 , N^4 - ビス (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.44 - 5.08 (m, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 2H), 2.15 - 1.65 (m, 16H). LCMS: m/z 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0242】

化合物 N^2 , N^4 - ビス (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (3 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.41 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.43-5.07 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 5H), 2.11-2.01 (m, 8H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 4H). LCMS: m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0243】

(表1) 下記の化合物は、上記のスキーム1に記載された手順に従って調製された

10

20

30

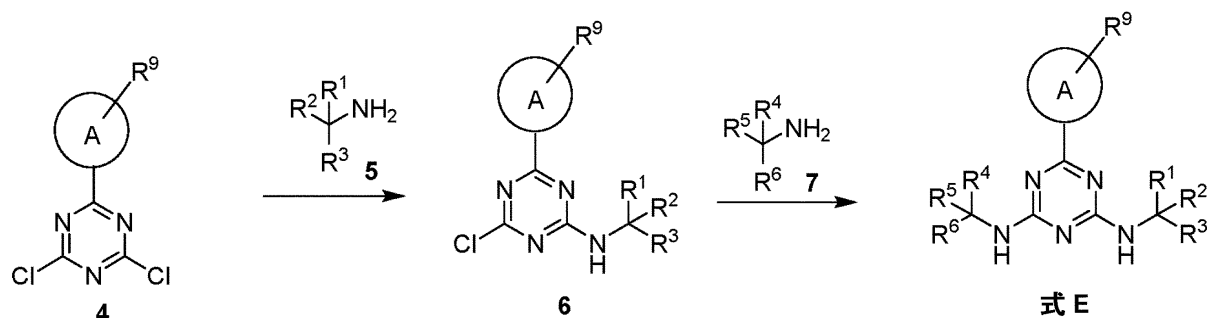
40

化合物 ID	名称	構造	LCMS	
			予想 MW	実測 (M+1) ⁺
72	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ジ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		386.1	387.1
73	6-(6-アミノピリジン-2-イル)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ジネオペンチル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		343.2	344.2
74	6-(6-アミノピリジン-2-イル)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ジイソブチル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		315.2	316.2
	6-(6-アミノピリジン-2-イル)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ビス(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		343.2	344.2

【 0 2 4 4 】

実施例 2. 環 A が置換されているピリジン-2-イルまたはフェニルである、式 E のジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 2 により調製される。

スキーム 2



【 0 2 4 5 】

ステップ 1 : (R) - 4-クロロ-N-(1-シクロプロピルエチル) - 6 - (6 - (

10

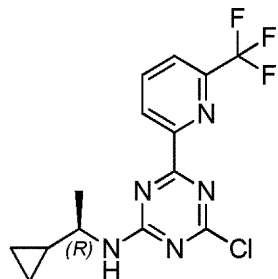
20

30

40

50

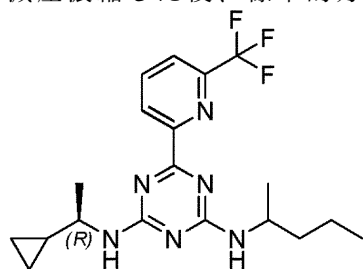
トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの調製。THF (6 mL) 中の 2,4-ジクロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン (600 mg、2.0 mmol、1.0 当量) および (R)-1-シクロプロピルエタンアミン塩酸塩 (268 mg、2.2 mmol、1.1 当量) の混合物に、CsF (608 mg、4.0 mmol、2 当量) および DIPEA (0.7 mL、4.0 mmol、2 当量) を室温に加えた。この混合物を 40 °C で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



LC-MS: m/z 344.1 ($M+H$)⁺.

【0246】

ステップ 2: N²-(R)-1-シクロプロピルエチル)-N4-(ペンタン-2-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。THF (2 mL) 中の (R)-4-クロロ-N-(1-シクロプロピルエチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (80 mg、0.23 mmol、1.0 当量) および ペンタン-2-アミン (25 mg、0.28 mmol、1.2 当量) の混合物に、CsF (70 mg、0.46 mmol、2 当量) および DIPEA (0.08 mL、0.46 mmol、2 当量) を室温に加えた。この混合物を 60 °C で一晩攪拌し、濾過した。濾液を減圧濃縮した後、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 – 8.42 (m, 1H), 8.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 – 3.96 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 3H), 1.22 (d, 6.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.50 – 0.29 (m, 3H), 0.26 – 0.07 (m, 1H). LC-MS: m/z 395.2 ($M+H$)⁺.

【0247】

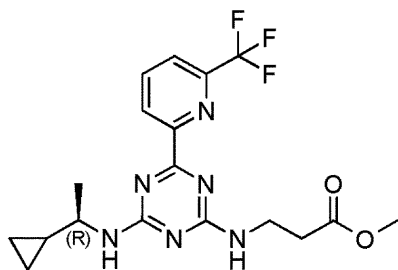
実施例 2 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

10

20

30

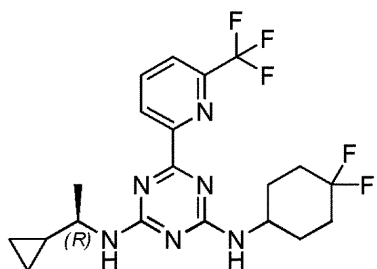
40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m, 9H), 2.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.17 (m, 4H). LC-MS: m/z 411.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 4 8 】

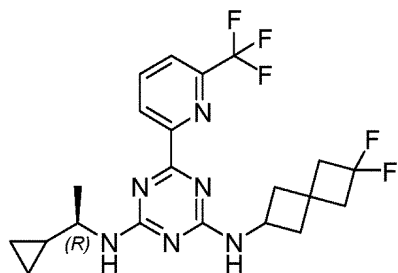
化合物 (R) – N² – (1 – シクロプロピルエチル) – N⁴ – (4, 4 – ジフルオロシクロヘキシル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.34 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.32 – 1.54 (m, 9H), 1.29 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.70 – 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 443.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 4 9 】

化合物 N² – ((R) – 1 – シクロプロピルエチル) – N⁴ – (6, 6 – ジフルオロスピロ [3. 3] ヘプタン – 2 – イル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン

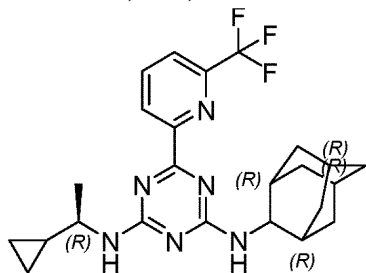


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 – 8.49 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.60 – 5.27 (m, 2H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.22 – 1.92 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.54 – 0.29 (m, 4H). LC-MS: m/z 455.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 5 0 】

化合物 N² – ((1R, 3R, 5R, 7R) – アダマンタン – 2 – イル) – N⁴ – ((R) – 1 – シクロプロピルエチル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン

ル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

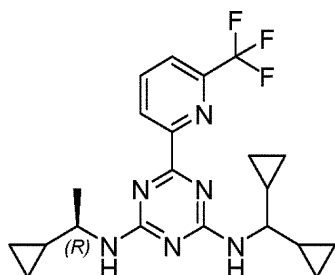


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 – 8.34 (m, 1H), 8.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.57 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.85 – 3.32 (m, 1H), 2.22 – 1.57 (m, 15H), 1.25 (m, 4H), 0.90 (m, 1H), 0.66 – 0.24 (m, 4H). LC-MS: m/z 459.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

10

【0251】

化合物 (R) - N^2 - (1-シクロプロピルエチル) - N^4 - (ジシクロプロピルメチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



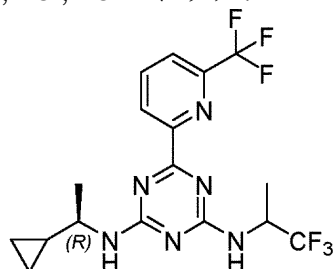
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.71 – 5.05 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.07 – 0.80 (m, 3H), 0.64 – 0.19 (m, 12H). LC-MS: m/z 419.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

30

【0252】

化合物 N^2 - ((R) - 1-シクロプロピルエチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - N^4 - (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



40

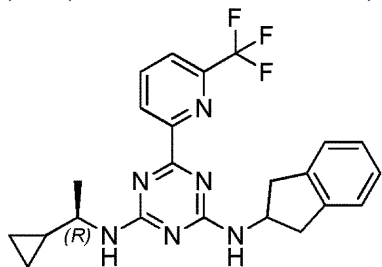
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.91 – 4.65 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 1.51 – 1.15 (m, 6H), 0.93 (s, 1H), 0.74 – 0.10 (m, 4H). LC-MS: m/z 421.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0253】

化合物 (R) - N^2 - (1-シクロプロピルエチル) - N^4 - (2, 3-ジヒドロ-1 H

50

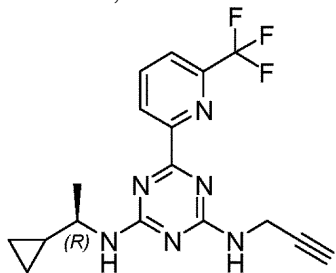
－インデン－2－イル）－6－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－2－イル）－1，3，5－トリアジン－2，4－ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 - 8.46 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 5.75 - 5.30 (m, 2H), 5.11 - 4.75 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 1H), 0.98 - 0.86 (m, 1H), 0.52 - 0.43 (m, 3H), 0.29 (s, 1H). LC-MS: m/z 441.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0254】

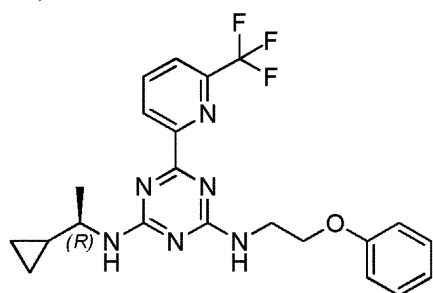
化合物 (R) - N^2 - (1-シクロプロピルエチル) - N^4 - (プロパー-2-イン-1-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.94 - 5.12 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.59 - 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 363.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0255】

化合物 (R) - N^2 - (1-シクロプロピルエチル) - N^4 - (2-フェノキシエチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

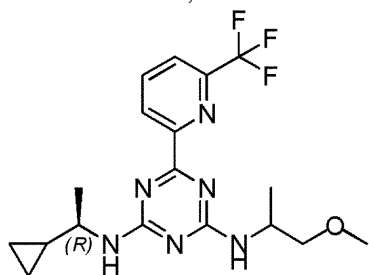


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.69 (m, 3H), 6.03 - 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.34 - 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H). LC-MS: m/z 445.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0256】

化合物 N^2 - ((R) - 1-シクロプロピルエチル) - N^4 - (1-メトキシプロパン- 50

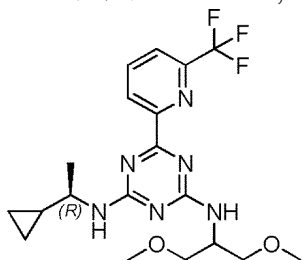
2-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.55 – 5.33 (m, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.68 – 3.39 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.28 – 0.93 (m, 6H), 0.60 – 0.27 (m, 3H). LC-MS: *m/z* 397.2 (M+H)⁺.

【0257】

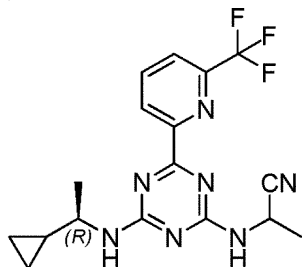
化合物 (R)-N²-(1-シクロプロピルエチル)-N⁴-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.47 (m, 1H), 8.05 – 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.90 – 5.06 (m, 2H), 4.57 – 4.05 (m, 1H), 3.65 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (m, 6H), 1.23 (m, 4H), 0.84 (m, 1H), 0.61 – 0.05 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 427.2 (M+H)⁺.

【0258】

化合物 2-(4-((R)-1-シクロプロピルエチル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)プロパンニトリル



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (m, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.16 – 4.85 (m, 1H), 3.76 – 3.44 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 3H), 1.39 – 1.21 (m, 3H), 0.95 (s, 1H), 0.65 – 0.16 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 378.2 (M+H)⁺.

【0259】

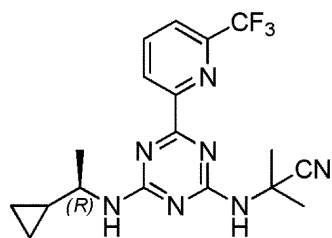
化合物 (R)-2-(4-(1-シクロプロピルエチルアミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルプロパンニトリル

10

20

30

40

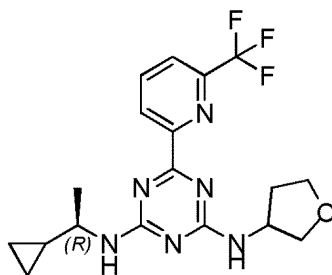


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.71 – 5.54 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.36 – 1.25 (m, 4H), 0.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 0.62 – 0.26 (m, 4H). LC-MS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 2 6 0 】

化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - \text{N}^4 - (\text{テトラヒドロフラン} - 3 - \text{イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



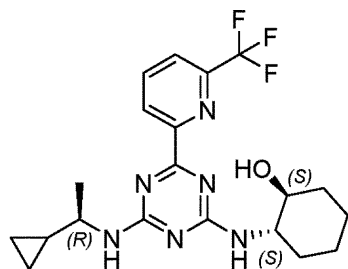
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.73 – 5.32 (m, 2H), 4.79 – 4.60 (m, 1H), 3.99 – 3.49 (m, 5H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 0.56 – 0.23 (m, 4H). LC-MS: m/z 395.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 1 】

化合物 (1 S, 2 S) - 2 - (4 - ((R) - 1 - シクロプロピルエチルアミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) シクロヘキサノール

30

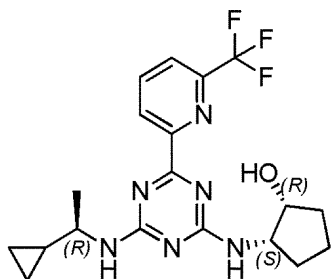


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.67 – 5.28 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.47 – 1.23 (m, 8H), 0.92 (s, 1H), 0.62 – 0.40 (m, 3H), 0.30 (s, 1H). LC-MS: m/z 423.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 2 】

化合物 (1 R, 2 S) - 2 - (4 - ((R) - 1 - シクロプロピルエチルアミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) - ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) シクロペンタノール

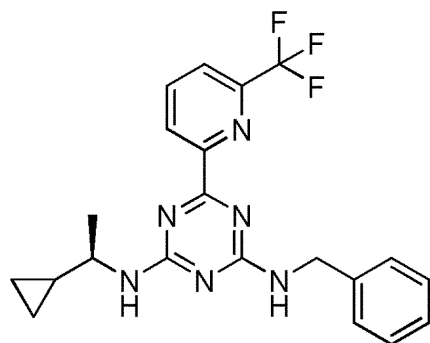
40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.69 – 3.52 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.55 (m, 7H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 0.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 0.66 – 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 409.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 3 】

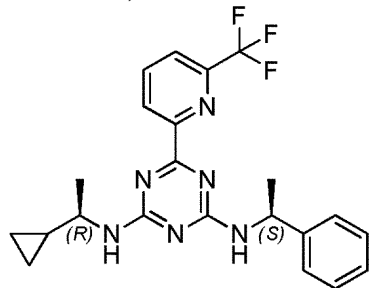
化合物 (R) - N² - ベンジル - N⁴ - (1 - シクロプロピルエチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 5.51 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.27 (m, 3H), 0.91 (s, 1H), 0.38 (m, 4H). LC-MS: m/z 415.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 4 】

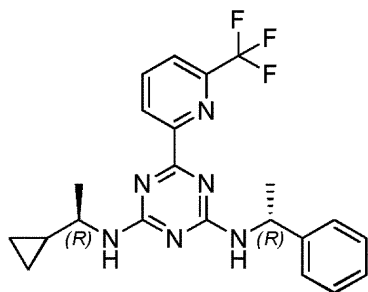
化合物 N² - ((R) - 1 - シクロプロピルエチル) - N⁴ - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.03 (m, 5H), 5.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.96 (m, 3H), 0.64 – 0.18 (m, 4H). LC-MS: m/z 429.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 5 】

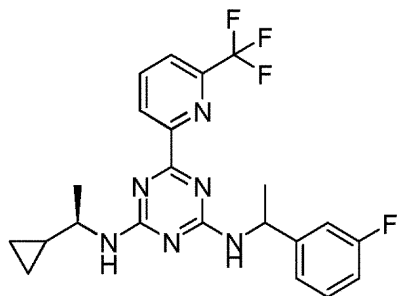
化合物 N² - ((R) - 1 - シクロプロピルエチル) - N⁴ - ((R) - 1 - フェニルエチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.02 (m, 5H), 5.78 – 5.07 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.58 – 0.15 (m, 4H). LC-MS: m/z 429.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0266】

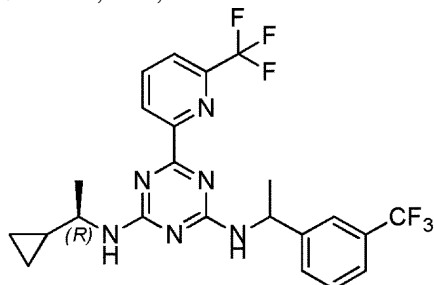
化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - \text{N}^4 - (1 - (3 - \text{フルオロフェニル}) \text{エチル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 – 8.36 (m, 1H), 8.00 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.18 – 6.90 (m, 3H), 5.71 – 5.06 (m, 3H), 3.78 – 3.32 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 0.94 – 0.72 (m, 1H), 0.54 – 0.37 (m, 2H), 0.31 – 0.20 (m, 1H). LC-MS: m/z 447.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0267】

化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - \text{N}^4 - (1 - (3 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}) \text{エチル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$

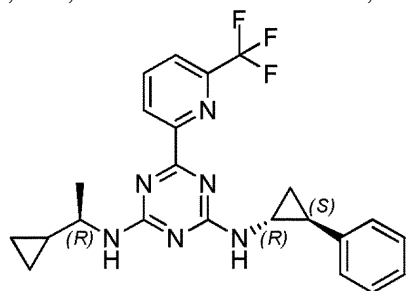


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (m, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 – 7.38 (m, 4H), 5.84 – 5.49 (m, 1H), 5.49 – 5.03 (m, 2H), 3.72 – 3.16 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.73 (m, 1H), 0.53 – 0.41 (m, 1H), 0.37 (m, 1H), 0.25 (m, 1H). LC-MS: m/z 497.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0268】

化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - \text{N}^4 - ((1\text{R}, 2\text{S}) - 2 - \text{フェニルシクロプロピル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1$

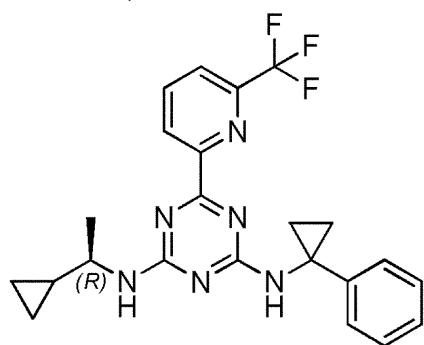
， 3， 5－トリアジン－2， 4－ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 5.81 – 5.05 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.63 – 0.18 (m, 4H). LC-MS: m/z 441.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 9 】

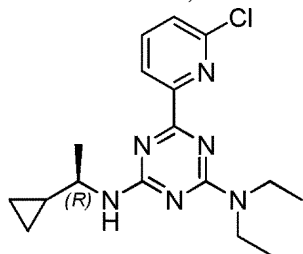
化合物 (R)－N²－(1－シクロプロピルエチル)－N⁴－(1－フェニルシクロプロピル)－6－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－1， 3， 5－トリアジン－2， 4－ジアミン



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 – 8.13 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 – 7.04 (m, 5H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 1.38 – 1.09 (m, 5H), 1.07 – 0.75 (m, 3H), 0.43 – -0.09 (m, 4H). LC-MS: m/z 441.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 2 7 0 】

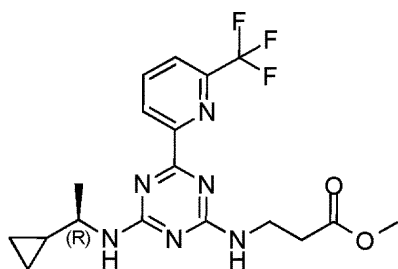
化合物 (R)－6－(6－クロロピリジン－2－イル)－N²－(1－シクロプロピルエチル)－N⁴， N⁴－ジエチル－1， 3， 5－トリアジン－2， 4－ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.62 (m, 5H), 1.42 – 1.03 (m, 9H), 0.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 0.63 – 0.17 (m, 4H). LC-MS: m/z 347.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 2 7 1 】

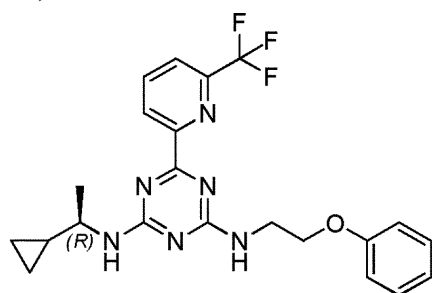
化合物 (R)－メチル 3－((4－((1－シクロプロピルエチル)アミノ)－6－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－1， 3， 5－トリアジン－2－イル)アミノ)プロパノアート



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.63 (m, 2H), 3.73 (m, 9H), 2.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.79 (m, 1H), 0.60 – 0.17 (m, 4H). LC-MS: m/z 411.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0272】

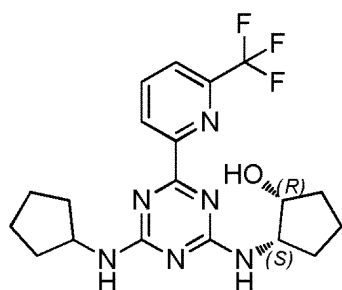
化合物 (R) – N² – (1-シクロプロピルエチル) – N⁴ – (2-フェノキシエチル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.00 – 6.69 (m, 3H), 6.03 – 5.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.34 – 1.04 (m, 4H), 0.35 (m, 4H). LC-MS: m/z 445.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0273】

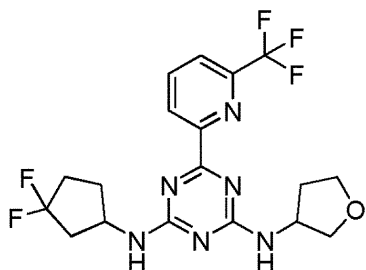
化合物 (1R, 2S) – 2 – ((4-(シクロペンチルアミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノ)シクロペンタノール



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 3H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 9H). LC-MS: m/z 409.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0274】

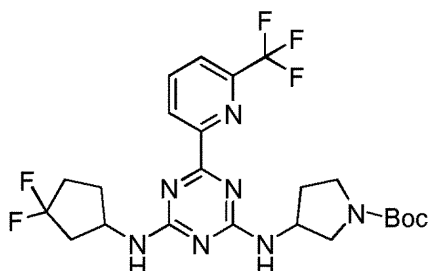
化合物 N² – (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) – N⁴ – (テトラヒドロフラン-3-イル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.68-8.56 (m, 1H), 8.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.81 – 4.43 (m, 2H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 2.74 - 2.50 (m, 1H), 2.38 – 1.75 (m, 7H). LC-MS: m/z 431.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【 0 2 7 5 】

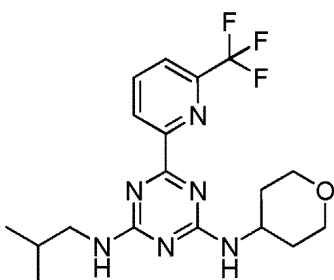
化合物 tert-ブチル 3-((4-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.62 – 8.46 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.91 – 5.19 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.82 – 3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.43 – 2.06 (m, 5H), 1.97 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z 530.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【 0 2 7 6 】

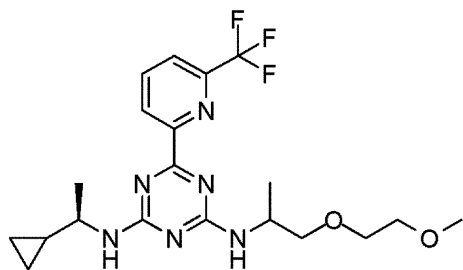
化合物 N^2 -イソブチル- N^4 -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン 30



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.7-8.6 (m, 1H), 8.25-8.15 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 3H), 1.63-1.5 (m, 2H), 1.05-0.9 (m, 6H). LC-MS: m/z 397.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【 0 2 7 7 】

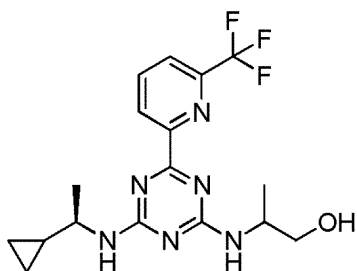
化合物 N^2 -(R)-1-シクロプロピルエチル- N^4 -(1-(2-メトキシエトキシ)プロパン-2-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 – 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.78 – 5.37 (m, 2H), 4.52 – 4.22 (m, 1H), 3.79 – 3.47 (m, 7H), 3.40 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 0.99 – 0.80 (m, 1H), 0.61 – 0.21 (m, 4H). LC-MS: m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0278】

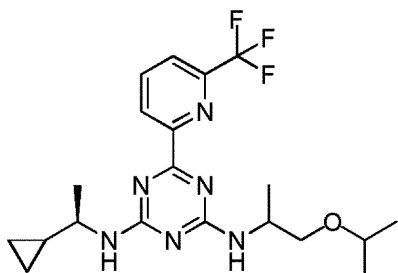
化合物 2 – ((4 – ((R) – 1 – シクロプロピルエチル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) プロパン – 1 – オール



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.62 – 5.20 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.82 – 3.49 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 0.93 (m, 1H), 0.58 – 0.29 (m, 4H). LCMS: m/z 383.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0279】

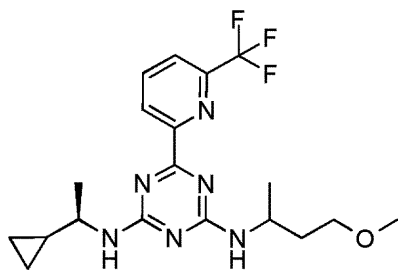
化合物 N² – ((R) – 1 – シクロプロピルエチル) – N⁴ – (1 – イソプロポキシプロパン – 2 – イル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 , 4 – ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.92 – 5.08 (m, 2H), 4.44 – 4.13 (m, 1H), 3.73 – 3.27 (m, 4H), 1.27 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.04 – 0.84 (m, 1H), 0.63 – 0.16 (m, 4H). LC-MS: m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0280】

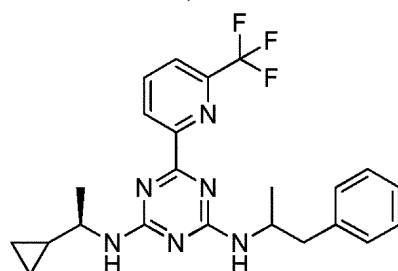
化合物 N² – ((R) – 1 – シクロプロピルエチル) – N⁴ – (4 – メトキシブタン – 2 – イル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 , 4 – ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.54 - 5.25 (m, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 3.33 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 5H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.53 - 0.28 (m, 4H). LCMS: m/z 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0281】

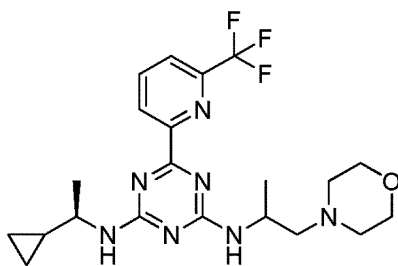
化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - \text{N}^4 - (1 - \text{フェニルプロパン} - 2 - \text{イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 5.50 - 4.92 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.68 - 3.39 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.26 - 1.06 (m, 8H), 0.52 - 0.28 (m, 3H). LC-MS: m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0282】

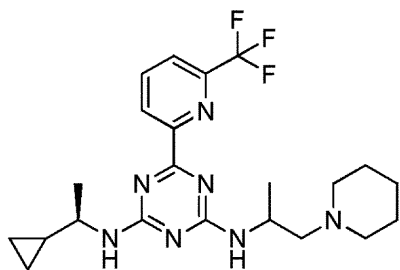
化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - \text{N}^4 - (1 - \text{モルホリノプロパン} - 2 - \text{イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 - 8.50 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 6.39 - 5.86 (m, 2H), 4.44 (m, 7H), 3.79 - 3.52 (m, 5H), 3.25 - 2.53 (m, 5H), 0.95 (s, 1H), 0.54 - 0.26 (m, 4H). LCMS: m/z 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0283】

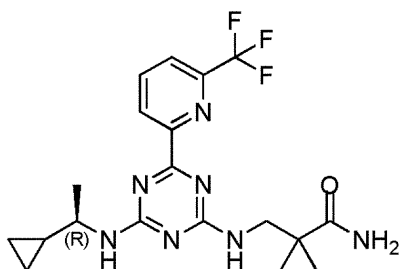
化合物 $\text{N}^2 - ((\text{R}) - 1 - \text{シクロプロピルエチル}) - \text{N}^4 - (1 - (\text{ピペリジン} - 1 - \text{イル}) \text{プロパン} - 2 - \text{イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.54 - 8.51 (m, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.66 - 6.17 (m, 1H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 4.84 - 4.44 (m, 1H), 4.21(s, 5H), 3.67- 2.63 (m, 7H), 1.77 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 1.53(s, 2H), 0.93(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 0.52 - 0.27 (m, 4H). LCMS: m/z 450($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【 0 2 8 4 】

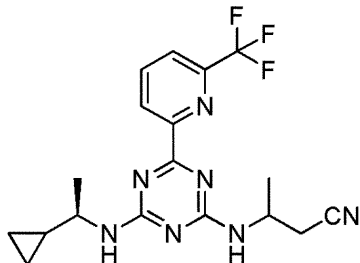
化合物 (R) - 3 - ((4 - ((1 - シクロプロピルエチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.52 - 8.37 (m, 1H), 8.00 - 7.96(m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 6.01- 5.22 (m, 2H), 4.26- 3.53(m, 3H), 2.32 - 1.45(m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 8H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 0.97 - 0.28 (m, 5H). LCMS: m/z 424($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【 0 2 8 5 】

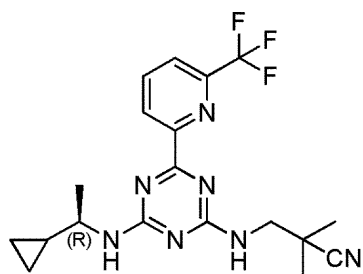
化合物 3 - ((4 - (((R) - 1 - シクロプロピルエチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ブタンニトリル 30



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 - 7.99(m, 1H), 7.80(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.64 - 5.17 (m, 2H), 4.55 - 4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 1.46(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 1H), 0.55- 0.30 (m, 4H). LCMS: m/z 392($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【 0 2 8 6 】

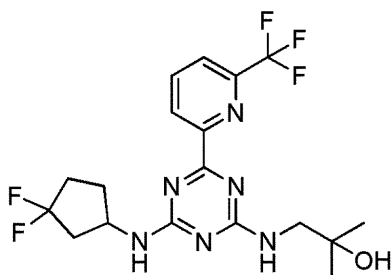
化合物 (R) - 3 - ((4 - ((1 - シクロプロピルエチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 1.47 - 1.42 (m, 7H), 1.37 - 1.35 (m, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 1H), 0.58(m, 2H), 0.40 - 0.34 (m, 2H). LCMS: m/z 406($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【 0 2 8 7 】

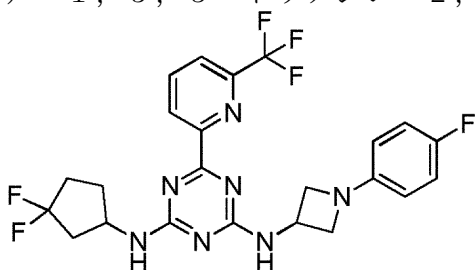
化合物 1 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.68 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.83 - 3.03 (m, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.30 (s, 6H). LCMS: m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【 0 2 8 8 】

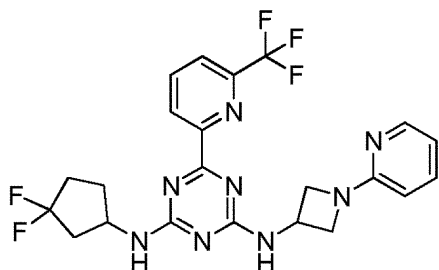
化合物 N^2 - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン 30



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 - 8.37 (m, 1H), 8.31 - 7.54 (m, 2H), 7.60 - 6.68 (m, 4H), 5.49 - 4.41 (m, 4H), 3.80 - 3.35 (m, 2H), 2.55 - 2.12 (m, 6H). LC-MS: m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【 0 2 8 9 】

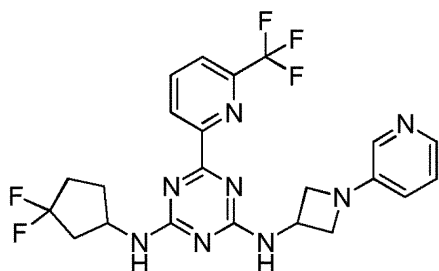
化合物 N^2 - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 4.99 – 4.34 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 2.42 – 1.71 (m, 6H). LCMS: m/z 493($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0290】

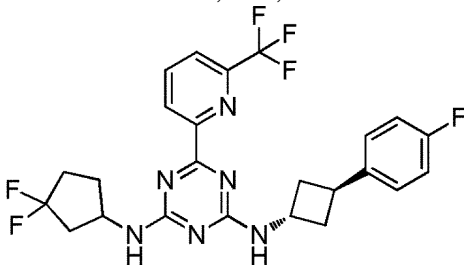
化合物 N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.50 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 6.15 – 5.34 (m, 2H), 5.14 – 4.51 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 5H). LCMS: m/z 493($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0291】

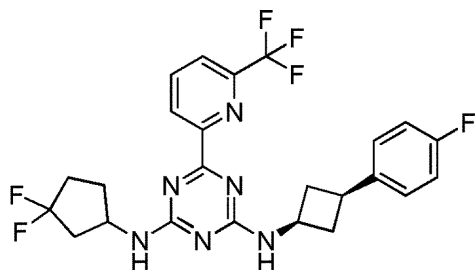
化合物 N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - ((1r, 3r) - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロブチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.21 – 8.01 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 4.89 – 4.35 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 1H), 3.00 – 1.75 (m, 11H). LC-MS: m/z 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0292】

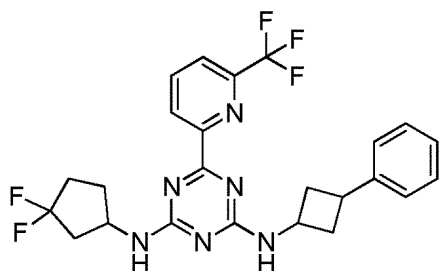
化合物 N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - ((1s, 3s) - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロブチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 8.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.82 – 5.20 (m, 2H), 4.83 – 4.37 (m, 2H), 3.40 – 3.11 (m, 1H), 3.00 – 1.75 (m, 10H). LC-MS: m/z 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【0293】

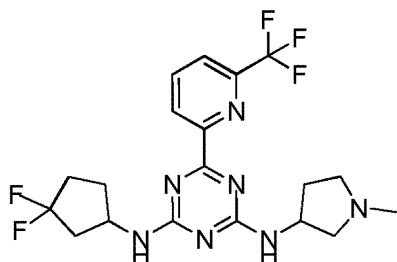
化合物 N 2 – (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) – N 4 – (3-フェニルシクロブチル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1, 3, 5-トリアジン – 2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 – 8.42 (m, 1H), 8.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.07 – 5.20 (m, 2H), 4.90 – 4.40 (m, 2H), 4.13 – 3.56 (m, 1H), 2.75 – 1.75 (m, 10H). LC-MS: m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【0294】

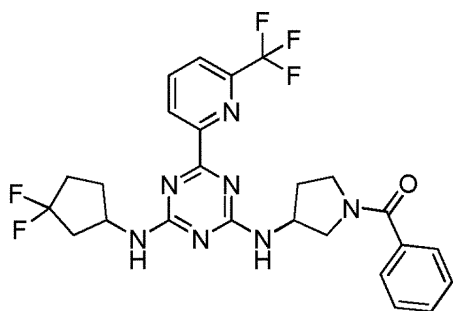
化合物 N² – (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) – N⁴ – (1-メチルピロリジン – 3-イル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1, 3, 5-トリアジン – 2, 4-ジアミン 30



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 – 8.48 (m, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 1H), 7.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.91 – 4.27 (m, 2H), 3.42 – 2.56 (m, 9H), 2.44 – 2.22 (m, 4H), 2.00 – 1.57 (m, 4H). LC-MS: m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【0295】

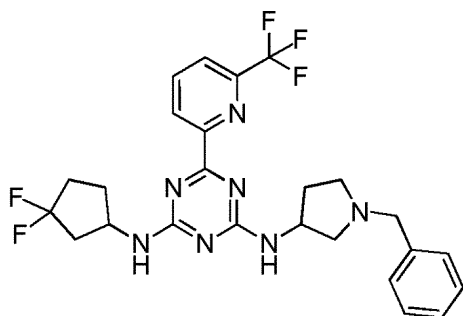
化合物 (3 – ((4 – ((3, 3-ジフルオロシクロペンチル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1, 3, 5-トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピロリジン – 1 – イル) (フェニル) メタノン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 – 8.35 (m, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 5.75 – 5.29 (m, 2H), 4.86 – 3.77 (m, 4H), 3.70 – 3.23 (m, 2H), 2.79 – 1.74 (m, 8H). LC-MS: m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 9 6 】

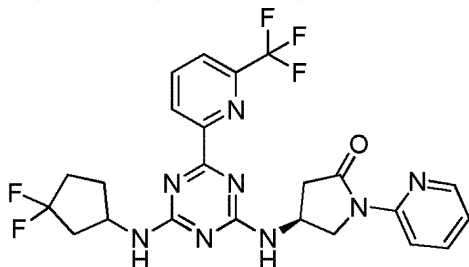
化合物 N^2 - (1-ベンジルピロリジン-3-イル) - N^4 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 – 8.40 (m, 1H), 8.12 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.28 (m, 5H), 6.23 – 5.45 (m, 2H), 5.07 – 3.75 (m, 4H), 3.06 – 2.40 (m, 4H), 2.38 – 1.60 (m, 8H). LC-MS: m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 9 7 】

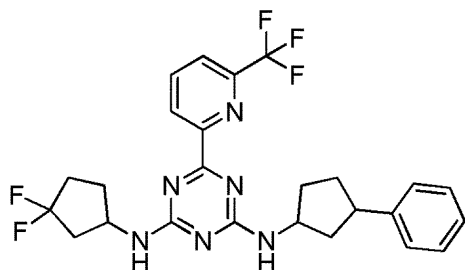
化合物 (4S) - 4 - ((4 - ((3, 3-ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ) - 1 - (ピリジン-2-イル) ピロリジン-2-オン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 – 8.29 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.73 (m, 2H), 5.00 – 4.40 (m, 3H), 4.24 – 4.05 (m, 1H), 3.15 (m, 6.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.51 (m, 2H), 2.21 (m, 5H). LCMS: m/z 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 9 8 】

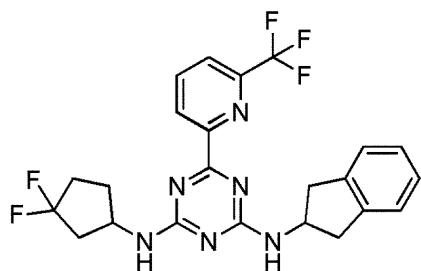
化合物 N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (3-フェニルシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.48 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 5.63 - 5.31 (m, 2H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.65 - 2.04 (m, 9H), 1.81 (m, 3H). LCMS: m/z 505($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 9 9 】

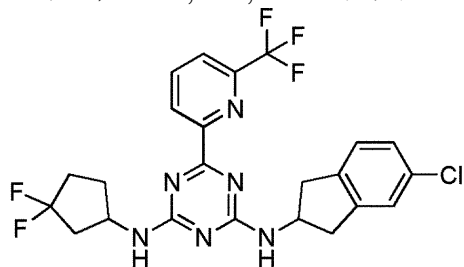
化合物 N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.64 - 8.46 (m, 1H), 8.01 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (m, 3H), 5.76 - 5.31 (m, 2H), 5.02 - 4.44 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.25 (m, 1H). LCMS: m/z 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 0 0 】

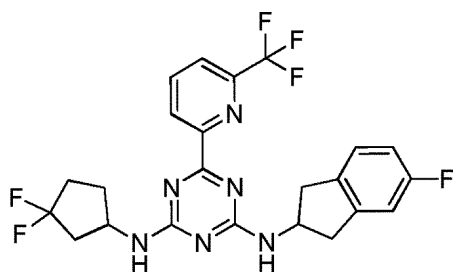
化合物 N^2 - (5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - N^4 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.01 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.02 - 5.36 (m, 2H), 5.05 - 4.43 (m, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 4H), 1.99 - 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 0 1 】

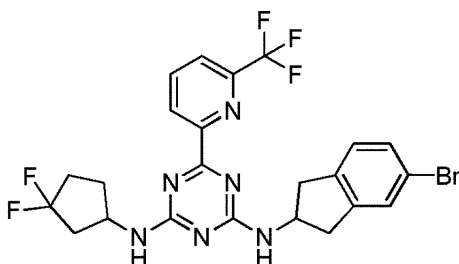
化合物 N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.75 - 5.30 (m, 2H), 5.06 - 4.44 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.62 (m, 3H), 2.33 - 2.05 (m, 4H), 1.87 - 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 495($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【 0 3 0 2 】

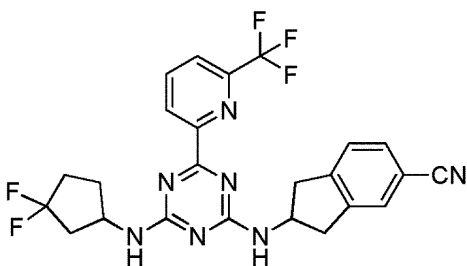
化合物 N^2 - (5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - N^4 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 2H), 7.18 - 7.00 (m, 1H), 5.70 - 5.30 (m, 2H), 5.03 - 4.48 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.96 - 2.63 (m, 3H), 2.35 - 2.07 (m, 4H), 1.87 - 1.25 (m, 1H). LCMS: m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【 0 3 0 3 】

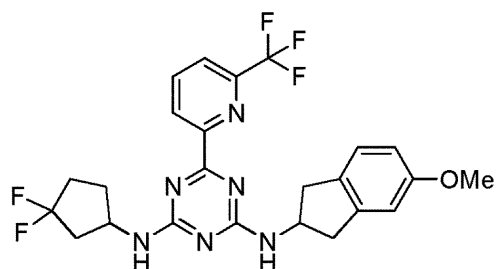
化合物 2 - (4 - ((3, 3-ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボニトリル 30



