

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-502748
(P2025-502748A)

(43)公表日 令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 241/28 (2006.01)		C 0 7 D 241/28		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/4965(2006.01)		A 6 1 K 31/4965			
C 0 7 D 403/12 (2006.01)		C 0 7 D 403/12			
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 401/12			
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全337頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-538415(P2024-538415)	(71)出願人	521274692		
(86)(22)出願日	令和4年12月29日(2022.12.29)		バイオメア フュージョン, インコーポ		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月21日(2024.8.21)		レイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/054270		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9		
(87)国際公開番号	WO2023/129667		4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドル		
(87)国際公開日	令和5年7月6日(2023.7.6)		フィールド ロード 9 0 0 フォース フ		
(31)優先権主張番号	63/295,494		ロア		
(32)優先日	令和3年12月30日(2021.12.30)	(74)代理人	100079108		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 稲葉 良幸		
(31)優先権主張番号	63/316,939	(74)代理人	100109346		
(32)優先日	令和4年3月4日(2022.3.4)		弁理士 大貫 敏史		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100117189		
(31)優先権主張番号	63/364,860		弁理士 江口 昭彦		
		(74)代理人	100134120		
			弁理士 内藤 和彦		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 F L T 3 の阻害剤としてのピラジン化合物

(57)【要約】

F L T 3 の活性を阻害する複素環化合物が、本明細書に開示される。F L T 3 の特異的な共有結合性阻害剤も記載される。この化合物を含む医薬組成物も開示される。血液悪性疾患及び F L T 3 活性に依存する他の疾患又は病態を含む増殖性疾患又は病態の治療のために、単独で又は他の治療剤と組み合わせて、F L T 3 阻害剤を使用する方法が開示される。

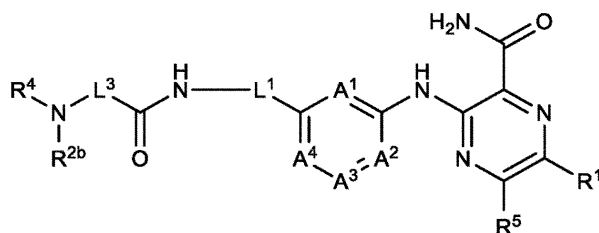
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (P 6 - I) で表される化合物：

【化 1】



(P6-I)

10

(式中、各 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 が、独立して、 $-C(R^7)=$ 、又は $-N=$ であり；ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 のうちの 2 つ以下が N であり；

各 L^1 及び L^3 が、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり；アルキレンのそれぞれにおける置換基が、独立して、1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

R^1 が、H、ハロ、CN、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルのそれぞれにおける置換基が、1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

20

R^{2b} が、独立して、H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 が、i) $-C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、ii) $-S(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、又は iii) $-S(O)_2-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ であり；

30

R^5 が、H、Cy、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim 6$ アルキルアミノであり；

Cy、アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノのそれぞれが、非置換であるか、又は 1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル；置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換され；

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれにおける置換基が、1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

40

Cy が、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、H、ハロ、CN、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；又は R^{6a} 及び R^{6b} が、一緒に結合されて、結合を形成し； R^{6c} が、H、ハロ、CN、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、非置換であるか、又は置換若しくは非置換アミノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルから選択される 1 つ以上の基で置換され；アミノ、アルコキシ及びヘテロシクロアルキルのそれぞれにおける置換基が、1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；

50

各 R^7 が、独立して、H、ハロ、CN、置換若しくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、アルコキシ及びヘテロシクロアルキルのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される）又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

A^1 、 A^2 、及び A^4 のそれぞれが CH であり、 A^3 が CR^7 である、請求項 1 に記載の化合物。

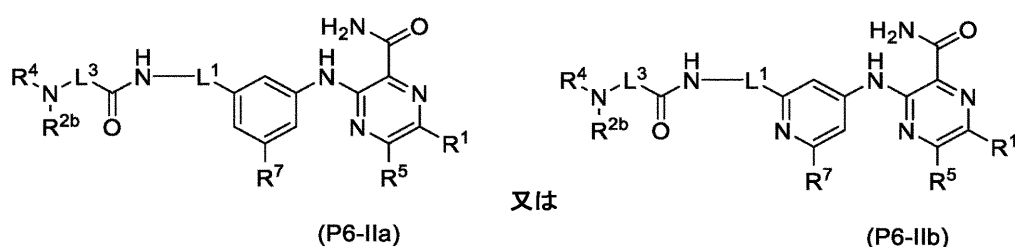
【請求項 3】

A^1 、及び A^2 のそれぞれが CH であり； A^3 が CR^7 であり、 A^4 が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 (P6-IIa) 又は (P6-IIb)：

【化 2】



で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

L^1 が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(Me)H-CH_2-$ 、又は $-CH_2-C(Me)H-$ である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

L^1 が、 $-CH_2-C(Me)H-$ である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、式 (P6-IIIIa)、(P6-IIIIb)、(P6-IIIIc) 又は (P6-IIII d)：

10

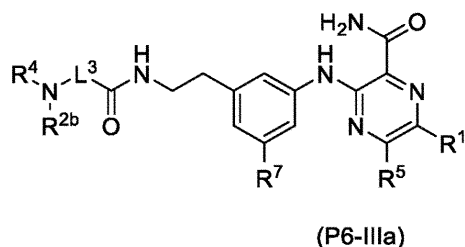
20

30

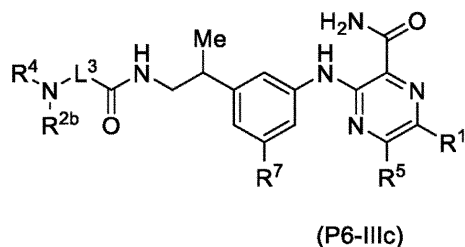
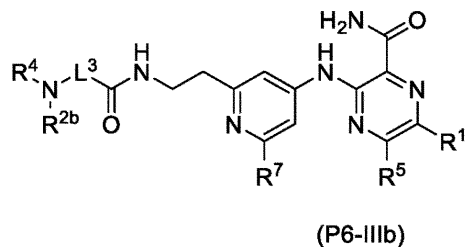
40

50

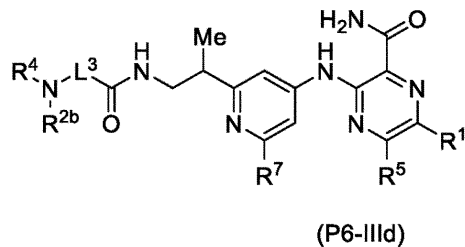
【化 3】



又は



又は



10

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

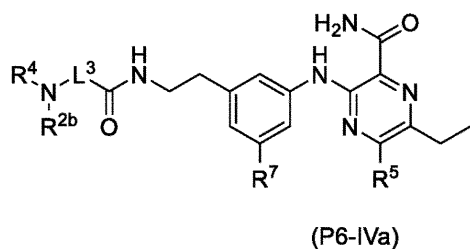
20

R¹ が、H、Me、又は Et である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

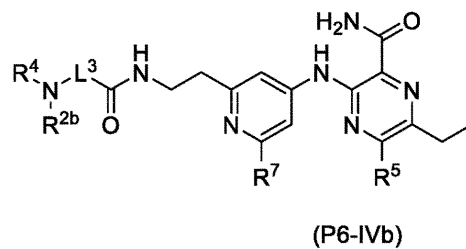
【請求項 9】

前記化合物が、式 (P6-IVa)、(P6-IVb)、(P6-IVc) 又は (P6-IVd) :

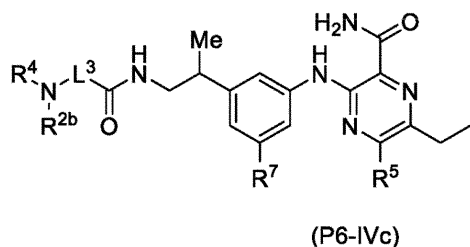
【化 4】



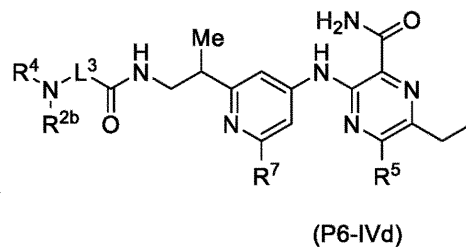
又は



30



又は



40

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

L³ が、-CH₂-、又は -C(Me)H- である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

L³ が、-C(Me)₂-、-CH₂-CH₂-、-C(Me)H-CH₂-、-CH₂-C(Me)H-、又は

50

【化 5】



である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^{2b} が、H、又は Me である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^7 が、H、F、Me、Et、Cl、 CF_3 、又は OMe である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

R^5 が、非置換であるか、或いは 1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換される Cy であり；シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれにおける置換基が、1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され；Cy が、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 1 3

20

【請求項 1 5】

R^5 が、非置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は非置換若しくは置換アルキルアミノであり；アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノのそれぞれが、非置換であるか、或いは 1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換され；シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれにおける置換基が、1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから

30

【請求項 1 6】

R^5 が、Me、Et、i-Pr、n-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、sec-Bu、置換若しくは非置換シクロプロピル、置換若しくは非置換シクロブチル、置換若しくは非置換シクロペンチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、Cl、F、CN、 CF_3 、OMe、OEt、O-i-Pr、-OCF₃、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N、N-ジイソプロピルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-N-エチルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-エチルアミノ、N-メチルアミノ、N-n-プロピルアミノ、置換若しくは非置換 1-アゼチジニル、置換若しくは非置換 1-ピロリジニル、置換若しくは非置換 1-ピペリジニル、又は置換若しくは非置換 1-モルホリニルであり；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルのそれぞれにおける置換基が、1 つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 1 7】

R^5 が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、i-Bu、シクロプロピル、N、N-ジメチル、N-エチル-N-メチル、N-イソプロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、メトキシ、エトキシ、又は i-プロピルオキシである、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

50

R^4 が、 $-C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} のそれぞれが H である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが H であり； R^{6c} が、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されるアルキルである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^{6a} 及び R^{6b} が、結合を形成し； R^{6c} が、H 又は置換若しくは非置換アルキルであり；アルキルにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、 $C_1\sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^{6a} 及び R^{6b} が、結合を形成し； R^{6c} が Me である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが H であり； R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；q が 1 である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

ヘテロシクロアルキルが、置換若しくは非置換アゼチジン-1-イル、置換若しくは非置換ピロリジン-1-イル、置換若しくは非置換ピペリジン-1-イル、置換若しくは非置換モルホリン-1-イル、又は置換若しくは非置換アゼピン-1-イルであり；アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、及びアゼピニルのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、 $C_1\sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1\sim 4$ アルコキシから選択される、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが、H 又は Me であり； R^{6c} が、 $-CH_2-$ アゼチジン-1-イル、 $-CH_2-$ ピロリジン-1-イル、又は $-CH_2-$ ピペリジン-1-イルである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ 、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-NHMe$ 、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-NMe_2$ 、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-$ アゼチジン-1-イル、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)$ 、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)$ 、 $-C(O)-C\equiv CH$ 、 $-C(O)-C\equiv C-Me$ 、又は $-C(O)-C\equiv C-CH_2-NMe_2$ である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