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 5.77 - 5.34 (m, 2H), 5.07 - 4.56 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.32 - 2.04 (m, 5H). LCMS: m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【 0 3 0 4 】

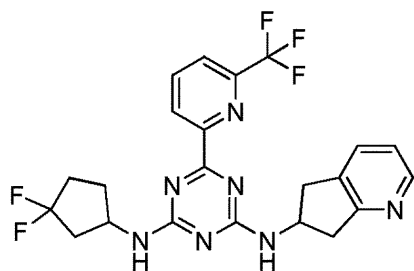
化合物 N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 - 8.46 (m, 1H), 8.00(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 5.76 - 5.33 (m, 2H), 5.02 - 4.78 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.93 - 2.62 (m, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 4H). LCMS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 0 5 】

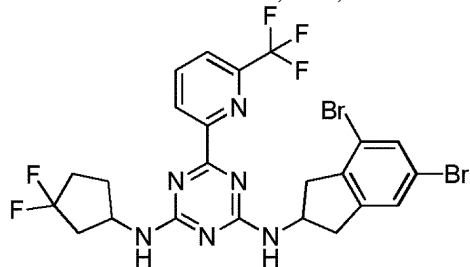
化合物 $\text{N}^2 - (3, 3\text{-ジフルオロシクロペンチル}) - \text{N}^4 - (6, 7\text{-ジヒドロ-5H-シクロペンタ} [b] \text{ピリジン-6-イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 - 8.35 (m, 2H), 8.07 - 7.76 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.86 - 5.30 (m, 2H), 5.01 - 4.54 (m, 2H), 3.62 - 2.60 (m, 5H), 2.40 - 1.86 (m, 5H). LCMS: m/z 478.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 0 6 】

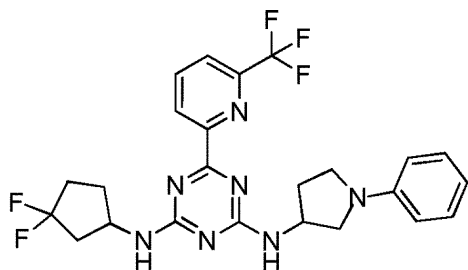
化合物 $\text{N}^2 - (4, 6\text{-ジブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}) - \text{N}^4 - (3, 3\text{-ジフルオロシクロペンチル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.80(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.03 - 5.38 (m, 2H), 5.03 - 4.43 (m, 2H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.31 - 2.29 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H). LCMS: m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 0 7 】

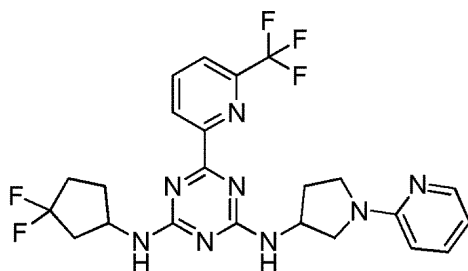
化合物 $\text{N}^2 - (3, 3\text{-ジフルオロシクロペンチル}) - \text{N}^4 - (1\text{-フェニルピロリジン-3-イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61-8.49 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.74-6.70 (t, 1H), 6.59 (d, 2H), 5.73-5.33 (m, 2H), 4.91-4.48 (m, 2H), 3.75-3.28 (m, 4H), 2.62-1.87 (m, 8H). LCMS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0308】

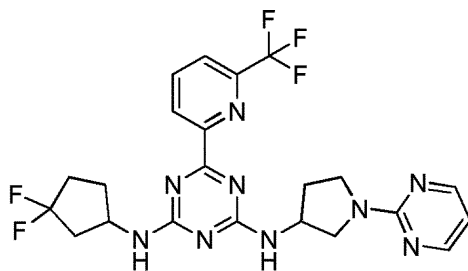
化合物 N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (1 - (ピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 - 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.84 - 4.30 (m, 4H), 4.07 - 3.51 (m, 4H), 2.83 - 1.97 (m, 8H). LC-MS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0309】

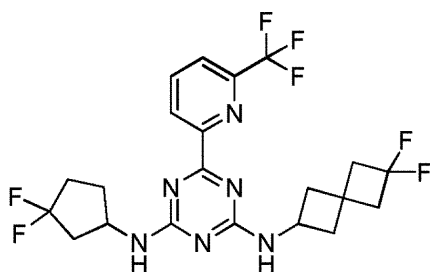
化合物 N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (1 - (ピリミジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 - 8.48 (m, 1H), 8.34 - 8.33 (m, 2H), 8.04 - 7.38 (m, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 5.73 - 5.35 (m, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 3H), 2.90 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 6H), 1.88 - 1.82 (m, 1H). LCMS: m/z 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0310】

化合物 N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (6, 6-ジフルオロスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

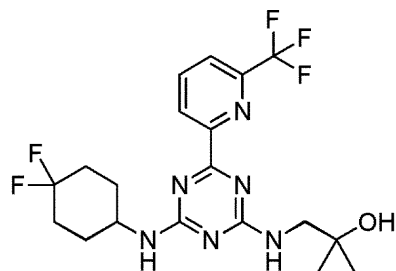


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.73 – 5.20 (m, 2H), 4.80 – 4.30 (m, 2H), 2.83 – 1.78 (m, 14H). LC-MS: m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 3 1 1 】

化合物 1 – ((4 – ((4 , 4 – ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) – 2 – メチルプロパン – 2 – オール



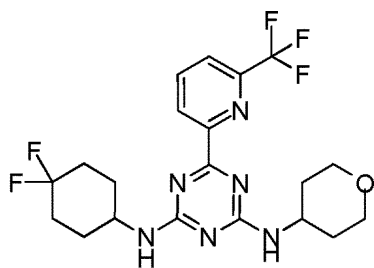
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 – 8.45 (m, 1H), 8.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 – 7.10 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.03-4.04 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.12 (s, 6H). LC-MS: m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 1 2 】

化合物 N^2 – (4 , 4 – ジフルオロシクロヘキシル) – N^4 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 4 – イル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 , 4 – ジアミン

30

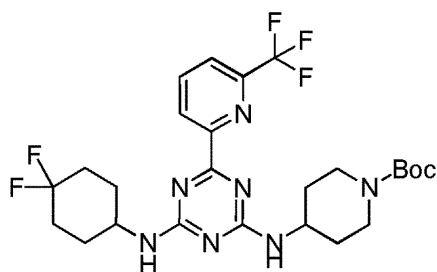


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 – 8.48 (m, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.44 – 5.12 (m, 2H), 4.26 – 4.01 (m, 4H), 3.74 – 3.52 (m, 2H), 2.20 – 1.83 (m, 8H), 1.73 – 1.50 (m, 4H); LCMS: m/z 459.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 3 1 3 】

化合物 tert-ブチル 4 – ((4 – ((4 , 4 – ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピペリジン – 1 – カルボキシレート



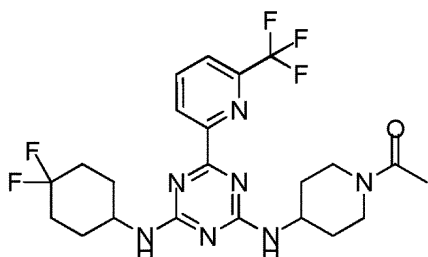
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 - 8.40 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 5.56 - 5.15 (m, 2H), 4.18 - 3.85 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.10 - 1.54 (m, 9H), 1.40 (m, 12H).

10

LCMS: m/z 558.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0314】

化合物 1 - (4 - ((4 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) エタノン



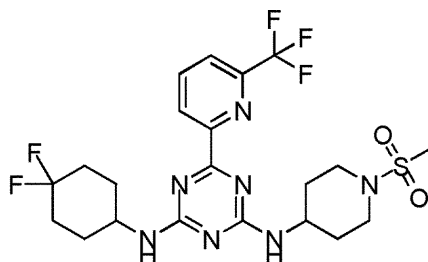
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.57 - 5.14 (m, 2H), 4.54 - 3.83 (m, 4H), 3.25 - 2.83 (m, 4H), 2.24 - 2.05 (m, 7H), 1.77 - 1.44 (m, 6H). LCMS: m/z 500.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0315】

化合物 N^2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N^4 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

30

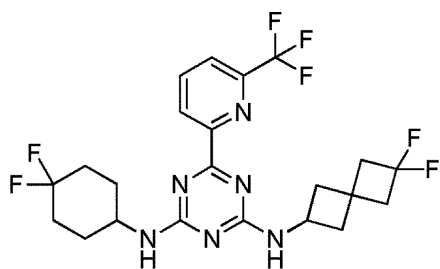


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.56 - 5.18 (m, 2H), 4.25 - 3.95 (m, 4H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.26 - 1.55 (m, 15H). LCMS: m/z 536.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0316】

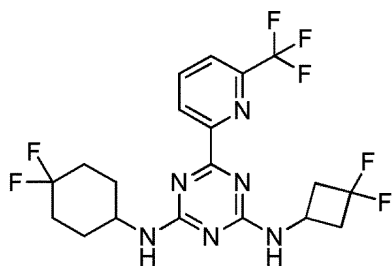
化合物 N^2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N^4 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 – 8.39 (m, 1H), 8.14 – 7.94 (m, 1H), 7.81 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.04 – 5.01 (m, 2H), 4.74 – 3.74 (m, 2H), 2.79 – 2.42 (m, 6H), 2.31 – 1.96 (m, 6H), 1.85 – 1.50 (m, 4H). LC-MS: m/z 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 1 7 】

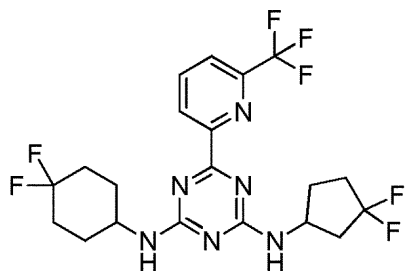
化合物 N^2 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - N^4 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.77 - 5.14 (m, 2H), 4.53 – 3.96 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 4H), 1.93(m, 2H), 1.69(m, 2H). LCMS: m/z 465($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 1 8 】

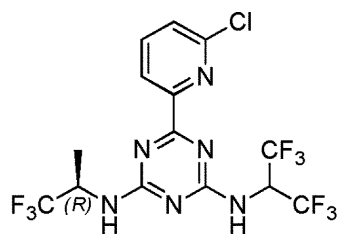
化合物 N^2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N^4 - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.48 - 8.56(m, 1H), 8.01(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.63 - 5.13(m, 2H), 4.72 – 3.97 (m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.31(m, 2H), 2.14 – 1.86 (m, 9H), 1.74(m, 2H). LCMS: m/z 479($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 1 9 】

化合物 (R) - 6 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) - N^4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

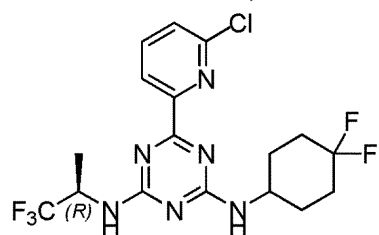


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40-8.34 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), - 6.15-5.83 (m, 1H), 5.77-5.31 (m, 2H), 5.17-4.76 (m, 1H), 1.51- 1.43 (m, 3H) ; LC-MS: m/z 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 3 2 0 】

化合物 (R) - 6 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N^4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (m, 2H), 8.13 - 7.92 (m, 2H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 5.21 - 4.76 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.23 - 1.45 (m, 8H), 1.42 - 1.25 (m, 3H). LCMS: m/z 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【 0 3 2 1 】

(表 2) 下記の対象物は、上記のスキーム 2 に記載された手順により調製された

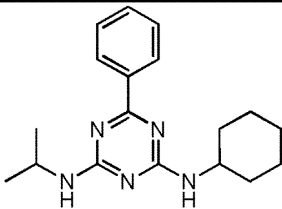
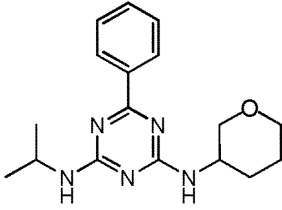
化合物 ID	名称	構造	LCMS	
			予想 MW	実測 (M+1) ⁺
12	1-(4-((R)-1- シクロプロピルエチルアミノ) -6-(6- (トリフルオロメチル)ピリジン -2-イル) -1,3,5-トリアジン- 2-イルアミノ)プロパン-2- オール		382.2	383.2
10	1-(4-(1- シクロプロピルエチルアミノ) -6-(6- (トリフルオロメチル)ピリジン -2-イル) -1,3,5-トリアジン- 2-イルアミノ)-2- メチルプロパン-2-ol		396.2	397.2
24	(R)-N²-(1- シクロプロピルエチル)-N⁴- (ピリジン-2-イルメチル)- 6-(6-(トリフルオロ メチル)ピリジン-2-イル)- 1,3,5-トリアジン-2,4- ジアミン		415.2	416.2
25	N²-((R)-1- シクロプロピルエチル)-N⁴- (1-(ピリジン-2- イル)エチル)-6-(6- (トリフルオロ メチル)ピリジン-2-イル)- 1,3,5-トリアジン-2,4- ジアミン		429.2	430.2

10

20

30

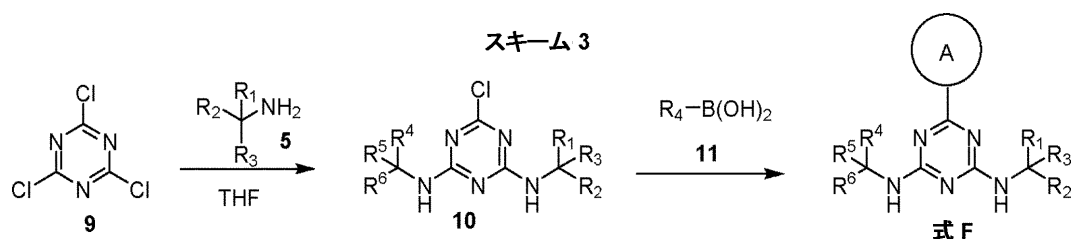
40

	N^2 -シクロヘキシル- N^4 - イソプロピル-6-フェニル- 1,3,5-トリアジン-2,4- ジアミン		311.2	312.2
69	N^2 -イソプロピル-6- フェニル- N^4 - (テトラヒドロ-2H- ピラン-3-イル)-1,3,5- トリアジン-2,4-ジアミン		313.2	314.2

10

【0322】

実施例3. 式Fのジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム3により調製される。

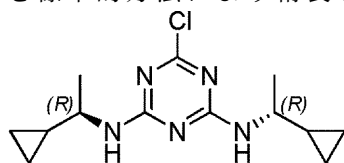


20

【0323】

ステップ1: 6-クロロ- N^2 , N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。アセトン(50 mL)中の2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(2 g、10.9 mmol、1当量)および(R)-1-シクロプロピルエタナミン塩酸塩(2.7 g、22.8 mmol、2.1当量)の混合物に、DIPEA(4.5 mL、27.3 mmol、2.5当量)およびCsF(3.3 g、21.8 mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を40℃で3時間、次いで50℃でさらに3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

30

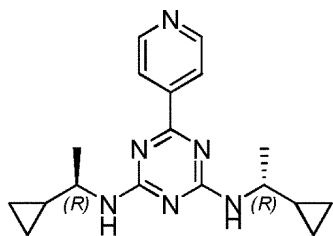


LC-MS: m/z 282.1 ($M+H$)⁺.

【0324】

ステップ2: N^2 , N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。窒素雰囲気下、室温で攪拌されている1,4-ジオキサン(3 mL)および水(1 mL)中の6-クロロ- N^2 , N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(100 mg、0.36 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(66 mg、0.52 mmol)、および K_2CO_3 (99 mg、0.72 mmol)の混合物に、 $Pd(PPh_3)_4$ (42 mg、0.036 mmol)を一度に加えた。この反応混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を水とEtOAcとの間で分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

40



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 – 7.28 (m, 6H), 3.58 – 3.39 (m, 2H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.02 – 0.89 (m, 2H), 0.48 – 0.26 (m, 6H), 0.20 – 0.10 (m, 2H). LC-MS: m/z 325.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

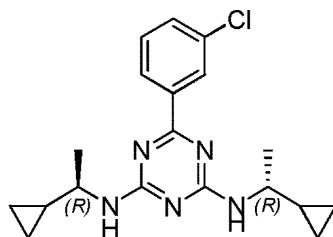
【 0 3 2 5 】

10

上記に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【 0 3 2 6 】

化合物 6 – (3-クロロフェニル) – N^2 , N^4 – ビス ((R) – 1-シクロプロピルエチル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

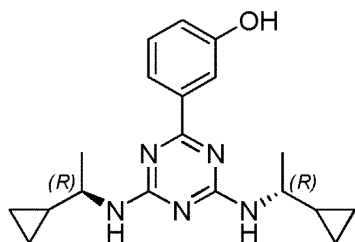


20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 – 8.14 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 3.70 – 3.43 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.49 – 0.30 (m, 6H), 0.26 – 0.11 (m, 2H). LC-MS: m/z 358.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 2 7 】

化合物 3 – (4, 6-ビス ((R) – 1-シクロプロピルエチルアミノ) – 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) フェノール



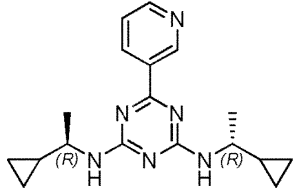
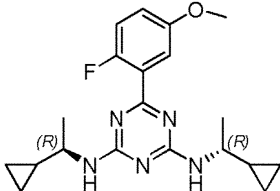
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99 – 7.64 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.78 – 5.04 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 6H), 0.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.43 (m, 8H). LC-MS: m/z 340.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 2 8 】

40

(表 3) 下記の対象物は、上記のスキーム 3 に記載された手順により調製された

化合物番号	名称	構造	LCMS	
			予想 MW	実測 (M+1) ⁺
92	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ビス((<i>R</i>)-1-シクロプロピルエチル)-6-(ピリジン-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		324.2	325.2
78	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ビス((<i>R</i>)-1-シクロプロピルエチル)-6-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン		371.2	372.2

10

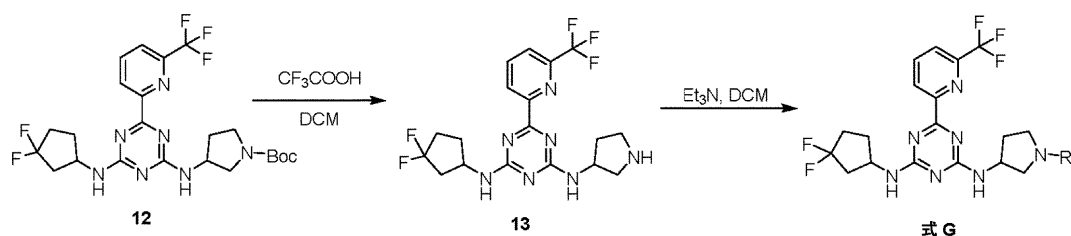
20

66	6-(2-クロロフェニル)- N^2, N^4 -ビス((R)-1- シクロプロピルエチル)- 1,3,5-トリアジン-2,4- ジアミン		357.2	358.2
77	6-(2-フルオロフェニル)- N^2, N^4 -ビス((R)-1- シクロプロピルエチル)- 1,3,5-トリアジン-2,4- ジアミン		341.2	342.2
82	(3-(4,6-ビス((R)-1- シクロプロピルエチルアミノ)- -1,3,5-トリアジン-2- イル)フェニル)メタノール		353.2	354.2
	N^2, N^4 -ビス(1- シクロプロピルエチル)-6- (1H-インドール-4-イル) -1,3,5- トリアジン-2,4-ジアミン		362.2	363.2
	N^2, N^4 -ビス((R)-1- シクロプロピルエチル)-6- (1H-インドール-4-イル) -1,3,5- トリアジン-2,4-ジアミン		362.2	363.2

【0329】

実施例4. 式Gのジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム4により調製される。

スキーム4



【0330】

ステップ1. N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (ピロリジン-3-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。0℃のtert-ブチル3-(4-(3, 3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.3 mmol) のDCM (3 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、濃縮した。残留物をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて飽和NaHCO₃水溶液および食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した後

10

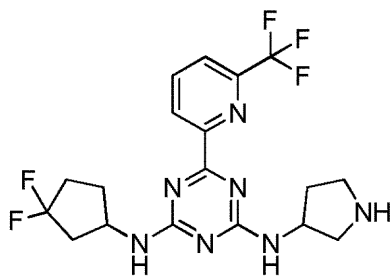
20

30

40

50

濃縮して、所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。



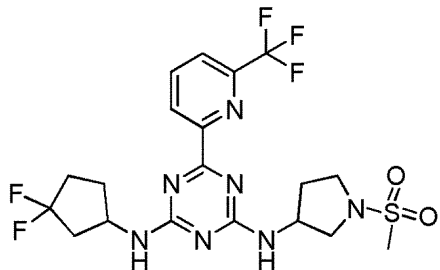
LC-MS: m/z 430.2 ($M+H$)⁺.

10

【0331】

ステップ2. N² - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N⁴ - (1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5-トリアジン - 2, 4-ジアミンの調製。DCM (2 mL) 中の N² - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N⁴ - (ピロリジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5-トリアジン - 2, 4-ジアミン (20 mg, 0.05 mmol)、Et₃N (9.4 mg, 0.09 mmol)、MsCl (6 mg, 0.06 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

20



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 – 8.46 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 – 5.38 (m, 2H), 4.80 – 4.53 (m, 2H), 3.76 – 3.52 (m, 2H), 3.39 – 3.23 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 3H), 2.20 – 1.98 (m, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.22 – 1.18 (m, 1H). LC-MS: m/z 508.1 ($M+H$)⁺.

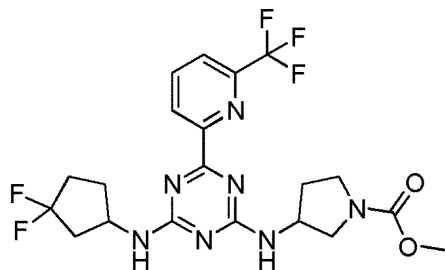
30

【0332】

上記に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0333】

化合物メチル 3 - ((4 - ((3, 3-ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5-トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート。



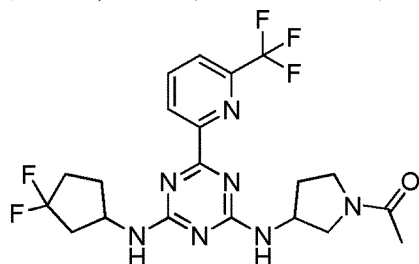
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.94 – 5.18 (m, 2H), 4.72 - 4.47 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 1H), 2.45 – 1.80 (m, 7H). LC-MS: m/z 488.2 ($M+H$)⁺.

【0334】

50

化合物 1 - (3 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) エタノール



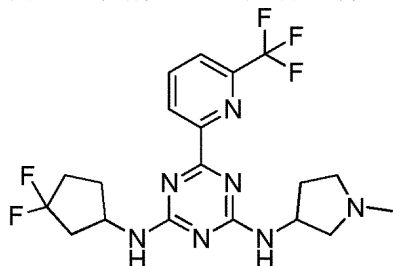
10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.84 – 4.30 (m, 2H), 3.97 – 3.52 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.50 – 2.22 (m, 3H), 2.22 – 1.98 (m, 3H), 1.25 (s, 3H). LC-MS: m/z 472.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0335】

化合物 N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン。0℃の *tert*-ブチル 3 - (4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (25 mg、0.05 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、 LiAlH_4 (5 mg、0.14 mmol) を加えた。この混合物を 0℃で 2 時間、次いで室温で 30 分間、最後に 60℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

20



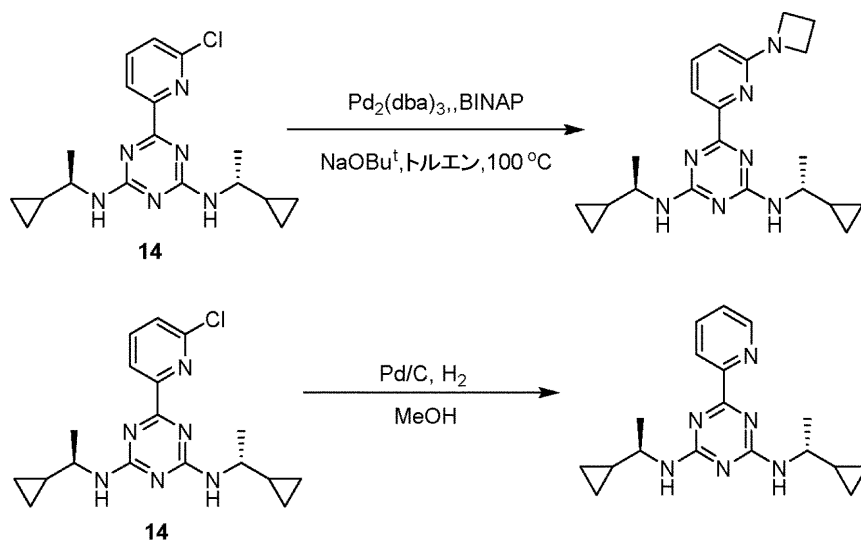
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (m, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 1H), 7.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.47 – 2.87 (m, 3H), 2.69 (m, 6H), 2.28 (m, 4H), 1.84 (m, 4H). LC-MS: m/z 444.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0336】

実施例 5. ジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 5 により調製される。

スキーム 5

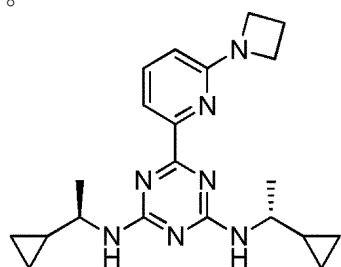


10

【0337】

ステップ1：6-（6-（アゼチジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-N²，N⁴-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）-1，3，5-トリアジン-2，4-ジアミンの調製。トルエン（3 mL）中の6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N²，N⁴-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）-1，3，5-トリアジン-2，4-ジアミン（40 mg、0.11 mmol）、アゼチジン（7.6 mg、0.13 mmol）、2，2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1'-ビナフチル（6.9 mg、0.01 mmol）、ナトリウムtert-ブトキシド（15 mg、0.16 mmol）、およびトリス（ジベンジリデンアセトン）-ジパラジウム（10.2 mg、0.01 mmol）の混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで一晩撹拌した。この混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

20



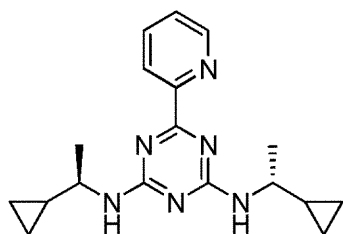
30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 2H), 6.56 (d, *J*=7.4, 1H), 4.11 (t, *J*=7.4, 4H), 3.59 (m, 2H), 2.42 (p, *J*=7.4, 2H), 1.30 (d, *J*=6.5, 6H), 0.98 (s, 2H), 0.67 – 0.13 (m, 8H). LC-MS: *m/z* 380.2 (M+H)⁺.

【0338】

ステップ2：N²，N⁴-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）-6-（ピリジン-2-イル）-1，3，5-トリアジン-2，4-ジアミンの調製。6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N²，N⁴-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）-1，3，5-トリアジン-2，4-ジアミン（20 mg、0.05 mmol）のメタノール（2 mL）溶液に、窒素雰囲気下でPd/C（2 mg）を加えた。次いで、この混合物を水素バルーン下、室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

40

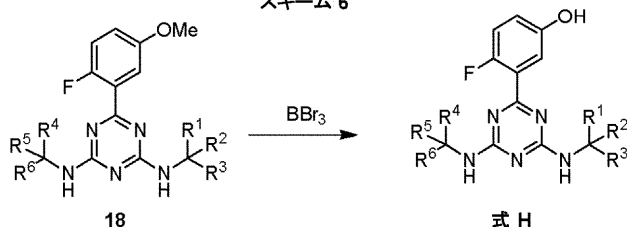


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 – 8.03 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 3.79 – 3.45 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.07 – 0.84 (m, 2H), 0.55 – 0.05 (m, 8H). LC-MS: m/z 325.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0339】

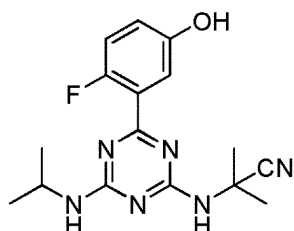
実施例6. 式Hのジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム6により調製される。

スキーム6



【0340】

ステップ1: 2-((4-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパンニトリルの調製。-65℃の2-((4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパンニトリル(200mg、0.6mmol)の無水DCM(3mL)溶液に、 BBr_3 (0.6mL)を滴下して加え、この反応混合物をこの温度で20分間攪拌した。混合物を0℃まで徐々に加温し、10分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。反応を、 $\text{pH} = 8$ になるまで氷冷飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (2×10mL)で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (s, 1H), 6.96 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.72 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 331.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0341】

実施例7. 式Jのジ脂肪族ピリミジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム7により調製される。

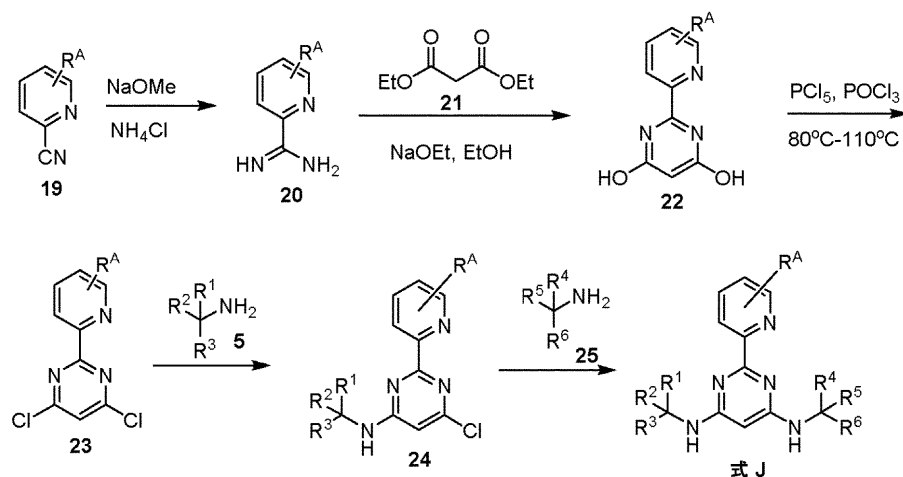
10

20

30

40

スキーム 7



10

【0342】

ステップ1：6-（トリフルオロメチル）ピコリンイミダミドの調製。6-（トリフルオロメチル）ピコリノニトリル（50mg、0.3mmol、1当量）のEtOH（3mL）溶液に、NaOMe（1.6mg、0.03mmol、0.1当量）を0℃で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、NH₄Cl（21mg、0.39mmol、1.3当量）を加えた。得られた混合物を90℃で1時間攪拌し、室温に冷却した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH9に調整した後、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

20

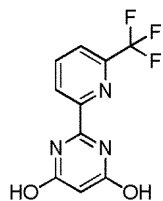
LC-MS: m/z 190.1 (M+H)⁺.

30

【0343】

ステップ2：2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリミジン-4,6-ジオールの調製。ナトリウム（366mg、15.9mmol、5.0当量）の無水EtOH（6mL）溶液に、6-（トリフルオロメチル）ピコリンイミダミド（600mg、3.2mmol）のEtOH溶液を滴下して加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した後、マロン酸ジエチル（1mL、6.4mmol、2.0当量）を加えた。混合物を一晩還流攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物を1N HCl水溶液によりpH7に調整した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。この固体をMeOHに懸濁し、濾過した。濾液を減圧濃縮して所望の生成物を得、それをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

40

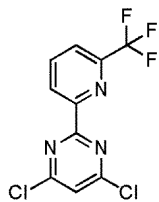
LC-MS: m/z 256.0 (M-H)⁻.

【0344】

ステップ3：4,6-ジクロロ-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリミジンの調製。2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリミ

50

ジン-4, 6-ジオール (1 g、3.9 mmol) の POCl_3 (6 mL) 溶液を、90 °Cで一晩攪拌した後、濃縮して揮発性物質を除去した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

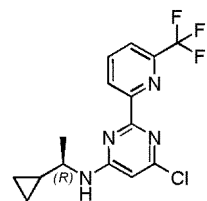


LC-MS: m/z 294.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

【0345】

ステップ4: (R)-6-クロロ-N-(1-シクロプロピルエチル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-アミンの調製。4, 6-ジクロロ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン (80 mg、0.27 mmol、1当量) の THF (3 mL) 溶液に、(R)-1-シクロプロピルエタンアミン (0.06 mL、0.6 mmol、2.2当量) および Et_3N (0.07 mL、0.54 mmol、2当量) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



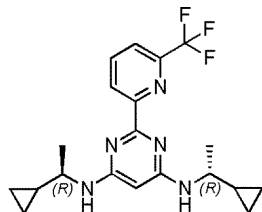
20

LC-MS: m/z 343.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0346】

ステップ5: N4, N6-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-ジアミンの調製。(R)-6-クロロ-N-(1-シクロプロピルエチル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-アミン (50 mg、0.15 mmol、1当量) の DMSO (2 mL) 溶液に、(R)-1-シクロプロピルエタンアミン塩酸塩 (22 mg、0.18 mmol、1.2当量) および DIPEA (0.08 mL、0.45 mmol、3当量) を加えた。この混合物を、160 °Cで1.5時間、マイクロ波で照射した。(R)-1-シクロプロピルエタンアミン (0.18 mmol、1.2当量) を加えた後、得られた混合物を攪拌し、160 °Cでさらに2時間、マイクロ波で照射した。混合物を室温に冷却した後、 EtOAc と水との間で分配した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

30



40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.19 (m, 3H), 3.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.96 – 0.72 (m, 2H), 0.52 – 0.33 (m, 4H), 0.33 – 0.10 (m, 4H). LC-MS: m/z 392.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

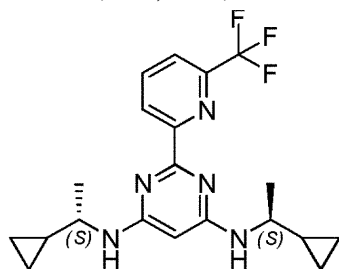
【0347】

上記に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

50

【0348】

化合物 N^4 , N^6 -ビス((S)-1-シクロプロピルエチル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-ジアミン

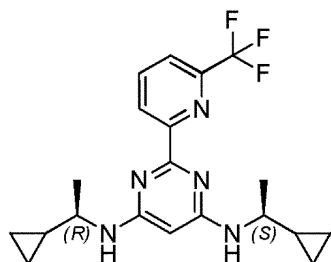


10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.22 (m, 3H), 3.22 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.61 – 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H). LC-MS: m/z 392.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0349】

化合物 N^4 -(R)-1-シクロプロピルエチル)- N^6 -(S)-1-シクロプロピルエチル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-ジアミン



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.22 (m, 3H), 3.22 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.68 – 1.25 (m, 6H), 0.97 (m, 2H), 0.61 – 0.44 (m, 4H), 0.31 (m, 4H). LC-MS: m/z 392.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0350】

(表7) 下記の化合物は、上記のスキーム7に記載された手順により調製された

30

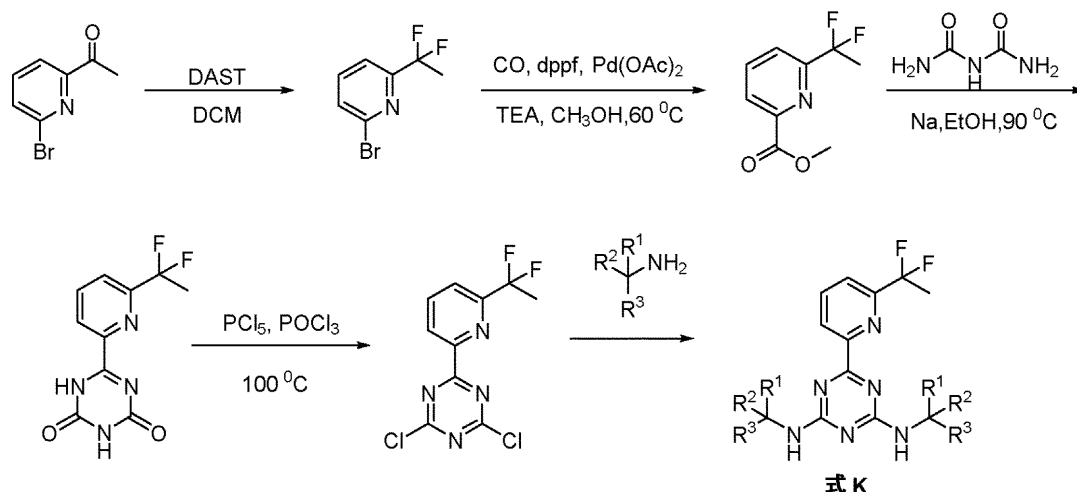
化合物 ID	名称	構造	LCMS	
			予想 MW	実測 ($\text{M}+1$) $^+$
	N^4, N^6 -ビス(-1-シクロプロピルエチル)-2-(6-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン		391.2	392.2

40

【0351】

実施例9. 式Kの対称的なジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム9により調製される。

スキーム 9



10

【0352】

ステップ1：2-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジンの調製。

0℃の1-(6-ブロモピリジン-2-イル)エタノン(26g、130mmol)の乾燥DCM(150mL)溶液に、DAST(84mL、650mmol)を30分にわたり滴下して加えた。次いで、この反応混合物を室温まで徐々に加温して、反応が完了するまで攪拌した。得られた混合物を、氷(300g)中に徐々に注ぎ、DCM(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、2-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジンを得た。LC-MS: m/z 222.0 (M+H)⁺。

20

【0353】

ステップ2：メチル6-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリナートの調製。

2-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン(30.2g、136mmol)のMeOH(300mL)溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン(7.5g、13.6mmol)、トリエチルアミン(28.4mL、204mmol)、およびPd(OAc)₂(1.52g、6.7mmol)を加えた。この混合物をCO雰囲気(60psi)下、60℃で16時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、メチル6-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリナートを得た。LC-MS: m/z 202.2 (M+H)⁺。

30

【0354】

ステップ3：6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製。NaOEtのEtOH溶液(ナトリウム(1.9g、82.6mmol)およびEtOH(150mL)から新たに調製した)に、メチル6-(1,1-ジフルオロエチル)ピコリナート(2.8g、28mmol)およびビウレット(14.0g、70mmol)を加えた。この混合物を90℃で16時間攪拌し、減圧濃縮した。残留物に、水(50mL)を加えた。得られた混合物を1N HClによりpH7に調整した後、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、高真空乾燥して、6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンを得た。LC-MS: m/z 255.1 (M+H)⁺。

40

【0355】

ステップ4：2,4-ジクロロ-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンの調製。

6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(6g、25mmol)のPOCl₃(60mL)溶液に、PCl₅(26g、125mmol)を加えた。この混合物を100℃で16時間攪拌し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、2,4-ジクロロ-6-

50

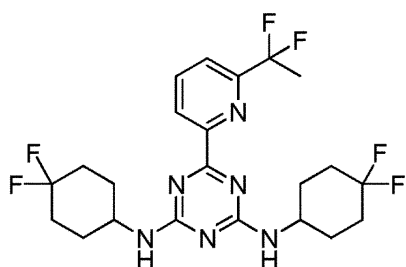
(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンを得た。

^1H NMR (400MHz,

CDCl_3) δ 8.62 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 2.16 (q, 3H). LC-MS: m/z 292.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0356】

ステップ5: N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。室温におけるTHF(12mL)中の2,4-ジクロロ-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン(582mg、2.0mmol、1.0当量)および4,4-ジフルオロシクロヘキサミン塩酸塩(752mg、4.4mmol、2.2当量)の混合物に、CsF(1.2g、8.0mmol、2当量)およびDIPEA(1.4mL、8.0mmol、4当量)を加えた。この混合物を60℃で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



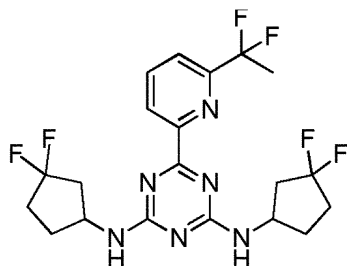
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.40 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.07-5.46 (m, 2H), 3.99-4.18 (m, 2H), 1.71-2.17 (m, 19H). LC-MS: m/z 489.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0357】

実施例9に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0358】

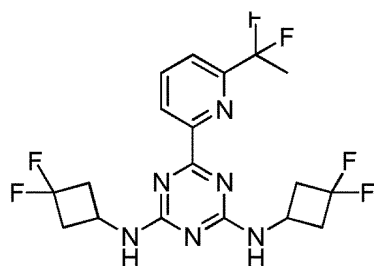
化合物 N^2 , N^4 -ビス(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.43 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H), 5.28-5.70 (m, 2H), 4.54-4.71 (m, 2H), 1.72-2.65 (m, 15H). LC-MS: m/z 461.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0359】

化合物 N^2 , N^4 -ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



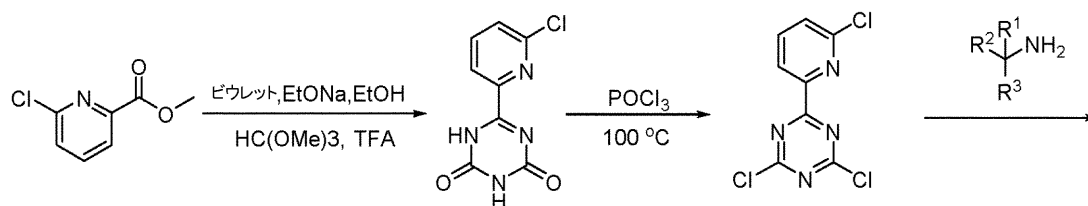
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.42 (m, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 5.42-5.85 (m, 2H), 4.35-4.52 (m, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.62 (bs, 4H), 2.04-2.16 (m, 3H). LC-MS: m/z 433.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

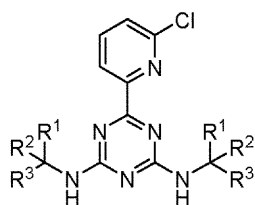
【0360】

実施例 10. 式 L の対称的なジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 10 により調製される。

スキーム 10



20



式 L

【0361】

ステップ 1: 6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製。乾燥させた 3 首丸底フラスコに、ピウレット (14.8 g、0.14 mol)、メチル 6-クロロピコリナート (21 g、0.12 mol)、および EtOH (250 mL) を加えた。この混合物を N_2 で 3 回脱気した後、25 °C で 20 分間攪拌した。次いで、温度を 50 °C に上昇させた後、 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (17 mL、0.14 mol) および TFA (1.37 g、0.01 mol) を加えた。反応混合物 (淡黄色スラリー) をこの温度で 30 分間攪拌した後、NaOEt の EtOH 溶液 (20 重量%、163 g、0.48 mol) を滴下して加えた。得られた帯黄色の厚いスラリーを、反応が完了するまで 2 時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を水 (200 mL) で処置し、減圧濃縮して残留エタノールを除去した。次いで、水 (300 mL) を残留物に加えて (攪拌しながら)、透明な褐色溶液を形成させた。この溶液を 10 °C に冷却し、6 N HCl により pH 1 に徐々に調整した。得られた混合物をさらに 2 時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを HCl 水溶液 (pH = 1) で洗浄し、回収し、DCM (300 mL) に懸濁した。この懸濁液を室温で 2 時間攪拌し、濾過し、乾燥して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 225.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

40

【0362】

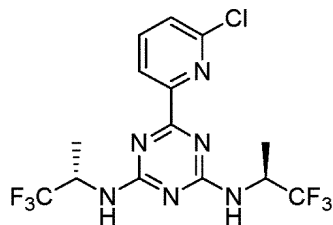
ステップ 2: 2,4-ジクロロ-6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンの調製。この手順は上記の実施例 1 のステップ 3 と同じである。LC-MS: m/z 260.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0363】

ステップ 3: 6-(6-クロロピリジン-2-イル)- N^2 , N^4 -ビス((R)-1

50

, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。乾燥1, 4-ジオキサン(2.5 mL)中の2, 4-ジクロロ-6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン(0.27 g、1.04 mmol)、(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(0.39 g、2.6 mmol)、および炭酸カリウム(0.43 g、3.1 mmol)の混合物を、N₂雰囲気下、50℃で36時間、次いで反応が完了するまで100℃でさらに36時間攪拌した。得られた混合物を、セライトを通して濾過し、ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.61 (m, 1.5H), 5.25 (m, 0.5H), 5.09 (m, 0.5H), 4.88 (m, 1.5H), 1.54 – 1.26 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 415 (M+H)⁺.