前記化合物が、表 2A 中に列挙される化合物のいずれか 1 つ、又は薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物から選択され；ただし、前記化合物が、C-1、C-2、C-3、及びギルテリチニブ以外である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

前記化合物が、化合物 ID 204、252、310、509、511、及び 516A から選択される、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

【請求項 29】

前記化合物が、化合物 ID 308、315、506、507、508、513、512、513、517、及び 520 から選択される、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学

10

20

30

40

50

的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

【請求項 3 0】

前記化合物が、化合物 I D 5 0 6、及び 5 1 6 から選択される、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

【請求項 3 1】

前記化合物が、化合物 I D 2 0 4 である、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

前記化合物が、化合物 I D 5 1 6 A である、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

10

【請求項 3 3】

前記化合物が、化合物 I D 2 5 2 である、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

【請求項 3 4】

前記化合物が、化合物 I D 5 0 6 である、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

【請求項 3 5】

前記化合物が、化合物 I D 5 1 1 である、請求項 1 に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物。

20

【請求項 3 6】

治療有効量の、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物；又はその薬学的に許容される立体異性体、塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグと；薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 7】

経口投与、非経口投与、口腔投与、経鼻投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

増殖性疾患又は病態を治療するための方法であって、それを必要としている患者に、治療有効量の請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

30

【請求項 3 9】

増殖性疾患又は病態を治療するための方法であって、それを必要としている患者に、請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 4 0】

癌を治療するための方法であって、それを必要としている患者に、治療有効量の請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 4 1】

前記癌が、血液悪性疾患である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記血液悪性疾患が、急性リンパ球性白血病（A L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、前リンパ球性白血病（P L L）、大型顆粒リンパ球性（L G L）、有毛細胞白血病（H C L）、脂肪細胞白血病（M C L）又は骨髄異形成症候群（M D S）である、請求項 4 0 に記載の方法。

40

【請求項 4 3】

前記患者が、N 6 7 6 K、F 6 9 1 L、D 8 3 5 H、D 8 3 5 V、D 8 3 5 Y、Y 8 4 2 C、及びそれらの組合せから選択される F L T 3 突然変異を有する、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 4】

薬剤の製造における、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその代謝産物、溶媒和物、薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくはプロドラッグ、或いは請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物の使用。

50

【請求項 4 5】

薬剤として使用するための、請求項 1～3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその代謝産物、溶媒和物、薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくはプロドラッグ、或いは請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

増殖性疾患の治療、予防、又は予防法に使用するための、請求項 1～3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその代謝産物、溶媒和物、薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくはプロドラッグ、或いは請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

血液悪性疾患の治療、予防、又は予防法に使用するための、請求項 1～3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその代謝産物、溶媒和物、薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくはプロドラッグ、或いは請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

増殖性疾患の治療、予防、又は予防法のための薬剤の調製における、請求項 1～3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその代謝産物、溶媒和物、薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくはプロドラッグの使用。

【請求項 4 9】

血液悪性疾患の治療、予防、又は予防法のための薬剤の調製における、請求項 1～3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその代謝産物、溶媒和物、薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくはプロドラッグの使用。

【請求項 5 0】

前記化合物が、FLT3 の阻害剤である、請求項 1～3 5 のいずれか一項に記載の化合物、請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物、請求項 4 0～4 8 のいずれか一項に記載の方法、或いは請求項 4 9 又は 5 0 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

【0001】 本出願は、2021 年 12 月 30 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 295, 494 号、2022 年 3 月 4 日に出願された同第 63 / 316, 939 号、2022 年 5 月 17 日に出願された同第 63 / 364, 860 号、及び 2022 年 12 月 9 日に出願された同第 63 / 386, 772 号、並びに 2022 年 8 月 19 日に出願された国際特許出願第 PCT / US 2022 / 40953 号の利益を主張するものであり、これらの内容は、全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

分野

【0002】 化合物、このような化合物を作製する方法、医薬組成物、及びこのような化合物を含有する薬剤、並びに FLT3 の活性を阻害するためにこのような化合物及び組成物を使用する方法が、本明細書に記載される。

【背景技術】

【0003】

背景

【0003】 FMS 様チロシンキナーゼ 3 (FLT3) は、正常な造血幹細胞 / 前駆細胞において発現される受容体チロシンキナーゼである。FLT3 リガンド (FL) によって活性化すると、FLT3 は、二量体化し、造血細胞の生存及び増殖に関連する多くのシグナル伝達経路を誘導する。

【0004】

【0004】 FLT3 はまた、多くの急性白血病細胞において過剰発現されることが多く、FLT3 遺伝子の突然変異は、急性骨髄性白血病において最もよく見られる遺伝子変化である。FLT3 遺伝子の活性化突然変異は、新たに診断される AML 成人患者の約 3 分

10

20

30

40

50

の1を説明し(Papaemmanuil et al.,2016,N Engl J Med.374:2209)、その場合、これらの突然変異は、構成的FLT3シグナル伝達カスケードを引き起こす。FLT3の遺伝子変化はまた、骨髓異形成症候群(MDS)及び急性リンパ球性白血病(ALL)などの他の骨髓性悪性腫瘍においても確認されている。活性化FLT3突然変異は、遺伝子内縦列重複(ITD)、若しくはチロシンキナーゼドメインにおける点突然変異のいずれか又は時として両方の組合せである。FLT3-ITD突然変異は、AML患者の約20%において存在し、点突然変異は、AML患者の約5%~10%において存在する。両方の突然変異は、リガンド非依存性自己リン酸化によってFLT3を構成的に活性化して、増加したシグナル伝達及び細胞増殖を引き起こし、白血病細胞の生存をもたらし得る(Kennedy et al.,2020,Front. Oncol. 10:612880;Kiyoi et al.,2020,Cancer Science 111:312)。FLT3-ITD突然変異は、特に、予後不良及び高い再発率に関連し、ITD突然変異は、疾患進行及び／又は再発中に獲得又は喪失され得る。そのため、AMLの患者におけるFLT3-ITDの検査が、the European Leukemia Net及びCancer Network Guidelinesの両方によって推奨されている。

10

【0005】

【0005】 第1世代FLT3阻害剤と呼ばれる、初期に研究されたFLT3阻害剤は、マルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、スニチニブ、及びタンデュチニブを含んでいた。これらの第1世代阻害剤は、単剤療法としての有効性がなく、これは、一つには非特異的影響による可能性が最も高い。これらの第1世代阻害剤の多くが、単剤療法としての又は化学療法と組み合わせた、AMLの治療剤として今では使用されていないが、化学療法と組み合わせたミドスタウリン(Rydapt)は、新たに診断されるFLT3突然変異型AMLを有する成人のために2017年にFDA承認を受けた。

20

【0006】

【0006】 第2世代FLT3阻害剤は、FLT3に対するより高い特異性を有し、より強力である。第2世代阻害剤としては、ギルテリチニブ、クレノラニブ、及びキザルチニブが挙げられる。ギルテリチニブ及びクレノラニブは両方ともI型阻害剤であり、これは、それらが、FLT3の不活性及び活性配座の両方に結合し得ることを意味する一方、キザルチニブは、不活性配座のみに結合し得るII型阻害剤である。2018年に、FDAは、FLT3突然変異を有する患者の再発性又は難治性AMLのためにギルテリチニブを承認した。再発性又は難治性FLT3-ITD AMLを有する患者における導入又は地固め化学療法(QUANTUM-R)と組み合わせたキザルチニブの効果を試験する第III相試験において、キザルチニブは、生存利益及び管理可能な安全性プロファイルを示した(Cortes et al.,2019,Lancet Oncol.,20:984)。現在、クレノラニブは、FLT3突然変異を有する患者における再発性又は難治性AMLの治療のための第III相臨床試験において試験中である。

30

【0007】

【0007】 FLT3のさらなる阻害剤は、共有結合性FLT3阻害剤FF-10101が挙げられ、これは、キザルチニブ耐性AMLに対して活性を示し(Yamaura et al.,2018,Blood,131:426)、AMLを含む再発性又は難治性血液悪性疾患について臨床試験において現在試験中である。FF-10101及び他のN-フェニルピリミジン-2-アミン化合物が、富士フイルム(Fujifilm Corporation)に譲渡されたPCT出願国際公開第2013/157540号及び米国特許第9,145,415号に記載されている。同様に富士フイルム(Fujifilm Corporation)に譲渡されたPCT出願国際公開第2015/056683号及び米国特許第9,701,644号は、FF-10101の結晶形態を記載している。FF-10101及び特定のタイプの癌のためのFF-10101の使用を記載する、富士フイルム(Fujifilm Corporation)に譲渡されたさらなる特許及び特許出願としては、PCT出願国際公開第2016/027904号；国際公開第2020/075838号；国際公開第2020/175629号；及び米国特許第9,987,278号が挙げられる。

40

50

【0008】

【0008】 Hanmi Pharmaceutical, Co., Ltdは、PCT出願国際公開第2020/022600号；国際公開第2020/171646号；国際公開第2020/171649号；及び国際公開第2020/262974号において、ピリミジン含有化合物及びFLT3突然変異型癌におけるこれらの化合物の使用を記載している。ピリミジン含有FLT3阻害剤HM43239は、再発性又は難治性耐性AMLを有する患者のために、第1/2相臨床試験において現在試験中である（Daver et al. 2019, Blood, 134:1331）。

【0009】

【0009】 Genosco and Oscotec, Inc.は、PCT出願国際公開第2013/142382号及び米国特許第8,877,763号において、ピリドピリミジン化合物及び血液悪性疾患の治療のためのそれらの使用を記載している。特異的なFLT3阻害剤G-749の結晶形態が、Oscotec, Inc.に譲渡された国際公開第2020/040467号に記載され、G-749の経口用医薬組成物が、同様にOscotec, Inc.に譲渡された国際公開第2020/159117号に記載されている。

10

【0010】

【0010】 生化学的に、これらの阻害剤は、TYR-589/591におけるFLT3及び下流シグナル伝達メディエータシグナル伝達兼転写活性化因子5（STAT5）及び細胞外シグナル関連キナーゼ（ERK）の自己リン酸化をブロックすることが報告される（Wang et al., 2021, J. Med. Chem. 64(8):4870-4890。FLT3阻害剤に対する耐性が、以前のITD単独変異腫瘍におけるチロシンキナーゼドメインにおける突然変異を含むFLT3における二次突然変異によって臨床において報告された（Heidel et al., 2006, Blood 107(1):293-300, Smith et al., 2012, Nature 485(7397):260-263）。

20

【0011】

【0011】 この分野の研究にもかかわらず、FLT3の阻害のための有効な化合物を送達することが依然として必要とされている。したがって、本発明の目的は、FLT3の阻害剤、その医薬組成物、及びFLT3の阻害のための方法を提供することである。FLT3の自己リン酸化能力を復活させるITDの共突然変異の公知の耐性機構を克服する阻害剤を開発することもかなり重要である。

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0012】

概要

【0012】 一態様において、FLT3の阻害剤が、本明細書に記載される。FLT3の特異的な複素環式阻害剤も、本明細書に記載される。ある実施形態において、FLT3の阻害剤は、共有結合性阻害剤である。ある実施形態において、FLT3の阻害剤は、非共有結合性阻害剤である。