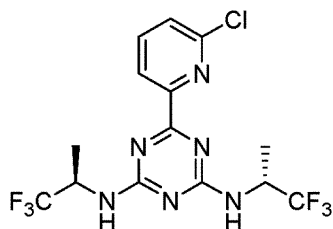
【0364】

実施例10に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

20

【0365】

化合物6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

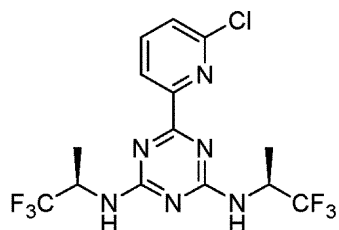


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.70 – 5.13 (m, 2H), 5.09 – 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 415 (M+H)⁺.

30

【0366】

化合物6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N²-(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-N⁴-(S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

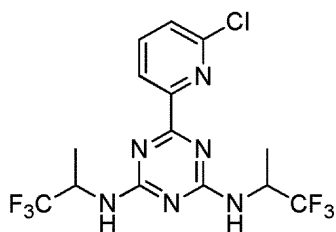


40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 – 8.23 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.68 – 5.20 (m, 2H), 5.18 – 4.81 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 415 (M+H)⁺.

【0367】

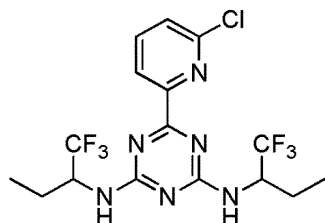
化合物6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.70 – 5.13 (m, 2H), 5.09 – 4.71 (m, 2H), 1.34 (m, 6H). LC-MS: m/z 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 6 8 】

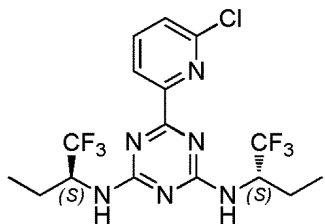
化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス (1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-イル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 – 8.31 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.67 – 5.12 (m, 2H), 4.98 – 4.65 (m, 2H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.06 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 6 9 】

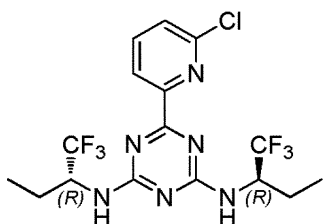
化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス ((S) – 1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-イル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 5.49-5.63 (m, 2H), 4.72-4.89 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 7 0 】

化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス ((R) – 1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-イル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.35 (t, 1H), 7.78-7.82 (t, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 5.16-5.71 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.02-1.08 (t, 6H). LC-MS: m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 7 1 】

化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 – ((R) – 1, 1, 1-トリフル

10

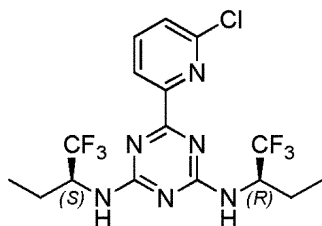
20

30

40

50

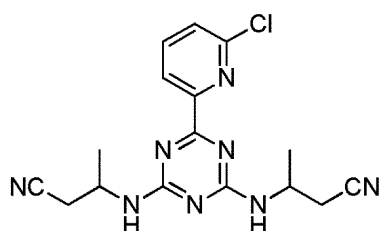
オロブタン-2-イル)-N⁴-((S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.35 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47-7.49 (d, 1H), 5.35-5.66 (m, 2H), 4.91-5.13 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.00-2.23 (d, 3H), 1.31-1.42 (d, 1H), 1.03-1.07 (m, 6H). LC-MS: m/z 443 (M+H)⁺.

【 0 3 7 2 】

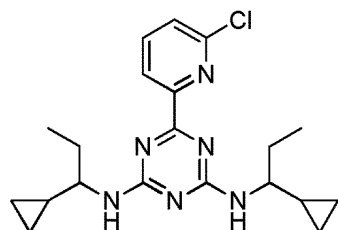
化合物 3, 3'-((6-(6-クロロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビス(アザンジイル))ジブタンニトリル



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.61-5.18 (m, 2H), 4.59-4.20 (m, 2H), 2.85-2.60 (m, 4H), 1.44-1.36 (m, 6H). LC-MS: m/z 357 (M+H)⁺.

【 0 3 7 3 】

化合物 6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス(1-シクロプロピルプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37-5.08 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 0.92-0.80 (m, 2H), 0.66-0.20 (m, 8H). LC-MS (m/z): 387.2 (M+H)⁺.

【 0 3 7 4 】

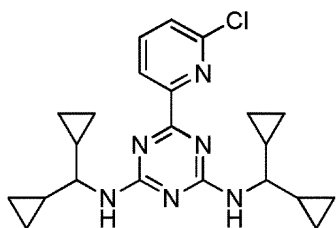
化合物 6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス(ジシクロプロピルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

10

20

30

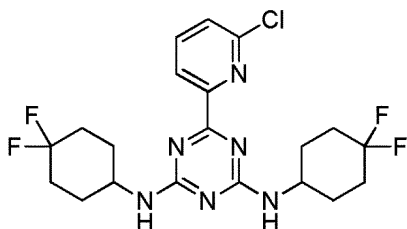
40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.50 – 5.01 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 0.89 (m, 4H), 0.50 – 0.21 (m, 16H). LC-MS: m/z 411.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 7 5 】

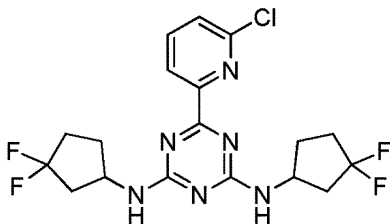
化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64-6.12 (m, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H), 2.17-1.70 (m, 16H). LC-MS: m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 7 6 】

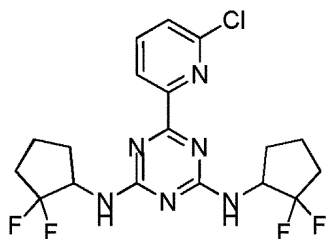
化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 – 8.25 (m, 1H), 7.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.78 – 5.37 (m, 2H), 4.69 – 4.53 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.51 – 1.98 (m, 8H), 1.85 – 1.76 (m, 2H). LCMS: m/z 431.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 7 7 】

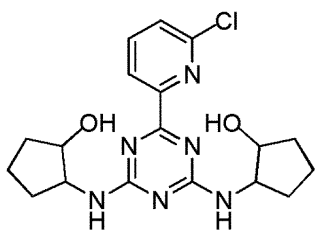
化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス (2, 2-ジフルオロシクロペンチル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 – 8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.63 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 2.41-2.08 (m, 6H), 1.83 (m, 4H), 1.66 (s, 2H). LCMS: m/z 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 7 8 】

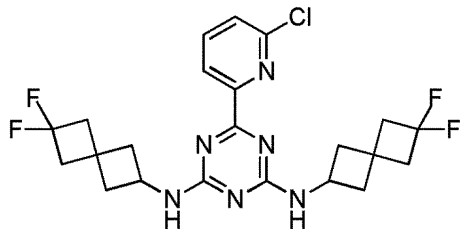
化合物 2, 2' – ((6-((6-クロロピリジン-2-イル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ビス (アザンジイル)) ジシクロペンタノール



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.30 – 5.83 (m, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 6H), 1.51 (m, 2H). LCMS: m/z 391($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 7 9 】

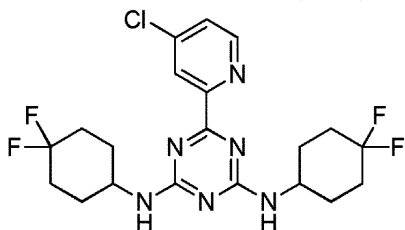
化合物 6 – (6-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス (6, 6-ジフルオロスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 - 7.78 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 2.72- 2.66 (m, 4H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 2.22 - 2.19 (m, 4H). LCMS: m/z 483($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 8 0 】

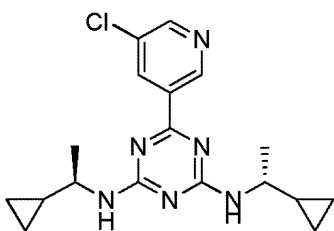
化合物 6 – (4-クロロピリジン-2-イル) – N^2 , N^4 – ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.20-4.02 (m, 2H), 1.98-1.61 (m, 16H). LC-MS: m/z 459.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 8 1 】

化合物 6 – (5-クロロピリジン-3-イル) – N^2 , N^4 – ビス ((R) – 1-シクロプロピルエチル) – 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (m, 1H), 8.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.54 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.46 – 5.06 (m, 2H), 3.78 – 3.40 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.56 – 0.38 (m, 6H), 0.29 (s, 2H). LC-MS: m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 8 2 】

実施例 11 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 11 により調製される。

10

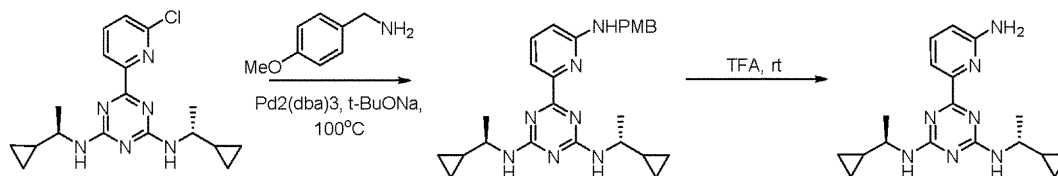
20

30

40

50

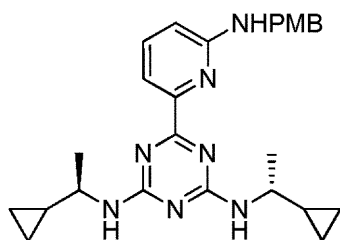
スキーム 11



【0383】

ステップ1. N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-(4-メトキシベンジル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。N₂ 雰囲気下、室温の6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(120mg、0.33mmol)、(4-メトキシフェニル)メタンアミン(69mg、0.51mmol)、BINAP(42mg、0.66mmol)、およびt-BuONa(63mg、0.66mmol)の無水ジオキサン(2mL)溶液に、Pd₂(dba)₃(30mg、0.033mmol)を一度に加えた。次いで、反応混合物を100℃で一晩攪拌した後、減圧濃縮して、所望の生成物を得た。

10



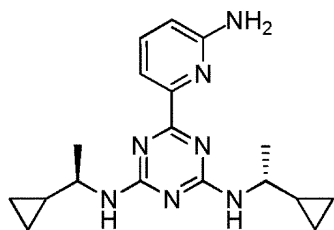
20

LCMS: m/z 460 (M+H)⁺.

【0384】

ステップ2. 6-(6-アミノピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-(4-メトキシベンジル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(80mg、0.17mmol)をN₂ 雰囲気下、TFA(0.5mL)に溶解した。次いで、この溶液混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

30



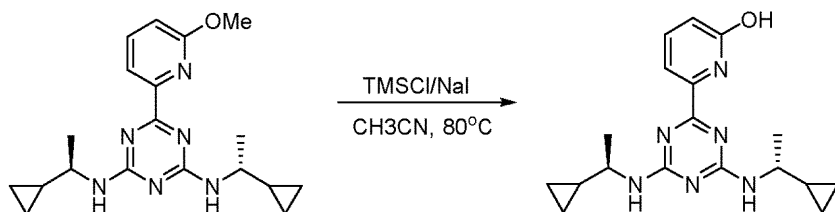
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.54 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 6.24 – 5.30 (m, 2H), 3.70 – 3.54 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 6H), 0.95 – 0.90 (m, 2H), 0.58 – 0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 340.2 (M+H)⁺.

40

【0385】

実施例12 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム12により調製される。

スキーム 12



【0386】

ステップ1. 6-(4,6-ビス((R)-1-シクロプロピルエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピリジン-2-オール調製の調製。室温における無水CH₃CN (1 mL) 中のN², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (50 mg、0.14 mmol) およびNaI (63 mg、0.42 mmol) の混合物に、TMSCl (46 mg、0.42 mmol) を一度に加えた。この反応混合物を80℃で6時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (br s, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz,

1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 – 5.31 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H),

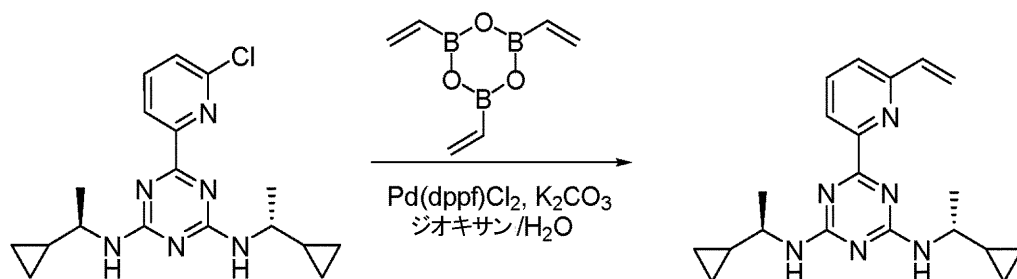
1.30 – 1.25 (m, 6H), 0.98 – 0.87 (m, 2H), 0.62 – 0.21 (m, 8H). LCMS: m/z 341.2 (M+H)⁺.

20

【0387】

実施例13 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム13により調製される。

スキーム 13



30

【0388】

ステップ1. N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-ビニルピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。N₂ 雰囲気下の6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (200 mg、0.56 mmol)、2,4,6-トリビニル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボラン (135 mg、0.84 mmol)、およびK₂CO₃ (154 mg、1.11 mmol) のジオキサン (2 mL) およびH₂O (0.8 mL) 懸濁液に、Pd(dppf)Cl₂ (41 mg、0.06 mmol) を一度に加えた。この反応混合物を100℃で一晩攪拌した後、室温に冷却し、水でクエンチした。得られた混合物をEtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせて水および食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

40

¹H NMR

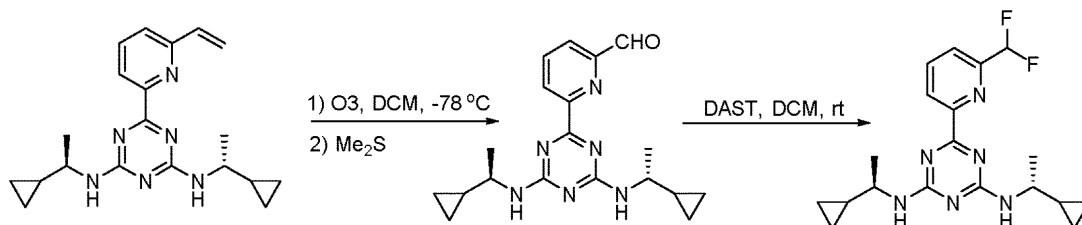
(400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.44 – 5.16 (m, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 0.98 – 0.86 (m, 2H), 0.58 – 0.21 (m, 8H). LCMS: *m/z* 351.1 (M+H)⁺.

【0389】

実施例 14 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 14 により調製される。

10

スキーム 14



【0390】

ステップ 1. 6-(4, 6-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピコリンアルデヒドの調製。N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-ビニルピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン (120 mg, 0.34 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、-78 °C で 1 時間、オゾンを通気させた。過剰のオゾンに N₂ により除去した後、Me₂S (0.2 mL) を反応混合物に 0 °C で加えた。得られた混合物を濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LCMS: *m/z* 353 (M+H)⁺.

20

【0391】

ステップ 2. N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。0 °C の 6-(4, 6-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピコリンアルデヒド (50 mg, 0.14 mmol) の無水 DCM (2 mL) 溶液に、DAST (68 mg, 0.43 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で、0 °C にて徐々にクエンチした後、DCM (40 mL) で抽出した。有機層を合わせて水および食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.70 (m, 1H), 5.47 – 5.21 (m, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 6H), 0.92 – 0.86 (m, 2H), 0.58 – 0.21 (m, 8H). LCMS: *m/z* 375 (M+H)⁺.

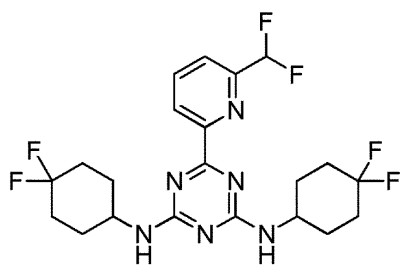
40

【0392】

実施例 14 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0393】

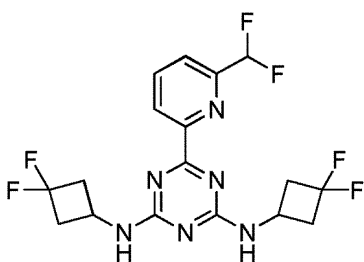
化合物 N², N⁴-ビス(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 - 7.01 (m, 1H), 5.02 - 5.55 (m, 2H), 3.95 - 4.20 (m, 2H), 2.14 (m, 8H), 1.86 - 1.98 (m, 4H), 1.77 (m, 4H). LC-MS: m/z 475 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0394】

化合物 N2, N4-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

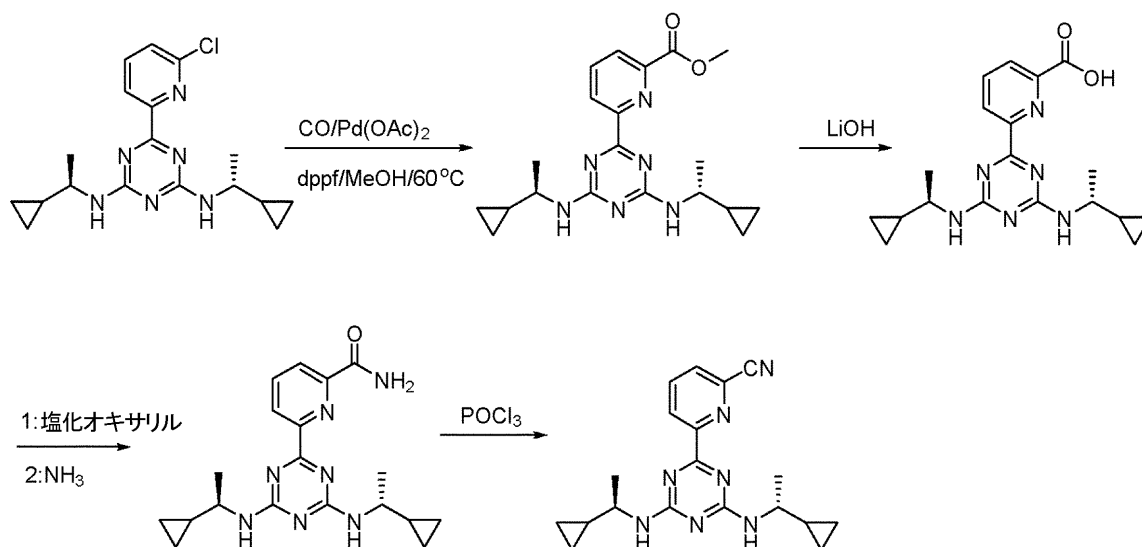


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 - 8.35 (m, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.98 - 5.29 (m, 2H), 4.70 - 4.16 (m, 2H), 3.24 - 2.92 (m, 4H), 2.79 - 2.44 (m, 4H). LC-MS: m/z 419 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0395】

実施例 15 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 15 により調製される。

スキーム 15



【0396】

ステップ 1: メチル 6-(4,6-ビス((R)-1-シクロプロピルエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピコリナートの調製。MeOH (10 mL) 中の 6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N², N⁴-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン (0.25 g, 0.7 mmol) の混合物に、dppf (80 mg, 0.15 mmol)、Pd(OAc)₂ (60 mg, 0.27 mmol)、および Et₃N (150 mg, 1.5 mmol) を加えた。この

反応混合物を脱気し、COで3回再充填した後、CO雰囲気（60 psi）下、70℃で12時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をEtOAc（100 mL）で粉砕し濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、メチル6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチルアミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリナートを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (m, 1H), 8.24-8.22 (dd, 1H), 7.99-

7.95 (t, 1H), 5.49 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.52-0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 383(M+H) $^+$.

【0397】

ステップ2：6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）アミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリン酸の調製。水（2.0 mL）およびTHF（3.0 mL）中のメチル6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチルアミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリナート（150 mg、0.40 mmol）の混合物に、水酸化リチウム（47 mg、2.0 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、HCl（1 N）水溶液でpH 5～6に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、所望の生成物を得た。LCMS: m/z 367 (M-H) $^-$.

【0398】

ステップ3：6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチルアミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリンアミドの調製。乾燥DCM（5.0 mL）およびDMF（0.1 mL）中の6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）アミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリン酸（120 mg、0.32 mmol）の氷冷混合物に、塩化オキサリル（65 mg、0.5 mmol）を滴下して加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した後、アンモニアで処理した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌した後、濃縮し、標準的方法により精製して、6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチルアミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリンアミドを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.59 (s, 1H), 9.30-9.14 (m, 3H), 8.58-8.30 (m,

3H), 7.95 (s, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.50-0.30 (m, 8H). LCMS: m/z 368(M+H) $^+$.

【0399】

ステップ4：6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチルアミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリノニトリルの調製。乾燥ピリジン（3.0 mL）中の6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチルアミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリンアミド（36 mg、0.1 mmol）の混合物に、三塩化リン（0.1 mL）を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、6-（4，6-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチルアミノ）-1，3，5-トリアジン-2-イル）ピコリノニトリルを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50-

8.48 (m, 1H), 8.24-8.22 (t, 1H), 7.73-7.71 (dd, 1H), 5.46-5.14 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 6H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.46-0.20 (m, 8H). LCMS: m/z 350(M+H) $^+$.

【0400】

実施例16 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム16により調製される。

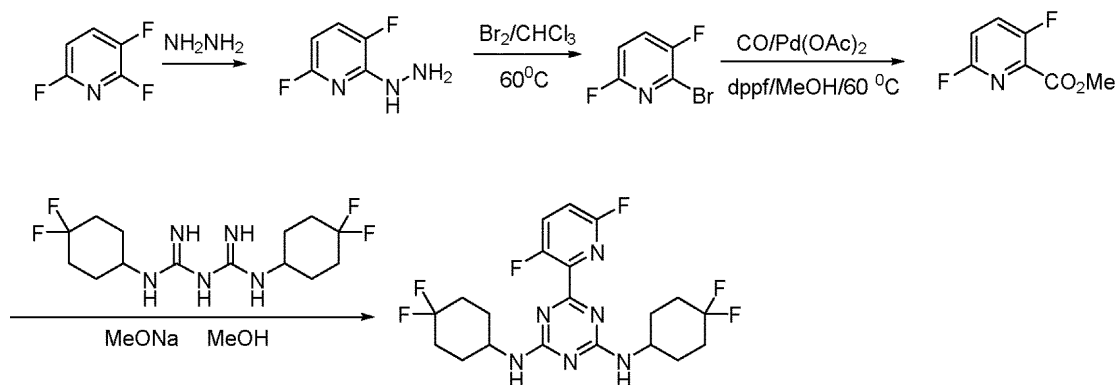
10

20

30

40

スキーム 16



10

【0401】

ステップ1：3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジンの調製。2, 3, 6-トリフルオロピリジン（1.0 g、7.5 mmol）の氷冷エタノール（10 mL）溶液に、ヒドラジン水和物（0.75 g、15.0 mmol）を加えた。この反応混合物を室温まで加温した後、2時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、水（10 mL）で希釈し、DCM（2×20 mL）で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して、3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジンを得た。LC-MS（m/z）： 146（M+H）⁺。

【0402】

ステップ2：2-ブromo-3, 6-ジフルオロピリジンの調製。室温の3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジン（1.1 g、7.0 mmol）のクロロホルム（20 mL）攪拌溶液に、臭素（1.8 g、11.2 mmol）を滴下して加えた。この反応混合物を1.5時間、60°Cに加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（2×20 mL）で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、2-ブromo-3, 6-ジフルオロピリジンを得た。LC-MS： m/z 194（M+H）⁺。

20

【0403】

ステップ3：メチル3, 6-ジフルオロピコリナートの調製。2-ブromo-3, 6-ジフルオロピリジン（0.8 g、4.1 mmol）のMeOH（10 mL）溶液に、dppf（0.3 g、0.56 mmol）、Pd(OAc)₂（0.1 g、0.45 mmol）、およびEt₃N（1.6 mL、8.2 mmol）を加えた。この懸濁液を脱気し、CO雰囲気下で3回再充填した。得られた混合物をCO雰囲気（60 psi）下、70°Cで12時間攪拌した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をEtOAc（150 mL）で粉砕し濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、メチル3, 6-ジフルオロピコリナートを得た。LC-MS： m/z 174（M+H）⁺。

30

【0404】

ステップ4：N², N⁴-ビス（4, 4-ジフルオロシクロヘキシル）-6-（3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。N¹, N⁵-ビス（4, 4-ジフルオロシクロヘキシル）-ビグアニド（167 mg、0.50 mmol）およびメチル3, 6-ジフルオロピコリナート（130 mg、0.75 mmol）のMeOH（5 mL）懸濁液に、NaOMe（81 mg、1.5 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、N², N⁴-ビス（4, 4-ジフルオロシクロヘキシル）-6-（3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンを得た。

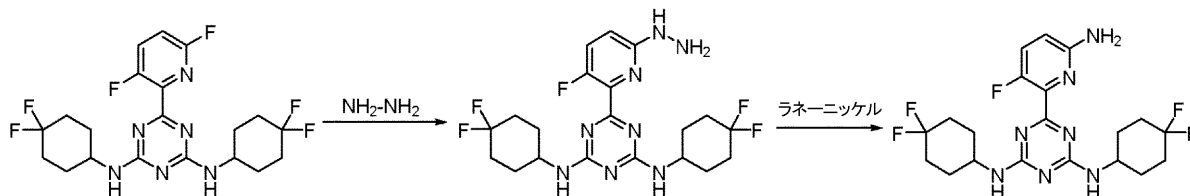
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.61 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.46-5.10 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 8H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0405】

実施例17 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム17により調製される。

スキーム17



10

【0406】

ステップ1: N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。 N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(230mg、0.50mmol)のTHF(20mL)溶液に、ヒドラジン水和物(150mg、3.0mmol)を加えた。この反応混合物を60℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、DCMで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、所望の生成物を得た。LC-MS (m/z): 473.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【0407】

ステップ2: 6-(6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)- N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。 N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(47mg、0.1mmol)のメタノール(5.0mL)溶液に、ラネーニッケル(100mg)を加えた。この反応混合物を H_2 雰囲気下、室温で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

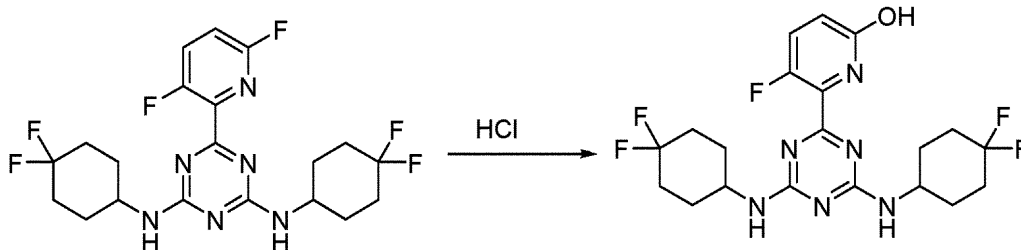
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.39 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 12H), 1.76-1.68 (m, 4H). LC-MS: m/z 458.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0408】

実施例18 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム18により調製される。

スキーム18



40

【0409】

ステップ1: 6-(4,6-ビス((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-フルオロピリジン-2-オール調製。濃HCl(5.0mL)中の N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-

50

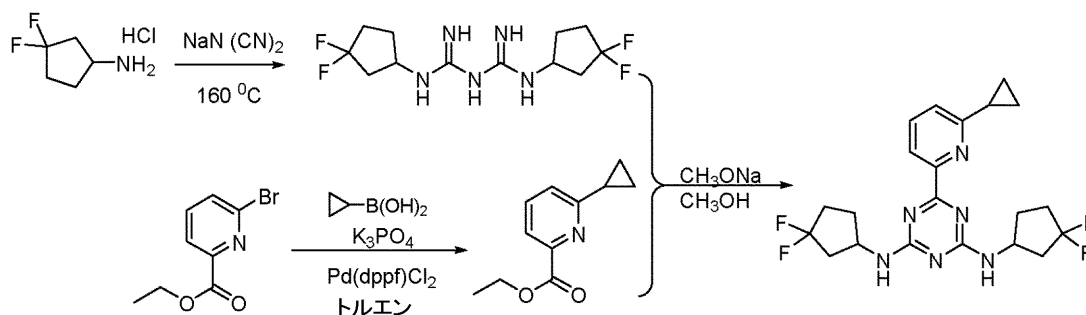
(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン (100 mg、0.22 mmol) の混合物を 100 °C で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 5.47-5.17 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 2.11-1.66 (m, 16H). LCMS: m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0410】

実施例 19 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 19 により調製される。

スキーム 19



【0411】

ステップ 1: N^1 , N^5 -ビス(3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-ビグアニドの調製。3, 3-ジフルオロシクロペンタンアミン塩酸塩 (3 g、19.1 mmol) およびナトリウムジシアナミド (1.7 g、19.1 mmol) の混合物を、160 °C で 1 時間加熱した。得られた生成物を MeOH に溶解した後、濾過した。濾液を濃縮して所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 310.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0412】

ステップ 2: エチル 6-シクロプロピルピコリナートの調製。トルエン (15 mL) 中のエチル 6-ブロモピコリナート (200 mg、0.87 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (149 mg、1.74 mmol) の混合物に、 K_3PO_4 (369 mg、1.74 mmol) およびジクロロ(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム (11 mg、0.017 mmol) を加えた。得られた混合物を N_2 雰囲気下、100 °C で一晩撹拌した後、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 192.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0413】

ステップ 3: 6-(6-シクロプロピルピリジン-2-イル)- N^2 , N^4 -ビス(3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン。メタノール (5 mL) 中の N^1 , N^5 -ビス(3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-ビグアニド (50 mg、0.16 mmol) およびエチル 6-シクロプロピルピコリナート (62 mg、0.33 mmol) の混合物に、 NaOMe (44 mg、0.80 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した後、減圧濃縮した。残留物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

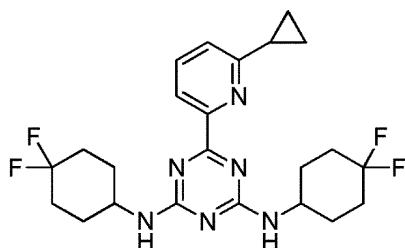
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43-8.33 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.25-7.23 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.66-6.52 (m, 1H), 5.90-5.79 (m, 1H), 4.74-4.45 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 8H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.25-1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 437.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0414】

実施例 19 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0415】

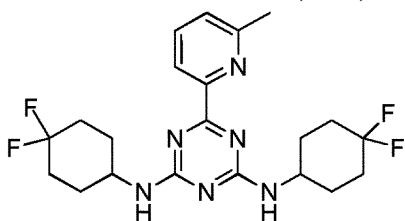
化合物 6 - (6 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) - N², N⁴ - ビス (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.16 - 1.74 (m, 16H), 1.25 (s, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.87 (m, 1H). LCMS: m/z 465(M+H)⁺.

【0416】

化合物 N², N⁴ - ビス (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

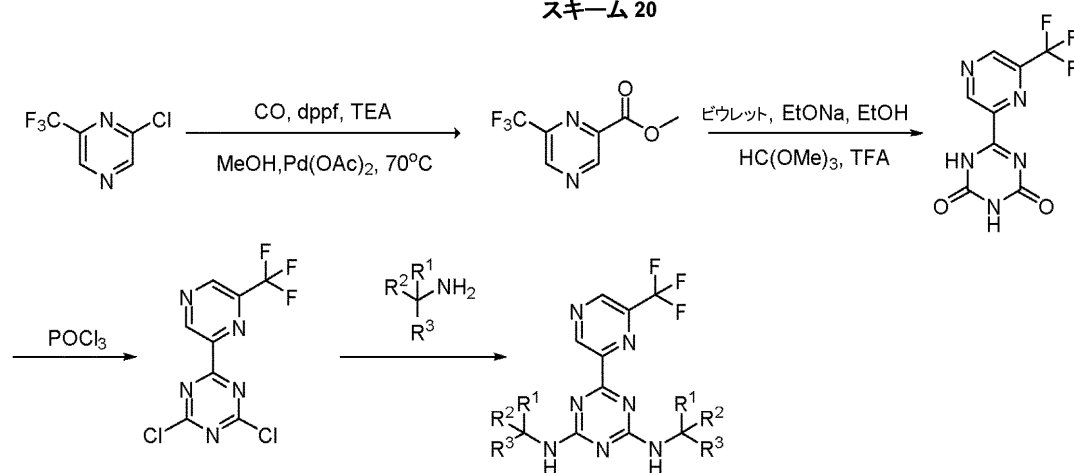


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.181 - 8.11 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.46 - 5.07 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 9H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 3H). LCMS: m/z 439(M+H)⁺.

【0417】

実施例 20 式 M の対称的なジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 20 により調製される。

スキーム 20



式 M

【0418】

ステップ 1: メチル 6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキシラートの調製。MeOH (5.5 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピラジン (1 g, 5.5 mmol) の混合物に、dppe (0.16 g, 0.29 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.1 g, 0.44 mmol)、および Et₃N (0.12 mL, 8.2 mmol) を加えた。この懸濁液を真空脱気した後、CO で 3 回再充填した。得られた混合物

10

20

30

40

50

を、反応が完了するまで、CO雰囲気（80 psi）下、70℃で2日間攪拌した。混合物を室温に冷却し、30℃で減圧濃縮した。残留物に、EtOAc（150 mL）を加えた。この懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 207 ($M+H$)⁺.

【0419】

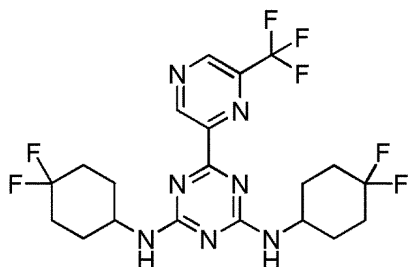
ステップ2: 6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製。この手順は上記の実施例1のステップ2と同じである。LC-MS: m/z 260 ($M+H$)⁺.

【0420】

ステップ3: 2,4-ジクロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンの調製。6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（2.8 g、0.011 mol）のPOCl₃（30 mL）溶液に、Et₃N（0.3 mL）を加えた。この混合物を、反応が完了するまで、100℃で16時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 296 ($M+H$)⁺.

【0421】

ステップ4: N², N⁴-ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。この手順は実施例1のステップ4と同じである。



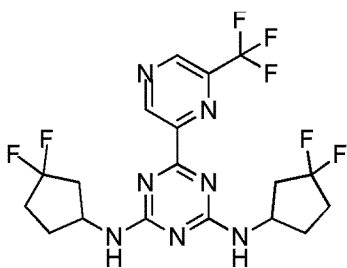
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 5.49-5.15 (m, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 2.17-1.58 (m, 16H). LC-MS: m/z 494 ($M+H$)⁺.

【0422】

上記の実施例20に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0423】

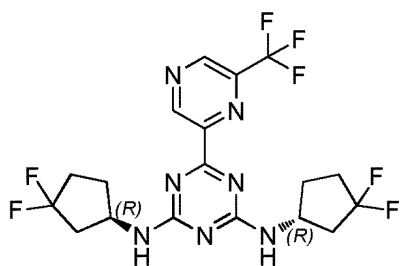
N², N⁴-ビス(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.68 - 5.37 (m, 2H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.32 - 1.85 (m, 10H). LC-MS: m/z 466 ($M+H$)⁺.

【0424】

N², N⁴-ビス((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

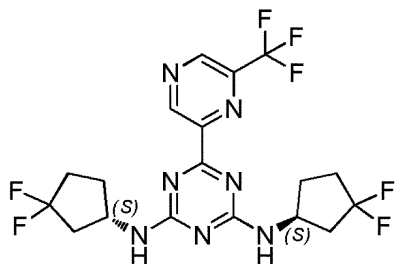


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77-9.71 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 5.68-5.37 (m, 2H), 5.54-4.72 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.17-2.13 (m, 6H). LC-MS: m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0425】

N^2 , N^4 -ビス((S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

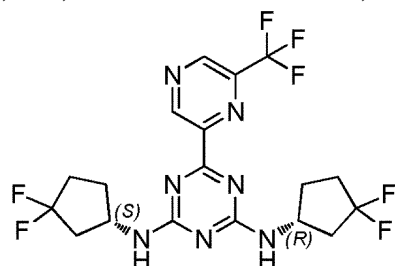


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.70-5.38 (m, 2H), 4.83-4.38 (m, 2H), 2.80-1.76 (m, 12H). LC-MS: m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【0426】

N^2 -(R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)- N^4 -(S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



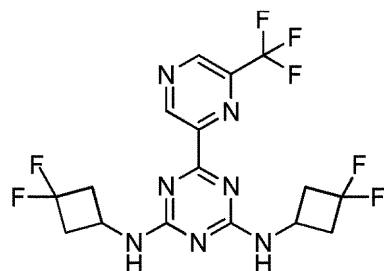
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (m, 1H), 9.07 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.68-5.37 (m, 2H), 4.81-4.40 (m, 2H), 2.79-1.73 (m, 12H). LC-MS: m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0427】

N^2 , N^4 -ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

40

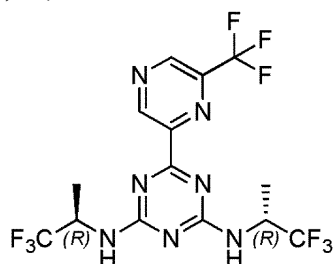


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 5.84-5.49 (m, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.70-2.57 (m, 4H). LC-MS: m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

【0428】

6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-N², N⁴-ビス((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

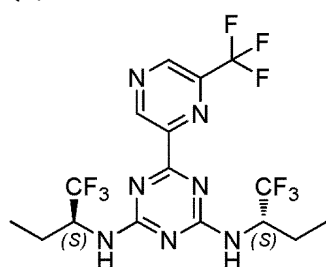


10

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 5.22-4.88 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 6H). LC-MS: m/z 450.1 (M+H)⁺.

【0429】

N², N⁴-ビス((S)-1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



20

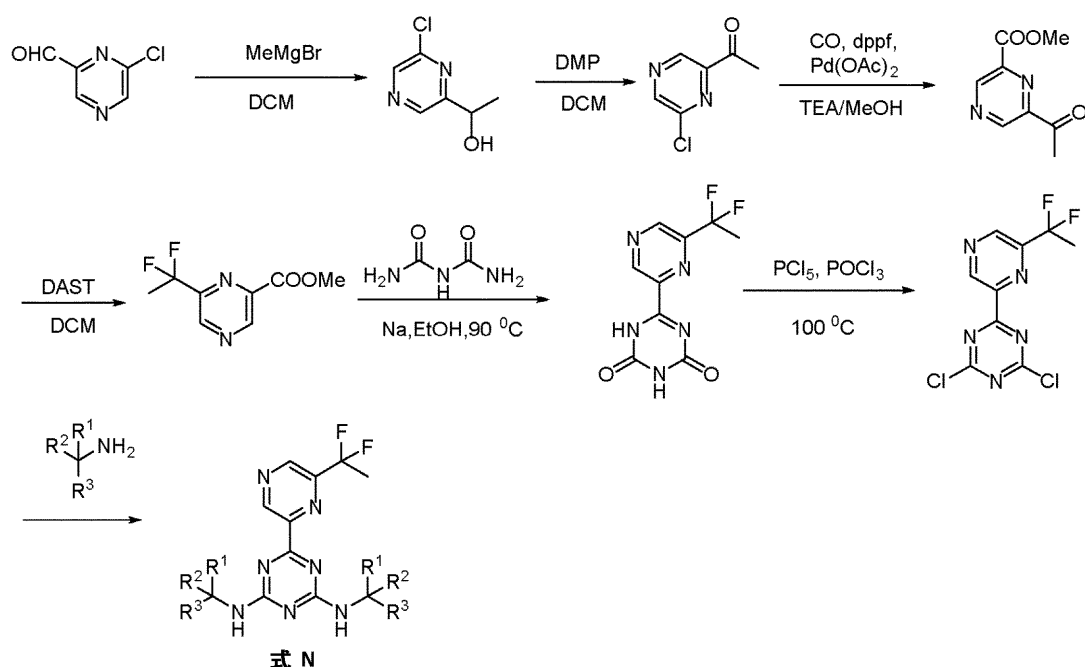
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86-9.69 (m, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.68-8.28 (m, 2H), 5.04-4.71 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 4H), 0.97-0.90 (6H). LC-MS: m/z 478.1 (M+H)⁺.

【0430】

実施例 21 式Nの対称的なジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 21 により調製される。

30

スキーム 21



40

50

【0431】

ステップ1：1-(6-クロロピラジン-2-イル)エタノールの調製。-5℃のメチル6-ホルミルピラジン-2-カルボキシラート(590mg、4.15mmol)の無水THF(5mL)溶液に、CH₃MgBr(2.1mL、6.2mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した後、0℃にて飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、DCM(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を得た。LC-MS： m/z 159.0 (M+H)⁺.