【0013】

【0013】 別の態様において、このような共有結合性阻害剤を合成するための方法、疾患（FLT3の阻害が、疾患に罹患した患者に治療効果を与える疾患を含む）の治療においてこのような共有結合性阻害剤を使用するための方法が、本明細書に記載される。FLT3の阻害剤及び1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物が、さらに記載される。また、化合物及びFLT3を阻害するためのその使用方法が、本明細書に記載される。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物は、限定はされないが、急性骨髄性白血病を含む血液悪性疾患の治療に使用される。

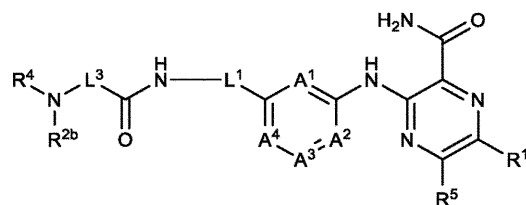
40

【0014】

【0014】 ある実施形態において、以下の構造を有する式（P6-I）で表される化合物：

50

【化 1】



(P6-I)

10

(式中、各 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 が、独立して、 $-C(R^7)=$ 、又は $-N=$ であり；ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 のうちの 2 つ以下が N であり；

各 L^1 及び L^3 が、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり；

R^1 が、 H 、ハロ、 CN 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^{2b} が、独立して、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 が、 $i) -C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、 $ii) -S(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、 $iii) -S(O)_2-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、又は $iv)$ 置換若しくは非置換エポキシドであり；

20

R^5 が、 H 、 Cy 、 CN 、ハロ、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換ハロアルキル、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換若しくは非置換ハロアルコキシ、置換若しくは非置換アルキルアミノであり；

Cy が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；各 R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、 H 、ハロ、 CN 、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；又は R^{6a} 及び R^{6b} が、一緒に結合されて、結合を形成し； R^{6c} が、 H 、ハロ、 CN 、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルが、非置換であるか、又は置換若しくは非置換アミノ、置換若しくは非置換ヒドロキシ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルから選択される 1 つ以上の基で置換され；

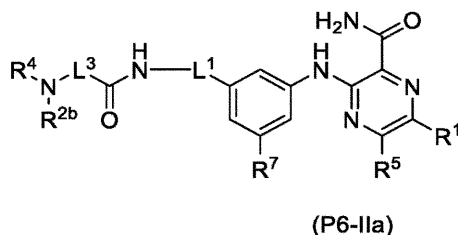
30

各 R^7 が、独立して、 H 、ハロ、 CN 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである）又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。

【0015】

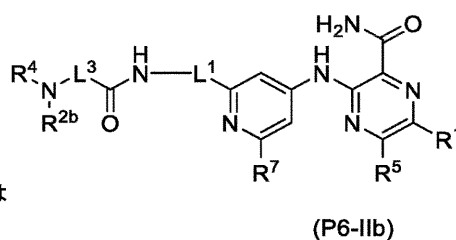
【0015】 ある実施形態において、式 (P6-IIa) 又は (P6-IIb) で表される化合物：

【化 2】



(P6-IIa)

又は



(P6-IIb)

40

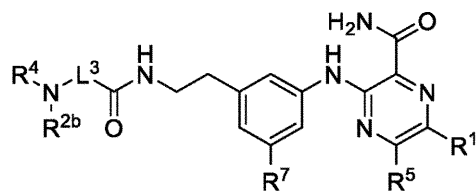
又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。

【0016】

【0016】 ある実施形態において、式 (P6-IIIa)、(P6-IIIb)、(P6-IIIc) 若しくは (P6-IIId) で表される化合物：

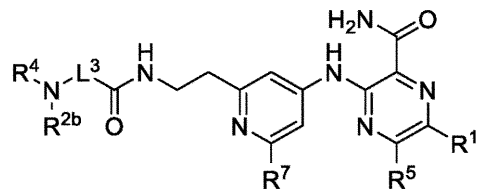
50

【化 3】

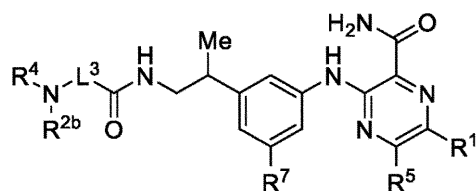


(P6-IIIa)

又は

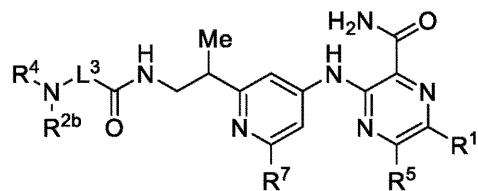


(P6-IIIb)



(P6-IIIc)

又は



(P6-IIId)

10

又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。

【0017】

20

【0017】 ある実施形態において、本明細書に記載される式のいずれかの化合物に関して、 R^5 が、H、Cy、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim 6$ アルキルアミノであり；Cy が、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；Cy、アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノのそれぞれが、非置換であるか、又は1つ以上のハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換される。

【0018】

30

【0018】 ある実施形態において、本明細書に記載される式のいずれかの化合物に関して、 R^5 が、Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*i*-Bu、シクロプロピル、N,N-ジメチル、N-エチル-N-メチル、N-イソプロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、メトキシ、エトキシ、又は*i*-プロピルオキシである。

【0019】

40

【0019】 ある実施形態において、本明細書に記載される式のいずれかの化合物に関して、 R^4 が、 $-C(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}$ 、 $-S(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}$ 、 $-S(O)_2-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}$ 、 $-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}$ 、 $-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)-R^{6c}$ 、 $-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)_2-R^{6c}$ 、 $-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-R^{6a}$ 、 R^{6b} ；又は $-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-OR^{6a}OR^{6b}$ であり；B が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 4$ アルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり； R^{6c} が、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アミノ、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。ある実施形態において、 R^4 が、 $-CH_2-CH=CH-C(O)-N(CH_3)_2$ である。ある実施形態において、 R^4 が、 $-CH_2-C \equiv CH-C(O)-N(CH_3)_2$ である。

【0020】

【0020】 特定の実施形態において、化合物は、FLT3に共有結合することが可能である。特定の実施形態において、化合物は、例えば R^4 において、FLT3に共有結合す

50

ることが可能な官能基を含む。特定の実施形態において、化合物は、FLT3に共有結合することを促進するリンカーを含む。何らかの動作理論によって制約されることは意図していないが、構造P6-Iの右側（L1の右側に）が、FLT3の結合ポケットに結合することが可能な官能基を形成すると考えられる。本明細書において提供される化合物のリンカーは、FLT3上の部位、例えばCys12に対するR⁴の共有結合を提供するのに十分な長さ及び組成を提供する。特定の実施形態において、リンカーは、L¹を含む。特定の実施形態において、リンカーは、L³を含む。特定の実施形態において、リンカーは、L¹及びL³を含む。特定の実施形態において、リンカーは、-L¹-N(H)-C(O)-L³-である。特定の実施形態において、リンカーは、FLT3の十分な、又はいずれかの共有結合を促進するのに不十分な長さ若しくは組成、又は両方のリンカーを有する、当業者に公知の化合物と、本化合物を区別する共有結合を促進する。

10

【0021】

【0021】 特定の実施形態において、化合物は、化合物1～41のいずれか、又はその任意の塩でない。

【0022】

【表1】

化合物	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	

化合物	構造
7	
8	
9	
10	
11	
12	

20

30

40

【0023】

50

【表 2】

化合物	構造
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

化合物	構造
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

【 0 0 2 4 】

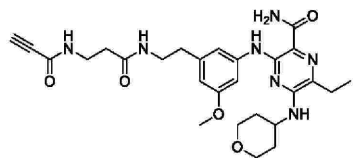
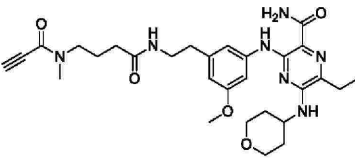
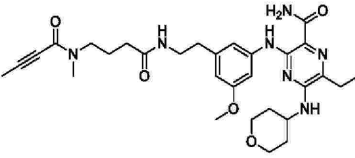
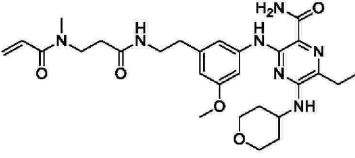
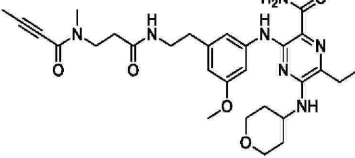
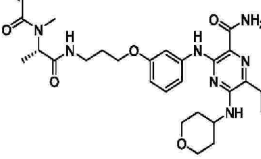
10

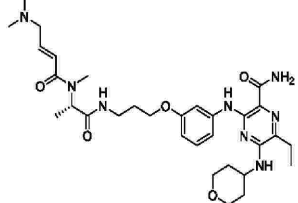
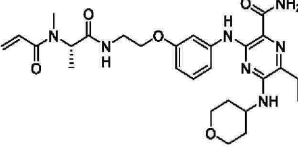
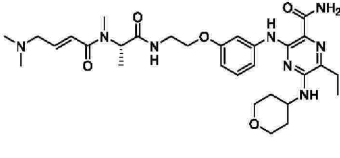
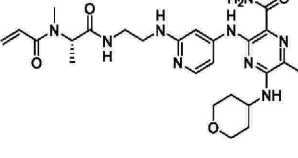
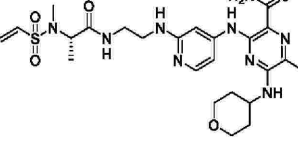
20

30

40

【表 3】

化合物	構造
31	
32	
33	
34	
35	
36	

化合物	構造
37	
38	
39	
40	
41	

【0025】

【0022】 特定の実施形態において、化合物は、化合物 1 4 ~ P 1 9 のいずれか、又はその任意の塩でない。

【0026】

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物	構造
P-14	
P-16	
P-17	

化合物	構造
P-15	
P-18	
P-19	

10

20

【0027】

【0023】 様々な変数について上述される基の任意の組合せが、本明細書において想定される。本明細書において提供される化合物における置換基及び置換パターンが、当該技術分野において公知の技術、並びに本明細書に記載される技術によって合成され得る、化学的に安定した化合物を提供するために当業者によって選択され得ることが理解される。

【0028】

【0024】 ある実施形態において、治療有効量の、本明細書における化合物のいずれかの少なくとも1つ、又はその薬学的に許容される塩、薬学的に活性な代謝産物、薬学的に許容されるプロドラッグ、若しくは薬学的に許容される溶媒和物を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤及び／又は希釈剤をさらに含む。

30

【0029】

【0025】 F L T 3 活性によって調節されるか若しくは他の形で影響される、F L T 3 活性が関与する、又はF L T 3 遺伝子における突然変異によって特徴付けられる疾患、障害又は病態の1つ以上の症状の治療、予防、又は改善に有効な量を送達する、有効濃度の本明細書において提供される化合物の1つ以上、又はその薬学的に有効な誘導体を含む適切な経路及び手段による投与のために製剤化された医薬組成物が提供される。有効な量及び濃度は、本明細書に開示される疾患、障害又は病態のいずれかの症状のいずれかを改善するのに有効である。