【0432】

ステップ2：1-(6-クロロピラジン-2-イル)エタノールの調製。室温の1-(6-クロロピラジン-2-イル)エタノール(370mg、2.3mmol)のDCM(5mL)溶液に、DMP(1.5g、3.5mmol)を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12(s,

1H), 8.78(s, 1H), 2.72(s, 3H). LC-MS: m/z 157.1 (M+H)⁺.

【0433】

ステップ3：メチル6-アセチルピラジン-2-カルボキシラートの調製。1-(6-クロロピラジン-2-イル)エタノール(260.0mg、1.7mmol)のMeOH(3mL)溶液に、dppf(94.0mg、0.17mmol)、Pd(OAc)₂(20mg、0.1mmol)、およびEt₃N(0.4mL、2.6mmol)を加えた。この混合物をCO(60psi)雰囲気下、60℃で一晩攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS： m/z 181.0 (M+H)⁺.

【0434】

ステップ4：メチル6-(1,1-ジフルオロエチル)ピラジン-2-カルボキシラートの調製。0℃のメチル6-アセチルピラジン-2-カルボキシラート(240mg、1.3mmol)の無水DCM(3mL)溶液に、DAST(0.86mL、6.5mmol)を徐々に加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した後、0℃にて冷飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCM(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を得た。LC-MS： m/z 203.1 (M+H)⁺.

【0435】

ステップ5：6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製。この手順は上記の実施例1のステップ2と同じである。LC-MS： m/z 256.1 (M+H)⁺.

【0436】

ステップ6：2,4-ジクロロ-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンの調製。この手順は上記の実施例1のステップ3と同じである。LC-MS： m/z 292.0 (M+H)⁺.

【0437】

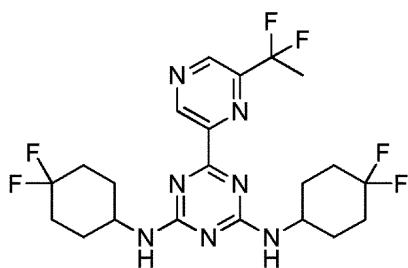
ステップ7：N², N⁴-ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。この手順は上記の実施例1のステップ4と同じである。

10

20

30

40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.79 – 1.55 (m, 8H). LC-MS: m/z 490.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

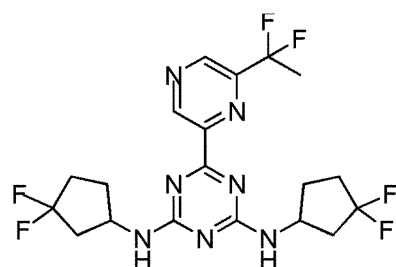
10

【 0 4 3 8 】

実施例 2 1 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【 0 4 3 9 】

N^2 , N^4 - ビス (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピラジニン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



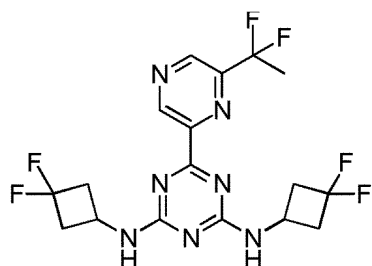
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (m, 1H), 9.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.32 – 2.08 (m, 10H), 1.90 – 1.74 (m, 3H). LC-MS: m/z 462.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 4 0 】

N^2 , N^4 - ビス (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 6 - (6 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピラジニン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

30



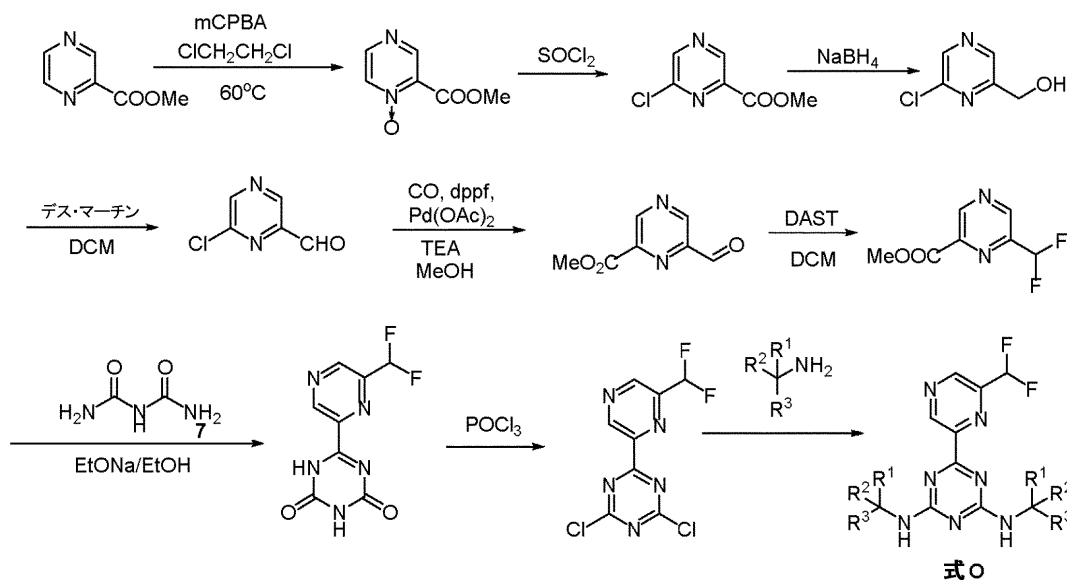
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62-9.57 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 5.75-5.44 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 2H), 3.07(s, 4H), 2.65-2.61 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 3H). LC-MS: m/z 434.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 4 1 】

40

実施例 2 2 式 O の対称的なジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 2 2 により調製される。

スキーム 22



【0442】

ステップ1：2-（メトキシカルボニル）ピラジン1-オキシドの調製。メチルピラジン-2-カルボキシラート（10.0 g、70 mmol）の1, 2-ジクロロエタン（120 mL）溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸（25.0 g、140 mmol）を加えた。この反応混合物を60℃で一晩撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を無水K₂CO₃で乾燥し、減圧濃縮した。残留物をヘキサンで粉砕し、濾過し、乾燥して、2-（メトキシカルボニル）ピラジン1-オキシドを得た。LC-MS：m/z 155.0 (M+H)⁺。

【0443】

ステップ2：メチル6-クロロピラジン-2-カルボキシラートの調製。SOCl₂（50 mL）中の2-（メトキシカルボニル）ピラジン1-オキシド（4.8 g、30 mmol）の混合物を、85℃で一晩撹拌した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液により中和し、DCM（3×20 mL）で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、メチル6-クロロピラジン-2-カルボキシラートを得た。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.01 (s, 1H). LC-MS: m/z 173.0 (M+H)⁺。

【0444】

ステップ3：（6-クロロピラジン-2-イル）メタノールの調製。0℃のメチル6-クロロピラジン-2-カルボキシラート（2.0 g、11.6 mmol）の水（20 mL）溶液に、NaBH₄（2.3 g、58.0 mmol）を少量ずつ加えた。この反応混合物を室温に加温し、30分間撹拌した後、飽和K₂CO₃水溶液（40 mL）およびEtOH（20 mL）を加えた。得られた混合物をさらに1時間撹拌し、EA（2×20 mL）で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、（6-クロロピラジン-2-イル）メタノールを得た。LC-MS：m/z 145.0 (M+H)⁺。

【0445】

ステップ4：6-クロロピラジン-2-カルボアルデヒドの調製。（6-クロロピラジン-2-イル）メタノール（600 mg、4.2 mmol）のDCM（10 mL）溶液に、デスマーチン試薬（2.6 g、6.3 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で3時間撹拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、6-クロロピラジン-2-カルボアルデヒドを得た。LC-MS：m/z 143.0 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【0446】

ステップ5：メチル6-ホルミルピラジン-2-カルボキシラートの調製。MeOH（10mL）中の6-クロロピラジン-2-カルボアルデヒド（1.0g、7.0mmol）の混合物に、dppf（388mg、0.7mmol）、Pd(OAc)₂（90mg、0.4mmol）、およびEt₃N（1.5mL、10.5mmol）を加えた。この懸濁液をCO雰囲気（60psi）下、60℃で一晩攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、メチル6-ホルミルピラジン-2-カルボキシラートを得た。LC-MS： m/z 167.0 (M+H)⁺ .

【0447】

10

ステップ6：メチル6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシラートの調製。0℃における無水DCM（40mL）中のメチル6-ホルミルピラジン-2-カルボキシラート（4.1g、24.7mmol）の混合物に、DAST（16.3mL、123.5mmol）を徐々に加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した後、0℃にて冷飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCM（2x20mL）で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を得た。LC-MS： m/z 189.0 (M+H)⁺ .

【0448】

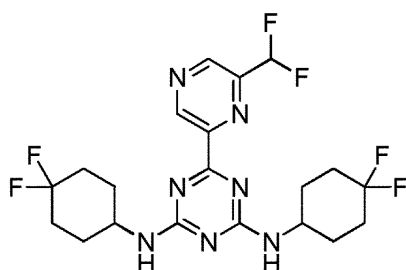
ステップ7：6-(6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製。火炎乾燥した3首丸底フラスコに、ピ
20
ウレット（659mg、6.4mmol）およびメチル6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシラート（1.0g、5.3mmol）を加え、次いでEtOH（12mL）を加えた。この混合物を脱気し、N₂で3回再充填した。混合物を25℃で20分間攪拌した後、50℃に加熱した。次いで、HC(OMe)₃（0.7mL、6.4mmol）およびTFA（0.04mL、0.53mmol）を、上記の混合物に加えた。混合物（淡黄色スラリー）をこの温度で30分間攪拌した後、NaOEtのEtOH溶液（20重量%、7.2g、21.2mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を2時間還流加熱した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を水（10mL）で処理し、再度濃縮して残留エタノールを除去した。最終残留物を水（30mL）に懸濁し、10℃に冷
30
却して6N HClを徐々に加えることにより酸性度をpH=1に調整した（固体が沈殿した）後、2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをHCl水溶液（pH=1）で洗浄した。固体を回収し、DCM（30mL）に懸濁した。この懸濁液を室温で2時間攪拌した後、再度濾過した。濾過ケーキを回収し、乾燥して、所望の生成物を得た。LC-MS： m/z 242.0 (M+H)⁺ .

【0449】

ステップ8：2,4-ジクロロ-6-(6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジンの調製。この手順は上記の実施例1のステップ3と同じである。LC-MS： m/z 278.2.0 (M+H)⁺ .

【0450】

ステップ8：N², N⁴-ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。この手順は上記の実施例1のステップ4と同じである。
40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.53 – 5.12 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.23 – 1.67 (m, 16H). LC-MS: m/z 476.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

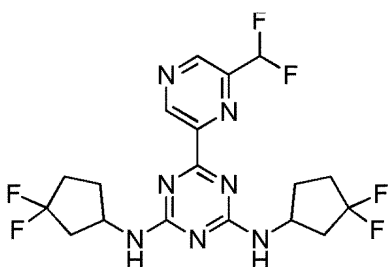
10

【 0 4 5 1 】

実施例 2 2 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【 0 4 5 2 】

N^2 , N^4 - ビス (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (ジフルオロメチル) ピラジニン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

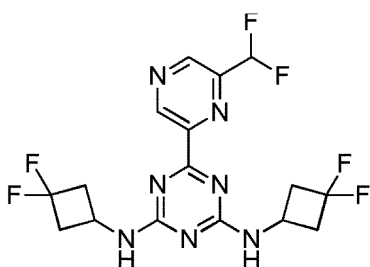


20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.03-6.76 (m, 1H), 5.63-5.35 (m, 2H), 4.73-4.55 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 2.13-1.57 (m, 6H). LC-MS: m/z 448.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 5 3 】

N^2 , N^4 - ビス (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 6 - (6 - (ジフルオロメチル) ピラジニン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



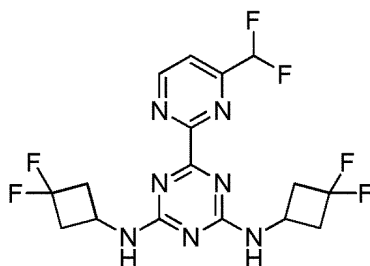
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72-9.67 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.76-5.48 (m, 2H), 4.54-4.38 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.66-2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 420.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 5 4 】

N^2 , N^4 - ビス (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

40

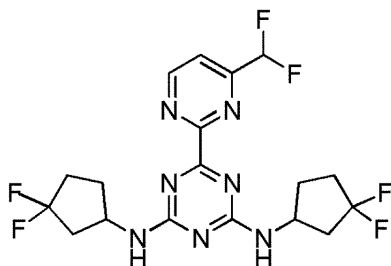


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.76 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.61 (m, 4H). LC-MS: m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 4 5 5 】

N^2 , N^4 -ビス (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

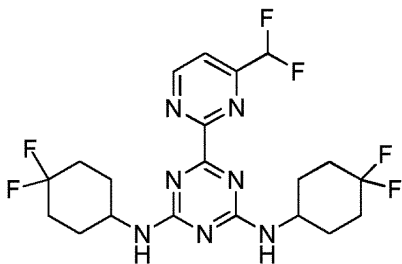


20

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.25 (m, 9H), 1.83 (m, 2H). LC-MS: m/z 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 5 6 】

N^2 , N^4 -ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



30

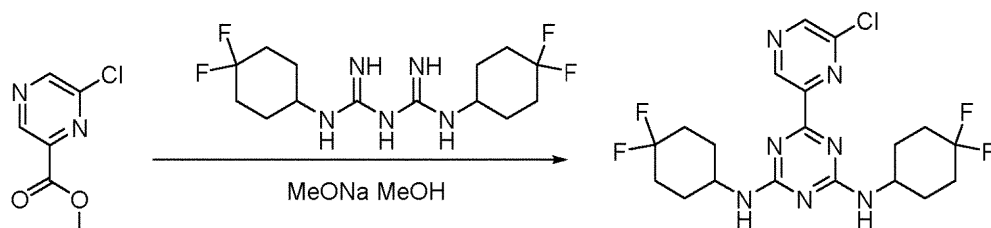
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (m, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 6.91-6.64 (m, 1H), 5.72-5.20 (m, 2H), 4.26-4.02 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H). LC-MS: m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 5 7 】

実施例 23 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 23 により調製される。

40

スキーム 23



【 0 4 5 8 】

ステップ 1 : 6 - (6-クロロピラジン-2-イル) - N^2 , N^4 -ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。MeO

50

H (8 mL) 中のメチル 6-クロロピラジン-2-カルボキシレート (300 mg、1.74 mmol) および N^1, N^5 -ジ- (4, 4-ジフルオロシクロヘキサンアミン)-ビグアニド (700 mg、2.10 mmol) の混合物に、MeONa (340 mg、6.28 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、EtOAc (30 mL) と H_2O (30 mL) との間で分配した。有機層を分離し、食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 - 9.32 (m,

1H), 8.93 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.59 (m, 2H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 2.08 - 1.60 (m, 16H). LCMS: m/z 460 ($M+H$) $^+$.

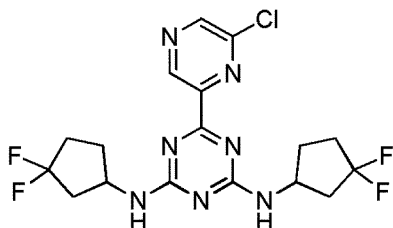
10

【0459】

実施例 23 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0460】

6- (6-クロロピラジン-2-イル)- N^2, N^4 -ビス (3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

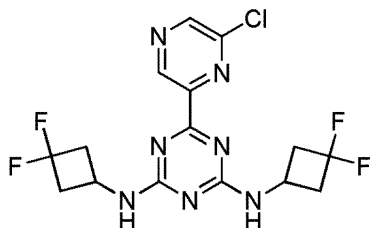


20

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 5.65 (d, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.07-2.60 (m, 8H). LC-MS: m/z 432 ($M+H$) $^+$.

【0461】

6- (6-クロロピラジン-2-イル)- N^2, N^4 -ビス (3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



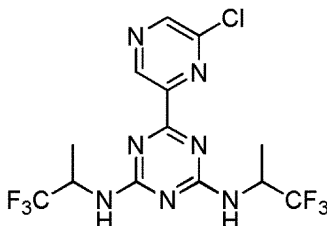
30

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 5.69-5.36 (m, 2H), 4.70-4.52 (m, 2H), 2.65-2.05 (m, 12H). LC-MS: m/z 404 ($M+H$) $^+$.

【0462】

6- (6-クロロピラジン-2-イル)- N^2, N^4 -ビス (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

40



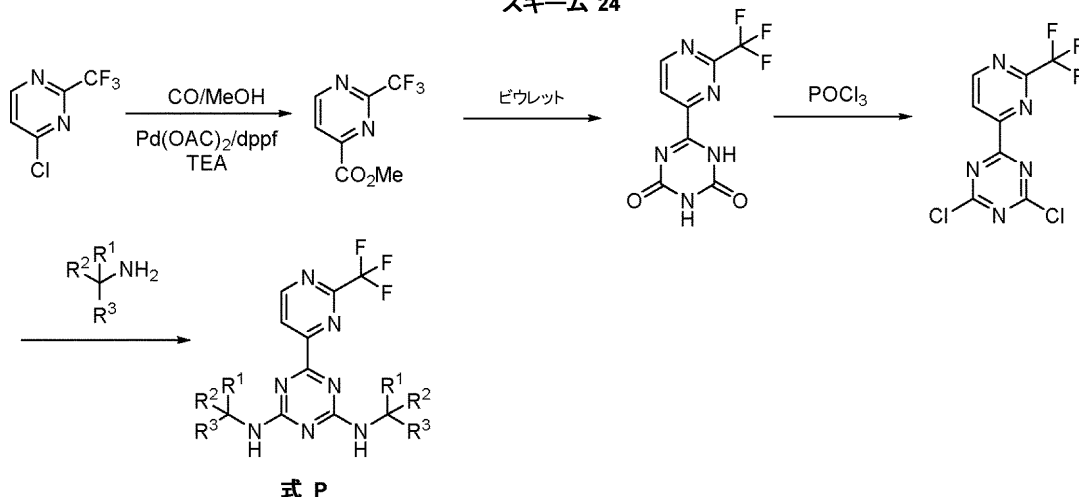
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 5.61-5.24 (m, 2H), 5.01 - 4.78 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 6H). LCMS: m/z 416 ($M+H$) $^+$.

【0463】

50

実施例 24 式 P の対称的なジ脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 24 により調製される。

スキーム 24



10

【0464】

ステップ 1: メチル 2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキシラートの調製。4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (10 g、54.9 mmol) の MeOH (60 mL) 溶液に、dppf (3.0 g、5.5 mmol)、Pd(OAc)₂ (630 mg、2.8 mmol)、および Et₃N (11.4 mL、41.2 mmol) を加えた。この混合物を CO 雰囲気 (60 psi) 下、60 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 207.0 (M+H)⁺.

20

【0465】

ステップ 2: 6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製。この手順は上記の実施例 1 のステップ 2 と同じである。LC-MS: m/z 260.0 (M+H)⁺.

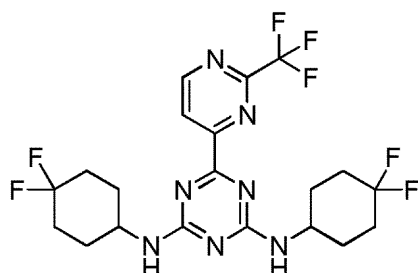
【0466】

ステップ 3: 2,4-ジクロロ-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,3,5-トリアジンの調製。この手順は上記の実施例 1 のステップ 3 と同じである。LC-MS: m/z 296.0 (M+H)⁺.

30

【0467】

ステップ 4: N², N⁴-ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。この手順は上記の実施例 1 のステップ 4 と同じである。



40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 5.54–5.19 (m, 2H), 4.16–3.99 (m, 2H), 2.29–1.73 (m, 16H). LC-MS: m/z 494.2 (M+H)⁺.

【0468】

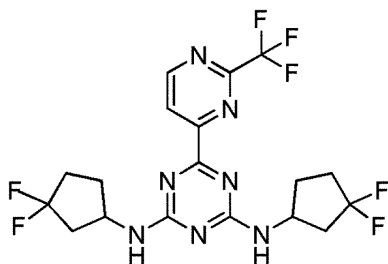
実施例 24 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0469】

N², N⁴-ビス(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(2-(トリフルオロメ

50

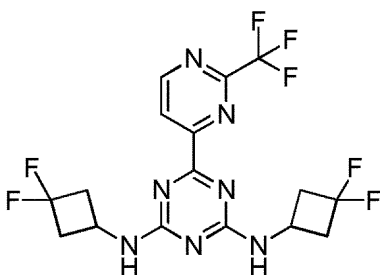
チル) ピリミジン-4-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06-9.10 (m, 1H), 8.39-8.45 (m, 1H), 5.66-5.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.52-4.70 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 8H), 1.67-1.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 466.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0470】

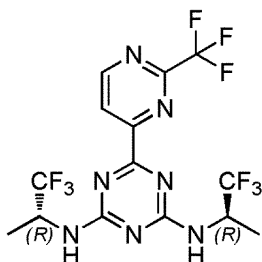
N^2 , N^4 -ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (m, 1H), 8.51-8.37 (m, 1H), 5.93-5.48 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75-2.49 (m, 4H). LC-MS: m/z 438.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0471】

6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)- N^2 , N^4 -ビス((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (m, 1H), 8.45 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.74-5.32 (m, 2H), 5.16-4.79 (m, 2H), 1.43 (m, 6H). LC-MS: m/z 450.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0472】

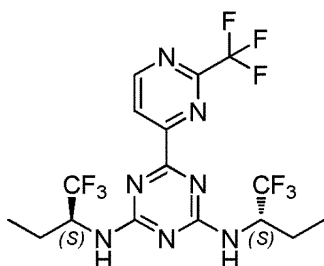
N^2 , N^4 -ビス((S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

10

20

30

40

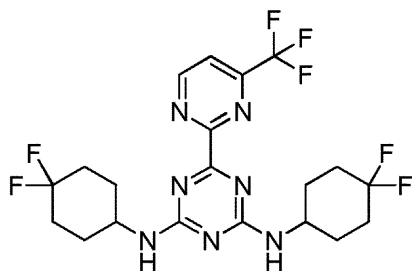


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.78 – 5.22 (m, 2H), 4.97 – 4.63 (m, 2H), 2.12 – 1.90 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7.5$ Hz, 6H). LC-MS: m/z

478.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 7 3 】

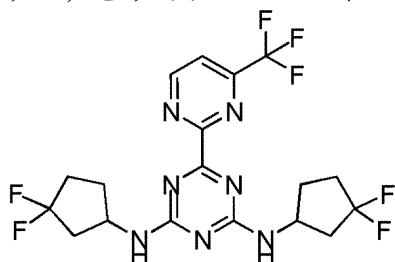
N^2 , N^4 -ビス (4 , 4 -ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 -イル) - 1 , 3 , 5 -トリアジン - 2 , 4 -ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.64 – 5.16 (m, 2H), 4.21 – 4.01 (m, 2H), 2.28 – 1.52 (m, 16H). LC-MS: m/z 494.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 7 4 】

N^2 , N^4 -ビス (3 , 3 -ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 -イル) - 1 , 3 , 5 -トリアジン - 2 , 4 -ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.58-4.53 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.87-1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 466.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 7 5 】

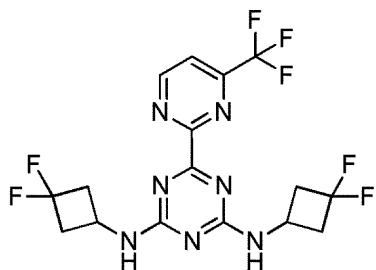
N^2 , N^4 -ビス (3 , 3 -ジフルオロシクロブチル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 -イル) - 1 , 3 , 5 -トリアジン - 2 , 4 -ジアミン

10

20

30

40

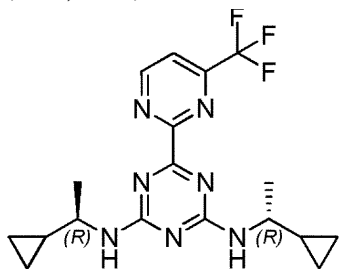


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (m, 1H), 8.64 – 8.00 (m, 3H), 4.46 – 4.10 (m, 2H), 3.07 – 2.83 (m, 4H), 2.74 – 2.62 (m, 4H). LC-MS: m/z 438.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 4 7 6 】

N^2 , N^4 -ビス ((R) -1 -シクロプロピルエチル) -6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン -2 -イル) -1, 3, 5 -トリアジン -2, 4 -ジアミン

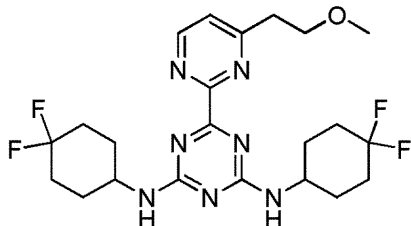


20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 0.6H), 7.74-7.73 (m, 0.6H), 5.63-5.43 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 1.27-1.26 (m, 8H), 0.90 (m, 2H), 0.50-0.26 (m, 8H). LCMS: m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 7 7 】

N^2 , N^4 -ビス (4, 4 -ジフルオロシクロヘキシル) -6 - (4 - (2 -メトキシエチル) ピリミジン -2 -イル) -1, 3, 5 -トリアジン -2, 4 -ジアミン



30

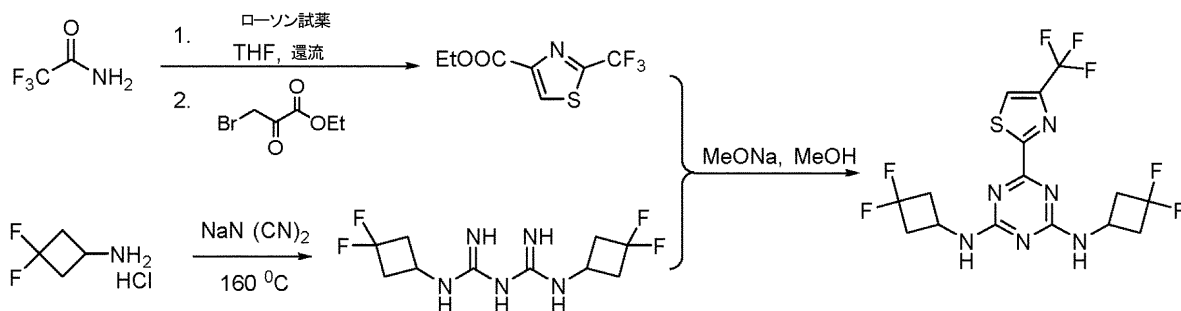
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83-8.82 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 5.60-5.58 (m, 2H), 4.26-4.01 (m, 2H), 3.81-3.77 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.11-2.05 (m, 8H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 4H). LC-MS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 7 8 】

実施例 25 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 25 により調製される。

スキーム 25

40



【 0 4 7 9 】

50

ステップ1：エチル2-（トリフルオロメチル）チアゾール-4-カルボキシラートの調製。2，2，2-トリフルオロアセトアミド（1.42g、12.6mmol）の乾燥THF（60mL）溶液に、ローソン試薬（3.06g、7.56mmol）を加えた。この反応混合物を18時間の還流加熱し、次いで冷却した後、エチル3-ブロモ-2-オキソプロパノアート（1.6mL、12.6mmol）を加えた。混合物をさらに18時間還流した後、室温に冷却した。得られた混合物をEtOAcと水との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、エチル2-（トリフルオロメチル）チアゾール-4-カルボキシラートを得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.42 (s, 1H) 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 226 (M+H)⁺.

10

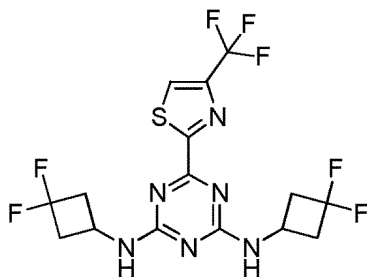
【0480】

ステップ2：N¹，N⁵-ビス（3，3-ジフルオロシクロブチル）-ビグアニドの調製。3，3-ジフルオロシクロブタンアミン塩酸塩（3.024g、0.021mol）およびNaN(CN)₂（890mg、0.01mol）の混合物を160℃で2時間、激しく攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物をMeOHに溶解し濾過した。濾液を濃縮して所望の生成物を得た。LC-MS: *m/z* 282 (M+H)⁺.

【0481】

ステップ3：N²，N⁴-ビス（3，3-ジフルオロシクロブチル）-6-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）-1，3，5-トリアジン-2，4-ジアミンの調製。MeOH（5mL）中のN¹，N⁵-ビス（3，3-ジフルオロシクロブチル）-ビグアニド（60mg、0.22mmol）の混合物に、エチル2-（トリフルオロメチル）チアゾール-4-カルボキシラート（58.5mg、0.26mmol）およびNaOMe（23.7mg、0.44mmol）を加えた。次いで、この反応混合物を室温で48時間攪拌した後、EtOAcとH₂Oとの間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、N²，N⁴-ビス（3，3-ジフルオロシクロブチル）-6-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）-1，3，5-トリアジン-2，4-ジアミンを得た。

20



30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.83 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.01-6.74 (m, 1H), 5.74-5.43 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.63-2.48 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 443 (M+H)⁺.

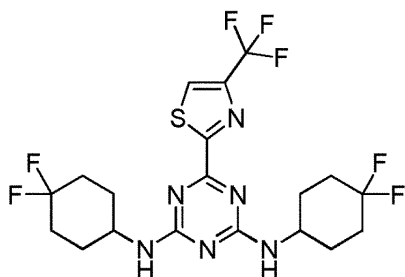
【0482】

実施例25に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

40

【0483】

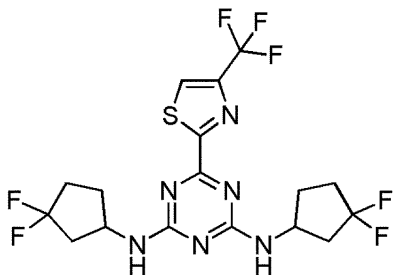
N²，N⁴-ビス（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）-6-（4-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）-1，3，5-トリアジン-2，4-ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84(s, 1H), 5.42 - 5.07 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.06 - 1.79(m, 13H), 1.67 - 1.57 (m, 3H). LCMS: m/z 499($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 8 4 】

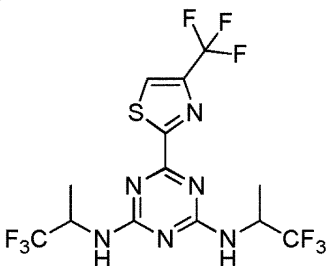
N^2 , N^4 -ビス (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.04 (m, 8H), 1.86 - 1.80 (m, 2H). LCMS: m/z 471($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 8 5 】

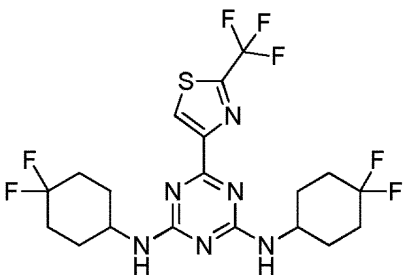
6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) - N^2 , N^4 -ビス (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 5.81 - 5.31(m, 2H), 5.01 - 4.83(m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 6H). LCMS: m/z 455($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 8 6 】

N^2 , N^4 -ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) チアゾール-4-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (m, 1H), 5.41-5.09 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 2H), 2.28 - 1.66 (m, 16H). LC-MS: m/z 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 8 7 】

10

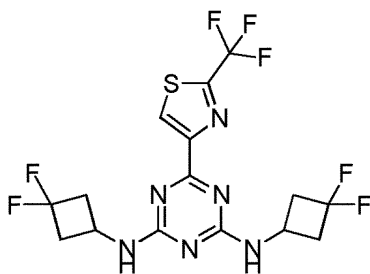
20

30

40

50

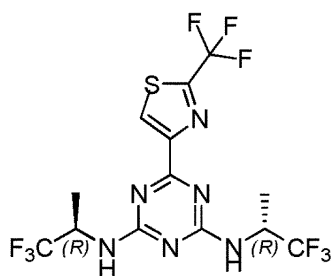
N², N⁴-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (m, 1H), 6.73-6.38 (m, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.61 (s, 4H). LC-MS: m/z 443 (M+H)⁺.

【0488】

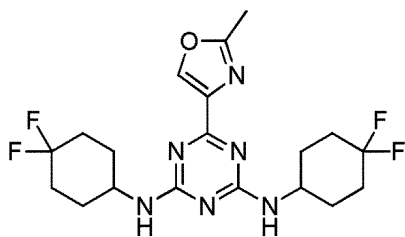
6-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)-N², N⁴-ビス((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, 1H), 5.57-5.12 (m, 2H), 4.97-4.49 (m, 2H), 1.36-1.25(m,6H). LCMS: m/z 455(M+H)⁺.

【0489】

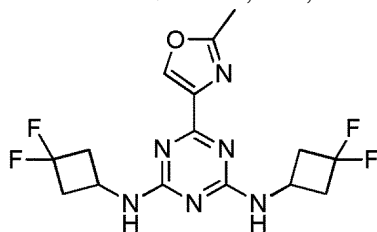
N², N⁴-ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(2-メチルオキサゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ 8.11(s, 1H), 5.27 - 4.92(m, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 2H),2.47(s, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 12H), 1.63 - 1.54(m, 4H).LCMS: m/z 429(M+H)⁺.

【0490】

N², N⁴-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(2-メチルオキサゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (m, 1H), 5.66 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 4H), 2.60 (m, 7H).LC-MS: m/z 373 (M+H)⁺.

10

20

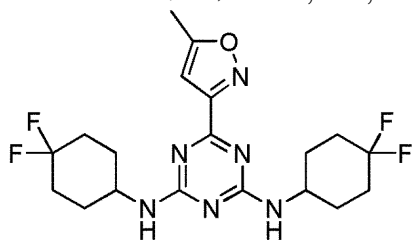
30

40

50

【0491】

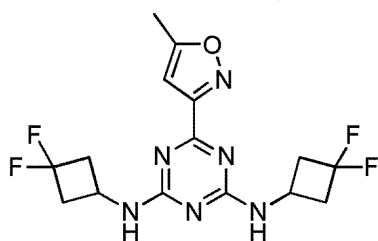
N², N⁴-ビス(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.52 - 6.48 (m, 1H), 5.44- 5.09 (m, 2H), 4.15- 3.96 (m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.11 - 1.89(m, 13H), 1.70 - 1.63 (m, 3H). LCMS: m/z 429(M+H)⁺.

【0492】

N², N⁴-ビス(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-6-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

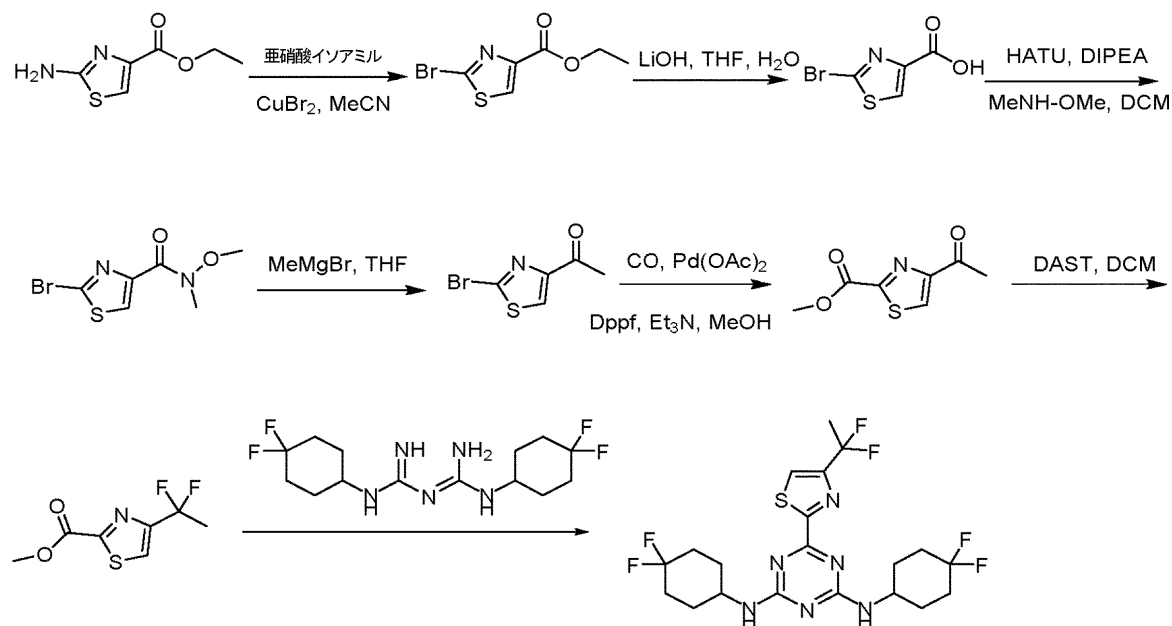


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.51 (m, 1H), 5.86 - 5.33 (m, 2H), 4.65 - 4.13 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 6.2, 5.4 Hz, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.50 (s, 3H). LC-MS: m/z 373 (M+H)⁺.

【0493】

実施例 26 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 26 により調製される。

スキーム 26



【0494】

ステップ 1: エチル 2-ブロモチアゾール-4-カルボキシラートの調製。エチル 2-アミノチアゾール-4-カルボキシレート (15.0 g, 87.1 mmol) の MeCN (100 mL) 溶液に、亜硝酸イソアミル (24.5 g, 209 mmol) および CuBr₂ (27.5 g, 122 mmol) を加えた。この混合物を 70 °C で一晩攪拌した後、室温に冷却し、水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。

有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、エチル 2-ブロモチアゾール-4-カルボキシラートを得た。LC-MS: m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0495】

ステップ2: 2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸の調製。エチル 2-ブロモチアゾール-4-カルボキシラート (18.0 g、76.0 mmol) の THF (90 mL) および H_2O (90 mL) 溶液に、 LiOH (4.8 g、114 mmol) を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、 EtOAc (2×150 mL) で抽出した。水層を分離し、飽和 NH_4Cl 水溶液で pH 2~3 に調整し、濾過した。固体を回収し、高真空乾燥して、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸を得た。LC-MS: m/z 206 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

10

【0496】

ステップ3: 2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドの調製。2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 (11.4 g、55.0 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン (6.9 g、71.0 mmol)、HATU (27.0 g、71.0 mmol)、および DIPEA (21.2 g、164.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、水 (200 mL) でクエンチし、DCM (2×200 mL) で抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドを得た。LC-MS: m/z 251 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

【0497】

ステップ4: 1-(2-ブロモチアゾール-4-イル)エタノンの調製。 N_2 雰囲気下、0℃の2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド (6.8 g、27.0 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、 MeMgBr (9.9 mL、29.7 mmol、THF 中 3 M) を徐々に滴下して加えた。この混合物を室温に徐々に加温し、この温度で30分間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、 EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、1-(2-ブロモチアゾール-4-イル)エタノンを得た。LC-MS: m/z 206 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

【0498】

ステップ5: メチル 4-アセチルチアゾール-2-カルボキシラートの調製。1-(2-ブロモチアゾール-4-イル)エタノン (340 mg、1.65 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20.0 mg、0.08 mmol)、 dppf (95.0 mg、0.16 mmol)、および Et_3N (250 mg、2.5 mmol) を加えた。この混合物を CO 雰囲気 (0.4 MPa) 下、60℃で一晩加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を標準的方法により精製して、メチル 4-アセチルチアゾール-2-カルボキシラートを得た。LC-MS: m/z 186 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0499】

40

ステップ6: メチル 4-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-カルボキシラートの調製。0℃の4-アセチルチアゾール-2-カルボキシラート (200 mg、1.07 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、DAST (1.64 g、10.2 mmol) を徐々に滴下して加えた。次いで、この混合物を室温に加温し、室温で一晩攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) でクエンチし、DCM (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、メチル 4-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-カルボキシラートを得た。LC-MS: m/z 208 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

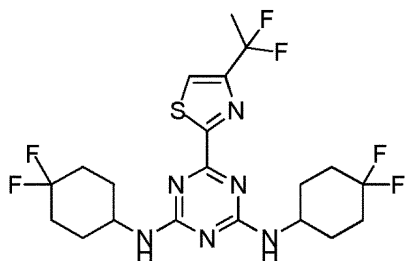
【0500】

ステップ7: N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(4-(

50

1, 1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。MeOH (5 mL) 中の N^1 , N^5 -ビス (3, 3-ジフルオロシクロブチル)-ビグアニド (60 mg, 0.22 mmol) の混合物に、エチル 4-(1, 1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-カルボキシレート (50 mg, 0.26 mmol) および NaOMe (23.7 mg, 0.44 mmol) を加えた。次いで、この反応混合物を室温で 48 時間攪拌した後、EtOAc と H_2O との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、 N^2 , N^4 -ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(4-(1, 1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンを得た。

10



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 49.4$ Hz, 2H), 2.30–2.01 (m, 11H), 1.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 1.81–1.68 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 ($M+H$) $^+$.

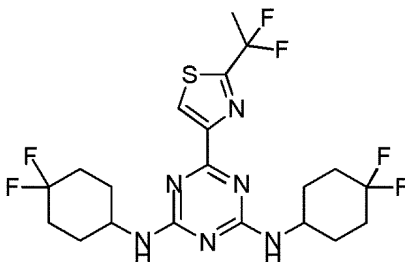
20

【0501】

実施例 26 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0502】

N^2 , N^4 -ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)チアゾール-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

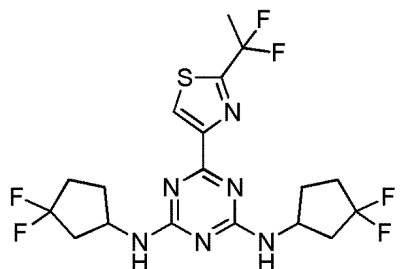


30

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.58 (m, 16H). LC-MS: m/z 494 ($M+H$) $^+$.

【0503】

N^2 , N^4 -ビス (3, 3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)チアゾール-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



40

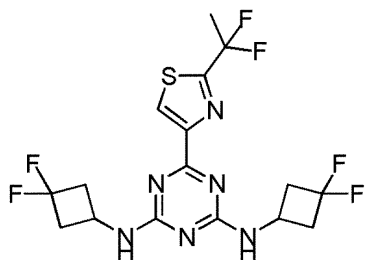
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.36 (m, 1H), 5.54–5.24 (m, 2H), 4.67–4.53 (m, 2H), 2.63–2.60 (m, 2H), 2.31–2.02 (m, 11H), 1.82–1.75 (m, 2H). LCMS: m/z 467 ($M+H$) $^+$.