【0030】

【0026】 特定の実施形態において、i) 薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤；及びii) 1つ以上の本明細書において提供される化合物を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

40

【0031】

【0027】 ある実施形態において、治療有効量の、式(P 2 - I)、式(P 4 - I)～(P 4 - V b)、式(P 5 - I')～(P 5 - V d)、及び式(P 6 - I)～(P 6 - I I I d)から選択される化合物並びに薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。ある実施形態において、式(P 2 - I)、式(P 4 - I)～(P 4 - V b)、式(P 5 - I')～(P 5 - V d)、及び式(P 6 - I)～(P 6 - I I I d)から選択される化合物を含む医薬組成物は、経口投与、非経

50

口投与、口腔投与、経鼻投与、局所投与、及び直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される。

【0032】

【0028】 ある実施形態において、哺乳動物において、FLT3の異常な活性に関連する疾患又は病態を予防、治療又は改善するための方法であって、有効な疾患治療又は病態治療量の、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。他の実施形態において、哺乳動物において、FLT3遺伝子の突然変異に関連する疾患又は病態を予防、治療又は改善するための方法であって、有効な疾患治療又は病態治療量の、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、内部タンデム突然変異(FLT3-ITD)である。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、チロシンキナーゼドメイン(FLT3-TKD)における点突然変異である。

10

【0033】

【0029】 ある実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、白血病、リンパ腫、又は多発性骨髄腫を含む血液悪性腫瘍である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、前リンパ球性白血病(PLL)、大型顆粒リンパ球性(LGL)、有毛細胞白血病(HCL)、肥満細胞性白血病(MCL)又は骨髄異形成症候群(MDS)を含む白血病である。

20

【0034】

【0030】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、急性骨髄性白血病(AML)である。特定の実施形態において、AMLは、FLT3突然変異陽性である。特定の実施形態において、AMLは、新たに診断される。特定の実施形態において、AMLは、FLT3突然変異陽性であり、新たに診断される。特定の実施形態において、AMLは、再発性又は難治性である。特定の実施形態において、AMLは、再発性又は難治性であり、FLT3突然変異陽性である。特定の実施形態において、患者は、NPM1突然変異を有する。

30

【0035】

【0031】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫を含むリンパ腫である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、多発性骨髄腫である。

【0036】

【0032】 ある実施形態において、治療に使用するための、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。ある実施形態において、インビボでのFLT3の異常な活性に関連する疾患又は病態の治療に使用するための、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。ある実施形態において、治療に使用するための、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。ある実施形態において、インビボでのFLT3遺伝子における突然変異に関連する疾患又は病態の治療に使用するための、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。ある実施形

40

50

態において、治療のための薬剤の製造に使用するための、式（P 2－I）、式（P 4－I）～（P 4－V b）、式（P 5－I'）～（P 5－V d）、及び式（P 6－I）～（P 6－I I I d）から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。ある実施形態において、F L T 3の異常な活性に関連するか又はF L T 3遺伝子における突然変異に関連する疾患又は病態の治療のための薬剤の製造に使用するための、式（P 2－I）、式（P 4－I）～（P 4－V b）、式（P 5－I'）～（P 5－V d）、及び式（P 6－I）～（P 6－I I I d）から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。有用な疾患及び病態が本明細書に記載される。

【0037】

【0033】 ある実施形態において、治療に使用するための、式（P 2－I）、式（P 4－I）～（P 4－V b）、式（P 5－I'）～（P 5－V d）、及び式（P 6－I）～（P 6－I I I d）から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。ある実施形態において、F L T 3の異常な活性に関連するか又はF L T 3遺伝子における突然変異に関連する疾患又は病態の治療に使用するための、式（P 2－I）、式（P 4－I）～（P 4－V b）、式（P 5－I'）～（P 5－V d）、及び式（P 6－I）～（P 6－I I I d）から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。ある実施形態において、治療のための薬剤の製造に使用するための、式（P 2－I）、式（P 4－I）～（P 4－V b）、式（P 5－I'）～（P 5－V d）、及び式（P 6－I）～（P 6－I I I d）から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。ある実施形態において、インビボでのF L T 3の異常な活性に関連するか又はF L T 3遺伝子における突然変異に関連する疾患又は病態の治療のための薬剤の製造に使用するための、式（P 2－I）、式（P 4－I）～（P 4－V b）、式（P 5－I'）～（P 5－V d）、及び式（P 6－I）～（P 6－I I I d）から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。有用な疾患及び病態が本明細書に記載される。

【0038】

【0034】 上記の実施形態のいずれかにおいて、投与が腸内、非経口、又は両方である、ある実施形態であり、ここで、（a）有効量の提供される化合物が、哺乳動物に全身投与され；（b）有効量の提供される化合物が、哺乳動物に経口投与され；（c）有効量の提供される化合物が、哺乳動物に静脈内投与され；（d）有効量の提供される化合物が、吸入によって投与され；（e）有効量の提供される化合物が、経鼻投与によって投与され；又は（f）有効量の提供される化合物が、哺乳動物に注射によって投与され；（g）有効量の提供される化合物が、哺乳動物に局所的に（経皮）投与され；（h）有効量の提供される化合物が、眼内投与によって投与され；又は（i）有効量の提供される化合物が、哺乳動物に直腸内投与される。

【0039】

【0035】 上記の実施形態のいずれかにおいて、有効量の提供される化合物の単回投与を含むある実施形態であり、（i）提供される化合物が、1回投与され；（i i）提供される化合物が、1日の期間にわたって複数回；（i i i）持続的に；又は（i v）連続的に、哺乳動物に投与される、ある実施形態を含む。

【0040】

【0036】 上記の実施形態のいずれかにおいて、有効量の提供される化合物の複数回投与を含むある実施形態であり、（i）提供される化合物が、単一用量で投与され；（i i）複数回投与の間の時間は、6時間置きであり；（i i i）提供される化合物が、8時間置きに哺乳動物に投与される、ある実施形態を含む。ある実施形態において、本方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は、一時的に停止されるか、又は投与される化合物の用量が、一時的に減少され；休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。休薬期間の長さは、2日～1年で変動し得る。

10

20

30

40

50

【0041】

【0037】 癌、例えば、血液癌を含む増殖性疾患の治療を含む上記の実施形態のいずれかにおいて、アレムツズマブ、アザシチジン (azacitine)、ボルテゾミブ、デシタビン、エベロリムス、ミラデメタン (malademetan)、パルボサイクリブ、ポナチニブ、ベネトクラクス、及びボリノスタットからなる群から選択される少なくとも1つのさらなる薬剤を投与することを含むある実施形態である。他の実施形態において、癌、例えば、血液癌を含む増殖性疾患の治療は、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ (PEG化若しくは非PEG化)、ベバシズマブ、セツキシマブ、シスプラチンなどの白金系化合物、クラドリビン、ダウノルビシン／ドキシソルビシン／イダルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムツズマブ、メトトレキサート、Paclitaxel (商標)、タキソール、テモゾロミド、チオグアニン、又はホルモンを含む薬剤の種類 (抗エストロゲン、抗アンドロゲン、若しくはゴナドトロピン放出ホルモン類似体)、 α インターフェロンなどのインターフェロン、ブスルファン若しくはメルファラン若しくはメクロレタミンなどのナイトロジェンマスタード、トレチノインなどのレチノイド、イリノテカン又はトポテカンなどのトポイソメラーゼ不可逆的阻害剤、ゲフィチニブ若しくはイマチニブなどのチロシンキナーゼ不可逆的阻害剤、又はアロプリノール、フィルグラスチム、グラニセトロン／オンダンセトロン／パロノセトロン、ドロナビノールを含む、このような治療によって誘発される兆候若しくは症状を治療するための薬剤から選択される少なくとも1つのさらなる活性薬剤の投与を含む。

10

【0042】

20

【0038】 特定の実施形態において、包装材料、包装材料内の、本明細書において提供される化合物又はその組成物、及び化合物又は組成物が、疾患又は病態を治療するために投与されることを示すラベルを含む製品が、本明細書において提供される。

【0043】

【0039】 ある実施形態において、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) の化合物は、FLT3 活性の共有結合性阻害剤である。特定の実施形態において、このような共有結合性阻害剤は、酵素アッセイにおいて10マイクロM未満のIC₅₀を有する。ある実施形態において、FLT3 阻害剤は、1マイクロM未満、ある実施形態において、0.25マイクロM未満又はさらには0.025マイクロM未満のIC₅₀を有する。

30

【0044】

【0040】 本明細書に記載される方法及び組成物の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明及び特定の例が、特定の実施形態を示しているが、本開示の趣旨及び範囲内での様々な変形及び変更が、この詳細な説明から当業者に明らかになるため、例示として示されるに過ぎないことが理解されるべきである。本明細書において使用される項の見出しは、構成上の目的のためのものであるに過ぎず、記載される主題を限定するものと解釈されるものではない。特許、特許出願、論文、書籍、マニュアル、及び論説を含むがこれらに限定されない、本出願において引用される全ての文献、又は文献の一部は、あらゆる目的のために、全体が参照により本明細書に明示的に援用される。

40

【図面の簡単な説明】

【0045】

図面の簡単な説明

【図1】 [0041] MV-4: 11細胞株における化合物506、C-1、C-2、及びC-3の細胞ベースの活性を示す。

【図2】 [0042] (2a) MOLM-13及び(2b) K-562細胞株、及び(2c) FLT3-WT及び(2d) FLT3-ITD酵素における化合物506、C-1、C-2、及びC-3の細胞ベース及び生化学的活性を示す。

【図3】 [0043] (3a) MOLM-13及び(3b) K-562細胞株、及び(3c) FLT3-WT及び(3d) FLT3-ITD酵素における化合物204、205、30

50

7、及び232の細胞ベース及び生化学的活性を示す。

【図4】[0044] (4a) MOLM-13及び(4b) K-562細胞株、及び(4c) FLT3-WT及び(4d) FLT3-ITD酵素における化合物250、252、507、及び516の細胞ベース及び生化学的活性を示す。

【図5】[0045] (5a) MOLM-13及び(5b) K-562細胞株、及び(5c) FLT3-WT及び(5d) FLT3-ITD酵素における化合物516A、602、603、及び605の細胞ベース及び生化学的活性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0046】

好ましい実施形態の詳細な説明

1. 特定の専門用語

[0046] 特に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、権利請求される主題が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書における用語の複数の定義がある場合、この項におけるものが優先される。URL又は他のこのような識別子若しくはアドレスに言及される場合、このような識別子は、変化する場合があり、インターネット上の特定の情報が、現れたり消失したりし得るが、同等の情報が、インターネット検索によって発見され得ることが理解される。それへの言及は、このような情報の利用可能性及び公的な普及を裏付ける。

【0047】

[0047] 上記の一般的な説明及び以下の詳細な説明が、例示的且つ説明的なものであるに過ぎず、権利請求されるいずれの主題を限定するものではないことが理解されるべきである。本出願において、単数形の使用は、特に記載されない限り、複数を含む。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される際、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上特に明記されない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。「含む(including)」という用語並びに「含む(include)」、「含む(includes)」、及び「含まれる(included)」などの他の形態の使用は、制限されない。標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.” Vols. A(2000)and B(2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考文献に見出され得る。特に示されない限り、当業者の技能の範囲内の、質量分析法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法が用いられる。特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、及び医薬品化学及び薬化学と組み合わせて用いられる命名法、並びにそれらの検査法及び技術は、当該技術分野において公知のものである。標準的な技術が、化学合成、化学分析、医薬品調製、製剤化、及び送達、及び患者の処置に使用され得る。標準的な技術が、組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、及び組織の培養及び形質転換(例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション)に使用され得る。反応及び精製技術は、例えば、製造業者の仕様のキットを用いて、又は当該技術分野において一般的に行われるように、又は本明細書に記載されるように行われ得る。上記の技術及び手順は、一般に、当該技術分野において周知の従来の方法で、及び本明細書を通して引用及び説明される様々な一般的及びより具体的な言及において記載されるように行われ得る。

【0048】

[0048] 本明細書に記載される方法及び組成物は、本明細書に記載される特定の方法、プロトコル、細胞株、構築物、及び試薬に限定されず、したがって異なり得ることが理解されるべきである。本明細書において使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものであるに過ぎず、添付の特許請求の範囲のみによって限定されることになる、本明細書に記載の方法及び組成物の範囲を限定することは意図されていないことも理解されるべきである。

【0049】

[0049] 本明細書において言及される全ての刊行物及び特許は、例えば、本明細書に記載される方法、組成物及び化合物とともに使用され得る、刊行物に記載される構築物及

10

20

30

40

50

び方法を記載及び開示するために、全体が参照により本明細書に援用される。本明細書に記載される刊行物は、本出願の出願日前のそれらの開示のために示されるに過ぎない。本明細書において、本明細書に記載される発明者が、先行発明により、又は何らかの他の理由により、このような開示に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるものは何もない。

【0050】

【0050】 「アルキル」は、不飽和を含まず、1～15個の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる直鎖状又は分枝鎖状炭化水素鎖ラジカルを指す（例えば、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）。特定の実施形態において、アルキルは、1～13個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル）。特定の実施形態において、アルキルは、1～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）。ある実施形態において、アルキルは、5～15個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_{15}$ アルキル）。特定の実施形態において、アルキルは、5～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_8$ アルキル）。アルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合され、例えば、メチル（Me）、エチル（Et）、*n*-プロピル（*n*-pr）、1-メチルエチル（イソプロピル又は *i*-Pr）、*n*-ブチル（*n*-Bu）、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（*t*-ブチル、又は *t*-Bu）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどである。本明細書において特に記載されない限り、アルキル基は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換される。

10

【0051】

【0051】 「アルキル」基はまた、1～6個の炭素原子を有する「低級アルキル」であり得る。

20

【0052】

【0052】 本明細書において使用される際、 $C_1 \sim C_x$ は、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ 、 $\dots$ 、 $C_1 \sim C_x$ を含む。

【0053】

【0053】 「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる直鎖状又は分枝鎖状炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは、2～8個の炭素原子を含む。ある実施形態において、アルケニルは、2～4個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合によって分子の残りの部分に結合され、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパー-1-エニル（すなわち、アリル）、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-1, 4-ジエニルなどである。本明細書において特に記載されない限り、アルケニル基は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換される。

30

【0054】

【0054】 「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる直鎖状又は分枝鎖状炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは、2～8個の炭素原子を含む。ある実施形態において、アルキニルは、2～4個の炭素原子を有する。アルキニルは、単結合によって分子の残りの部分に結合され、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において特に記載されない限り、アルキニル基は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換される。

40

【0055】

【0055】 「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、不飽和を含まず、1～12個の炭素原子を有する、炭素及び水素のみからなる、分子の残りの部分をラジカル基に連結する直鎖状又は分枝鎖状二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りの部分に、及び単結合を介してラジカル基に結合される。分子の残りの部分及びラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖内の1つの炭素又は鎖内のいずれか2つの炭素を介し得る。本明細書において特に記載されない限り、アルキレン鎖は、以下及び本明細書において定

50

義及び記載されるように任意に置換される。

【0056】

【0056】 「アルケニレン」又は「アルケニレン鎖」は、少なくとも1つの二重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する、炭素及び水素のみからなる、分子の残りの部分をラジカル基に連結する直鎖状又は分枝鎖状二価炭化水素鎖を指し、例えば、エテニレン、プロペニレン、*n*-ブテニレンなどである。アルケニレン鎖は、二重結合又は単結合を介して分子の残りの部分に、及び二重結合又は単結合を介してラジカル基に結合される。分子の残りの部分及びラジカル基へのアルケニレン鎖の結合点は、鎖内の1つの炭素又はいずれか2つの炭素を介し得る。本明細書において特に記載されない限り、アルケニレン鎖は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換される。

10

【0057】

【0057】 「アルキニレン」又は「アルキニレン鎖」は、少なくとも1つの三重結合を含み、2～12個の炭素原子を有する、炭素及び水素のみからなる、分子の残りの部分をラジカル基に連結する直鎖状又は分枝鎖状二価炭化水素鎖を指し、例えば、エチン、プロピン、ブチンなどである。アルケニレン鎖は、三重結合又は単結合を介して分子の残りの部分に、及び三重結合又は単結合を介してラジカル基に結合される。分子の残りの部分及びラジカル基へのアルキニレン鎖の結合点は、鎖内の1つの炭素又はいずれか2つの炭素を介し得る。本明細書において特に記載されない限り、アルキニレン鎖は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換される。

20

【0058】

【0058】 「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することによって、芳香族単環式又は多環式炭化水素環系から誘導される基を指す。芳香族単環式又は多環式炭化水素環系は、水素、及び6～18個の炭素原子からの炭素のみを含有し、ここで、環系における環の少なくとも1つは、完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒュッケル理論にしたがって、環状の非局在化($4n+2$) π -電子系を含む。アリール基としては、限定はされないが、フェニル(Ph)、フルオレニル、及びナフチルなどの基が挙げられる。本明細書において特に記載されない限り、「アリール」という用語又は接頭辞「ar-」（「アラルキル」など）は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換されるアリール基を含むことが意図される。

30

【0059】

【0059】 「アラルキル」は、式-R^c-アリール（ここで、R^cは、上に定義されるアルキレン鎖である）の基を指し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである。アラルキル基のアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上述されるように任意に置換される。アラルキル基のアリール部分は、アリール基について上述されるように任意に置換される。

【0060】

【0060】 「アラルケニル」は、式-R^d-アリール（ここで、R^dは、上に定義されるアルケニレン鎖である）の基を指す。アラルケニル基のアリール部分は、アリール基について上述されるように任意に置換される。アラルケニル基のアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように任意に置換される。

40

【0061】

【0061】 「アラルキニル」は、式-R^e-アリール（ここで、R^eは、上に定義されるアルキニレン鎖である）の基を指す。アラルキニル基のアリール部分は、アリール基について上述されるように任意に置換される。アラルキニル基のアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上に定義されるように任意に置換される。

【0062】

【0062】 「カルボシクリル」又は「シクロアルキル」は、縮合又は架橋した環系を含み、3～15個の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる安定した非芳香族単環式又は多環式炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、カルボシクリルは、3～10個の炭素原子を含む。ある実施形態において、カルボシクリルは、5～7個の炭

50

素原子を含む。カルボシクリルは、単結合によって分子の残りの部分に結合される。カルボシクリルは、任意に飽和（すなわち、1つのC-C結合のみを含む）又は不飽和である（すなわち、1つ以上の二重結合又は三重結合を含む）。完全に飽和したカルボシクリル基は、「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、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、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは、「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリル基としては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチルービシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書に特に記載されない限り、「カルボシクリル」という用語は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換されるカルボシクリル基を含むことが意図される。

10

【0063】

【0063】 「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨード置換基を指す。

【0064】

【0064】 「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」及び「ハロアルコキシ」という用語は、少なくとも1つの水素がハロゲン原子で置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシ構造を含む。2個以上の水素原子がハロゲン原子で置換される特定の実施形態において、ハロゲン原子は、互いに全て同じである。2個以上の水素原子がハロゲン原子で置換される、ある実施形態において、ハロゲン原子は、互いに全てが同じであるわけではない。

20

【0065】

【0065】 「フルオロアルキル」は、上に定義される1つ以上のフルオロ基で置換される上に定義されるアルキル基を指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。フルオロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように任意に置換される。

【0066】

【0066】 本明細書において使用される際、「非芳香族複素環」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロ脂環式」という用語は、環を形成する1つ以上の原子がヘテロ原子である非芳香環を指す。「非芳香族複素環」又は「ヘテロシクロアルキル」基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。この基は、アリール又はヘテロアリールと縮合され得る。ヘテロシクロアルキル環は、3、4、5、6、7、8、9、又は10個以上の原子などの3~14個の環原子によって形成され得る。ヘテロシクロアルキル環は、任意に置換され得る。特定の実施形態において、非芳香族複素環は、例えば、オキソ含有基及びチオ含有基などの1つ以上のカルボニル又はチオカルボニル基を含有する。ヘテロシクロアルキルの例としては、限定はされないが、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、環状カルバメート、テトラヒドロチオピラン、4H-ピラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、1,3-ジオキシン、1,3-ジオキサラン、1,4-ジオキシン、1,4-ジオキサラン、ピペラジン、1,3-オキサチアン、1,4-オキサチン、1,4-オキサチアン、テトラヒドロ-1,4-チアジン、2H-1,2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキサピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、モルホリン、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジノン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、1,3-ジオキサソール、1,3-ジオキサラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、

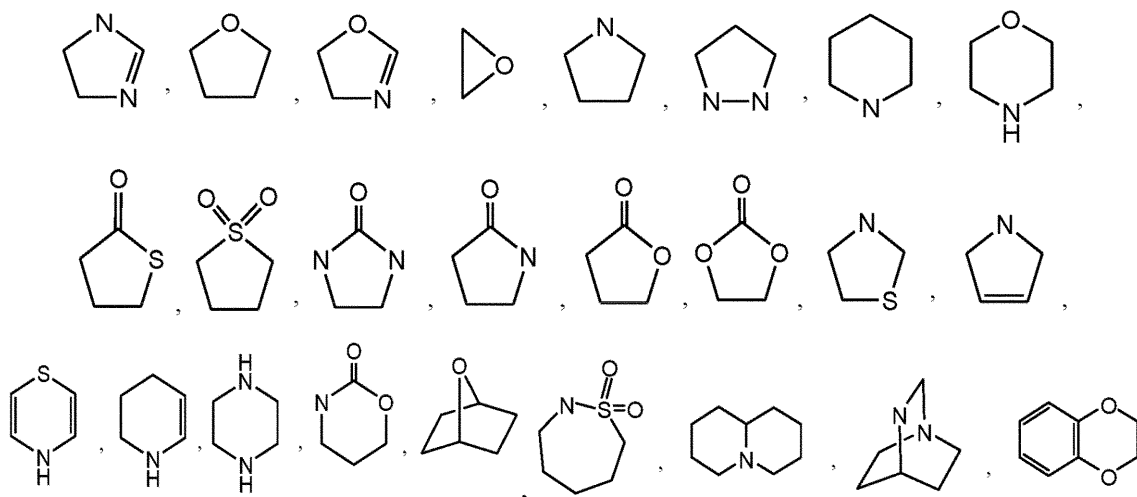
30

40

50

及び 1, 3-オキサチオランが挙げられる。非芳香族複素環とも呼ばれるヘテロシクロアルキル基の例示的な例は、

【化 4】



10

などを含む。ヘテロ脂環式という用語は、単糖類、二糖類及びオリゴ糖を含むがこれらに限定されない、炭水化物の全ての環形態も含む。構造に応じて、ヘテロシクロアルキル基は、モノラジカル又はジラジカル（すなわち、ヘテロシクロアルキレン基）であり得る。