【0504】

N^2 , N^4 -ビス (3, 3-ジフルオロシクロブチル)-6-(2-(1, 1-ジフルオ

50

ロエチル)チアゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



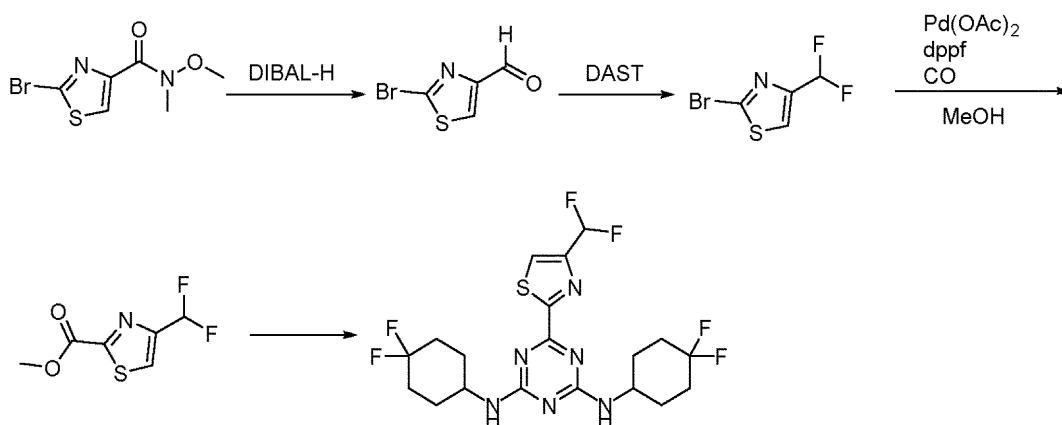
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 - 8.36 (m, 1H), 5.71 - 5.36 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.24 - 2.03 (m, 3H). LCMS: m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0505】

実施例 27 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 27 により調製される。

スキーム 27



20

【0506】

ステップ 1: 2-ブロモチアゾール-4-カルボアルデヒドの調製。-78℃における THF (80 mL) 中の 2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド (10 g, 0.04 mol) の混合物に、DIBAL-H (7.35 g, 0.052 mol) を徐々に加えた。この反応混合物を -78℃で 2 時間攪拌した後、pH 5~6 に調整した。混合物を EtOAc (80 mL) と H₂O (60 mL) との間で分配した。有機層を分離し、食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 192 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0507】

ステップ 2: 2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)チアゾールの調製。0℃における DCM (7 mL) 中の 2-ブロモチアゾール-4-カルボアルデヒド (0.764 g, 0.004 mol) の混合物に、DAST (3.22 g, 0.02 mol) を滴下して加えた。この混合物を 25℃で 48 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、pH 8~10 に調整した。得られた混合物を DCM (2×40 mL) で抽出した。有機層を合わせて食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0508】

ステップ 3: メチル 4-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-カルボキシラートの調製。MeOH (10 mL) 中の 2-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)チアゾール (0.6 g, 2.82 mmol)、dppf (0.14 g, 0.28 mmol)、Et₃N (0.43 g, 4.23 mmol)、および Pd(OAc)₂ (0.13 g, 0.56 mmol)

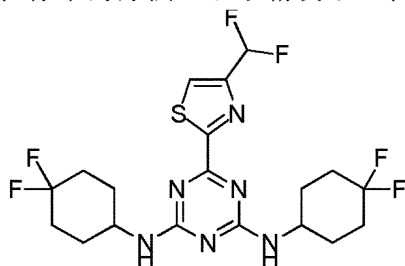
50

1) の混合物を、CO雰囲気下、60℃で16時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をDCM(30mL)とH₂Oとの間で分配した。有機層を分離し、食塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 194 (M+H)⁺.

【0509】

ステップ4: N², N⁴-ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(4-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。N¹, N⁵-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-ビグアニド(45mg, 13.3mmol)およびメチル4-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-カルボキシレート(40mg, 20.7mmol)のMeOH(10mL)懸濁液に、NaOMe(20mg, 37.0mmol)を加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した後、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

10



20

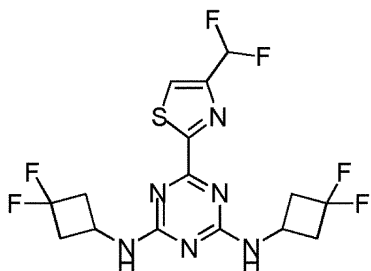
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 6.94-6.67 (t, 1H), 5.40-5.08 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 8H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 4H). LC-MS: m/z 481(M+H)⁺.

【0510】

実施例27に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0511】

N², N⁴-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



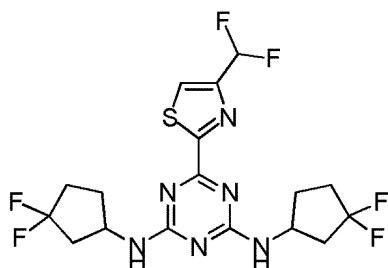
30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.02 - 6.74(m, 1H), 5.74 - 5.44(m, 2H), 4.46 - 4.36(m, 2H), 3.06 (d, J=8Hz, 4H), 2.63 - 2.59 (m, 4H).LCMS: m/z 425(M+H)⁺.

【0512】

N², N⁴-ビス(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

40



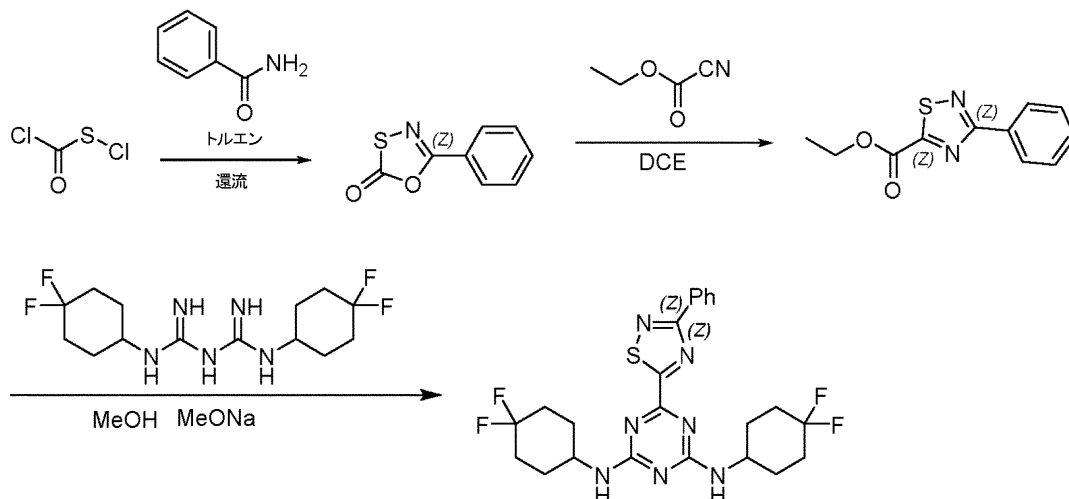
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.84(s, 1H), 7.04 - 6.76(m, 1H), 5.65 - 5.36 (m, 2H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 2.66 - 1.85(m, 12H). LCMS: m/z 453($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0513】

実施例 28 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 28 により調製される。

スキーム 28



20

【0514】

ステップ 1: 5-フェニル-1, 3, 4-オキサチアゾール-2-オンの調製。N₂ 雰囲気下のベンズアミド (200 mg、1.65 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、カルボニルクロリドチオハイポクロライト (0.16 mL、1.98 mmol) を加えた。この混合物を 120℃で 3 時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却した後、H₂O でクエンチし、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 180 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0515】

ステップ 2: 3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボキシラートの調製。DCE (2 mL) 中の 5-フェニル-1, 3, 4-オキサチアゾール-2-オン (270 mg、1.5 mmol) およびエチルカルボノシアニデート (790 mg、6.0 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、160℃で 0.5 時間、密封バイアル中で攪拌した。得られた混合物を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 235 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

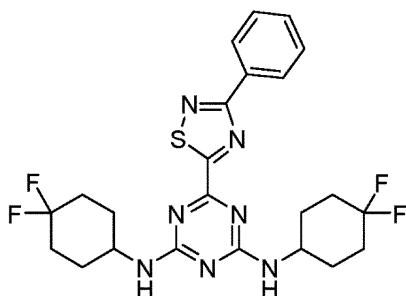
40

【0516】

ステップ 3: N², N⁴-ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -6- (3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。MeOH (2 mL) 中の N¹, N⁵-ビス (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -ビグアニド (90 mg、0.27 mmol) およびエチル 3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-カルボキシレート (75 mg、0.32 mmol) の混合物に、NaOMe (43 mg、0.8 mmol) を加えた。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わ

50

せて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



10

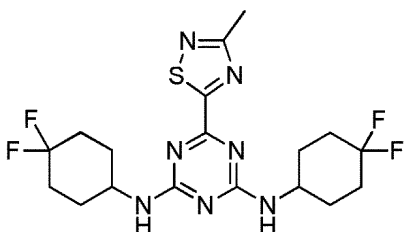
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.48 (s, 3H), 5.68 – 5.01 (m, 2H), 4.27 – 3.87 (m, 2H), 2.26 – 1.63 (m, 8H). LC-MS: m/z 508.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0517】

実施例 28 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0518】

N^2 , N^4 -ビス(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



20

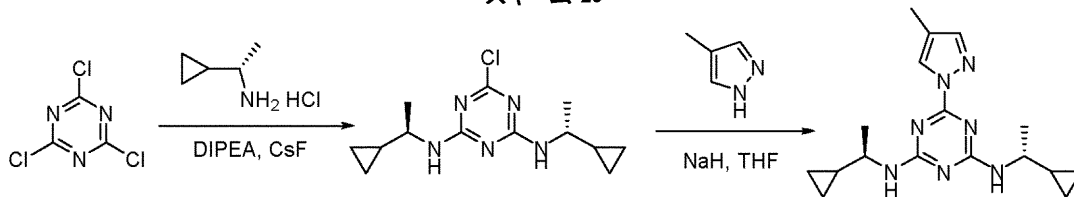
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.58 – 5.10 (m, 2H), 4.20 – 3.84 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 – 1.63 (m, 16H). LC-MS: m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0519】

実施例 29 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 29 により調製される。

30

スキーム 29



【0520】

ステップ 1. 6-クロロ- N^2 , N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。2, 4, 6-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジン (2 g, 10.9 mmol) のアセトン (35 mL) 溶液に、(S)-1-シクロプロピルエタナミン塩酸塩 (2.7 mg, 22.8 mmol)、DIPEA (3.5 mg, 27 mmol)、および CsF (3.3 mg, 21.8 mmol) を加えた。この混合物を 50 °C で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

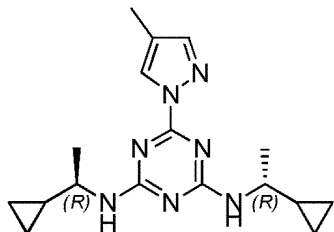
40

【0521】

ステップ B. N^2 , N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。4-メチル-1H-ピラゾール (207 mg, 1.07 mmol) の氷冷乾燥 THF (5 mL) 溶液に、NaH (34 mg, 1.42 mmol) を 30 分にわたり徐々に加えた後、6-クロロ- N^2 , N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-1, 3

50

， 5-トリアジン-2， 4-ジアミン（200mg、0.71mmol）のTHF（3mL）溶液を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮し、標準的方法により精製して、N²， N⁴-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）-6-（4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）-1， 3， 5-トリアジン-2， 4-ジアミンを得た。



10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.50 – 5.12 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 0.94 – 0.84 (m, 2H), 0.54 – 0.32 (m, 6H), 0.26 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H). LC-MS: *m/z* 328 (M+H)⁺.

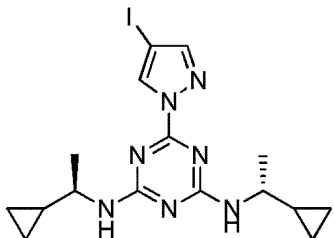
【0522】

実施例29に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0523】

化合物 N²， N⁴-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）-6-（4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル）-1， 3， 5-トリアジン-2， 4-ジアミン

20

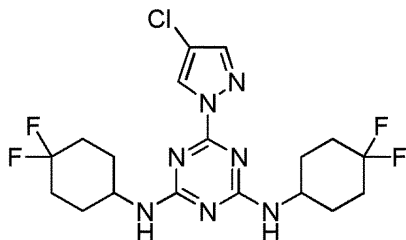


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.49 – 5.20 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.90 (s, 2H), 0.55 – 0.24 (m, 8H). LC-MS: *m/z* 440 (M+H)⁺.

【0524】

30

化合物 6-（4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル）-N²， N⁴-ビス（4， 4-ジフルオロシクロヘキシル）-1， 3， 5-トリアジン-2， 4-ジアミン

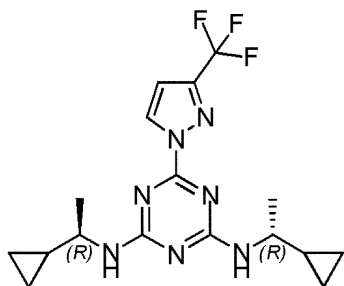


¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 - 8.38 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 2.14 - 1.91 (m, 13H), 1.86 - 1.73 (m, 1.2H), 1.68 - 1.61 (m, 1.8H). LCMS: *m/z* 448 (M+H)⁺.

40

【0525】

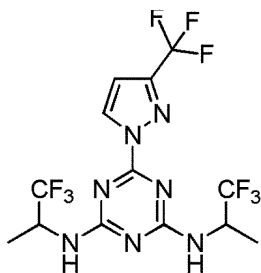
化合物 N²， N⁴-ビス（（R）-1-シクロプロピルエチル）-6-（3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）-1， 3， 5-トリアジン-2， 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.63 – 5.23 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.58 – 0.26 (m, 8H). LC-MS: m/z 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 2 6 】

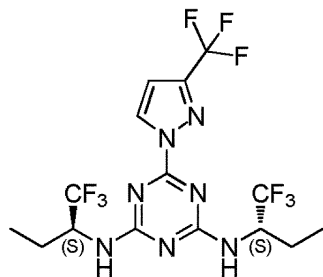
化合物 6 – (3 – (トリフルオロメチル) – 1H – ピラゾール – 1 – イル) – N^2 , N^4 – ビス (1, 1, 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.77 – 5.30 (m, 2H), 5.05 – 4.78 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 6H). LC-MS: m/z 438.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 2 7 】

化合物 N^2 , N^4 – ビス ((S) – 1, 1, 1 – トリフルオロプロタン – 2 – イル) – 6 – (3 – (トリフルオロメチル) – 1H – ピラゾール – 1 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 7.80 - 5.29 (m, 3H), 4.76 - 4.69 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 6H). LCMS: m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 2 8 】

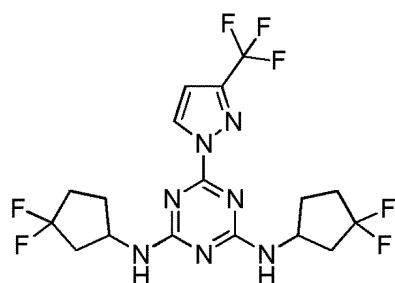
化合物 N^2 , N^4 – ビス (3, 3 – ジフルオロシクロペンチル) – 6 – (3 – (トリフルオロメチル) – 1H – ピラゾール – 1 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン

10

20

30

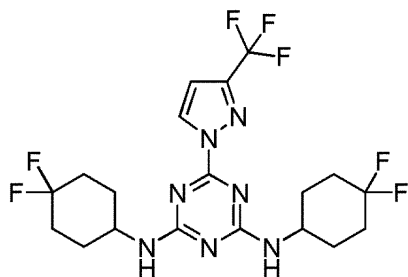
40



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.50 (m, 1H), 6.68(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.74 - 5.44(m, 2H), 4.76 - 4.47 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.08 - 2.31(m, 8H), 1.81 - 1.86(m, 2H). LCMS: m/z 454($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 2 9 】

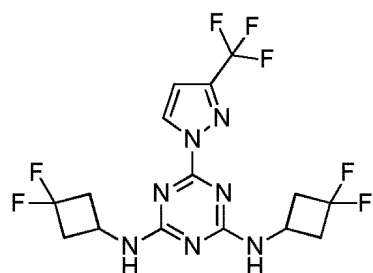
化合物 N^2 , N^4 - ビス (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 - 8.50 (m, 1H), 8.13 - 7.76 (m, 2H), 7.00 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.18 - 3.92 (m, 2H), 2.14 - 1.82 (m, 12H), 1.62 (s, 4H). LC-MS: m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 3 0 】

化合物 N^2 , N^4 - ビス (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

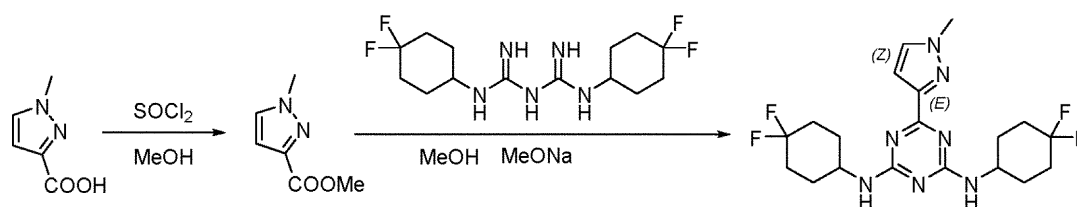


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 6.69 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5.85 - 5.52 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 4H), 2.50 - 2.67 (m, 4H). LCMS: m/z 426($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 3 1 】

実施例 30 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 30 により調製される。

スキーム 30



10

20

30

40

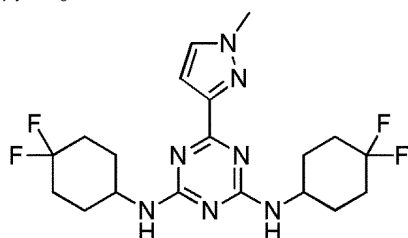
50

【0532】

ステップ1：メチル1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラートの調製。1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（504mg、4mmol）のMeOH（5mL）溶液に、SOCl₂（1.4mL、20mmol）を0℃で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、濃縮して、メチル1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラートを得た。LC-MS： m/z 141 (M+H)⁺.

【0533】

ステップ2：N², N⁴-ビス（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。N¹, N⁵-ビス（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）-ビグアニド（120mg、0.36mmol）およびメチル1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート（60mg、0.43mmol）のMeOH（2mL）溶液に、NaOMe（28mg、1.07mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、N², N⁴-ビス（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンを得た。



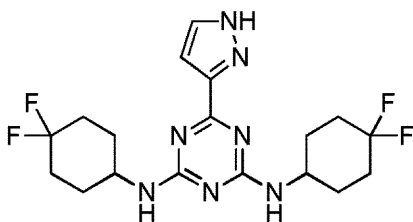
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.75 – 4.94 (m, 2H), 4.28 – 3.85 (m, 5H), 2.26 – 1.54 (m, 16H). LC-MS: m/z 428 (M+H)⁺.

【0534】

実施例30に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0535】

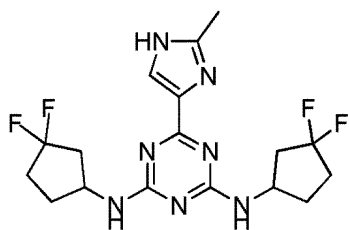
化合物 N², N⁴-ビス（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）-6-（1H-ピラゾール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.55 – 4.84 (m, 2H), 4.15 – 3.80 (m, 2H), 2.05 – 1.56 (m, 16H). LC-MS: m/z 414 (M+H)⁺.

【0536】

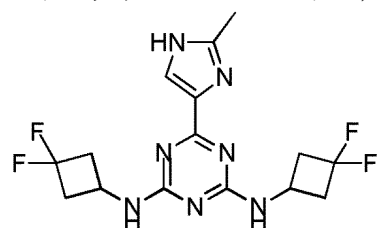
化合物 N², N⁴-ビス（3,3-ジフルオロシクロペンチル）-6-（2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 5.65-5.07 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09-1.92 (m, 9H). LC-MS: m/z 400.1 ($M+H$) $^+$.

【0537】

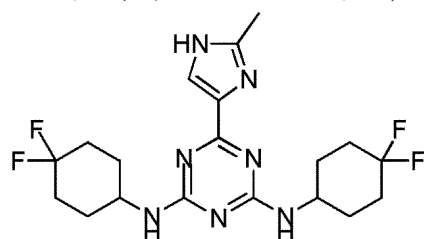
化合物 N^2 , N^4 -ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 6.49-6.34 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.69-2.49 (m, 8H). LC-MS: m/z 372 ($M+H$) $^+$.

【0538】

化合物 N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67-7.66 (m, 1H), 6.26-5.84 (m, 1H), 5.11-4.81 (m, 1H), 3.49-3.11 (m, 7H), 2.48 (s, 2H), 2.10-1.66 (m, 12H). LC-MS: m/z 428.3 ($M+H$) $^+$.

【0539】

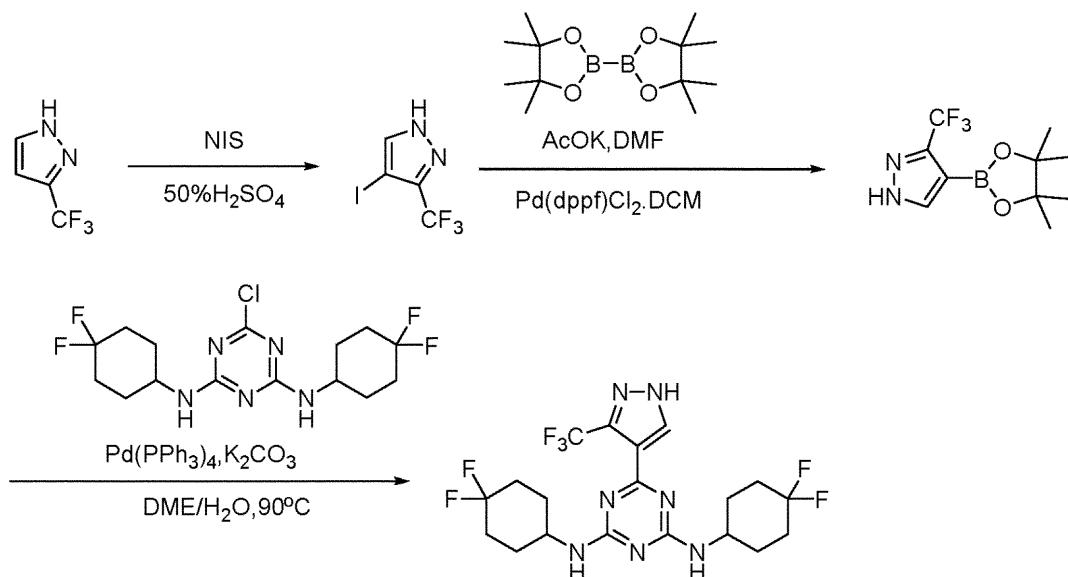
実施例 31 この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 31 により調製される。

10

20

30

スキーム 31



10

【0540】

ステップ1：4-ヨード-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの調製。0℃の3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(500mg、3.7mmol)の50% H_2SO_4 溶液に、NIS(992mg、4.4mmol)を加えた。この懸濁液を0℃で10分間、次いで室温で3時間攪拌した。得られた混合物を水(50mL)でクエンチした後、一晩攪拌した。沈殿を濾過により回収し、乾燥して、4-ヨード-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを得た。LC-MS： m/z 263 ($M+H$)⁺。

20

【0541】

ステップ2：4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの調製。DMF(3mL)中の4-ヨード-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(100mg、0.38mmol)および(4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン))(397mg、0.57mmol)の混合物に、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(31mg、0.04mmol)および酢酸カリウム(509mg、0.76)を加えた。この反応混合物を90℃で2時間攪拌した後、水でクエンチし、 Et_2O で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを得た。LC-MS： m/z 263 ($M+H$)⁺。

30

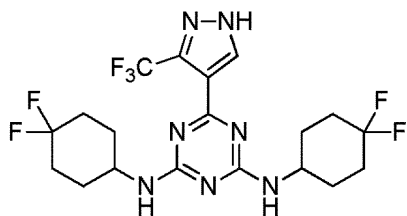
【0542】

ステップ3： N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。6-クロロ- N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン(145mg、0.38mmol)および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(100mg、0.38mmol)のDME(3mL)および H_2O (1mL)溶液に、 K_2CO_3 (158mg、1.15mmol)および $Pd(PPh_3)_4$ (44mg、0.04mmol)を N_2 雰囲気下で加えた。この混合物を90℃で16時間攪拌した後、濾過した。濾液を $EtOAc$ と H_2O との間で分配した。水相を分離し、 $EtOAc$ で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、 N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3-(トリフルオロメチル)-1H-

40

50

ピラゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンを得た。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 – 7.47 (m, 3H), 7.29 – 7.00 (m, 1H), 4.11 – 3.76 (m, 2H), 2.19 – 1.46 (m, 16H). LC-MS: m/z 482 ($M+H$) $^+$.

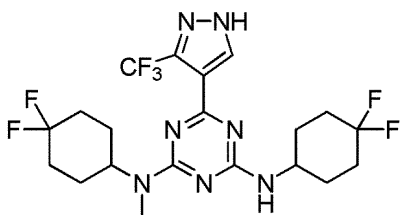
10

【0543】

実施例 31 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0544】

化合物 N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)- N^2 -メチル-6-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



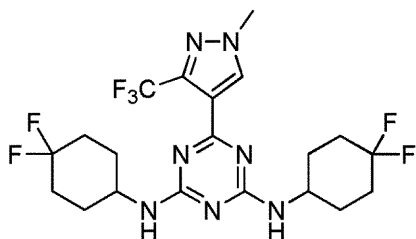
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.94 – 4.44 (m, 1H), 4.09 – 3.84 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 2.35 – 2.02 (m, 6H), 2.03 – 1.66 (m, 10H). LC-MS: m/z 496 ($M+H$) $^+$.

【0545】

化合物 N^2 , N^4 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

30

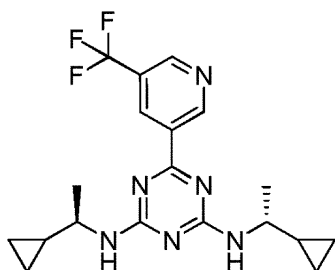


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.37 (m, 1H), 5.18 – 4.88 (m, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 5H), 2.21 – 1.46 (m, 16H). LC-MS: m/z 496 ($M+H$) $^+$.

【0546】

40

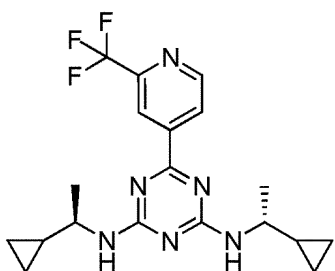
化合物 N^2 , N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 4$ Hz, 6H), 0.96 (s, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 6H), 0.14 (s, 2H). LCMS: m/z 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【0547】

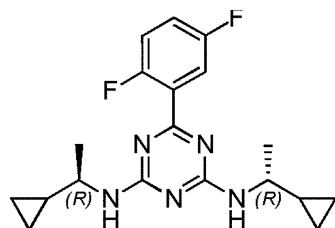
化合物 N^2, N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.68 - 8.28 (m, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 1.36 (m, 6H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.67 - 0.48 (m, 4H), 0.34 (m, 4H). LCMS: m/z 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【0548】

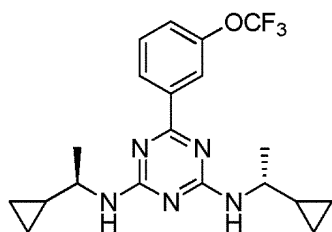
化合物 N^2, N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(2,5-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 - 7.55 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.6, 5.8$ Hz, 2H), 5.43 - 5.02 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.55 - 0.37 (m, 6H), 0.30 - 0.23 (m, 2H). LC-MS: m/z 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 30

【0549】

化合物 N^2, N^4 -ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)-6-(3-(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

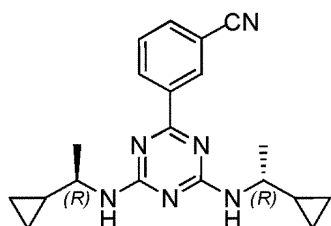


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 6H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.56 - 0.41 (m, 6H), 0.28(s, 2H). LCMS: m/z 408($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0550】

化合物 3 - (4, 6-ビス((R)-1-シクロプロピルエチル)アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ベンゾニトリル



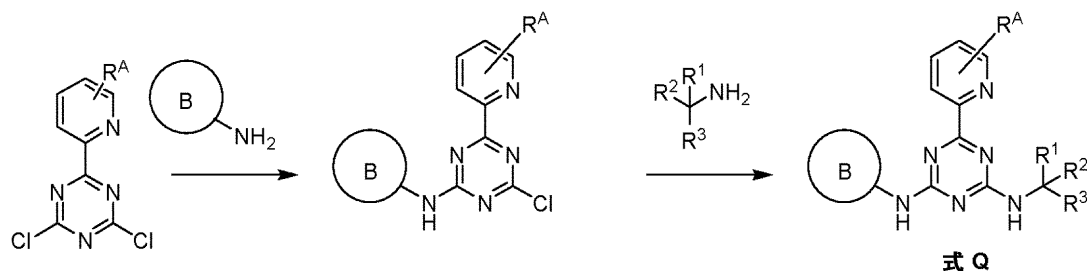
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 - 8.55 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 5.53 - 5.21 (m, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.90 - 0.86 (m, 2H), 0.57 - 0.30 (m, 1H). LCMS: m/z 349($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0551】

実施例 32. 式 Q の芳香族-脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 32 により調製される。

スキーム 32

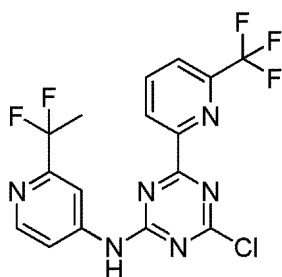


30

【0552】

ステップ 1: 4-クロロ-N-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンの調製。1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン (188 mg、0.64 mmol) および 2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-アミン (50 mg、0.32 mmol) の混合物に、 $t\text{BuONa}$ (61 mg、0.64 mmol) および Pd(dppf)Cl_2 (22 mg、0.03 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。次いで、この反応混合物を 80°C で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

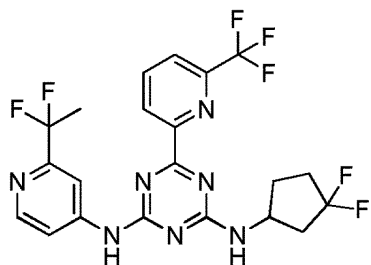
40



LC-MS: m/z 417.1 ($M+H$)⁺.

【0553】

ステップ2: N²-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-N⁴-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。THF (2 mL) 中の4-クロロ-N-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (35 mg, 0.08 mmol) および3,3-ジフルオロシクロペンタンアミン (16 mg, 0.13 mmol) の混合物に、CsF (24 mg, 0.16 mmol) およびDIPEA (0.03 mL, 0.16 mmol) を加えた。次いで、この反応混合物を50℃で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、



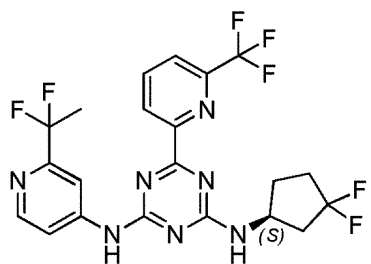
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (m, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.34 (m, 1H), 6.08 – 5.52 (m, 1H), 4.88 – 4.55 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.46 – 2.12 (m, 4H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 ($M+H$)⁺.

【0554】

実施例32に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0555】

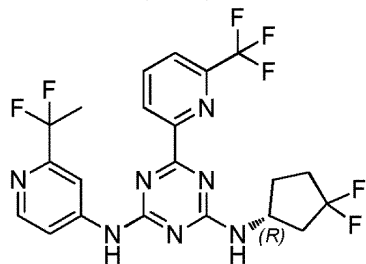
(S)-N²-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-N⁴-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-4-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.46 – 7.94 (m, 2H), 7.91 – 7.32 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.50 – 2.11 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H). LC-MS: m/z 502 ($M+H$)⁺.

【0556】

(R) - N² - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N⁴ - (2 - (1, 1-ジフルオロエチル) ピリジン-4-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

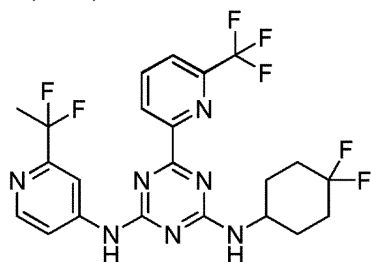


10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (m, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.47 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.33 (m, 3H), 5.90 – 5.60 (m, 1H), 4.96 – 4.46 (m, 1H), 2.80 – 2.61 (m, 1H), 2.50 – 2.10 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.87 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 502 (M+H)⁺.

【0557】

N² - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N⁴ - (2 - (1, 1-ジフルオロエチル) ピリジン-4-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



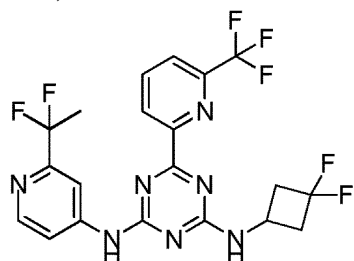
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 – 8.43 (m, 3H), 8.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.73 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 4H), 2.12 – 1.93 (m, 5H), 1.76 – 1.65 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 516 (M+H)⁺.

30

【0558】

N² - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - N⁴ - (2 - (1, 1-ジフルオロエチル) ピリジン-4-イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン

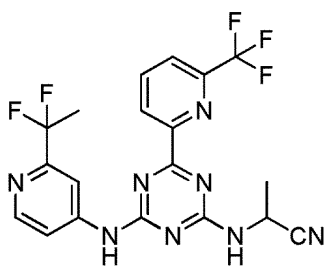


40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 – 8.26 (m, 3H), 8.18 – 7.75 (m, 3H), 7.72 – 7.33 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 3H). LCMS: *m/z* 488 (M+H)⁺.

【0559】

2 - ((4 - ((2 - (1, 1-ジフルオロエチル) ピリジン-4-イル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ) プロパンニトリル



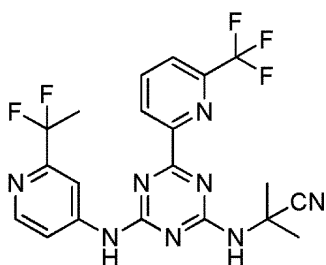
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 -10.25 (m, 1H), 9.16 – 8.47 (m, 3H), 8.41 – 8.19 (m, 2H), 8.15 – 7.80 (m, 2H), 5.40 – 4.80 (m, 1H), 2.00 (t, *J* = 19.0 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10

LCMS: *m/z* 451 (M+H)⁺.

【 0 5 6 0 】

2 – ((4 – ((2 – (1 , 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 4 – イル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) – 2 – メチルプロパンニトリル



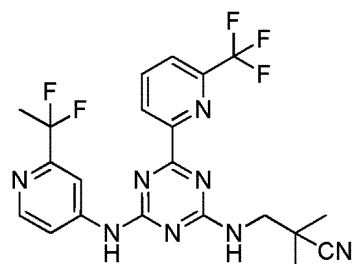
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 – 8.43 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.86 (s, 6H). LCMS: *m/z* 465 (M+H)⁺.

【 0 5 6 1 】

3 – ((4 – ((2 – (1 , 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 4 – イル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) – 2 , 2 – ジメチルプロパンニトリル

30

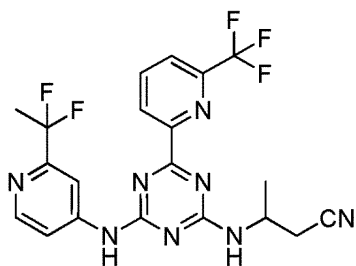


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.91 – 8.38 (m, 4H), 8.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 – 7.51 (m, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 479 (M+H)⁺.

40

【 0 5 6 2 】

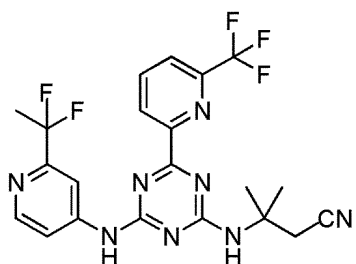
3 – ((4 – ((2 – (1 , 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 4 – イル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ブタンニトリル



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.90 – 10.25 (m, 1H), 8.75 – 8.52 (m, 2H), 8.52 – 8.20 (m, 3H), 8.18 – 7.75 (m, 2H), 4.67 – 4.26 (m, 1H), 3.09 – 2.72 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.35 (t, $J = 5.5$ Hz, 3H). LCMS: m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 6 3 】

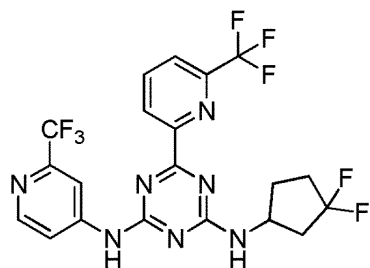
3 – ((4 – ((2 – (1 , 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 4 – イル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) – 3 – メチルブタンニトリル



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 – 8.44 (m, 2H), 8.42 – 7.96 (m, 3H), 7.92 – 7.35 (m, 2H), 6.00 – 5.60 (m, 1H), 3.40 – 3.10 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.75 – 1.50 (m, 6H). LCMS: m/z 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 6 4 】

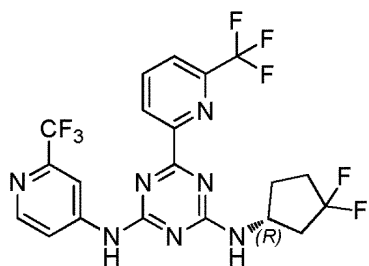
N^2 – (3 , 3 – ジフルオロシクロペンチル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – N^4 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 4 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 , 4 – ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 – 8.57 (m, 2H), 8.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.19 – 7.38 (m, 4H), 6.03 – 5.53 (m, 1H), 4.85 – 4.55 (m, 1H), 2.81 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.07 (m, 4H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.32 – 1.16 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 6 5 】

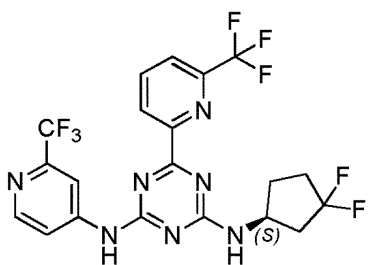
(R) – N^2 – (3 , 3 – ジフルオロシクロペンチル) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – N^4 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 4 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 , 4 – ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65-8.52 (m, 3H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.00-5.86 (m, 1H), 4.81-4.60 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 6 6 】

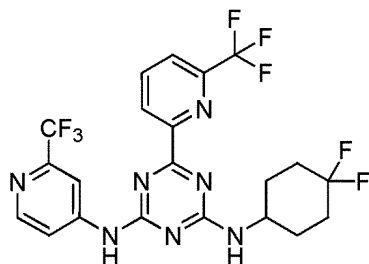
(S) - N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 - 8.56 (m, 2H), 8.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 - 7.82 (m, 3H), 7.77 - 7.40 (m, 1H), 6.09 - 5.51 (m, 1H), 4.92 - 4.46 (m, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 6 7 】

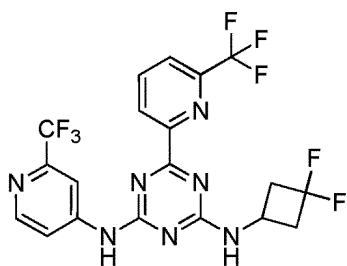
N^2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57-8.62 (m, 3H), 7.85-8.17 (m, 3H), 7.37-7.72 (m, 1H), 5.45-5.82 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 1H), 2.17-2.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 2H); LC-MS : m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 6 8 】

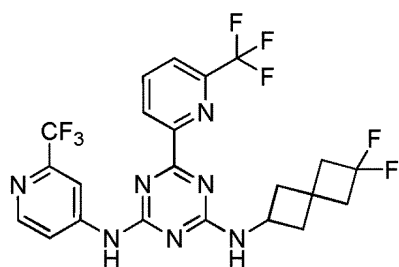
N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 - 8.55 (m, 2H), 8.51 - 8.32 (m, 1H) 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.47 (m, 1H), 6.33 - 6.06 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.17- 3.10 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.29 (s, 1H). LCMS: m/z 492($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 6 9 】

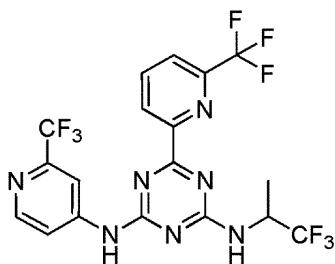
N^2 - (6 , 6 - ジフルオロスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55-8.70 (m, 3H), 7.84-8.20 (m, 3H), 7.31-7.66 (m, 1H), 5.68-6.00 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 6H), 1.83-2.27 (m, 2H). LC-MS : m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 7 0 】

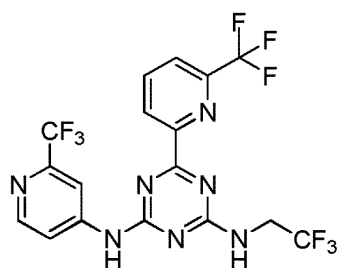
6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - N^4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16- 8.07 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H). LCMS: m/z 498($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 7 1 】

N^2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N^4 - (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

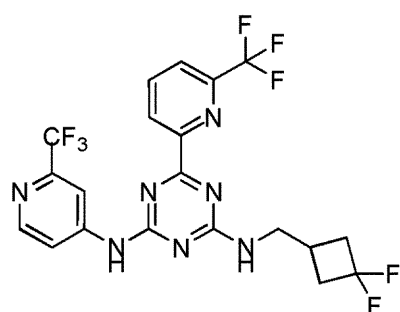


^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.91(s, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 2H), 8.61 - 8.57 (m, 2H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.21 - 7.83 (m, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 2H). LCMS: m/z 484($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0572】

N^2 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - N^4 - (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



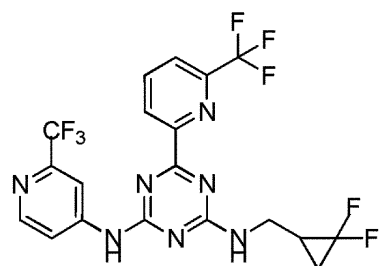
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 - 8.41 (m, 3H), 7.96 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 5.95 - 5.58 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.77 - 2.13 (m, 5H). LCMS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0573】

N^2 - ((2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - N^4 - (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

30

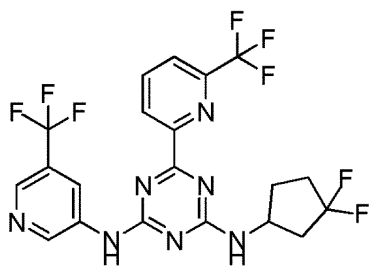


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 - 10.69 (m, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 2H). LCMS: m/z 492($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0574】