20

【0067】

【0067】「ヘテロアリール」は、2～17個の炭素原子及び窒素、酸素及び硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含む3員～18員芳香環基に由来する基を指す。本明細書において使用される際、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であり、ここで、環系における環の少なくとも1つは、完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒュッケル理論にしたがって、環状の非局在化(4n+2)π-電子系を含む。ヘテロアリールは、縮合又は架橋した環系を含む。ある実施形態において、ヘテロアリール環は、5、6、7、8、9、又は10個以上の環原子を有する。ヘテロアリール基におけるヘテロ原子は、任意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意に四級化される。ヘテロアリールは、環のいずれかの原子を介して分子の残りの部分に結合される。ヘテロアリールの例としては、限定はされないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサソリル、ベンゾ[d]チアソリル、ベンゾチアジアソリル、ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1, 4]オキサジニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサソリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフエニル)、ベンゾチエノ[3, 2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアソリル、ベンゾ[4, 6]イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアソリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサソリル、5, 8-メタノー-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-

30

40

50

オキサゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル、ピリド[3, 4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジャゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。本明細書において特に記載されない限り、「ヘテロアリアル」という用語は、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換される、上で定義されるヘテロアリアル基を含むことが意図される。

10

【0068】

【0068】「N-ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの窒素を含有する、上に定義されるヘテロアリアル基を指し、ここで、分子の残りの部分へのヘテロアリアル基の結合点は、ヘテロアリアル基中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリアル基は、ヘテロアリアル基について上述されるように任意に置換される。

20

【0069】

【0069】「C-ヘテロアリアル」は、上に定義されるヘテロアリアル基を指し、ここで、分子の残りの部分へのヘテロアリアル基の結合点は、ヘテロアリアル基中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリアル基は、ヘテロアリアル基について上述されるように任意に置換される。

【0070】

【0070】「エポキシド」は、3員環状エーテルを指す。エポキシドは、以下及び本明細書において定義及び記載されるように任意に置換される。

【0071】

【0071】「ヘテロアリアルアルキル」は、式-R^C-ヘテロアリアル（ここで、R^Cは、上に定義されるアルキレン鎖である）の基を指す。ヘテロアリアルが、窒素含有ヘテロアリアルである場合、ヘテロアリアルは、窒素原子においてアルキル基に任意に結合される。ヘテロアリアルアルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように任意に置換される。ヘテロアリアルアルキル基のヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基について上に定義されるように任意に置換される。

30

【0072】

【0072】「スルファニル」は、-S-基を指す。

【0073】

【0073】「スルフィニル」は、-S(=O)-基を指す。

【0074】

【0074】「スルホニル」は、-S(=O)₂-基を指す。

40

【0075】

【0075】「アミノ」は、-NH₂基を指す。

【0076】

【0076】「シアノ」は、-CN基を指す。

【0077】

【0077】「ニトロ」は、-NO₂基を指す。

【0078】

【0078】「オキサ」は、-O-基を指す。

【0079】

50

[0079] 「オキソ」は、 $=O$ 基を指す。

[0080]

[0080] 「イミノ」は、 $=NH$ 基を指す。

[0081]

[0081] 「チオキソ」は、 $=S$ 基を指す。

[0082]

[0082] 「アルコキシ」基は、(アルキル) O -基(ここで、アルキルは、本明細書において定義されるとおりである)を指す。

[0083]

[0083] 「アリーロキシ」基は、(アリーロ) O -基(ここで、アリーロは、本明細書において定義されるとおりである)を指す。

10

[0084]

[0084] 「カルボシクリルアルキル」は、カルボシクリル基で置換される、本明細書において定義されるアルキル基を意味する。「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル基で置換される、本明細書において定義されるアルキル基を意味する。非限定的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

[0085]

[0085] 本明細書において使用される際、「ヘテロアルキル」「ヘテロアルケニル」及び「ヘテロアルキニル」という用語は、1つ以上の骨格鎖原子が、ヘテロ原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン又はそれらの組合せである、任意に置換されるアルキル、アルケニル及びアルキニル基を含む。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置、又はヘテロアルキル基が分子の残りの部分に結合される位置に配置され得る。例としては、限定はされないが、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられる。さらに、例として、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ などの2個までのヘテロ原子が連続していてもよい。

20

[0086]

[0086] 「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の原子を指す。ヘテロ原子は、典型的に、独立して、酸素、硫黄、窒素、ケイ素及びリンの中から選択されるが、これらの原子に限定されない。2個以上のヘテロ原子が存在する実施形態において、2個以上のヘテロ原子は、互いに全て同じであり得るか、又は2個以上のヘテロ原子のうちの一部若しくは全てがそれぞれ、他のものと異なり得る。

30

[0087]

[0087] 「結合」、「直接結合」又は「単結合」という用語は、結合によって結合された原子がより大きな部分構造の一部であると考えられる場合、2個の原子、又は2つの部分間の化学結合を指す。

40

[0088]

[0088] 「イソシアナト」基は、 $-NCO$ 基を指す。

[0089]

[0089] 「イソチオシアナト」基は、 $-NCS$ 基を指す。

[0090]

[0090] 「部分」という用語は、分子の特定のセグメント又は官能基を指す。化学部分は、分子に埋め込まれた、又は分子に付加された化学物質と認識されることが多い。

[0091]

[0091] 「チオアルコキシ」又は「アルキルチオ」基は、 $-S$ -アルキル基を指す。

50

【0092】

【0092】 「アルキルチオアルキル」基は、 $-S-$ アルキル基で置換されるアルキル基を指す。

【0093】

【0093】 本明細書において使用される際、「アシルオキシ」という用語は、式 $RC(=O)O-$ の基を指す。

【0094】

【0094】 「カルボキシ」は、 $-C(O)OH$ 基を意味する。

【0095】

【0095】 本明細書において使用される際、「アセチル」という用語は、式 $-C(=O)CH_3$ の基を指す。

【0096】

【0096】 「アシル」は、基 $-C(O)R$ を指す。

【0097】

【0097】 本明細書において使用される際、「トリハロメタンスルホニル」という用語は、式 $X_3CS(=O)_2-$ (ここで、 X はハロゲンである) の基を指す。

【0098】

【0098】 「シアノアルキル」は、少なくとも1つのシアノ基で置換される、本明細書において定義されるアルキル基を意味する。

【0099】

【0099】 本明細書において使用される際、「 N -スルホンアミド」又は「スルホニルアミノ」という用語は、式 $RS(=O)_2NH-$ の基を指す。

【0100】

【0100】 本明細書において使用される際、「 O -カルバミル」という用語は、式 $OC(=O)NR_2$ の基を指す。

【0101】

【0101】 本明細書において使用される際、「 N -カルバミル」という用語は、式 $OC(=O)NH-$ の基を指す。

【0102】

【0102】 本明細書において使用される際、「 O -チオカルバミル」という用語は、式 $OC(=S)NR_2$ の基を指す。

【0103】

【0103】 本明細書において使用される際、「 N -チオカルバミル」は、式 $ROC(=S)NH-$ の基を指す。

【0104】

【0104】 本明細書において使用される際、「 C -アミド」という用語は、式 $-C(=O)NR_2$ の基を指す。

【0105】

【0105】 「アミノカルボニル」は、 $-CONH_2$ 基を指す。

【0106】

【0106】 本明細書において使用される際、「 N -アミド」という用語は、式 $RC(=O)NH-$ の基を指す。

【0107】

【0107】 「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも1つのヒドロキシ基で置換される、本明細書において定義されるアルキル基を指す。ヒドロキシアルキルの非限定的な例としては、限定はされないが、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

シプロピルが挙げられる。

【0108】

【00108】 「アルコシアルキル」は、本明細書において定義されるアルコキシ基で置換される、本明細書において定義されるアルキル基を指す。

【0109】

【00109】 「アルケニルオキシ」基は、(アルケニル) O-基(ここで、アルケニルは、本明細書において定義されるとおりである)を指す。

【0110】

【00110】 「アルキルアミン」という用語は、 $-N(\text{アルキル})_x H_y$ 基(ここで、 x 及び y は、 $x=1$ 、 $y=1$ 及び $x=2$ 、 $y=0$ の中から選択される)を指す。 $x=2$ である場合、アルキル基は、それらが結合されるN原子と一緒に、環状環系を任意に形成し得る。

10

【0111】

【00111】 「アルキルアミノアルキル」は、本明細書において定義されるアルキルアミンで置換される、本明細書において定義されるアルキル基を指す。

【0112】

【00112】 「アミド」は、式 $-C(O)NHR$ 又は $-NHC(O)R$ で表される化学部分であり、ここで、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合される)及びヘテロ脂環式(環炭素を介して結合される)の中から選択される。アミド部分は、アミノ酸又はペプチド分子と、本明細書に記載される化合物との間に連結を形成し、それによって、プロドラッグを形成し得る。本明細書に記載される化合物上の任意のアミン、又はカルボキシル側鎖は、アミド化され得る。このようなアミドを作製するための手順及び特定の基は、当業者に公知であり、全体が参照により本明細書に援用される、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999などの参考文献において容易に見出され得る。

20

【0113】

【00113】 「エステル」という用語は、式 $-COOR$ で表される化学部分を指し、ここで、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合される)及びヘテロ脂環式(環炭素を介して結合される)の中から選択される。本明細書に記載される化合物上の任意のヒドロキシ、又はカルボキシル側鎖は、エステル化され得る。このようなエステルを作製するための手順及び特定の基は、当業者に公知であり、全体が参照により本明細書に援用される、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999などの参考文献において容易に見出され得る。

30

【0114】

【00114】 本明細書において使用される際、「環」という用語は、任意の共有結合性閉構造を指す。環は、例えば、炭素環(例えば、アリール及びシクロアルキル)、複素環(例えば、ヘテロアリール及び非芳香族複素環)、芳香族(例えば、アリール及びヘテロアリール)、及び非芳香族(例えば、シクロアルキル及び非芳香族複素環)を含む。環は、任意に置換され得る。環は、単環式又は多環式であり得る。

40

【0115】

【00115】 本明細書において使用される際、「環系」という用語は、1つ、又は2つ以上の環を指す。

【0116】

【00116】 「員環」という用語は、任意の環状構造を包含し得る。「員」という用語は、環を構成する骨格原子の数を示すことが意図される。したがって、例えば、シクロヘキシル、ピリジン、ピラン及びチオピランは、6員環であり、シクロペンチル、ピロール、フラン、及びチオフエンは、5員環である。

【0117】

50

【00117】 「縮合」という用語は、2つ以上の環が1つ以上の結合を共有する構造を指す。

【0118】

【00118】 本明細書に記載される際、本明細書において提供される化合物は、「任意に置換され」得る。一般に、「置換される」という用語は、「任意に」という用語が前にあるか否かにかかわらず、指定される部分の1つ以上の水素が、好適な置換基で置換されることを意味する。特に示されない限り、「任意に置換される」基は、基の各置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、規定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置において同じか又は異なり得る。本明細書において提供される置換基の組合せは、好ましくは、安定した又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書において使用される際の「安定した」という用語は、それらの生成、検出、及び、特定の実施形態において、それらの回収、精製、及び本明細書に開示される目的のうちの1つ以上のための使用を可能にする条件に供された場合に実質的に変化されない化合物を指す。

10

【0119】

【00119】 「任意に置換される」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R° で置換され得る $-CH=CHPh$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR-$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；又は $-(C_{1\sim4}$ 直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、ここで、各 R° は、以下に定義されるように置換され得、独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5～6員ヘテロアリール環)、又は窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であり、又は、上記の定義にかかわらず、 R° の2つの独立した出現は、それらの介在原子と一緒に、以下に定義されるように置換され得る、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、3～12員飽和、部分不飽和、若しくはアリール単環式又は二環式環を形成する。

20

30

40

【0120】

【00120】 R° (又は R° の2つの独立した出現を、それらの介在原子と一緒にすることによって形成される環)上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ 、 $-$

50

(CH₂)_{0~2}CH(OR[●])₂; -O(ハ口R[●])、-CN、-N₃、-(CH₂)_{0~2}C(O)R[●]、-(CH₂)_{0~2}C(O)OH、-(CH₂)_{0~2}C(O)OR[●]、-(CH₂)_{0~2}SR[●]、-(CH₂)_{0~2}SH、-(CH₂)_{0~2}NH₂、-(CH₂)_{0~2}NHR[●]、-(CH₂)_{0~2}NR[●]₂、-NO₂、-SiR[●]₃、-OSiR[●]₃、-C(O)SR[●]、-(C_{1~4}直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン)C(O)OR[●]、又は-SSR[●]であり、ここで、各R[●]は、非置換であるか、又は「ハ口」が前にある場合、1つ以上のハ口ゲンでのみ置換され、独立して、C_{1~4}脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、又は窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。R[○]の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、=O及び=Sが挙げられる。

10

【0121】

【00121】 「任意に置換される」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、以下のもの：=O、=S、=NNR^{*}₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHC(O)OR^{*}、=NNHS(O)₂R^{*}、=NR^{*}、=NOR^{*}、-O(C(R^{*}₂))_{2~3}O-、又は-S(C(R^{*}₂))_{2~3}S-が挙げられ、ここで、R^{*}の各独立した出現は、水素、以下に定義されるように置換され得るC_{1~6}脂肪族、又は窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換5~6員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。「任意に置換される」基の隣接した置換可能な炭素に結合される好適な二価置換基としては、-O(CR^{*}₂)_{2~3}O-が挙げられ、ここで、R^{*}の各独立した出現は、水素、以下に定義されるように置換され得るC_{1~6}脂肪族、又は窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換5~6員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。

20

【0122】

【00122】 R^{*}の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハ口ゲン、-R[●]、-(ハ口R[●])、-OH、-OR[●]、-O(ハ口R[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、又は-NO₂が挙げられ、ここで、各R[●]は、非置換であるか、又は「ハ口」が前にある場合、1つ以上のハ口ゲンでのみ置換され、独立して、C_{1~4}脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、又は窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

30

【0123】

【00123】 「任意に置換される」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂、又は-N(R[†])S(O)₂R[†]が挙げられ；ここで、各R[†]は、独立して、水素、以下に定義されるように置換され得るC_{1~6}脂肪族、非置換-OPh、又は窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換5~6員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であり、又は、上記の定義にかかわらず、R[†]の2つの独立した出現は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換3~12員飽和、部分不飽和、若しくはアリール単環式又は二環式環を形成する。

40

【0124】

【00124】 R[†]の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハ口ゲン、-R[●]、-(ハ口R[●])、-OH、-OR[●]、-O(ハ口R[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、又は-NO₂であり、ここで、各R[●]は、非置換であるか、又は「ハ口」が前にある場合、1つ以上のハ口ゲンでのみ置換され、独立して、C_{1~4}脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、又は窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

50

【0125】

【00125】 「求核試薬」又は「求核性」という用語は、電子が豊富な化合物、又はその部分を指す。

【0126】

【00126】 「求電子試薬」、又は「求電子性」という用語は、電子が不十分な若しくは電子不足の分子、又はその部分を指す。求電子試薬の例としては、マイケル受容体部分が挙げられるが、決してこれに限定されない。

【0127】

【00127】 本明細書において使用される際、製剤、組成物又は成分に関して、「許容される」又は「薬学的に許容される」という用語は、治療される対象の全体的な健康に対する持続的で有害な影響を与えないこと、又は化合物の生物学的活性又は特性を抑止せず、比較的毒性がないことを意味する。

10

【0128】

【00128】 本明細書において使用される際、特定の化合物又は医薬組成物の投与による、特定の疾患、障害又は病態の症状の「改善」は、永久的か又は一時的か、長期か又は短期かにかかわらず、化合物又は組成物の投与に起因するか又は関連し得る、重症度を軽減すること、発症を遅らせること、進行を遅くすること、又は期間を短くすることを指す。

【0129】

【00129】 「バイオアベイラビリティ」は、試験される動物又はヒトの全身循環へと送達される、投与される式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) のいずれかの化合物などの本明細書に開示される化合物の重量のパーセンテージを指す。静脈内に投与される際の薬剤の総曝露 ($AUC_{(0-\infty)}$) は、通常、100%生物学的に利用可能 (F%) と定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、静脈注射と比較して、医薬組成物が経口で摂取される場合、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) のいずれかの化合物などの本明細書に開示される化合物が、全身循環へ吸収される程度を指す。

20

【0130】

【00130】 「血漿濃度」は、対象の血液の血漿成分における、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) のいずれかの化合物などの本明細書に開示される化合物の濃度を指す。式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) のいずれかの化合物の血漿濃度は、代謝及び／又は他の治療剤との可能な相互作用に関する変動性のため、対象間でかなり異なり得ることが理解される。本明細書に開示されるある実施形態によれば、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) のいずれかの化合物の血漿濃度は、対象間で異なり得る。同様に、最大血漿濃度 (C_{max}) 若しくは最大血漿濃度に達するまでの時間 (T_{max})、又は血漿濃度時間曲線の下総面積 ($AUC_{(0-\infty)}$) などの値は、対象間で異なり得る。この変動性のため、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) のいずれかの化合物の「治療有効量」を構成するのに必要な量は、対象間で異なり得る。

30

40

【0131】

【00131】 本明細書において使用される際の「共投与」などの用語は、一人の患者に対する選択された治療剤の投与を包含することが意図され、薬剤が、同じか若しくは異なる投与経路によって、又は同じか若しくは異なる時点で投与される治療計画を含むことが意図される。

【0132】

【00132】 本明細書において使用される際の「有効量」又は「治療有効量」という用

50

語は、治療される疾患又は病態の症状の1つ以上をある程度軽減する、投与される薬剤又は化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の兆候、症状、若しくは原因の減少及び／又は軽減、或いは生物系の任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療的使用のための「有効量」は、過度の有害な副作用を生じずに疾患症状を臨床的に有意に軽減するのに必要な、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効量」は、用量漸増試験などの技術を用いて決定され得る。「治療有効量」という用語は、例えば、予防的に有効な量を含む。本明細書に開示される化合物の「有効量」は、過度の有害な副作用を生じずに所望の薬理学的効果又は治療の向上を達成するのに有効な量である。「有効量」又は「治療有効量」は、式(P-I)、式(I)～式(LXIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、又は式(P5-I')～(P5-Vd)のいずれかの化合物の代謝の変動、対象の年齢、体重、全身状態、治療される病態、治療される病態の重症度、及び処方医師の判断により、対象間で異なり得ることが理解される。単なる例として、治療有効量は、用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない、日常的な実験によって決定され得る。

10

【0133】

【00133】「増強する(enhance)」又は「増強すること(enhancing)」という用語は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加又は延長することを意味する。例として、治療剤の効果を「増強すること」は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、疾患、障害又は病態の治療中の治療剤の効果を増加又は延長する能力を指す。本明細書において使用される際の「増強に有効な量」は、疾患、障害又は病態の治療において治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。患者に使用される場合、この使用のために有効な量は、疾患、障害又は病態の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬剤に対する反応、並びに治療する医師の判断に依存する。

20

【0134】

【00134】本明細書において使用される際の「同一」という用語は、同じである2つ以上の配列又は部分配列を指す。さらに、「実質的に同一」という用語は、比較アルゴリズムを用いて若しくは手作業によるアライメント及び目視検査によって測定される際、比較窓又は指定領域にわたって比較され、最大一致のためにアラインされたとき、同じである配列単位のパーセンテージを有する2つ以上の配列を指す。単なる例として、2つ以上の配列は、配列単位が指定領域にわたって約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、「実質的に同一」であり得る。このようなパーセンテージは、2つ以上の配列の「パーセント同一性」を記載するためのものである。配列の同一性は、長さが少なくとも約75～100配列単位である領域にわたって、長さが約50配列単位である領域にわたって、又は、指定されない場合、全体の配列にわたって存在し得る。この定義はまた、試験配列の相補体を指す。単なる例として、アミノ酸残渣が同じである場合、2つ以上のポリペプチド配列は同一である一方、一方、アミノ酸残渣が指定領域にわたって約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、2つ以上のポリペプチド配列は「実質的に同一」である。同一性は、長さが少なくとも約75～100アミノ酸である領域にわたって、長さが約50アミノ酸である領域にわたって、又は、指定されない場合、ポリペプチド配列の全体の配列にわたって存在し得る。さらに、単なる例として、核酸残渣が同じである場合、2つ以上のポリヌクレオチド配列は同一である一方、核酸残渣が指定領域にわたって約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、2つ以上のポリヌクレオチド配列は「実質的に同一」である。同一性は、長さが少なくとも約75～100核酸である領域にわたって、長さが約50核酸である領域にわたって、又は、指定されない場合、ポリヌクレオチド配列の全体の配列にわたって存在し得る。

30

40

【0135】

【00135】本明細書において使用される際の「単離された」という用語は、対象でな

50

い成分から、対象の成分を分離し、除去することを指す。単離された物質は、乾燥状態若しくは半乾燥状態であり得るか、又は限定はされないが水溶液を含む溶液中にあり得る。単離された成分は、均質な状態であり得るか、又は単離された成分は、さらなる薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含む医薬組成物の一部であり得る。単なる例として、核酸又はタンパク質は、このような核酸又はタンパク質が、それが自然状態で付随する細胞成分の少なくともいくつかを含まないとき、又は核酸又はタンパク質がそのインビボ又はインビトロでの産生の濃度より高いレベルに濃縮されたとき、「単離される」。また、例として、遺伝子に隣接し、対象の遺伝子以外のタンパク質をコードする、オープンリーディングフレームから分離されたとき、遺伝子は単離される。