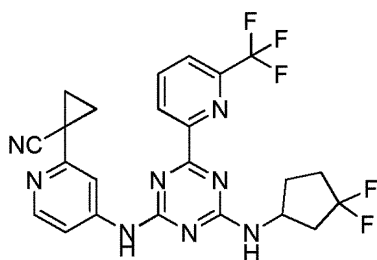
N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - N^4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.83 – 8.73 (m, 1H), 8.64 – 8.55 (m, 2H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.05 (m, 4H), 1.94 – 1.82 (m, 1H). LC-MS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 7 5 】

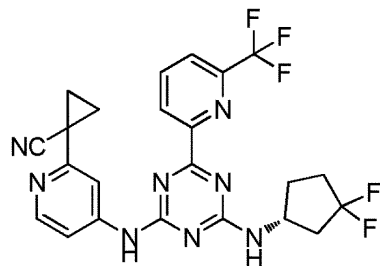
1 – (4 – ((4 – ((3 , 3 – ジフルオロシクロペンチル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 2H), 8.29 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.06 – 4.61 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.43 – 1.36 (m, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 3H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 5 7 6 】

(R) – 1 – (4 – ((4 – ((3 , 3 – ジフルオロシクロペンチル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.77 – 8.59 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.36 – 8.20 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.86 – 4.47 (m, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.29 – 2.06 (m, 4H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H). LC-MS: m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 7 7 】

(S) – 1 – (4 – ((4 – ((3 , 3 – ジフルオロシクロペンチル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



10

20

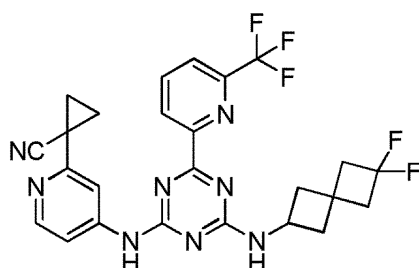
20



30

40

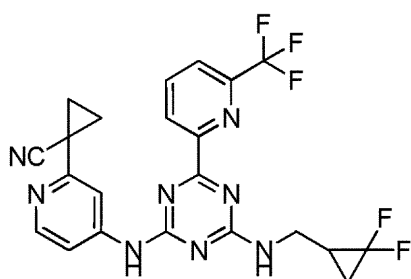
40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 - 8.53 (m, 2H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 5.94 - 5.66 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 6H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 2H). LCMS: m/z 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 8 1 】

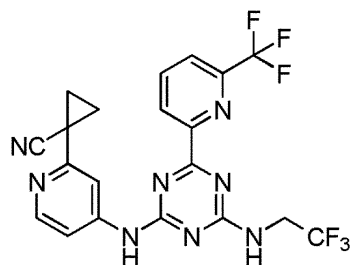
1 - (4 - ((4 - ((2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (m, 2H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 2H). LC-MS: m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 8 2 】

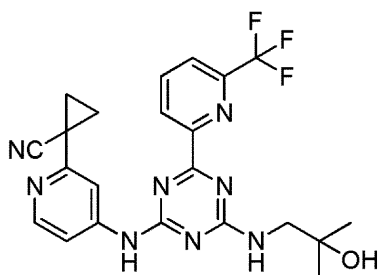
1 - (4 - ((4 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93-8.42 (m, 2H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03-7.58 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.34-6.03 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 1.74 (s, 4H). LC-MS: m/z 481.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 8 3 】

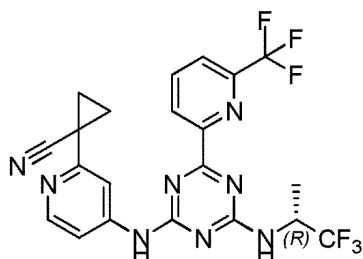
1 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 – 8.44 (m, 2H), 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). LC-MS: m/z 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【 0 5 8 4 】

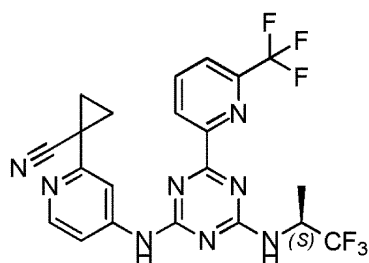
(R) – 1 – (4 – ((4 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 6 – ((1 , 1 , 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) アミノ) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81 (m, 4H), 1.50 (m, $J = 8.5$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【 0 5 8 5 】

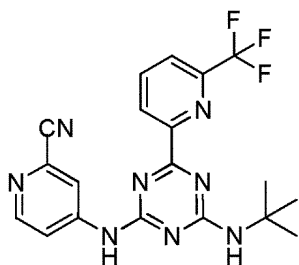
(S) – 1 – (4 – ((4 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 6 – ((1 , 1 , 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) アミノ) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル 30



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.66 (m, $J = 8$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.62 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【 0 5 8 6 】

4 – ((4 – (t e r t – ブチルアミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピコリノニトリル

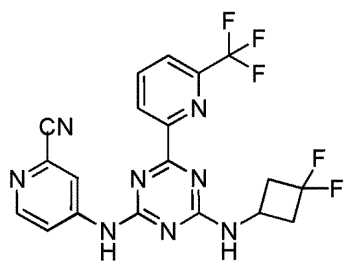


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 – 8.41 (m, 3H), 8.12 – 8.00 (m, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 5.80 – 5.20 (m, 1H), 1.58 (m, 9H). LCMS: m/z 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 5 8 7 】

4 – ((4 – ((3 , 3 – ジフルオロシクロブチル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピコリノニトリル

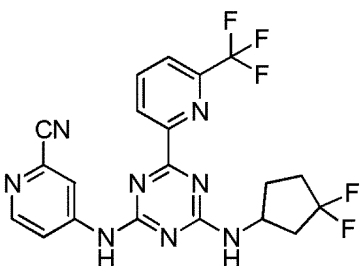


20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.97 – 8.52 (m, 4H), 8.38 – 8.25 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.01 – 7.80 (m, 1H), 4.56 – 4.24 (m, 1H), 3.17 – 2.95 (m, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H). LCMS: m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 5 8 8 】

4 – ((4 – ((3 , 3 – ジフルオロシクロペンチル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピコリノニトリル



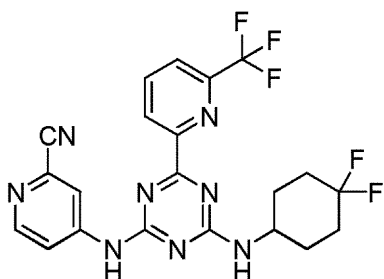
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.66 (m, 4H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53-7.68 (m, 1H), 5.85-6.03 (m, 1H), 4.58-4.79 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 1.95-2.47 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H). LC-MS: m/z 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 5 8 9 】

4 – ((4 – ((4 , 4 – ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) – 6 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピコリノニトリル

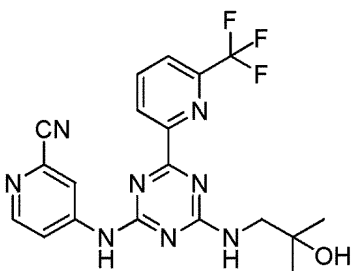


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72-10.76 (m, 1H), 7.93-8.72 (m, 5H), 4.03-4.23 (m, 1H), 1.94-2.16 (m, 6H), 1.64-1.73 (m, 2H). LC-MS: m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 5 9 0 】

4-((4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)ピコリノニトリル

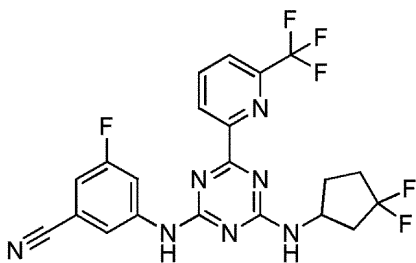


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 - 8.50 (m, 2H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 8.22 - 8.02 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.32 - 6.23 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 1.37 (s, 6H). LCMS: m/z 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【 0 5 9 1 】

3-((4-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾニトリル

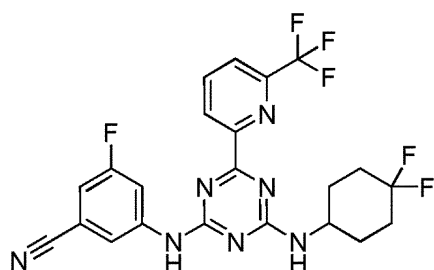


$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.16 - 7.74 (m, 5H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.97 - 5.71 (m, 1H), 4.79 - 4.55 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.41 - 2.14 (m, 4H), 2.01 (s, 1H). LCMS: m/z 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 5 9 2 】

3-((4-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾニトリル

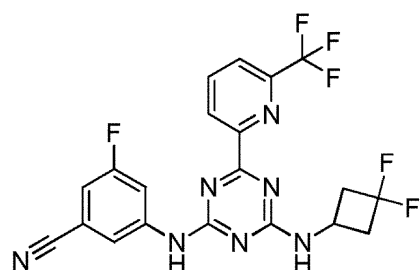


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.08 - 8.07 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 4H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 5.76 - 5.48 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H). LCMS: m/z 494($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0593】

3-((4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾニトリル



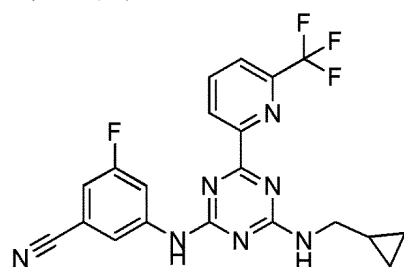
20

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50(s, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 1H), 8.55 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 3H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H). LCMS: m/z 466($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0594】

3-((4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾニトリル

30

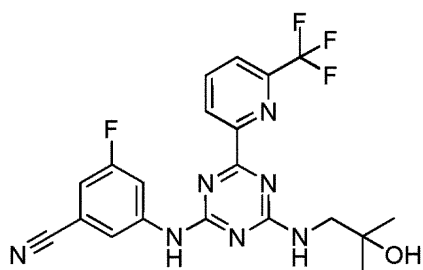


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.49 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 5.83 - 5.62 (m, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 1.07 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.29 - 0.24 (m, 2H). LCMS: m/z 430($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0595】

3-フルオロ-5-((4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル

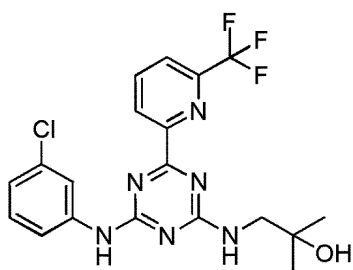


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.24 (m, 5H), 7.43 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H). LCMS: m/z 448 ($M+H$) $^+$.

10

【0596】

1-((4-((3-クロロフェニル)アミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール



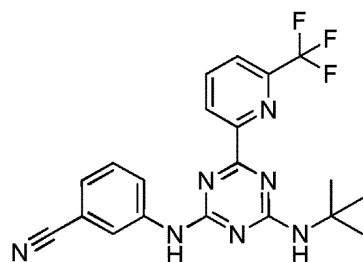
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (m 1H), 8.67 – 8.52 (m, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.75 – 4.40 (m, 1H), 3.44 (m 2H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). LCMS: m/z 439 ($M+H$) $^+$.

【0597】

3-((4-(tert-ブチルアミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)ベンズニトリル

30

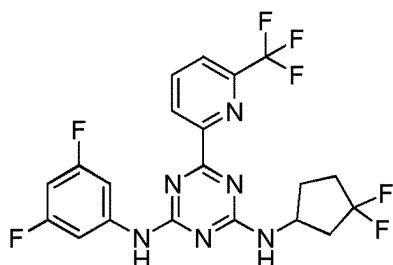


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.25 (m, 1H), 8.36 – 7.96 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 414 ($M+H$) $^+$.

【0598】

40

N^2 -(3,3-ジフルオロシクロペンチル)- N^4 -(3,5-ジフルオロフェニル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

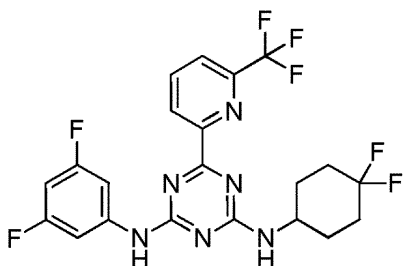


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (m, 1H), 8.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.56 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.83 – 4.53 (m, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.06 (m, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 1H). LC-MS: m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0599】

$\text{N}^2 - (4, 4\text{-ジフルオロシクロヘキシル}) - \text{N}^4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2\text{-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン} - 2, 4\text{-ジアミン}$



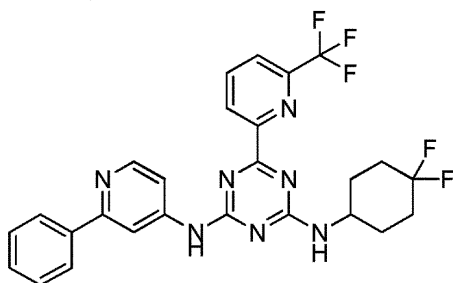
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.67-5.34 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 4H), 2.00-1.74 (m, 5H). LC-MS: m/z 487.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0600】

$\text{N}^2 - (4, 4\text{-ジフルオロシクロヘキシル}) - \text{N}^4 - (2\text{-フェニルピリジン} - 4\text{-イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2\text{-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン} - 2, 4\text{-ジアミン}$

30

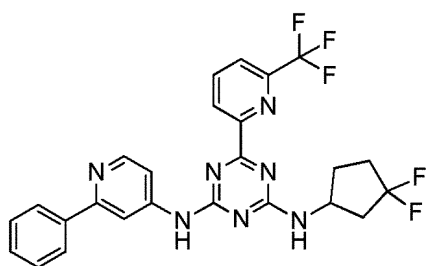


40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59-8.58 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.08-7.81 (m, 5H), 7.50-7.42 (m, 4H), 5.87-5.85 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.15-1.68 (m, 8H). LC-MS: m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0601】

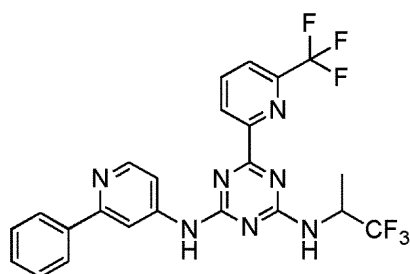
$\text{N}^2 - (3, 3\text{-ジフルオロシクロペンチル}) - \text{N}^4 - (2\text{-フェニルピリジン} - 4\text{-イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 2\text{-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン} - 2, 4\text{-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (m, 2H), 8.31 – 7.69 (m, 6H), 7.69 – 7.40 (m, 4H), 5.87 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 1H). LC-MS: m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 0 2 】

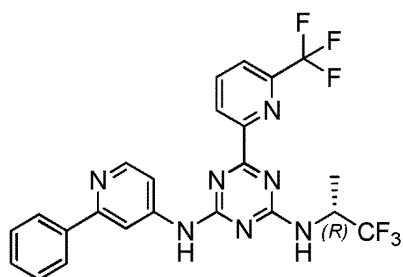
$\text{N}^2 - (2\text{-フェニルピリジン-4-イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - \text{N}^4 - (1, 1, 1\text{-トリフルオロプロパン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (m, 2H), 8.04 (m, 6H), 7.62 – 7.30 (m, 5H), 5.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 0 3 】

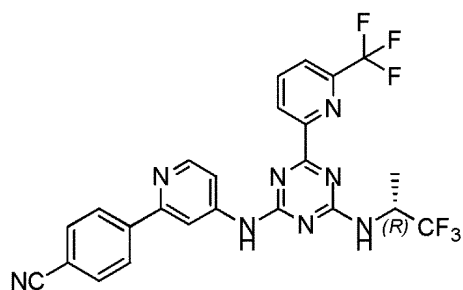
(R) - $\text{N}^2 - (2\text{-フェニルピリジン-4-イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - \text{N}^4 - (1, 1, 1\text{-トリフルオロプロパン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 – 8.58 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 – 7.34 (m, 5H), 5.69 (m, 1H), 5.22 – 4.92 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 0 4 】

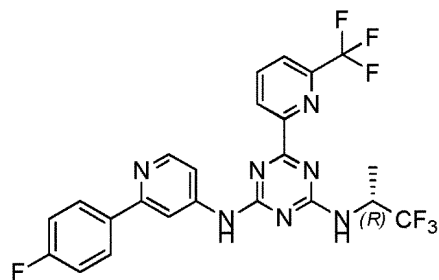
(R) - 4 - (4 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 6 - ((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) アミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) ベンゾニトリル



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87-8.53 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.96-7.76 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 5.86-5.67 (m, 1H), 5.18-4.91 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H). LC-MS: *m/z* 531 (M+H)⁺.

【0605】

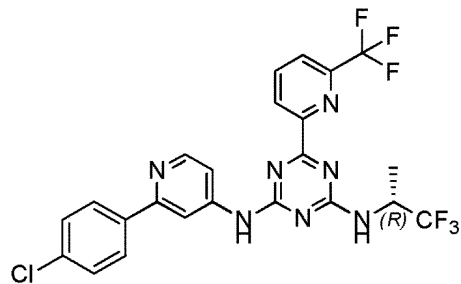
(R) - N² - (2 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 4 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N⁴ - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13-7.64 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83-6.64 (m, 1H), 6.16-4.96 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 524.1 (M+H)⁺.

【0606】

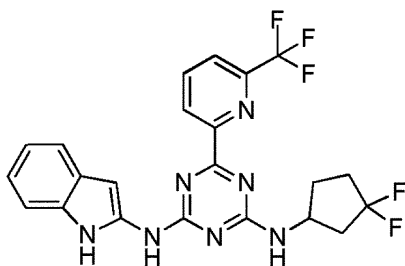
(R) - N² - (2 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N⁴ - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.31 - 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.10 - 5.91 (m, 1H), 5.22 - 4.91 (m, 1H), 1.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 540 (M+H)⁺.

【0607】

N² - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N⁴ - (1 H - インドール - 2 - イル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

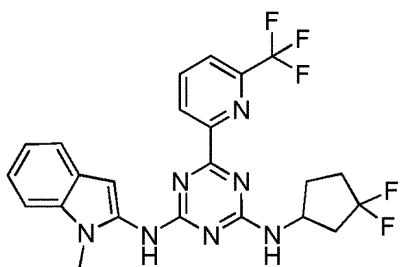


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.82 – 8.55 (m, 1H), 8.16 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.97 (m, 1H). LC-MS: m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0608】

$\text{N}^2 - (3, 3\text{-ジフルオロシクロペンチル}) - \text{N}^4 - (1\text{-メチル-1H-インドール-2-イル}) - 6 - (6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン})$



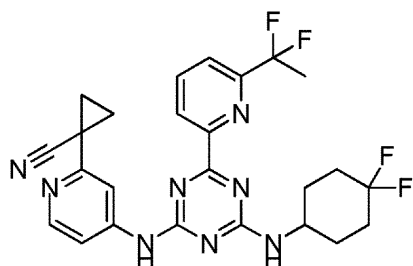
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 5.57 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 – 2.06 (m, 7H). LCMS: m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0609】

$1 - (4 - ((4 - ((4, 4\text{-ジフルオロシクロヘキシル}) \text{アミノ}) - 6 - (6 - (1, 1\text{-ジフルオロエチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2-イル}) \text{アミノ}) \text{ピリジン-2-イル}) \text{シクロプロパンカルボニトリル}$

30

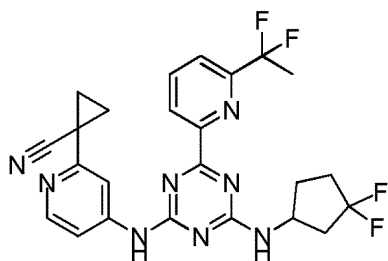


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.15 (m, 9H), 1.85 (m, 2H), 1.23 (m, 1H). LC-MS: m/z 513 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0610】

$1 - (4 - ((4 - ((3, 3\text{-ジフルオロシクロペンチル}) \text{アミノ}) - 6 - (6 - (1, 1\text{-ジフルオロエチル}) \text{ピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2-イル}) \text{アミノ}) \text{ピリジン-2-イル}) \text{シクロプロパンカルボニトリル}$

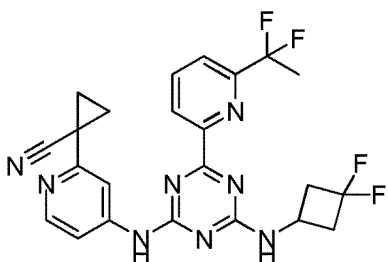


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.30(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.52 - 7.10 (m, 2H), 5.93 - 5.60 (m, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 5H), 1.89 - 1.85 (m, 3H), 1.72(m, 3H). LCMS: m/z 499($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 6 1 1 】

1 – (4 – ((4 – ((3 , 3 – ジフルオロシクロブチル) アミノ) – 6 – (6 – (1 , 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



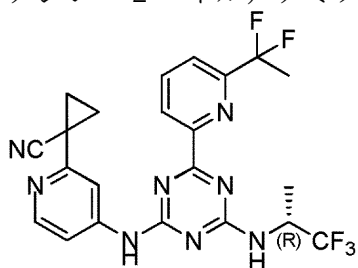
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (m, 1H), 8.78 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.43 (m, 4H). LC-MS: m/z 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【 0 6 1 2 】

(R) – 1 – (4 – ((4 – (6 – (1 , 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 2 – イル) – 6 – ((1 , 1 , 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) アミノ) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル

30

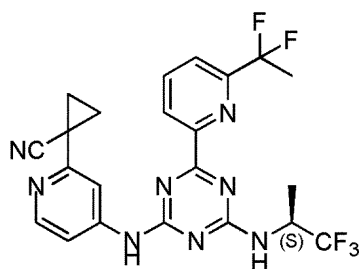


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.46 - 8.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 1H), 5.83 - 5.56 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.87 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.71 (m, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 3H). LCMS: m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 6 1 3 】

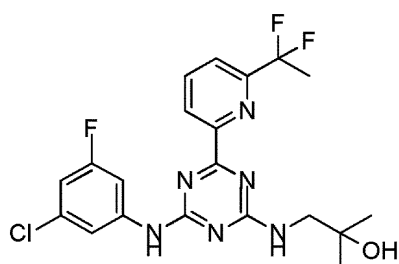
(S) – 1 – (4 – ((4 – (6 – (1 , 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 2 – イル) – 6 – ((1 , 1 , 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) アミノ) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 - 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5.85 - 5.59 (m, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 4H), 1.51 - 1.48 (m, 3H).
LCMS: m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 1 4 】

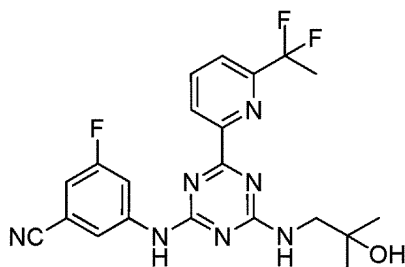
1 - ((4 - ((3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - (6 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.17 (m, $J = 7.0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 1 5 】

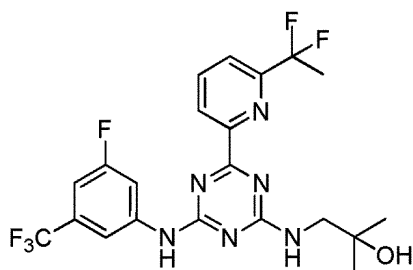
3 - ((4 - (6 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40-8.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74-7.99 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 1H), 3.49-3.64 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H); LC-MS : m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 1 6 】

1 - ((4 - (6 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

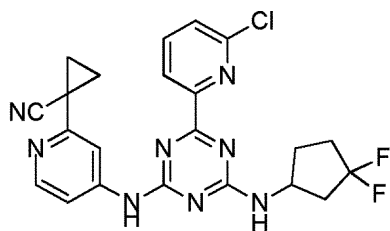


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (bs, 1H), 7.57-7.96 (m, 5H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.16-6.28 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 2.00-2.21 (m, 3H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.28 (s, 6H). LC-MS: m/z 487 (M+H) $^+$.

10

【0617】

1 - (4 - (4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 6 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



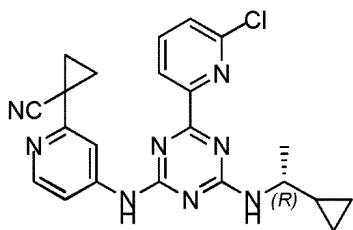
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 6.99 (m, 1H), 5.96 - 5.71 (m, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.43 - 2.07 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.72 (m, 2H). LCMS: m/z 469 (M+H) $^+$.

【0618】

(R) - 1 - (4 - (4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 6 - ((1 - シクロプロピルエチル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

30

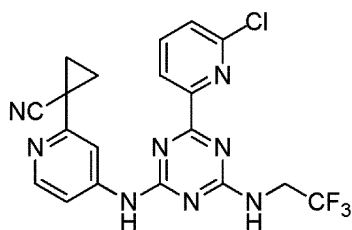


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 2H), 8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 5.79 - 5.50 (m, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 4H), 0.93 - 0.78 (m, 1H), 0.48 - 0.33 (m, 4H). LCMS: m/z 433 (M+H) $^+$.

40

【0619】

1 - (4 - (4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 6 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

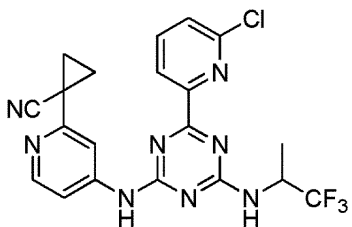


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.42 (m, 2H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 7.88 - 7.50 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 4H). LCMS: m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 2 0 】

1 - (4 - ((4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 6 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

10

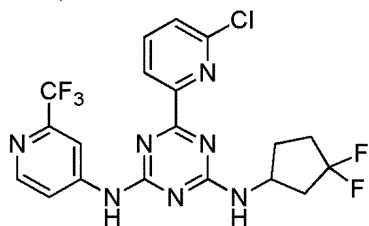


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 - 8.43 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.85 - 5.57 (m, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.50 - 1.46 (m, 3H). LCMS: m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 2 1 】

6 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 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

20



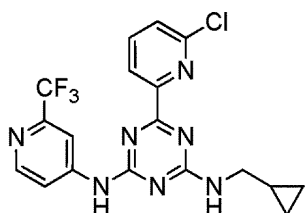
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.27 (m, 2H), 5.95 - 5.61 (m, 1H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H). LCMS: m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 2 2 】

6 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - (シクロプロピルメチル) - 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

30

40

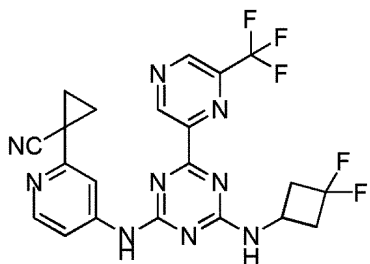


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.52 - 8.42(m, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 1H), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 5.96 - 5.65 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 1.16 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 0.63 - 0.60 (m, 2H), 0.35 - 0.30 (m, 2H). LCMS: m/z 422($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0623】

1 - (4 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロプロチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジシン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



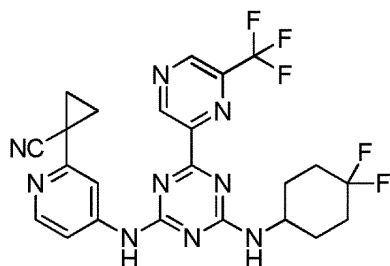
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 - 8.31 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.16 - 5.98 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 4H). LCMS: m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0624】

1 - (4 - ((4 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジシン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

30

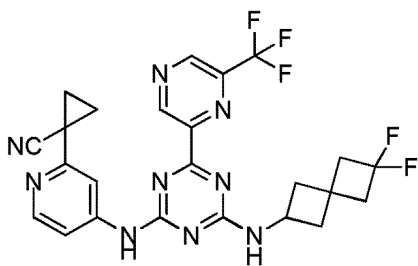


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 9.12(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 4.36 - 4.26(m, 1H), 2.20 - 2.13(m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 8H). LCMS: m/z 518($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0625】

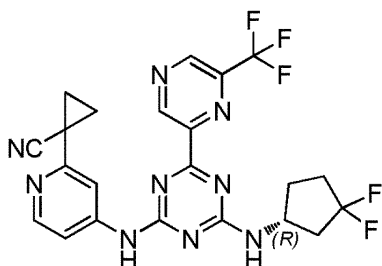
1 - (4 - ((4 - ((6, 6 - ジフルオロスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジシン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.53(s, 1H), 9.84 - 9.75 (m, 1H), 9.39 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.41 - 8.21(m, 2H), 7.83 - 7.56 (m, 1H), 4.57 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 6H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 4H). LCMS: m/z 530($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 2 6 】

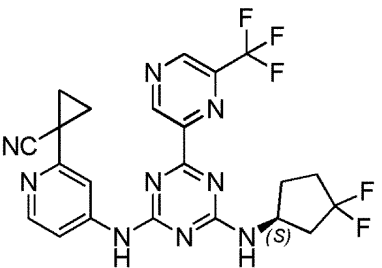
(R) - 1 - (4 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 10.58(s, 1H), 9.87 - 9.77(m, 1H), 9.39 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.42 - 8.32(m, 2H), 7.82 - 7.57 (m, 1H), 4.67(m, 1H), 2.67 - 1.69 (m, 10H).LCMS: m/z 504($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 2 7 】

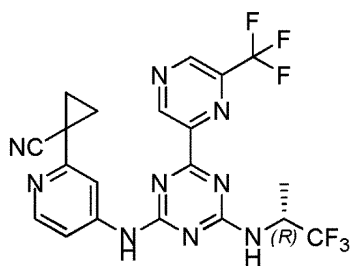
(S) - 1 - (4 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.85(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.52(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.97 - 5.75 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 2.75 - 1.73 (m, 10H).LCMS: m/z 504($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 2 8 】

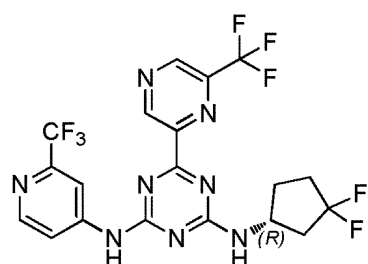
(R) - 1 - (4 - ((4 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 6 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.90 - 9.84 (m, 1H), 9.14(s, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 2H), 7.52 - 7.15 (m, 2H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.14 - 4.80 (m, 1H), 1.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.74(m, 2H), 1.50 - 1.57 (m, 3H). LCMS: m/z 496($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 2 9 】

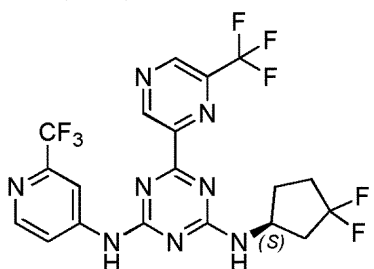
(R) - N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (m 1H), 9.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.81 - 8.14 (m, 2H), 8.07 - 7.37 (m, 2H), 6.30 - 5.59 (m, 1H), 4.82 - 4.62 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.09 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 1H). LC-MS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 0 】

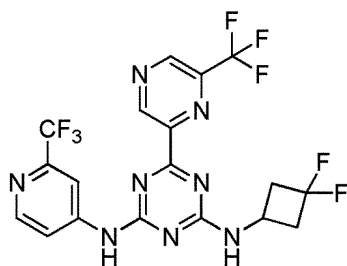
(S) - N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (m, 1H), 9.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.74 - 8.08 (m, 2H), 8.06 - 7.29 (m, 2H), 6.22 - 5.58 (m, 1H), 4.85 - 4.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.52 - 2.09 (m, 4H), 2.01 - 1.82 (m, 1H). LC-MS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 1 】

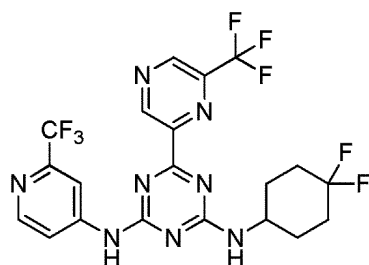
N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.80 – 8.19 (m, 2H), 7.99 – 7.41 (m, 2H), 6.31 – 5.71 (m, 1H), 4.70 – 4.39 (m, 1H), 3.29 – 3.06 (m, 2H), 2.88 – 2.47 (m, 2H). LC-MS: m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 2 】

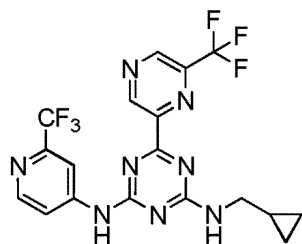
$\text{N}^2 - (4, 4\text{-ジフルオロシクロヘキシル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピラジン} - 2\text{-イル}) - \text{N}^4 - (2 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 4\text{-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン} - 2, 4\text{-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.59-8.20 (m, 1H), 5.83-5.49 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 2.33 – 1.71 (m, 6H). LC-MS: m/z 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 3 】

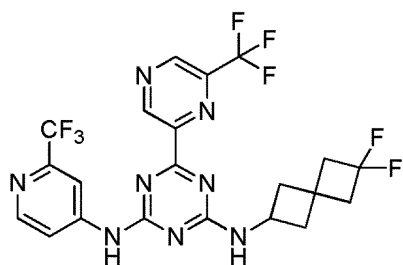
$\text{N}^2 - (\text{シクロプロピルメチル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピラジン} - 2\text{-イル}) - \text{N}^4 - (2 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 4\text{-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン} - 2, 4\text{-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.2 (s, 4H), 9.20 (s, 4H), 8.73 (s, 3H), 8.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.45-3.30 (m, 8H), 1.29 – 1.16 (m, 5H), 0.57 (m, 8H), 0.39 – 0.30 (m, 8H). LC-MS: m/z 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 4 】

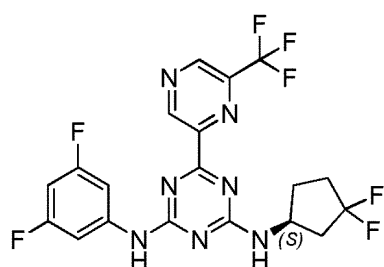
$\text{N}^2 - (6, 6\text{-ジフルオロスピロ} [3.3] \text{ヘプタン} - 2\text{-イル}) - 6 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピラジン} - 2\text{-イル}) - \text{N}^4 - (2 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 4\text{-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン} - 2, 4\text{-ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 9.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.93 – 8.35 (m, 2H), 8.14 – 7.72 (m, 2H), 4.77 – 4.35 (m, 1H), 2.67 (m, 6H), 2.43 – 2.15 (m, 2H). LC-MS: m/z 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 5 】

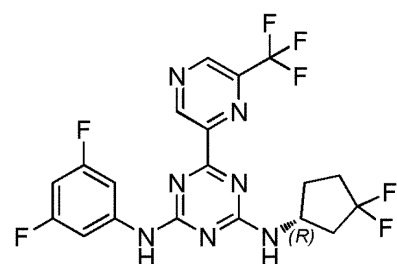
(S) - N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.71 – 7.27 (m, 3H), 6.73 – 6.44 (m, 1H), 5.98 – 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.50 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 6 】

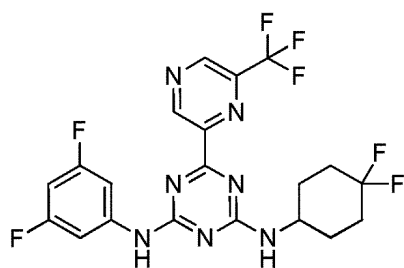
(R) - N^2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (m, 1H), 9.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.71 – 7.27 (m, 3H), 6.73 – 6.44 (m, 1H), 5.98 – 5.48 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.50 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 1H). LC-MS: m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 7 】

N^2 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N^4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

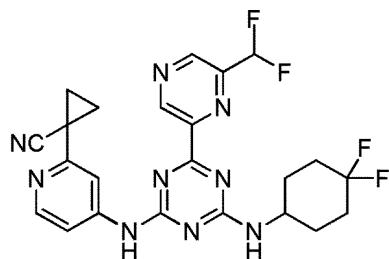


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.58 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.76 – 5.39 (m, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 6 3 8 】

1 – (4 – ((4 – (4 , 4 – ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) – 6 – (6 – (ジフルオロメチル) ピラジン – 2 – イル) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



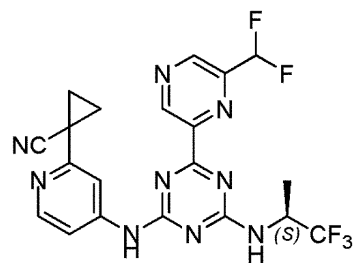
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 4H). LC-MS: m/z 500 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 3 9 】

(S) – 1 – (4 – ((4 – (6 – (ジフルオロメチル) ピラジン – 2 – イル) – 6 – ((1 , 1 , 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) アミノ) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル

30

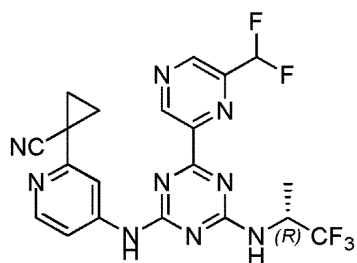


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.88 (m, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.89 (m, $J = 4.5$ Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 6 4 0 】

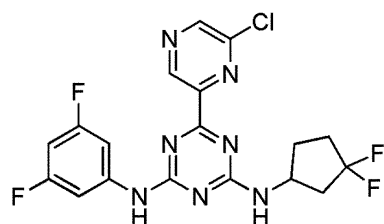
(R) – 1 – (4 – ((4 – (6 – (ジフルオロメチル) ピラジン – 2 – イル) – 6 – ((1 , 1 , 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) アミノ) – 1 , 3 , 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (m, 1H), 9.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, $J = 7.7$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 4 1 】

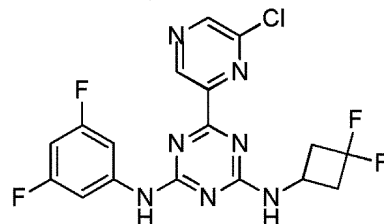
6 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) - N^2 - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.64 - 7.11 (m, 3H), 6.57 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.95 - 5.50 (m, 1H), 4.86 - 4.50 (m, 1H), 2.85 - 1.80 (m, 6H). LC-MS: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 4 2 】

6 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) - N^2 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - N^4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.53 - 9.49 (m, 1H), 8.76(s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 6.01 - 5.74 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 3.16(s, 2H), 3.16 - 2.55 (m, 2H). LCMS: m/z 426($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 4 3 】

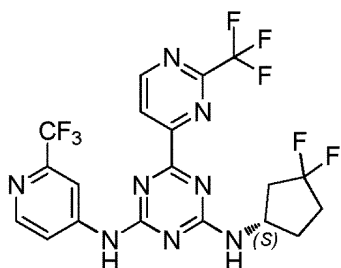
(S) - N^2 - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

10

20

30

40

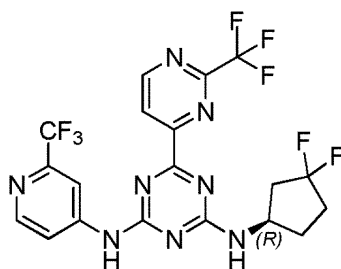


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.68 – 7.76 (m, 4H), 7.72 – 7.45 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.86 – 1.84 (m, 6H). LCMS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 6 4 4 】

(R) – N² – (3, 3 – ジフルオロシクロペンチル) – N⁴ – (2 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 4 – イル) – 6 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン



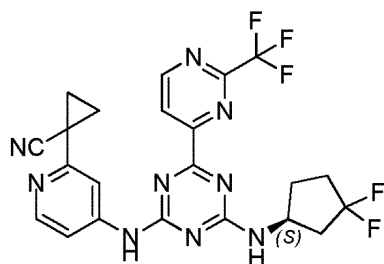
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.18 - 9.15 (m, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.17 - 7.80 (m, 1H), 7.72 - 7.48 (m, 1H), 6.02 - 5.71 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 1.95 - 1.88 (m, 1H). LCMS: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 4 5 】

(S) – 1 – (4 – ((4 – ((3, 3 – ジフルオロシクロペンチル) アミノ) – 6 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル

30

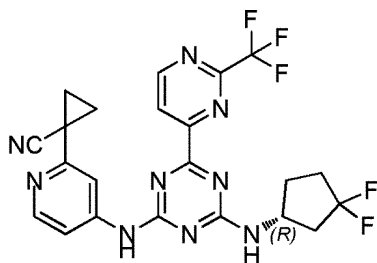


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.83 (m, 5H). LC-MS: m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 6 4 6 】

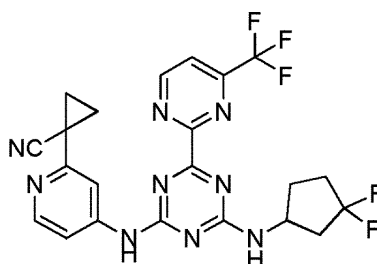
(R) – 1 – (4 – ((4 – ((3, 3 – ジフルオロシクロペンチル) アミノ) – 6 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) ピリジン – 2 – イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.78 (m, 5H). LC-MS: m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 4 7 】

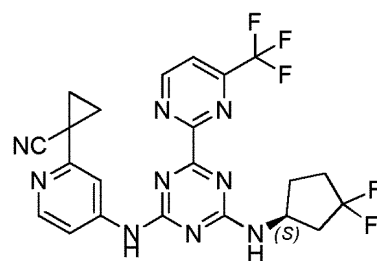
1 - (4 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.53 - 2.05 (m, 5H), 1.92 - 1.68 (m, 5H). LCMS: m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 4 8 】

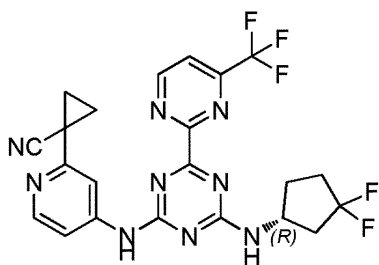
(S) - 1 - (4 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 14.2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 5H). LCMS: m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 4 9 】

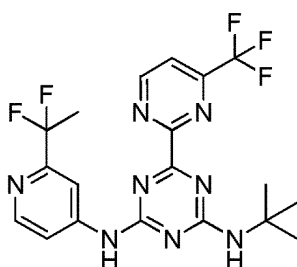
(R) - 1 - (4 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 20.2, 12.7$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.56–2.41 (m, 1H), 2.32–2.05 (m, 3H), 1.95–1.69 (m, 5H). LCMS: m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 5 0 】

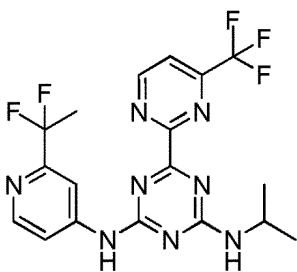
$\text{N}^2 - (\text{tert}-\text{butyl}) - \text{N}^4 - (2 - (1, 1 - \text{ジフルオロエチル}) \text{ピリジン} - 4 - \text{イル}) - 6 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 18.6$ Hz, 3H), 1.55 (s, 9H). LCMS: m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 5 1 】

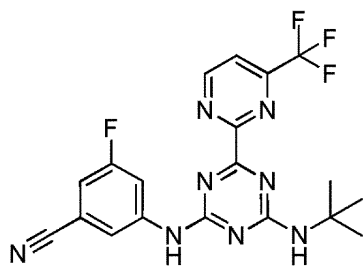
$\text{N}^2 - (2 - (1, 1 - \text{ジフルオロエチル}) \text{ピリジン} - 4 - \text{イル}) - \text{N}^4 - \text{イソプロピル} - 6 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2, 4 - \text{ジアミン}$



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). LCMS: m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 5 2 】

$3 - ((4 - (\text{tert}-\text{butylamino}) - 6 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 2 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 5 - \text{フルオロベンゾニトリル}$

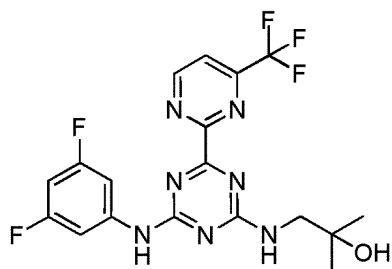


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.25 (m, 1H), 8.36 – 7.96 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 433 ($M+1$) $^+$.

10

【0653】

1 – ((4 – ((3, 5 – ジフルオロフェニル) アミノ) – 6 – (4 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 2 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) – 2 – メチルプロパン – 2 – オール



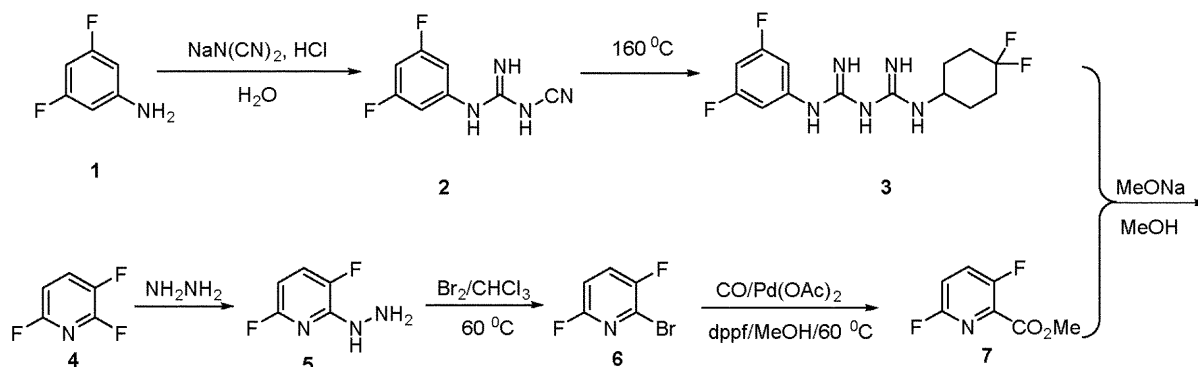
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 – 10.20 (m, 1H), 9.50 – 9.27 (m, 1H), 8.37 – 7.94 (m, 2H), 7.80 – 7.50 (m, 2H), 6.98 – 6.71 (m, 1H), 4.75 – 4.48 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). LCMS: m/z 442 ($M+H$) $^+$.

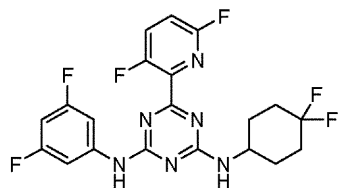
【0654】

実施例 33. 芳香族 – 脂肪族 トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 33 により調製される。

スキーム 33



30



40

【0655】

ステップ 1: N^1 – (3, 5 – ジフルオロフェニル) – N^3 – ニトリル – グアニジンの調製。80 °C の $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (4.1 g, 46.5 mmol) の水 (34 mL) 溶液に、水と濃 HCl (2 M, 2 mL) の混合溶媒中の 3, 5 – ジフルオロアニリン (3 g, 23.2 mmol) の溶液を加えた。次いで、この反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌し

50

た。得られた混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液によりクエンチし、 pH 7～8 に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを回収し、乾燥して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 197 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0656】

ステップ2: N^1 -(3, 5-ジフルオロフェニル)- N^5 -(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-グアニジンの調製。 N^1 -(3, 5-ジフルオロフェニル)- N^3 -ニトリル-グアニジン (300 mg、1.53 mmol) および 4, 4-ジフルオロシクロヘキサミン塩酸塩 (262 mg、1.53 mmol) の混合物を、一緒に十分混合した後、160℃で1時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却した後、EtOAcとPEの混合溶媒で粉碎した。固体を濾過により回収し、乾燥して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 332 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

【0657】

ステップ3: 3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジンの調製。エタノール (10 mL) 中の 2, 3, 6-トリフルオロピリジン (1.0 g、7.5 mmol) の氷冷混合物に、ヒドラジン水和物 (0.75 g、15.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温に加温した後、2時間還流加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジンを得た。LC-MS: m/z 146 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0658】

20

ステップ4: 2-ブロモ-3, 6-ジフルオロピリジンの調製。室温の 3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジン (1.1 g、7.0 mmol) のクロロホルム (20 mL) 攪拌溶液に、臭素 (1.8 g、11.2 mmol) を滴下して加えた。次いで、この反応混合物を60℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、2-ブロモ-3, 6-ジフルオロピリジンを得た。LC-MS: m/z 194 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0659】

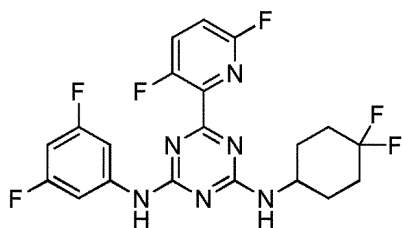
ステップ5: メチル 3, 6-ジフルオロピコリナートの調製。2-ブロモ-3, 6-ジフルオロピリジン (0.8 g、4.1 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、dppf (0.3 g、0.56 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 g、0.45 mmol)、および Et_3N (1.6 mL、8.2 mmol) を加えた。この懸濁液を脱気し、CO雰囲気下で3回再充填した。次いで、この混合物をCO雰囲気 (60 psi) 下、70℃で12時間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を EtOAc (150 mL) で粉碎した。固体を濾去し、濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、メチル 3, 6-ジフルオロピコリナートを得た。LC-MS: m/z 174 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

【0660】

ステップ6: N^2 -(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)- N^4 -(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。 N^1 -(3, 5-ジフルオロフェニル)- N^5 -(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-グアニジン (191 mg、0.58 mmol) および メチル 3, 6-ジフルオロピコリナート (100 mg、0.58 mmol) の MeOH (3 mL) 懸濁液に、 NaOMe (94 mg、1.73 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、 N^2 -(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)- N^4 -(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-(3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンを得た。

40



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (td, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 6.55 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.67 – 5.37 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

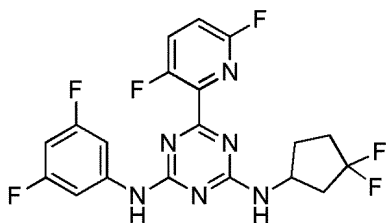
10

【 0 6 6 1 】

実施例 3 3 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【 0 6 6 2 】

化合物 $\text{N}^2 - (3, 3\text{-ジフルオロシクロペンチル}) - \text{N}^4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 6 - (3, 6\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$



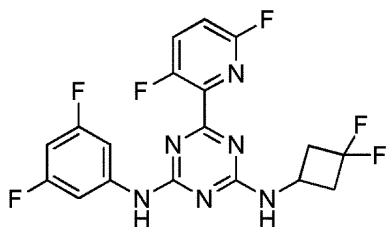
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.8, 3.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.94 – 5.29 (m, 1H), 4.76 – 4.48 (m, 1H), 2.90 – 1.72 (m, 6H). LC-MS: m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 6 3 】

化合物 $\text{N}^2 - (3, 3\text{-ジフルオロシクロブチル}) - \text{N}^4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 6 - (3, 6\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) - 1, 3, 5\text{-トリアジン-2, 4-ジアミン}$

30



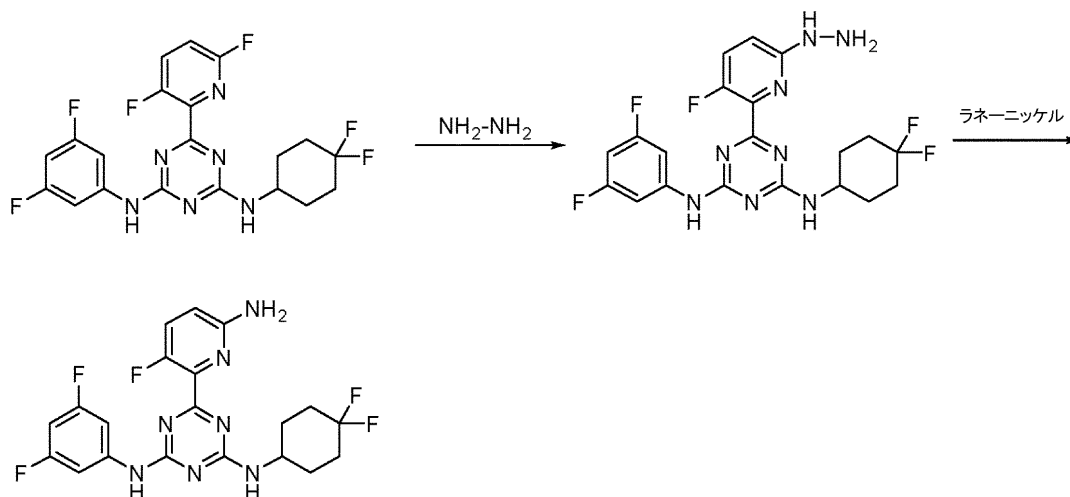
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (m, 1H), 7.58 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.73 – 6.30 (m, 1H), 6.18 – 5.37 (m, 1H), 4.63 – 4.31 (m, 1H), 3.40 – 2.93 (m, 2H), 2.88 – 2.19 (m, 2H). LC-MS: m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 6 6 4 】

実施例 3 4. この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 3 4 により調製される。

スキーム 34

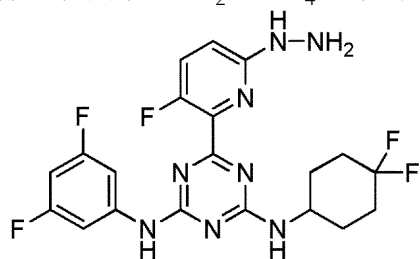


10

【0665】

ステップ1：N² - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N⁴ - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6 - (3-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。N² - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N⁴ - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6 - (3, 6-ジフルオロピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン (225 mg、0.49 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (150 mg、3.0 mmol) を加えた。次いで、この反応混合物を60℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、DCM (20 mL) で希釈し、食塩水 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機相を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して、所望の生成物を得た。

20



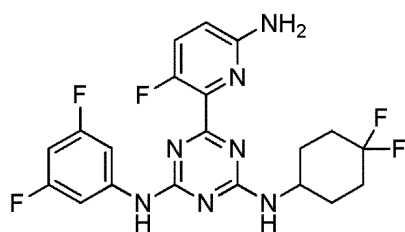
30

LC-MS: m/z 467 (M+H)⁺.

【0666】

ステップ2：6 - (6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル) - N² - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N⁴ - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンの調製。N² - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N⁴ - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6 - (3-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン (46 mg、0.1 mmol) のメタノール (5.0 mL) 溶液に、ラネーニッケル (100 mg) を加えた。この混合物をH₂雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、6 - (6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル) - N² - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N⁴ - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミンを得た。

40



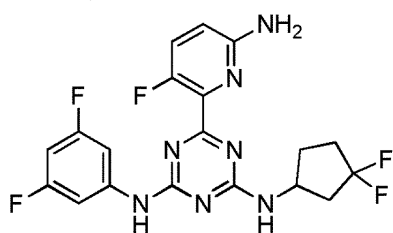
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.63-6.54 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 1.73-2.21 (m, 8H). LC-MS: m/z 452($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0667】

実施例34に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0668】

化合物6-(6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)-N2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-N4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

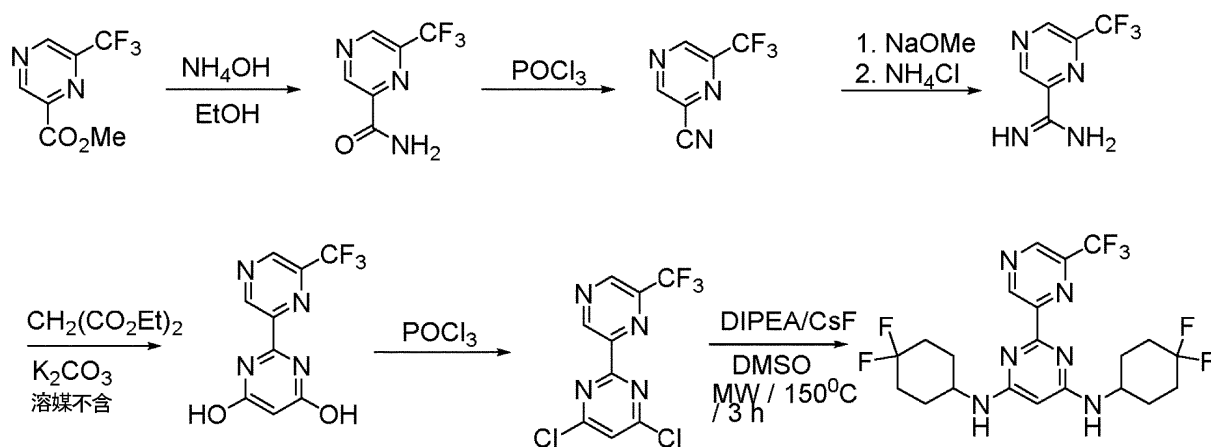


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.36 (m, 3H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.89-4.51 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 4H), 1.92-1.58 (m, 2H). LCMS: m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0669】

実施例35: N^4 , N^6 -ビス(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン-4,6-ジアミンの調製

スキーム 35



【0670】

ステップA: 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミド。メチル6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシレート(15g、72.8mmol)のEtOH(20mL)溶液に、 NH_4OH (6mL、156mmol)を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を H_2O (10mL)で粉碎した後、濾過して、6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミドを得た。LC-MS: m/z 192 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0671】

ステップB: 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボニトリル。POCl₃

10

20

30

40

50

(80 mL) 中の 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキサミド (10 g、52 mmol) の混合物を、100℃で一晩撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を DCM と氷水との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボニトリルを得た。LC-MS: m/z 174 ($M+H$)⁺.

【0672】

ステップ C: 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩。6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボニトリル (3.4 g、15 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、ナトリウム金属 (35 mg、1.5 mmol) の MeOH 溶液を加えた。この反応混合物を室温で 12 時間撹拌した後、 NH_4Cl (1.5 g、30 mmol) を加えた。混合物を 70℃で 3 時間加熱した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を EtOH (10 mL) で希釈し、0.5 時間還流撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧濃縮して、6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩を得た。LC-MS: m/z 191 ($M+H$)⁺.

【0673】

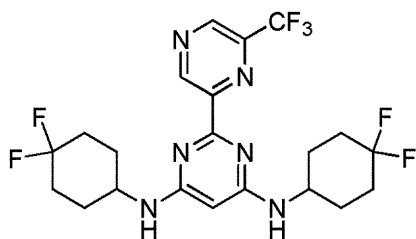
ステップ D: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-(1H, 5H)-ジオン。マロン酸ジエチル (3.2 g、21.2 mmol) 中の 6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-カルボキシミドアミド塩酸塩 (1.6 g、7.0 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (3.0 g、21.2 mmol) を加えた。この反応混合物を 120℃で 8 時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、石油エーテルで粉砕した。固体を濾過により回収し、石油エーテルで洗浄した後、MeOH で処理して、懸濁液を形成させた。この懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮して、2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-(1H, 5H)-ジオンを得た。LC-MS: m/z 259 ($M+H$)⁺.

【0674】

ステップ E: 4, 6-ジクロロ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン。POCl₃ (10 mL) 中の 2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-(1H, 5H)-ジオン (1.4 g、5.4 mmol) の混合物を 100℃で一晩撹拌した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (PE/EA=20/1~10/1) により精製して、4, 6-ジクロロ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジンを得た。LC-MS: m/z 295 ($M+H$)⁺.

【0675】

ステップ F: N^4 , N^6 -ビス(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-ジアミン。DMSO (1 mL) 中の 4, 6-ジクロロ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン (100 mg、0.34 mmol)、CsF (103 mg、0.68 mmol)、および 4, 4-ジフルオロシクロヘキサンアミン塩酸塩 (116 mg、0.68 mmol) の混合物に、DIPEA (220 mg、0.17 mmol) を加えた。この反応混合物を窒素下、80℃で 4 時間撹拌し、次いでマイクロ波照射下、150℃で 6 時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、 N^4 , N^6 -ビス(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピリミジン-4, 6-ジアミンを得た。



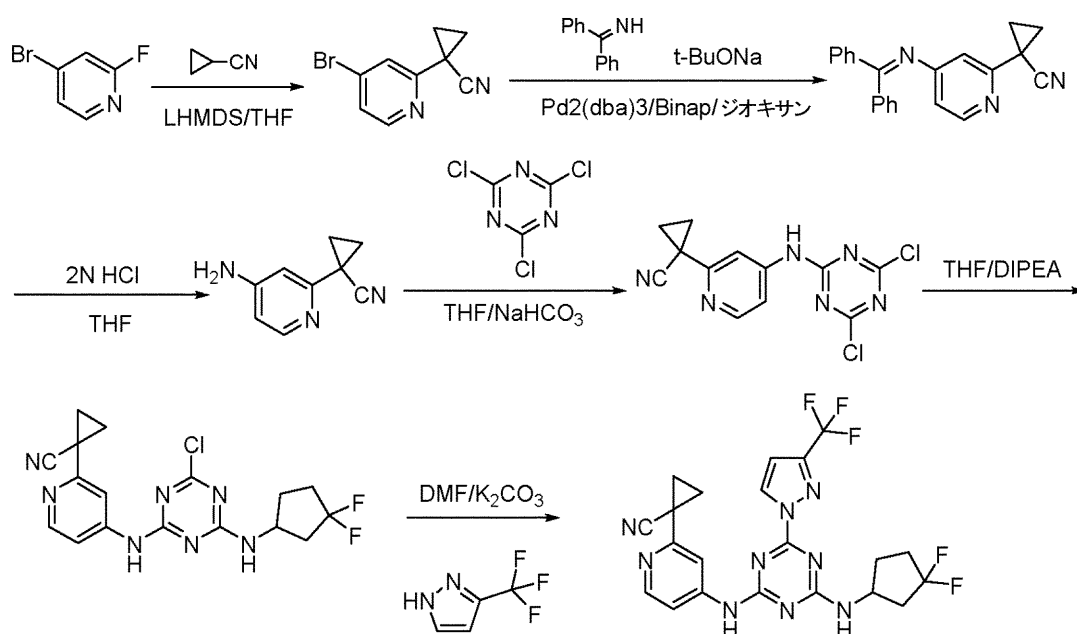
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 8H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 4H). LC-MS: m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0676】

実施例36. 芳香族-脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム36により調製される。

スキーム36



20

30

【0677】

ステップ1: 1-(4-ブロモピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。-10℃未満の4-ブromo-2-フルオロピリジン(30g、170.47mmol)およびシクロプロパンカルボニトリル(22.9g、340.94mmol)のTHF(400mL)溶液に、LiHMDS(1.2mmol/L、284mL)を加えた。次いで、この反応混合物を室温で12時間攪拌した。得られた混合物を0℃に冷却した後、食塩水(200mL)でクエンチした。混合物を減圧濃縮した。残留物をEtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0678】

ステップ2: 1-(4-(ジフェニルメチレンアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。1-(4-ブロモピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(30g、134.48mmol)およびジフェニルメタンイミン(29.3g、161.38mmol)のジオキサン(150mL)溶液に、t-BuONa(19.4g、201.73mmol)、Binap(5.0g、8.1mmol)、および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5g、2.69mmol)を加えた。この混合物を N_2 雰囲気下1時間、100℃に加熱した後、冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

【0679】

ステップ3：1-(4-(4-アミノピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。1-(4-(ジフェニルメチレンアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(42.1gの粗製物、130mmol)およびTHF/HCl(2N)水溶液(200mL、V:V=2:1)の混合物を室温で1時間攪拌し、減圧濃縮した。水層をPE(3×100mL)で抽出した後、飽和Na₂CO₃水溶液でpH8~9に調整し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04-8.05 (d, J=4Hz, 1H), 6.95-6.96 (d, J=4Hz),

6.37-6.39 (m, 1H), 4.23 (br, 2H), 1.17-1.80 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H). LC-MS: m/z 160 (M+H)⁺.

10

【0680】

ステップ4：1-(4-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。1-(4-アミノピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(2.5g、15.7mmol)、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(3.5g、18.8mmol)のTHF(40mL)溶液に、NaHCO₃(2.64g、31.4mmol)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 307 (M+H)⁺.

20

【0681】

ステップ5：1-(4-(4-(4-クロロ-6-(3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。0℃の1-(4-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(0.75g、2.44mmol)および3,3-ジフルオロシクロペンタンアミン塩酸塩(0.39g、2.44mmol)のTHF(10mL)溶液に、DIPEA(0.63g、4.88mmol)を徐々に滴下して加えた。この反応混合物を室温で8時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を、EtOAc(20mL)とHCl溶液(10重量%、3mL)との間で分配した。水層を分離し、EtOAc(2×5mL)で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 392 (M+H)⁺.

30

【0682】

ステップ6：1-(4-(4-(3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-6-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリルの調製。1-(4-(4-クロロ-6-(3,3-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(0.6g、1.53mmol)のDMF(600mL)溶液に、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(0.2g、1.53mmol)およびK₂CO₃(0.42g、3.06mmol)を加えた。この混合物を35℃で一晩攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をEtOAc(20mL)に溶解した後、飽和10%LiCl水溶液(2×5mL)、5%HCl溶液(2×5mL)、および飽和NaHCO₃水溶液(2×5mL)で順次洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81-8.21 (m, 3H), 7.75-7.43 (m, 1H), 7.17-6.88 (m, 1H), 6.74 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.05-5.76 (m, 1H), 5.12-4.41 (m, 1H), 2.86-2.61 (m, 1H), 2.57-2.00 (m, 4H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H). LC-MS: m/z 492 (M+H)⁺.

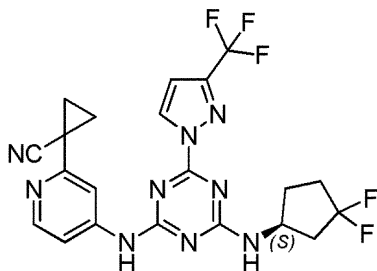
【0683】

50

実施例 36 に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0684】

化合物 (S) - 1 - (4 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチルアミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル。



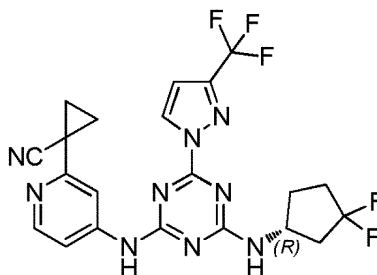
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51-8.64 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 1H), 7.70-7.87 (m, 1H), 7.96-7.14 (m, 1H), 6.66-6.75 (m, 1H), 5.86-6.07 (m, 1H), 4.64-4.93 (m, 1H), 2.44-2.76 (m, 1H), 2.04-2.30 (m, 4H), 1.72-1.94 (m, 5H). LC-MS: m/z 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0685】

化合物 (R) - 1 - (4 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチルアミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル。

20

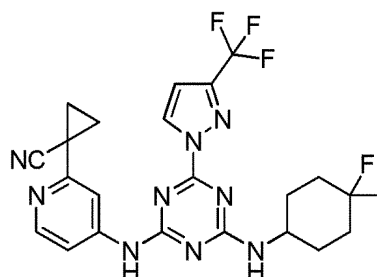


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 1.76 (m, 5H). LC-MS: m/z 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0686】

化合物 1 - (4 - ((4 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



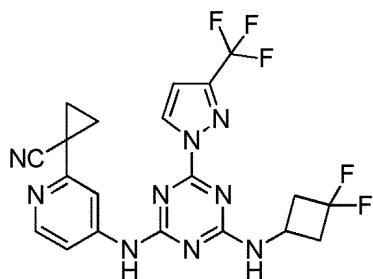
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 - 8.11 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.17 - 6.97 (m, 1H), 6.76 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.14 (m, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 4H). LCMS: m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0687】

50

化合物 1 - (4 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

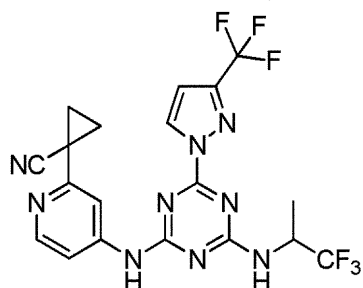


10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.78 – 8.50 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.86 – 7.56 (m, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 1H), 6.74 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.85 – 4.42 (m, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 2H), 2.83 – 2.47 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H). LCMS: m/z 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 8 8 】

化合物 1 - (4 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



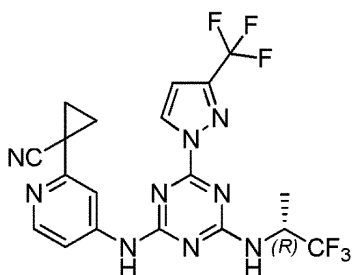
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 – 8.27 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.49 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H). LCMS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【 0 6 8 9 】

化合物 (R) - 1 - (4 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル



40

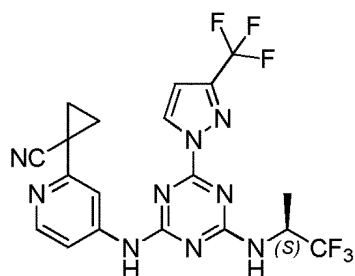
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H). LCMS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 9 0 】

化合物 (S) - 1 - (4 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボニトリル

50

1-イル)-6-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル



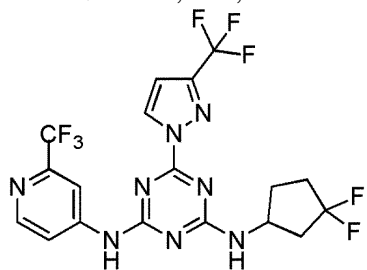
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.34 – 4.85 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 3H). LCMS: m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0691】

化合物 N^2 - (3,3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) - N^4 - (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

20

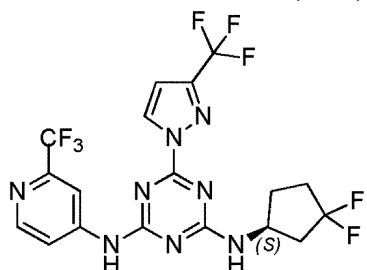


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (m, 3H), 8.01 – 7.37 (m, 2H), 6.76 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.79 – 4.53 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.47 – 2.09 (m, 4H), 1.93 – 1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0692】

化合物 (S) - N^2 - (3,3-ジフルオロシクロペンチル) - 6 - (3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) - N^4 - (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



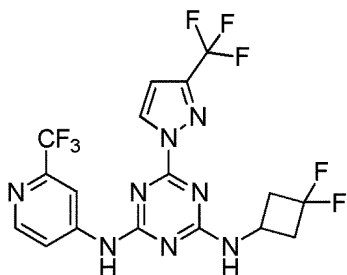
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.48 - 8.11 (m, 1H), 7.75 - 7.41 (m, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 5.97 - 5.73 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H). LCMS: m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0693】

化合物 N^2 - (3,3-ジフルオロシクロブチル) - 6 - (3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) - N^4 - (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

50

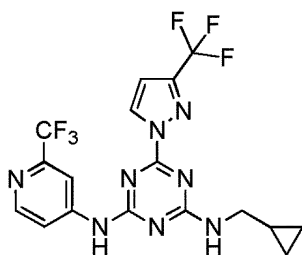


^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.51 - 7.67 (m, 3H), 6.84 - 6.834(m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H). LCMS: m/z 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【 0 6 9 4 】

化合物 N^2 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N^4 - (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



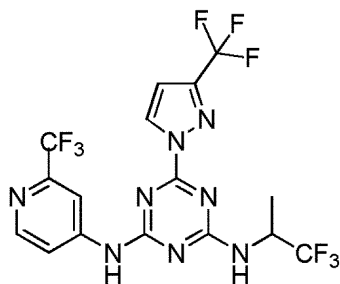
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 - 8.36 (m, 3H), 8.27 - 7.44 (m, 2H), 7.01 - 6.54 (m, 1H), 6.17 - 5.80 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.35 - 1.01 (m, 1H), 0.75 - 0.56 (m, 2H), 0.43 - 0.24 (m, 2H). LC-MS: m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 6 9 5 】

化合物 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N^2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - N^4 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

30

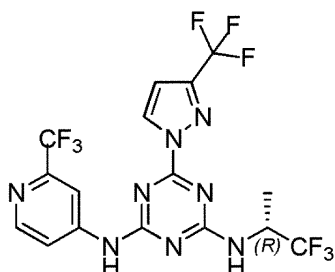


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 - 8.08 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 1.52 (dd, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【 0 6 9 6 】

化合物 (R) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N^2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - N^4 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

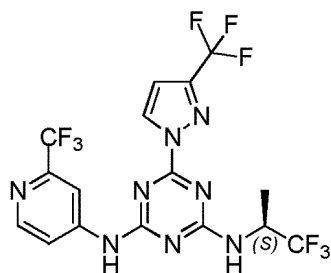


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 – 8.48 (m, 2H), 8.46 – 7.74 (m, 2H), 7.72 – 7.34 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.08 – 5.53 (m, 1H), 5.11 – 4.77 (m, 1H), 1.52 (m, 3H). LC-MS: m/z 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0697】

化合物 (S) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N² - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - N⁴ - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



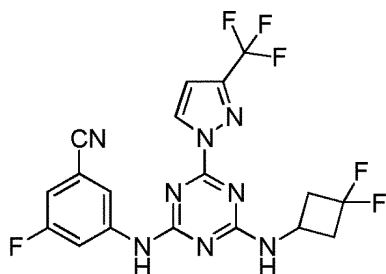
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.08 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.44 (m, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 3H). LCMS: m/z 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0698】

化合物 3 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾニトリル

30

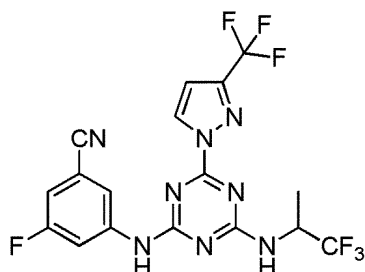


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H) 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.54 (m, 2H). LCMS: m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0699】

化合物 3 - フルオロ - 5 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - ベンゾニトリル

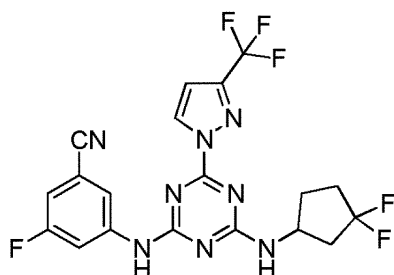


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 - 8.53 (m, 1H), 7.99 - 7.62 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 3H). LCMS: m/z 461($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0700】

化合物 3 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾニトリル



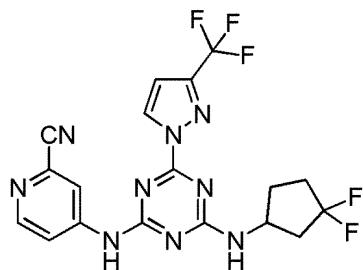
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 - 8.55 (m, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 3H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.21 - 5.79 (m, 1H), 5.56 - 4.69 (m, 1H), 2.74-2.50 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 4H), 1.94 - 1.89 (m, 1H). LCMS: m/z 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0701】

化合物 4 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピコリノニトリル

30

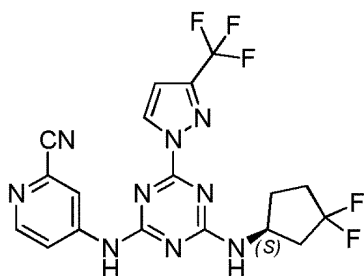


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 - 8.31 (m, 4H), 7.83 - 7.51 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 6.24 - 6.19 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.13 (m, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 1H). LCMS: m/z 452($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0702】

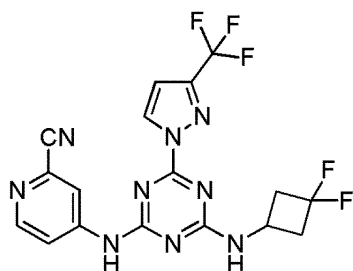
化合物 (S) - 4 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピコリノニトリル



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.36 - 2.08 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 1H). LCMS: m/z 452 ($M+H$) $^+$. 10

【 0 7 0 3 】

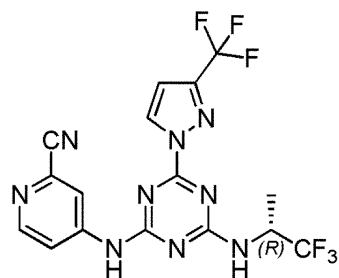
化合物 4 - ((4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピコリノニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 8.28 - 7.58 (m, 4H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 2.29 - 1.88 (m, 4H). LCMS: m/z 438 ($M+H$) $^+$. 20

【 0 7 0 4 】

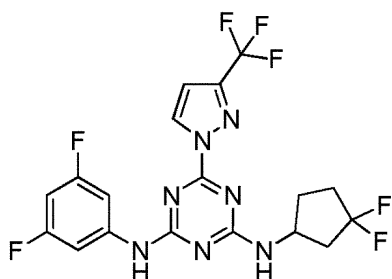
化合物 (R) - 4 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) ピコリノニトリル



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.45 - 8.32 (m, 1H), 8.14 - 7.84 (m, 1H), 7.78 - 7.48 (m, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 1H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 5.26 - 4.70 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 3H). LCMS: m/z 444 ($M+H$) $^+$. 40

【 0 7 0 5 】

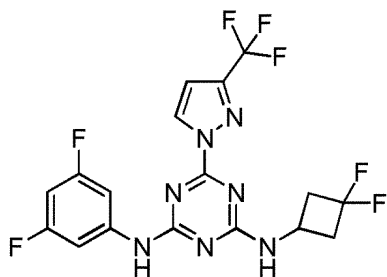
化合物 N^2 - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 – 8.51 (m, 1H), 7.65 – 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 1H), 5.95 – 5.70 (m, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 1H), 2.78 – 2.58 (m, 1H), 2.44 – 2.06 (m, 4H), 1.87 (d, $J=3.8$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【 0 7 0 6 】

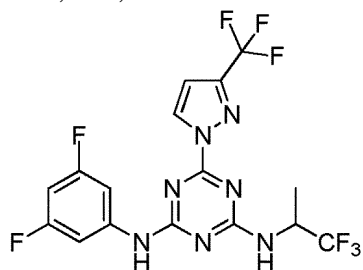
化合物 N^2 – (3, 3 – ジフルオロシクロブチル) – N^4 – (3, 5 – ジフルオロフェニル) – 6 – (3 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ピラゾール – 1 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 – 8.40 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.73 (dd, $J=6.7$, 2.7 Hz, 1H), 6.61 – 6.43 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.29 – 3.02 (m, 2H), 2.85 – 2.38 (m, 2H). LC-MS: m/z 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【 0 7 0 7 】

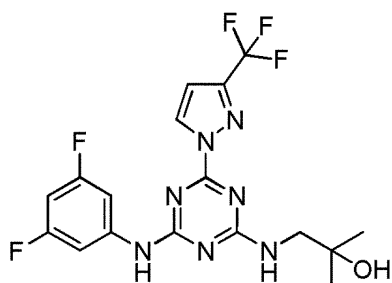
化合物 N^2 – (3, 5 – ジフルオロフェニル) – 6 – (3 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ピラゾール – 1 – イル) – N^4 – (1, 1, 1 – トリフルオロプロパン – 2 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2, 4 – ジアミン 30



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 – 8.51 (m, 1H), 7.78 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.65 – 6.52 (m, 1H), 5.85 – 5.62 (m, 1H), 5.06 – 4.80 (m, 1H), 1.48 (m, 3H). LC-MS: m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 40

【 0 7 0 8 】

化合物 1 – ((4 – ((3, 5 – ジフルオロフェニル) アミノ) – 6 – (3 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ピラゾール – 1 – イル) – 1, 3, 5 – トリアジン – 2 – イル) アミノ) – 2 – メチルプロパン – 2 – オール



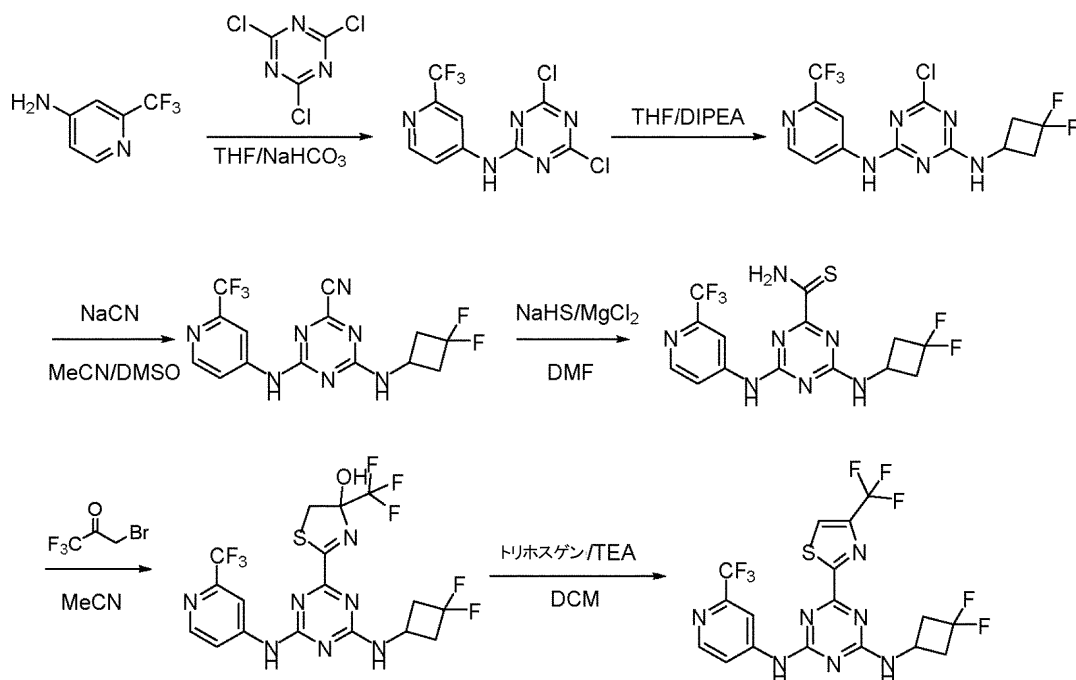
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 6.28 - 6.08 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 1.49 (m, 6H), 1.24 (m, 1H). LCMS: m/z 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0709】

実施例 37. 式 I c の芳香族-脂肪族トリアジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム 37 により調製される。

スキーム 37



20

30

【0710】

ステップ 1: 4, 6-ジクロロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンの調製。2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (3 g, 18.7 mmol) および 2, 4, 6-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジン (3.6 g, 19.5 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、 NaHCO_3 (3.1 g, 37.5 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0711】

ステップ 2: 6-クロロ-N²-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-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-ジアミンの調製。4, 6-ジクロロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン (4 g, 12.9 mmol) および 3, 3-ジフルオロシクロブタンアミン塩酸塩 (1.9 g, 13.5 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、DIPEA (4.8 g, 37.2 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を EtOAc (200 mL) と HCl 水溶

50

液（10重量%、50 mL）との間で分配した。水層を分離し、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

LC-MS: m/z 381 (M+H)⁺.

【0712】

ステップ3: 4-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-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-カルボニトリルの調製。室温の6-クロロ-N²-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-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（2.2 g、5.77 mmol）のMeCN（30 mL）およびDMSO（10 mL）溶液に、NaCN（2.9 g、60 mmol）を加えた。この反応混合物を60℃で一晩撹拌した後、EtOAc（50 mL）とH₂O（20 mL）との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 372 (M+H)⁺.

【0713】

ステップ4: 4-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-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-カルボチオアミドの調製。4-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-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-カルボニトリル（0.7 g、1.88 mmol）のDMF（15 mL）溶液に、NaHS（0.5 g、9.0 mmol）およびMgCl₂（0.85 g、9.0 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で0.5時間撹拌した後、EtOAc（30 mL）とH₂O（10 mL）との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 406 (M+H)⁺.

【0714】

ステップ5: 2-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-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)-4-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロチアゾール-4-オール調製の調製。MeCN（10 mL）中の4-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-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-カルボチオアミド（350 mg、0.86 mmol）および3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン（180 mg、0.95 mmol）の混合物を60℃で2時間撹拌した後、EtOAc（20 mL）とH₂O（10 mL）との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94–10.86 (m, 1H), 9.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.69–8.48 (m, 2H), 7.86–7.78 (m, 2H), 4.30–4.21 (m, 1H), 3.76–3.71 (m, 1H), 3.53–3.41 (m, 1H), 3.11–2.93 (m, 2H), 2.87–2.66 (m, 2H). LC-MS: m/z 516 (M+H)⁺.

【0715】

ステップ6: N²-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N⁴-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミンの調製。0℃の2-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチルアミノ)-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)-4-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロチアゾール-4-オール（250 mg、0.48 mmol）およびTEA（0.4 mL、2.4 mmol）のDCM（20 mL）溶液に、トリホスゲン（290 mg、0.96 mmol）のDCM（5 mL）溶液を加えた。この反応混合物を0℃で0.5時間撹拌した後、DCM（20 mL）とH₂O（10 mL）との間で分配した。有機層

を分離し、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

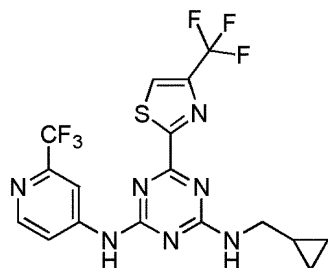
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 -10.94 (m, 1H), 9.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.52 – 4.22 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.82 (dt, $J = 32.2, 14.2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0716】

実施例37で上記に示す手順を使用して、適切な出発物質を用い、以下の化合物を生成した。

【0717】

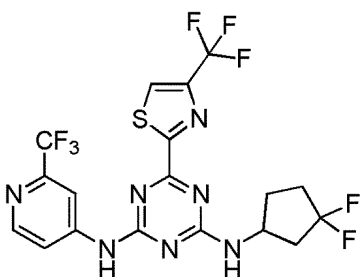
化合物 N^2 - (シクロプロピルメチル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.52 – 8.15 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.41 (m, 2H), 6.09 – 5.70 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 2H), 0.40 – 0.28 (m, 2H). LC-MS: m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0718】

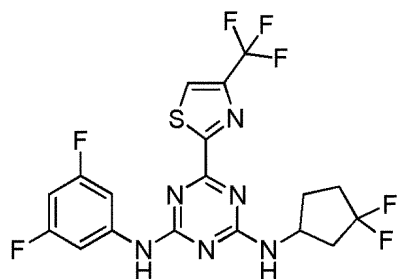
化合物 N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.61 – 4.32 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.41 – 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.74 (m, 1H). LC-MS: m/z 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0719】

化合物 N^2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - N^4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン

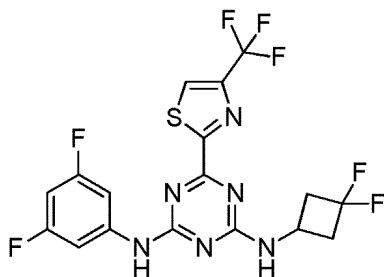


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97(s, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 5.92 - 5.34 (m, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 4H), 1.87(s, 1H). LCMS: m/z 479(M+H) $^+$.

10

【0720】

化合物 N² - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - N⁴ - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン



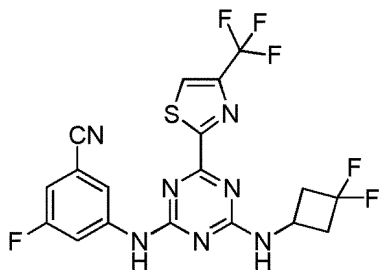
20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 1H), 6.00 - 5.74 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.15(s, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H). LCMS: m/z 465(M+H) $^+$.

【0721】

化合物 3 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾニトリル

30

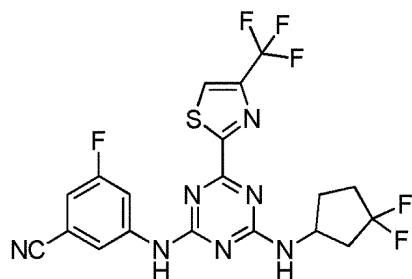


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01(s, 1H), 7.87 - 7.797(m, 2H), 7.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 5.99 - 5.75 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.40 - 2.18 (m, 3H). LCMS: m/z 472(M+H) $^+$.

40

【0722】

化合物 3 - ((4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾニトリル



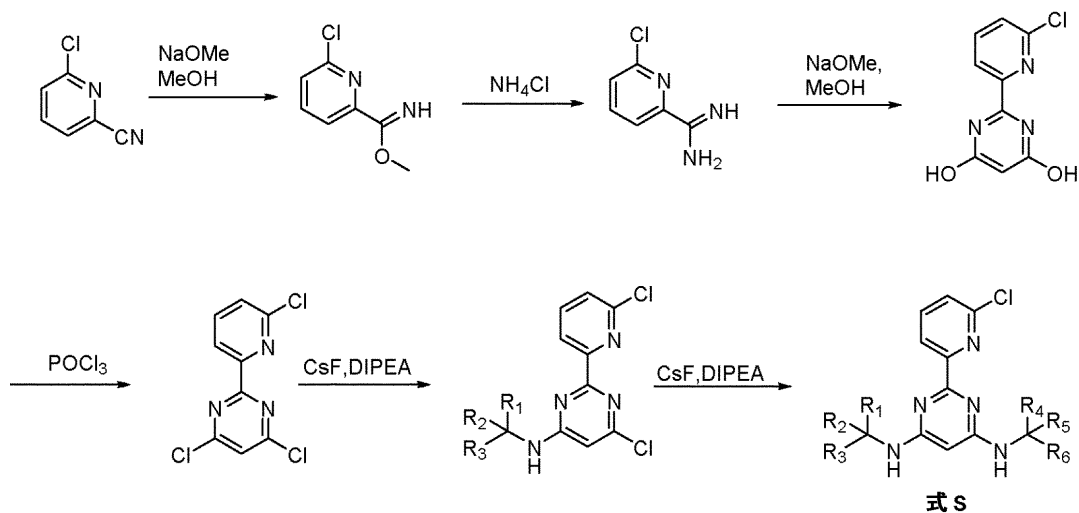
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.00(s, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 3H), 6.61(s, 1H), 6.01 - 5.76 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.18(s, 1H), 2.63(m, 2H), 1.60 - 1.50(m, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 2H). LCMS: m/z 486($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0723】

実施例38. 式Sのジ脂肪族ピリミジン化合物の調製。この実施例の化合物は、以下に示す一般的なスキーム32により調製される。

スキーム 32



20

式 S

30

【0724】

ステップ1: メチル6-クロロピコリンイミデートの調製。6-クロロピコリンノニトリル (3 g、22 mmol) の MeOH (25 mL) 溶液に、新たに調製したナトリウム金属 (55 mg、2.4 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧濃縮して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 171 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0725】

ステップ2: 6-クロロピコリンイミダミドの調製。MeOH (30 mL) 中の塩化アンモニウム (2.18 g、40 mmol) およびメチル6-クロロピコリンイミデート (3.5 g、20 mmol) の混合物を70℃で3時間攪拌した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を EtOH (40 mL) で希釈し、0.5時間還流攪拌した。得られた混合物を冷却し濾過した。濾液を減圧濃縮して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 156 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0726】

ステップ3: 2-(6-クロロピリジン-2-イル)ピリミジン-4,6-ジオールの調製。ナトリウム金属 (0.9 g、40 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、6-クロロピコリンイミダミド (2 g、13 mmol) およびマロン酸ジメチル (1.7 g、13 mmol) を加えた。この反応混合物を85℃で一晩攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を EtOAc (30 mL) で粉砕し濾過した。固体を回収し、高真空乾燥して、所望の生成物を得た。LC-MS: m/z 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

【0727】

ステップ4：4，6-ジクロロ-2-（6-クロロピリジン-2-イル）ピリミジンの調製。POCl₃（20 mL）中の2-（6-クロロピリジン-2-イル）ピリミジン-4，6-ジオール（2 g、9 mmol）の混合物を90℃で一晩撹拌した後、減圧濃縮した。残留物を0℃の飽和NaHCO₃水溶液に徐々に注いだ。得られた混合物をEtOAc（2×30 mL）で抽出した。有機層を合わせて水（30 mL）および食塩水（30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。LC-MS： m/z 260（M+H）⁺。

【0728】

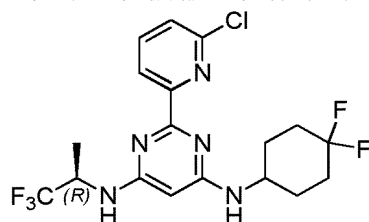
ステップ5：（R）-6-クロロ-2-（6-クロロピリジン-2-イル）-N-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピリミジン-4-アミンの調製。DMSO（3 mL）中の4，6-ジクロロ-2-（6-クロロピリジン-2-イル）ピリミジン（200 mg、0.77 mmol）、1，1，1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩（255 mg、1.7 mmol）、CsF（258 mg、1.7 mmol）、およびDIPEA（497 mg、3.85 mmol）の混合物を100℃で一晩撹拌した。得られた混合物をH₂O（30 mL）でクエンチし、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。有機層を合わせて食塩水（30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.68 (d,

J=8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337 (M+H)⁺。

【0729】

ステップ6：（R）-2-（6-クロロピリジン-2-イル）-N⁴-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）-N⁶-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピリミジン-4，6-ジアミンの調製。DMSO（3 mL）中の（R）-6-クロロ-2-（6-クロロピリジン-2-イル）-N-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピリミジン-4-アミン（100 mg、0.3 mmol）、4，4-ジフルオロシクロヘキサミン塩酸塩（114 mg、0.66 mmol）、CsF（100 mg、0.66 mmol）、およびDIPEA（194 mg、1.5 mmol）の混合物を100℃で一晩撹拌した。得られた混合物をH₂O（30 mL）でクエンチし、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。有機層を合わせて食塩水（30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標準的方法により精製して、所望の生成物を得た。



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.56 (d, J=8 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, J=8 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.30–4.84 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14–1.90 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, J=8 Hz, 3H). LCMS: m/z 436 (M+H)⁺。

【0730】

実施例8．酵素および細胞のアッセイ

IDH1m（R132HまたはR132C）阻害剤に対するインビトロアッセイ

以下に、表4の2列目および4列目ならびに表5の2列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

【0731】

第1の反応では、α-KG酸の2-HGへの還元と同時に、NADPHのNADPへの酸化が伴う。反応時間の終了時に残存するNADPHの量は、第2のジアホラーゼ/レサ

10

20

30

40

50

ズリン反応で測定されるが、この反応では、レサズリンの高蛍光性レゾルフィンへの変換と共に、NADPHが1：1のモル比で消費される。反応が阻害されないと、アッセイの終了時に低い蛍光が示されるが、R132H IDH1によるNADPHの消費が小分子により阻害された反応では、高い蛍光が示される。

【0732】

第1の反応は、0.25 µg/mL (2.7 nM) IDH1 wt / IDH1 R132Hヘテロ二量体、0.3 mM α-ケトグルタル酸、4 µM NADPH、および300 µM NADP (飽和量) または30 µM NADP (飽和していない) のいずれかを含有する1×緩衝液 (150 mM NaCl、20 mM Tris 7.5、10 mM MgCl₂、0.05 % (w/v) ウシ血清アルブミン) 50 µLならびにDMSO中の50×化合物1 µLで行う。化合物、酵素、およびコファクターの混合物を室温で1時間、プレインキュベートした後、α-ケトグルタル酸を加える。第2の反応を行なうために、36 µg/mL ジアホラーゼおよび30 mMレサズリンを含有する1×緩衝液10 µLを第1の反応に加え、25℃でさらに5分間インキュベートする。Spectramaxプレートリーダーで、Ex 544、Em 590にて蛍光を読み取る。1つまたは複数の化合物の希釈液を、100% DMSO濃度で調製し、最終反応物中で1：50の希釈にする。IDH1 wt / IDH1 R132Cを同様の条件下でアッセイする。ただし、1×緩衝液は、50 mM K₂HPO₄、pH 6.5；10 mM MgCl₂；10% グリセロール；0.03 % (w/v) ウシ血清アルブミンであり、最終濃度は、0.4 µg/mL (4.3 nM) IDH1 wt / IDH1 R132Cヘテロ二量体、0.02 mM α-ケトグルタル酸、4 µM NADPH、および300 µM NADP (飽和量) または30 µM NADP (飽和していない) のいずれかとする。IC₅₀を決定する。

【0733】

IDH1またはIDH2の野生型 (wt) および突然変異体のヘテロ二量体は、当技術分野で公知の方法により発現および精製する。例えば、IDH1 wt / R132mヘテロ二量体は以下のように発現および精製する。IDH1 wt - his および IDH1 R132C - flag の共発現は、sf9昆虫細胞で行う。細胞 (25 g) を250 mLの50 mM Tris、500 mM NaCl、pH 7.4に、4℃で攪拌しながら再懸濁する。500 psiに設定したM-Y110 Micro流動化装置 (Microfluidics) に4回通過させて、細胞を破壊した後、4℃で20分間、22,000 rcfで遠心分離する。上清を回収し、50 mM Tris、500 mM NaCl、pH 7.4で平衡化したHiTrap FF 5×1 mLカラム (GE) に、15 cm/時で負荷する。宿主細胞の混入物を、平衡化緩衝液でカラムを洗浄することにより除去した後、20 mM イミダゾールおよび60 mM イミダゾールを含有する平衡化緩衝液によりベースラインに戻す。IDH1 wt - his ホモ二量体および IDH1 wt - his / IDH1 R132C - flag を、250 mM イミダゾールを含有する平衡化緩衝液により溶出する。250 mM イミダゾールにより溶出した画分をまとめてプールし、ANTI-FLAG (登録商標) M2親和性ゲル (Sigma) 10 mLを予め充填し、50 mM Tris、500 mM NaCl、pH 7.4で平衡化したカラム上に15 cm/時で負荷する。平衡化緩衝液で洗浄した後、IDH1 wt - his / IDH1 R132C - flagヘテロ二量体を、flagペプチド (0.2 mg/mL) を含有する平衡化緩衝液により溶出する。IDH1 wt - his / IDH1 R132C - flagのアリコート液体N₂で瞬間凍結し、-80℃に保存する。IDH1 wt - his / IDH1 R132H - flagの精製にも同じ条件を使用する。

【0734】

IDH1m (R132HまたはR132C) 阻害剤に対するインビトロアッセイ

以下に、表4の3列目および6列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

【0735】

試験化合物をDMSO中の10 mM原液として調製し、50 µLの反応混合物用に、D

10

20

30

40

50

M S O中で50×最終濃度に希釈する。α-ケトグルタル酸を2-ヒドロキシグルタル酸に変換するI D H酵素活性を、N A D P H枯渇アッセイを使用して測定する。このアッセイでは、反応の終了時に、残存するN A D P H量に比例する蛍光シグナルを生成する過剰触媒量のジアホラーゼおよびレサズリンを添加して残存するコファクターを測定する。I D H 1-R 1 3 2 ホモ二量体酵素を、40 μ lのアッセイ緩衝液(150 mM N a C l、20 mM T r i s-C l p H 7. 5、10 mM M g C l₂、0. 05 % B S A、2 mM b-メルカプトエタノール)中で0. 125 μ g / m lに希釈し; D M S O中の試験化合物希釈液1 μ lを加え、混合物を室温で60分間インキュベートする。10 μ lの基質混合物(アッセイ緩衝液中、20 μ l N A D P H、5 mM α-ケトグルタル酸)を添加して反応を開始し、混合物を室温で90分間インキュベートする。25 μ lの検出緩衝液(1×アッセイ緩衝液中、36 μ g / m l ジアホラーゼ、30 mMレサズリン)を添加して反応を終了し、1分間インキュベートした後、S p e c t r a M a x プレートリーダーにてE x 544 / E m 590での読み取りを行う。

10

【0736】

化合物について、以下の改変を有する上記と同じアッセイに従って、I D H 1-R 1 3 2 Cに対する活性をアッセイする。アッセイ緩衝液は、(50 mMリン酸カリウム、p H 6. 5; 40 mM炭酸ナトリウム、5 mM M g C l₂、10 %グリセロール、2 mM b-メルカプトエタノール、および0. 03 % B S A)である。基質緩衝液中のN A D P Hおよびα-ケトグルタル酸の濃度はそれぞれ、20 μ Mおよび1 mMである。

20

【0737】

I D H 1 m (R 1 3 2 HまたはR 1 3 2 C) 阻害剤に対するインビトロアッセイ

以下に、表5の3列目および5列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

【0738】

試験化合物をD M S O中の10 mM原液として調製し、50 μ lの反応混合物用に、D M S O中で50×最終濃度に希釈する。α-ケトグルタル酸を2-ヒドロキシグルタル酸に変換するI D H酵素活性を、N A D P H枯渇アッセイを使用して測定する。このアッセイでは、反応の終了時に、残存するN A D P H量に比例する蛍光シグナルを生成する過剰触媒量のジアホラーゼおよびレサズリンを添加して残存するコファクターを測定する。I D H 1-R 1 3 2 Hホモ二量体酵素を、5 μ M N A D P Hおよび37. 5 μ M N A D Pを含有するアッセイ緩衝液(150 mM N a C l、20 mM T r i s-C l p H 7. 5、10 mM M g C l₂、0. 05 % B S A、2 mM b-メルカプトエタノール)40 μ l中で0. 125 μ g / m lに希釈し; D M S O中の試験化合物希釈液1 μ lを加え、混合物を室温で60分間インキュベートする。10 μ lの基質混合物(アッセイ緩衝液中、20 μ l N A D P H、5 mM α-ケトグルタル酸)を添加して反応を開始し、混合物を室温で60分間インキュベートする。25 μ lの検出緩衝液(1×アッセイ緩衝液中、36 μ g / m l ジアホラーゼ、30 mMレサズリン)を添加して反応を終了し、1分間インキュベートした後、S p e c t r a M a x プレートリーダーにてE x 544 / E m 590での読み取りを行う。

30

【0739】

化合物について、以下の改変を有する上記と同じアッセイに従って、I D H 1-R 1 3 2 Cに対する活性をアッセイする。I D H 1-R 1 3 2 Cホモ二量体酵素を、5 u M N A D P Hおよび28. 75 u M N A D Pを含有するアッセイ緩衝液(50 mMリン酸カリウム(p H 6. 5); 40 mM炭酸ナトリウム、5 mM M g C l₂、10 %グリセロール、2 mM b-メルカプトエタノール、および0. 03 % B S A)40 μ l中で0. 1875 μ g / m lに希釈する。基質緩衝液中のα-ケトグルタル酸の濃度は1 mMである。

40

【0740】

I D H 2 m R 1 4 0 Q阻害剤に対するインビトロアッセイ

以下に、表4の7列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

50

【0741】

化合物について、コファクター枯渇アッセイにより IDH2 R140Q 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 α -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 60 分間進行させる。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レゾルフィンに還元し、利用可能なコファクタープールを枯渇させることにより IDH2 反応を停止させると共に、容易に検出されるフルオロフォアの定量的生成により、特定時間後に残存するコファクター量の定量を容易にする。

10

【0742】

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 μ l を入れた後、0.25 μ g/ml IDH2 R140Q タンパク質を含有する緩衝液 (50 mM リン酸カリウム (K_2HPO_4), pH 7.5; 150 mM NaCl; 10 mM $MgCl_2$, 10% グリセロール, 0.05% ウシ血清アルブミン, 2 mM β -メルカプトエタノール) 40 μ l を添加する。次いで、試験化合物を室温で 1 時間、酵素とインキュベートした後、4 μ M NADPH および 1.6 mM α -KG を上記の緩衝液中に含有する基質混合物 10 μ l を添加して IDH2 反応を開始する。室温でさらに 16 時間インキュベートした後、停止混合物 (緩衝液中に 36 μ g/ml ジアホラーゼ酵素および 60 μ M レサズリン) 25 μ l の添加により、反応を停止し、レサズリンをレゾルフィンに変換して残存する NADPH を測定する。1 分間のインキュベーション後、プレートリーダーにて Ex 544 / Em 590 でプレートを読み取る。

20

【0743】

上記と同様のアッセイ形式で、IDH2 R140Q に対する化合物の阻害効力を測定するために、同様の手順を行う。ただし、最終試験濃度は、0.25 μ g/ml IDH2 R140Q タンパク質、4 μ M NADPH、および 1.6 mM α -KG とする。

【0744】

ハイスループットスクリーニング形式で、IDH2 R140Q に対する化合物の阻害効力を測定するために、同様の手順を行う。ただし、0.25 μ g/ml IDH2 R140Q タンパク質をプレインキュベーションステップで利用し、反応を 4 μ M NADPH および 8 μ M α -KG の添加により開始する。

30

【0745】

IDH2 m R140Q 阻害剤に対するインビトロアッセイ

以下に、表 5 の 6 列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

【0746】

化合物について、コファクター枯渇アッセイにより IDH2 R140Q 阻害活性をアッセイする。化合物を酵素およびコファクターとプレインキュベートした後、 α -KG の添加により反応を開始し、直線的であるとこれまでに実証されている条件下で 60 分間進行させる。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レゾルフィンに還元し、利用可能なコファクタープールを枯渇させることにより IDH2 反応を停止させると共に、容易に検出されるフルオロフォアの定量的生成により、特定時間後に残存するコファクター量の定量を容易にする。

40

【0747】

具体的には、384 ウェルプレートの 12 ウェルそれぞれに、50×化合物希釈系列 1 μ l を入れた後、0.39 μ g/ml IDH2 R140Q タンパク質、5 μ M NADPH、および 750 μ M NADP を含有する緩衝液 (50 mM リン酸カリウム (K_2HPO_4), pH 7.5; 150 mM NaCl; 10 mM $MgCl_2$, 10% グリセロール, 0.05% ウシ血清アルブミン, 2 mM β -メルカプトエタノール) 40 μ l を添加する。次いで、試験化合物を室温で 16 時間、酵素およびコファクターとインキュ

50

ベートした後、8 mM α -KG（最終濃度1.6 mM）を上記の緩衝液中に含有する基質混合物10 μ lを添加してIDH2反応を開始する。室温でさらに1時間インキュベートした後、停止混合物（緩衝液中に36 μ g/ml ジアホラーゼ酵素および60 μ M レサズリン）25 μ lの添加により、反応を停止し、レサズリンをレゾルフィンに変換して残存するNADPHを測定する。1分間のインキュベーション後、プレートリーダーにてEx 544/Em 590でプレートを読み取る。

【0748】

IDH1m（R132HまたはR132C）阻害剤に対する細胞アッセイ

以下に、表4の5列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

【0749】

10% FBS、1 $\times$ ペニシリン/ストレプトマイシン、および500 μ g/ml G418（U87MG細胞の場合のみに存在）を含有するDMEM中、T125フラスコにて、細胞（HT1080またはU87MG）を増殖させる。細胞をトリプシンにより回収し、10% FBS含有DMEM中、100 μ l/ウェルで、5000細胞/ウェルの密度にて96ウェル白底プレートに播種する。カラム1およびカラム12には細胞を入れない。細胞を、5% CO₂中、37℃で一晩インキュベートする。翌日、試験化合物を2 $\times$ 最終濃度に調製し、100 μ lを各細胞ウェルに加える。DMSOの最終濃度は0.2%であり、DMSO対照ウェルを列Gに置く。次いで、プレートをインキュベーター中に48時間置く。48時間目に、100 μ lの培地を各ウェルから取り出し、2-HG濃度についてLC-MSにより分析する。細胞プレートをインキュベーターに戻し、さらに24時間インキュベートする。化合物添加の72時間後に、10 mL/プレートのPromega Cell Titer Glo試薬を解凍し混合する。細胞プレートをインキュベーターから取り出し、室温に平衡化する。次いで、Promega Cell Titer Glo試薬100 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10分間置いた後、室温に20分間放置する。次いで、プレートについて、積分時間を500 msにしてルミネセンスを読み取る。

【0750】

U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo細胞およびHT1080細胞ベースのアッセイ

以下に、表4の8列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

【0751】

U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo細胞は、10% FBS、1 $\times$ ペニシリン/ストレプトマイシン、および500 μ g/ml G418を含有するDMEM中で維持する。HT1080細胞は、10% FBS、1 $\times$ ペニシリン/ストレプトマイシンを含有するRPMI中で維持する。96ウェルマイクロタイタープレートに5,000個（U87MG R140Q）または2,500個（HT1080）の細胞/ウェルの密度で細胞を播種し、37℃および5% CO₂で一晩インキュベートする。翌日、100% DMSO中に化合物を調製した後、最終濃度が0.2% DMSOになるように培地で希釈する。細胞プレートから培地を除去し、化合物希釈液200 μ Lを各ウェルに加える。37℃で48時間、化合物とインキュベートした後、100 μ lの培地を各ウェルから取り出し、Dang, L. et al. Nature, 2009, 462, 739-744に記載のように、2-HG濃度についてLC-MSにより分析する。次いで、細胞プレートをさらに24時間インキュベートする。化合物添加の72時間後に、Promega Cell Titer Glo試薬を各ウェルに加え、ルミネセンスを読み取り、増殖阻害に対する任意の化合物の効果（GI₅₀）を判定する。

【0752】

IDH1m R132H阻害剤に対する細胞アッセイ

以下に、表5の4列目のデータを得るために用いることができる実験手順を記載する。

【0753】

ニューロスフェア細胞（TS603）を、1% プリモシン（Primocin）、1%

10

20

30

40

50

ノルモシン (Normocin)、0.0002%ヘパリン、20 ng/mL EGF、および10 ng/mL bFGFを添加したStem Cell Technologies NeuroCult (商標) NS-A培地中、5%CO₂、37℃で増殖させる。細胞を回収し、ペレット化し、細胞解離およびカウントのためにAccumaxに再懸濁する。細胞をカウントした後、2×ヘパリン、EGF、およびbFGFを含むNeuroCult培地に、400万個の細胞/10 mL培地で再懸濁する。細胞溶液100 μlを、カラム1およびカラム12を除く、96ウェルの各ウェルに播種する。カラム1および12はPBS 200 μLを含有する。用量応答用化合物を、ヘパリン、EGF、およびbFGFを含まないNeurocult培地中に、2×濃度でセットアップする。DMSOの最終濃度は0.25%である。DMSOのみの対照ウェルをH列に置く。次いで、プレートをインキュベーター中に48時間置く。48時間目に、100 μlの培地を各ウェルから取り出し、2-HG濃度についてLC-MSにより分析する。細胞プレートをインキュベーターに戻し、さらに24時間インキュベートする。化合物添加の72時間後に、10 mL/プレートのPromega Cell Titer Glo試薬を解凍し混合する。細胞プレートをインキュベーターから取り出し、室温に平衡化する。次いで、Promega Cell Titer Glo試薬100 μlを各ウェルの培地に加える。次いで、細胞プレートを旋回シェーカー上に10分間置いた後、室温に20分間放置する。次いで、プレートについて、積分時間を500 msにしてルミネセンスを読み取る。

10

【0754】

上記に記載するかまたはそれに類似するR132H酵素アッセイ、R132C酵素アッセイ、R140Q酵素アッセイ、R132C細胞ベースアッセイ、およびR140Q細胞ベースアッセイにおける、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および3に示す。各アッセイについて、「A」として示す値は、50 nM未満のIC₅₀を表し；「B」として示す値は、50 nM～100 nMの間のIC₅₀を表し；「C」として示す値は、100 nM超かつ1 μM未満のIC₅₀を表し；「D」として示す値は、1 μM以上のIC₅₀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。

20

【0755】

(表4) 式Iの代表的な化合物の阻害活性

化合物番号	IDH1 wt/R132H NADPH/ NADP IC ₅₀ 飽和して いない	IDH1 R132H IC ₅₀	IDH1 wt/R132C NADPH/ NADP IC ₅₀	HT1080 IC ₅₀	IDH1 R132C IC ₅₀	IDH2 R140Q IC ₅₀	U87MG IC ₅₀
1		D			D	A	A
2		A		A	A	A	A
3		C			B		

30

4		B		B	B	A	
5		D			適合しない		
6		D			C		
7		C			D	A	
8		適合しない			D	B	
9		B			C	A	
10		D			D	B	
11		C		B	B	A	
12		D			D	B	
13		A		A	B		
14		D			D	D	
15		D			D		
16		D			D	A	
17		B		A	B		
18		A		B	B		
19		B		B	B		
20	A	B			B	A	
21		D			D	A	
22		B			C	A	
23		B			B		
24		D			D		
25		D			D		
26		C			D	A	
27		B			C		
28	A	B		B	B		
29		C			D		
30		B			C	B	
31		A		A	A	A	
32		D			D		
33		A		A	B		
34		A		A	B		
35		D			D		
36	A	A			B		
37		B			D		
38		B			C		
39		A		B	B		
40		B			B		
41		B			D		
42		B			C		
43		C			D		

10

20

30

40

44		C			D		
45		A			B		
46		D			D		
47		D			適合しない		
48		D			適合しない		
49		D			D		
50	A	A			B		
51		D			D		
52	B		A				
53	C		B				
54	D		D				
55	C		B				
56	B		A				
57	D		D				
58	A		A				
59	A						
60	A						
61	D						
62	B						
63	B						
64	B						
65	適合しない						
66	D						
67	D						
69							C
70							B
71							B
72						D	B
73						A	B
74						A	B
75						B	A
76		B		B	B	A	
77		D			C		
78		適合しない			D	B	
79		D			D	B	
80		C		B	B	A	
81		D			D	B	
82		D			D	A	
83		D			D		
84		D			D		

10

20

30

40

85		B			C	B	
86	B	D			D		
87		B			D		
88		D			D		
89		D			D		
90	C		B				
91	D		D				
92	D		D				
93	D						
94	D						
95	D						
96	D						
100	A			A		A	
101	A		A	A		A	A
102	A			A		A	A
103	A			A		A	A
104	A			A		A	A
105	A		A	A		A	A
106	A			C		A	A
107	A			C		A	A
108	A			B		A	A
109	A					A	A
110	A		A	B		A	A
111	A			A		A	A
112	A			C		A	A
113	A		A	A		A	A
114	A			A		A	A
115	A		A	C		A	A
116	A			C		A	A
117	A		A	D		A	A
118	A			A		A	A
119	A			B		A	A
120	A					A	A
121	A		A	A		A	A
122	A			B		A	A
123	A		A	C		A	A
124	A		A			A	A
125	A		A			A	A
126	A		A			A	A
127	A		A	B		A	A

10

20

30

40

128	A		A	A		A	A
129	A					A	A
130	A		A	A		A	A
131	A		A			A	A
132	A			C		A	A
133	A			C		A	A
134	A		A	A		A	A
135	A						
136	A		A	A		A	A
137	A			B		A	A
138	A			A		A	A
139	A					A	A
140	A			C		A	A
141	A			A		A	A
142	A		A	A		A	A
143	A			B		A	A
144	A			A		A	A
145	A		A	C		A	A
146	A		A			A	A
147	A		A	C		A	A
148	A					A	A
149	A		A	B		A	A
150	A					A	A
151	A		A	B		A	A
152	A		A			A	A
153	A			B		A	A
154	A			C		A	A
155	A			B		A	A
156	A			A		A	A
157	A			A		B	B
158	A			C		A	A
159	A			C		A	A
160	A			A		A	A
161	A			A		A	A
162	A		A			A	A
163	A			C		A	A
164	A		A			A	A
165	A			C		A	A
166	A			C			
167	A		A			A	A
168	A			A		A	A

10

20

30

40

169	A			A		A	A
170	A		A			A	A
171	A			C		A	A
172	A			B		A	A
173	A			B		A	A
174	A			B		A	A
175	A			C		A	A
176	A		A	C		A	A
177	A			B		A	A
178	A		A	C		A	A
179	A			C		A	A
180	A			A		B	C
181	A		A	C		A	A
182	A		A			A	A
183	A			B		A	A
184	A					A	A
185	A			B		A	A
186	A			C		A	A
187	A		A			A	A
188	A			A			
189	A		A	C		A	A
190	A			C		A	A
191	A		A	C		A	A
192	A		A	C		A	A
193	A		A			A	A
194	A			B		B	B
195	A			C		A	A
196	A			B		B	C
197	A			C		A	A
198	A					A	A
199	A		A			A	A
200	A			D		A	A
201	A			B		A	A
202	A			C		A	A
203	A		A	A		A	A
204	A					A	A
205	A			B		A	A
206	A						
207	A			C		A	A
208	A						
209	A			C		A	A

10

20

30

40

210	A			C		A	A
211	A			C		A	A
212	A			B		A	A
213	A		A			A	A
214	A		A			A	A
215	A			C		A	A
216	A			C		A	A
217	A			C		A	A
218	A			C		A	A
219	A						
220	A			C		B	B
221	A			D		A	A
222	A		B			C	C
223	A		B			A	A
224	A		A	C		A	A
225	A						
226	A		B			A	A
227	A		B			C	C
228	A					A	A
229	A		B	C		A	A
230	A					A	A
231	A		B	D		A	A
232	A			D		A	A
233	A						
234	A						
235	A			C		A	A
236	A			D		A	A
237	A		A	C		A	A
238	A			C			
239	A			C			
240	A						
241	A		C				
242	B		B				
243	B			C			
244	B		C	D		A	A
245	B		C			A	A
246	B		B			B	B
247	B		B			A	A
248	B		C			C	A
249	B			C		A	C
250	B		C			C	A

10

20

30

40

251	B			C		A	C
252	B		C			A	A
253	B		C			A	A
254	B						
255	C		C	C			
256	C		B			A	A
257	C		C			A	A
258	C			D			A
259	C					A	A
260	C		B	D		A	A
261	C		B			A	A
262	C		C				
263	C		C	C			
264	C			C			
265	C		C				
266	C		C	D			
267	C		C			A	A
268	C		A	C		B	B
269	C						
270	C		C			C	C
271	C		C				
272	C		C	C		C	C
273	C		C	D			
274	C		C				
275	C						
276	C		C				
277	C					B	B
278	C					D	D
279	C		C			C	C
280	C		D	D			
281	C						
282	C						
283	C					C	C
284	C						
285	C					D	D
286	C						
287	C			D		C	C
288	C					C	C
289	C		D			A	A
290	C						
291	C						

10

20

30

40

292	C			D			
293	C		C			B	B
294	C						
295	C						
296	C		D				
297	C		C				
298	C		D			A	A
299	C						
300	C						
301	C		D				
302	C		C			C	C
303	D						
304	D						
305	D						
306	D						
307	D						
308	D					C	C
309	D						
310	D						
311	D		D				
312	D						
313	D						
314	D						
315	D						
316	D						
317	D						
318	D						
319	D						
320	D						
321	D		D				
322	D						
323	D						
324	D						
325	D		D			A	A
326	D					D	D
327	D						
328	D						
329	D						
330	D						
331	D						
332	D						

10

20

30

40

333	D						
334							
335							
336							
337							
338							
339						A	A
340						A	A
341						A	A
342						A	A
343						A	A
344						B	B
345						C	C
346						A	A
347						A	A
348						A	A
349						A	A
350				B		A	A
351						A	A
352						A	A
353						A	A
354						A	A
355						A	A
356						A	A
357						A	A
358						A	A
359						A	A
360						A	A
361						A	A
362						A	
363						B	B
364						A	A
365						A	A
366						A	A
367						A	A
368						A	A
369						A	A
370						A	A
371						A	A
372						A	A
373						A	A

10

20

30

40

374						A	A
375						A	A
376						A	A
377				C		A	A
378				B		A	A
379						A	A
380						A	A
381				C		A	A
382				C		A	A
383						A	A
384				C		A	A
385				C		A	A
386				A		A	A
387						A	A
388				B		A	A
389				C		A	A
390				C		A	A
391				C		A	A
392				B		A	A
393				C		A	A
394				C		A	A
395						A	A
396						B	B
397						A	A
398						A	A
399				A		A	A
400						A	A
401				C		A	A
402				A		A	A
403				A		A	A
404				A		A	A
405				B		A	A
406				A		A	A
407				C		A	A
408				A		A	A
409				A		A	A
410				A		A	A
411				C		B	B
412				C			B
413				C			A
414	A			C	C		

10

20

30

40

415		C			C		
416	A	C			D		
417		C			D		
418	B						
419		D					C
420		C		C			B
421	C						

【 0 7 5 6 】

(表5) 式 I の代表的な化合物の阻害活性

化合物番号	IDH1 wt/R132H NADPH/ NADP IC50 飽和している	IDH1 R132H NADPH/ NADP IC50	ニューロ スフェア IC50	IDH R132C NADPH/ NADP IC50	IDH2 R140Q 16時間 NADPH/ NADP IC50
100		A	A		
101	A	A	A	A	
102		A	A		
103		A	A		
104		A			
105		A	A		
106		A	A	A	
107		A	A		
108		A	A		
109			A		
110		B	A		A
111		A	A		
112		A	A		
113		A	A		A
114			A		
115		A	A		
116	A	A	A		
117					A
118		A	A		
119		A	A		
120		A	A		
121		B	A		
122		A	A		
123		A	A		
124		A	A		
125			A		

10

20

30

40

126		B	A		
127		A	A		A
128		A	A		
129			A		
130		A			
131		B	A		
132		A	A		
133		B	A	C	
134		A	A		
135			A		
136		A	A		
137		A	A	C	
138		A	A		
139			A		
140		A	A		
141		A	A		
142		A	A		
143		A	A		
144		A	A		
145		A	A		
146		A	A		
147		B	A		
148			A		
149		A	A		
150			A		
151		A	A		
152		A	A		
153		A			
154		A	A		
155		A	A		
156		A	A		
157		A	A		
158		B	A	C	
159		A	A		
160		B	A	C	
161		A	A	B	
162		A	A		
163		B	A		
164		B	A		
165		B	A		
166			A		

10

20

30

40

167		A	A		A
168		A	A	B	
169		A	A		
170		C	A		
171		B	A		
172		A	A		
173		A	A		
174		A	A	B	
175		B	A		
176		C	A		
177		B	A		
178		B	A		A
179		A	A		
180		A	A		
181		A	A		
182		C	A		
183		C	A		
184			A		
185		A	A		
186		C	A		
187		C	A		
188			A		
189		C	A	C	
190		C	A	D	
191		C	A		
192		C	A		
193		B	A		A
194		C	A		
195		B	A		
196		A	A		
197		C	A		
198			A		
199		C	A		
200		B	A		
201		B	A		
202		C	A		
203		A	A		A
204			A		
205		C	A		
206			A		
207		B	A		

10

20

30

40

208			A		
209		C	A		
210		B	A		
211		C	A		
212		C	A		
213		B	A		
214		C	A		
215		B	A		
216		C	A		
217		B	A		
218			A		
219			A		
220		B	A		
221		C	A		
222		C	A		
223		C	A		
224		C	A		
225			A		
226		C	A		
227		C	A		
228			A		
229		C	A		
230			A		
231		C	A		
232		C	A		
233					
234		C			C
235			A		
236		C			
237		C	A		
238		C	A		
239		C	A		
240					
241		C			B
242		C			
243		D	A		
244			A		B
245			A		A
246		C			A
247		C	A		
248					A

10

20

30

40

249		D	B		
250		C	A		B
251		C	A		
252		D	B		
253		C	A		
254			B		
255		C			C
256		D	A		
257		C			
258					
259					
260					
261		D	B		
262		D			C
263		C			C
264		C	B		
265		D			C
266		D	A		C
267		D			B
268		D	A		B
269					
270		D			
271		C			C
272		D			
273		D			D
274		D			C
275		D			
276		D			
277					
278					
279		D			
280		D			C
281					
282					
283		D			
284					
285					
286					
287		D			
288					
289		D			B

10

20

30

40

290					
291					
292					
293		D	D		
294					
295					
296		D			
297		D			
298		D			B
299					
300					
301		D			
302		D			
303					
304					
305			C		
306					
307					
308		D	C		
309		D			
310					
311		D			
312					
313					
314					
315		D			
316					
317		D			
318			D		
319		D			
320					
321		D			
322					
323					
324					
325					B
326					
327					
328		D			
329					
330					

10

20

30

40

331					
332		D			
333		D			
334					
335	A		A		
336	A		A		
337	A		A		
338	B		A		
339	A		A		
340	C		B		
341	C		A		
342	C		A		
343	C				
344	B		A		
345	A		A		
346	A		A		
347	A		A		
348	A		A		
349	A		A		
350	A	A	A	B	
351	A		A		
352	A		A		
353	A		A		
354	B		A		
355	A		A		
356	A		A		
357	B		A		
358	A		A		
359	A		A		
360	A		A		
361	B		A		
362	B				
363	A		A		
364	B		A		
365	B		A		
366	A		A		
367	A		A		
368	A	A	A		
369	A		A		
370	A		A		
371	A		A		

10

20

30

40

372	A		A		
373	A		A		
374	B		A		
375	C		A		
376	D				
377	A		A		
378	A		A		
379	B		A		
380	C		A		
381	A		A		
382	B	C	A		
383	C		A		
384	A		A		
385	B		A		
386	A		A		
387	C		A		
388	A		A		
389	A	B	A	C	
390	B		A		
391	A	B	A	C	
392	A		A		
393	A	B	A	C	
394	A		A		
395	A		A		
396	D				
397	C				
398	C				
399	A		A		
400	A	C	A	C	
401	A	A	A	C	
402	B		A		
403	A		A		
404	A		A		
405	B		A		
406	A		A		
407	C		A		
408	A		A		
409	A		A		
410	A	A	A	A	
411	C		A		
412	C		A		

10

20

30

40

413	A	A			
414		B		C	A
415					
416					C
417		C			
418					A
419		C			
421		C			

【0757】

10

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。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 コンテアティス ゼノン ディー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 チャサム サザン ブールバード 1 3 7
- (72)発明者 ポボヴィッチーミューラー ジャネタ
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ウィンダム クラーク ファーム ロード 1 2
- (72)発明者 トラヴィンス ジェレミー エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サウスバロ フラッグ ロード 5 9
- (72)発明者 ザーラー ロバート
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ペニンントン イースト ウェリング アベニュー 5
- (72)発明者 ツァイ ゼンウェイ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ベル ミード ヒルズ ドライブ 3 6
- (72)発明者 チョウ ティン
中華人民共和国 シャンハイ チュンジウ ロード 1 8 8 イシャシ ガーデン 5 2

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第00407899 (EP, A2)
国際公開第93/017009 (WO, A1)
国際公開第2013/046136 (WO, A1)
特表2005-533011 (JP, A)
国際公開第2013/004332 (WO, A1)
特表2012-529511 (JP, A)
特開平11-158073 (JP, A)

特表2010-513313 (JP, A)
特開2011-094120 (JP, A)
特開2003-073363 (JP, A)
特開昭51-014928 (JP, A)
国際公開第2012/074999 (WO, A1)
特表2005-501855 (JP, A)
特開2010-181540 (JP, A)
特開2010-079130 (JP, A)
特開2004-107220 (JP, A)
特開2009-237115 (JP, A)
国際公開第2013/016206 (WO, A1)
特開2004-083610 (JP, A)
特開2002-053777 (JP, A)
特開昭48-076874 (JP, A)
特開平05-140126 (JP, A)
特開2005-264016 (JP, A)
英国特許出願公告第01033266 (GB, A)
Ambartsumyan, E. N. et al., Synthesis and transformations of chloropyrazolylazines, Hayastani Kimiakan Handes, 2011年, 64(4), pp. 544-550
MIKHAYLICHENKO, S. et al., Synthesis and structure of new 1,2,3-triazolyl substituted 1,3,5-triazines, European Journal of Chemistry, 2012年, 3(1), pp. 1-9
DREW, M. G. B. et al., Solvent extraction and lanthanide complexation studies with new terdentate ligands containing two 1,3,5-triazine moieties, Dalton Transactions, 2004年, (2), pp. 244-251
ENHOLM, E. J. et al., Hydrogen-Bonded Arrays Coupled by Cross-Metathesis, SYNLETT, 2008年, (2), pp. 203-206
GEWALD, R. et al., Discovery of triazines as potent, selective and orally active PDE4 inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013年, 23, pp. 4308-4314
LEE, J. W. et al., Combinatorial Solid-Phase Synthesis of 6-Aryl-1,3,5-triazines via Suzuki Coupling, Aust. J. Chem., 2011年, 64, pp. 540-544
MIKHAYLICHENKO, S. N. et al., sym-Triazines.7. Hydrolysis and cyclization of 1,3,5-triazine series mononitriles, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2006年, 42(5), pp. 642-647

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY (STN)