【0136】

【00136】 本明細書に開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の誘導体である。「活性代謝産物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書において使用される際の「代謝された」という用語は、特定の物質が生物によって変化されるプロセス（加水分解反応、及び酸化反応などの、酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されない）の全体を指す。したがって、酵素は、化合物に対する特異的な構造変化を生じ得る。例えば、シトクロム P450 は、様々な酸化反応及び還元反応を触媒する一方、ウリジンリン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン及び遊離スルフィドリル基への、活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝に関するさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996) から得られ得る。本明細書に開示される化合物の代謝産物は、宿主への化合物の投与及び宿主からの組織試料の分析、又はインビトロでの肝細胞を用いた化合物のインキュベーション及び得られた化合物の分析のいずれかによって同定され得る。両方の方法は、当該技術分野において周知である。ある実施形態において、化合物の代謝産物は、酸化プロセスによって形成され、対応するヒドロキシ含有化合物に相当する。ある実施形態において、化合物は、薬理学的に活性な代謝産物に代謝される。

【0137】

【00137】 本明細書において使用される際の「調節する」という用語は、単なる例として、標的の活性を増強し、標的の活性を阻害し、標的の活性を制限し、又は標的の活性を延長することを含め、標的の活性を変化させるために、標的と直接又は間接的に相互作用することを意味する。

【0138】

【00138】 本明細書において使用される際、「モジュレータ」という用語は、分子の活性を変化させる化合物を指す。例えば、モジュレータは、モジュレータの非存在下での活性の大きさと比較して、分子の特定の活性の大きさを増加又は減少させ得る。特定の実施形態において、モジュレータは、分子の1つ以上の活性の大きさを減少させる阻害剤である。特定の実施形態において、阻害剤は、分子の1つ以上の活性を完全に妨げる。特定の実施形態において、モジュレータは、分子の少なくとも1つの活性の大きさを増加させる活性化因子である。特定の実施形態において、モジュレータの存在は、モジュレータの非存在下で生じない活性をもたらす。

【0139】

【00139】 本明細書において使用される際の「共有結合性阻害剤」という用語は、標的タンパク質（例えば、FLT3）との接触時に、タンパク質との又はタンパク質内での新しい共有結合の形成を引き起こし、それによって、標的タンパク質の生物活性（例えば、ホスホトランスフェラーゼ活性）の1つ以上が、共有結合性阻害剤のその後の存在又は非存在にかかわらず、減少又は消失される、化合物を指す。対照的に、非共有結合性阻害剤化合物は、標的タンパク質との接触時に、タンパク質との又はタンパク質内での新しい共有結合の形成を引き起こさず、したがって標的タンパク質に結合及び標的タンパク質から離脱し得る。特定の実施形態において、共有結合性阻害剤は、不可逆的である。特定の

10

20

30

40

50

実施形態において、非共有結合性阻害剤は、可逆的である。

【0140】

【00140】 本明細書において使用される際の「F L T 3 タンパク質間相互作用の共有結合性阻害剤」という用語は、F L T 3 のアミノ酸残渣との共有結合を形成し得る、F L T 3 の阻害剤を指す。一実施形態において、F L T 3 の共有結合性阻害剤は、F L T 3 の C y s 残基との共有結合を形成し得；特定の実施形態において、共有結合性阻害剤は、F L T 3 の C y s 1 2 残基（又はその同族体）との共有結合を形成し得る。

【0141】

【00141】 本明細書において使用される際の「予防的に有効な量」という用語は、治療される疾患、疾患又は病態の症状の1つ以上をある程度軽減する、患者に適用される組成物の量を指す。このような予防用途において、このような量は、患者の健康状態、体重などに依存し得る。用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない、日常的な実験によってこのような予防的に有効な量を決定することは、十分に当業者の技能の範囲内であると考えられる。

10

【0142】

【00142】 本明細書において使用される際、「選択的結合化合物」という用語は、1つ以上の標的タンパク質の任意の部分に選択的に結合する化合物を指す。

【0143】

【00143】 本明細書において使用される際、「選択的に結合する」という用語は、非標的タンパク質に結合するより高い親和性で、例えば、F L T 3 などの標的タンパク質に結合する選択的結合化合物の能力を指す。特定の実施形態において、特異的結合は、非標的に対する親和性より、少なくとも10、50、100、250、500、1000倍以上高い親和性で標的に結合することを指す。

20

【0144】

【00144】 本明細書において使用される際、「選択的モジュレータ」という用語は、非標的活性と比べて標的活性を選択的に調節する化合物を指す。特定の実施形態において、特異的モジュレータは、非標的活性より少なくとも10、50、100、250、500、1000倍高く、標的活性を調節することを指す。

【0145】

【00145】 本明細書において使用される際の「実質的に精製された」という用語は、精製前に対象の成分に通常付随するか又は相互作用する他の成分を実質的に又は本質的に含まなくてもよい、対象の成分を指す。単なる例として、対象の成分は、対象の成分の調製物が、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、又は約1%（乾燥重量基準で）未満の汚染成分を含有するとき、「実質的に精製され」得る。したがって、対象の「実質的に精製された」成分は、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%以上の精製レベルを有し得る。

30

【0146】

【00146】 本明細書において使用される際の「対象」又は「患者」という用語は、治療、観察又は実験の対象である動物を指す。単なる例として、対象は、限定はされないが、ヒトを含むがこれに限定されない哺乳動物であり得る。

40

【0147】

【00147】 本明細書において使用される際、「標的活性」という用語は、選択的モジュレータによって調節可能な生物学的活性を指す。特定の例示的な標的活性としては、限定はされないが、結合親和性、シグナル伝達、酵素活性、腫瘍増殖、炎症又は炎症関連のプロセス、及び疾患又は病態に関連する1つ以上の症状の改善が挙げられる。

【0148】

【00148】 本明細書において使用される際、「標的タンパク質」という用語は、選択的結合化合物によって結合可能なタンパク質の分子又は一部を指す。特定の実施形態において、標的タンパク質は、F L T 3 である。

50

【0149】

【00149】 本明細書において使用される際の「治療する (treat)」、「治療すること (treating)」又は「治療 (treatment)」という用語は、疾患若しくは病態の症状を軽減、緩和若しくは改善すること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある代謝の原因を改善若しくは予防すること、疾患若しくは病態を阻害すること、例えば、疾患若しくは病態の進行を阻止すること、疾患若しくは病態を緩和すること、疾患若しくは病態を退行させること、疾患若しくは病態によって引き起こされる状態を緩和すること、又は疾患若しくは病態の症状を停止させることを含む。「治療する」、「治療すること」又は「治療」という用語は、限定はされないが、予防的及び／又は治療的処置を含む。

【0150】

【00150】 本明細書において使用される際、「FLT3」又は「FLT3」という用語は、FMS様チロシンキナーゼ3、遺伝子又はタンパク質を指す。同義語は、CD135、CD135抗原、胎児肝臓キナーゼ2、FLサイトカイン受容体、FLK-2、FLK2、FLT3_HUMAN、fms関連チロシンキナーゼ3、成長因子受容体チロシンキナーゼ型III、受容体型チロシンプロテインキナーゼFLT3、幹細胞チロシンキナーゼ1、STK-1、及びSTK1を含む。ヒト配列は、NM_004119及びNM_004119.2 (mRNA)、及びNP_004110及びNP_004110.2 (タンパク質)を含む。マウス配列は、NM_010229及びNM_010229.2 (mRNA)及びNP_034359及びNP_034359.2 (タンパク質)を含む。

【0151】

【00151】 本明細書において使用される際、IC₅₀は、最大の反応を測定するアッセイにおいて、FLT3の阻害などの、最大の反応の50%の阻害を達成する、特定の試験化合物の量、濃度又は投与量を指す。

【0152】

【00152】 本明細書において使用される際、EC₅₀は、特定の試験化合物によって誘発され、引き起こされ、又は促進される、特定の反応の最大発現の50%で用量依存性の反応を誘発する、特定の試験化合物の投与量、濃度又は量を指す。

【0153】

【00153】 本明細書に記載される方法は、治療有効量の、本明細書に記載される1つ以上のFLT3阻害剤化合物を含有する組成物を、必要としている対象に投与することを含む。

【0154】

【00154】 ある実施形態において、本明細書に記載される方法は、癌、例えば、B細胞増殖性疾患を治療するために使用され得、癌としては、限定はされないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾性辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、及びリンパ腫様肉芽腫症が挙げられる。

【0155】

【00155】 上記の病態のそれぞれについての症状、診断試験、及び予診検査は、当該技術分野において公知である。例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine (著作権), 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24)、及びthe "Revised European American Lymphoma" (REAL) classification systemを参照されたい（例えば、National Cancer Instituteによって管理されるウェブサイトを参照）。

【0156】

【00156】 多くの動物モデルが、上記の疾患のいずれかを治療するためのFLT3阻

害剤化合物の治療的に有効な用量の範囲を確立するのに有用である。

【0157】

[00157] 血栓塞栓性疾患の治療のための動物モデルも公知である。

【0158】

[00158] 上記の疾患の1つのための提供される化合物の治療効果は、治療の経過中に最適化され得る。例えば、治療される対象は、所与の用量のFLT3阻害剤を投与することによって達成されるインビボのFLT3活性の阻害に、疾患の症状又は病状の軽減を関連付けるために、診断の評価を受け得る。

【0159】

2. 化合物

[00159] 本明細書に記載される方法において使用するのに好適なFLT3阻害剤化合物の以下の説明において、言及される標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考文献に見出され得る（本明細書において定義されない場合）。特に示されない限り、当業者の技能の範囲内の、質量分析法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法が用いられる。特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、及び医薬品化学及び薬化学と組み合わせて用いられる命名法、並びにそれらの検査法及び技術は、当該技術分野において公知のものである。標準的な技術が、化学合成、化学分析、医薬品調製、製剤化、及び送達、及び患者の治療に使用され得る。

【0160】

[00160] FLT3阻害剤化合物は、上記の病態（例えば、血液悪性疾患）のいずれかを治療するための薬剤の製造に使用され得る。

【0161】

[00161] ある実施形態において、本明細書に記載される方法に使用されるFLT3阻害剤化合物は、約10 μ M未満（例えば、約1 μ M未満、約0.5 μ M未満、約0.4 μ M未満、約0.3 μ M未満、約0.1 μ M未満、約0.08 μ M未満、約0.06 μ M未満、約0.05 μ M未満、約0.04 μ M未満、約0.03 μ M未満、約0.02 μ M未満、約0.01 μ M未満、約0.008 μ M未満、約0.006 μ M未満、約0.005 μ M未満、約0.004 μ M未満、約0.003 μ M未満、約0.002 μ M未満、約0.001 μ M未満、約0.00099 μ M未満、約0.00098 μ M未満、約0.00097 μ M未満、約0.00096 μ M未満、約0.00095 μ M未満、約0.00094 μ M未満、約0.00093 μ M未満、約0.00092 μ M未満、又は約0.00090 μ M未満）のインビトロIC₅₀で、FLT3活性を阻害する。ある実施形態において、FLT3阻害剤は、FLT3に対して選択的である。ある実施形態において、FLT3阻害剤は、cKitよりFLT3に対して選択的である。

【0162】

[00162] このような共有結合性阻害剤を合成するための方法、疾患（FLT3の阻害が、疾患に罹患した患者に治療効果を与える疾患を含む）の治療においてこのような共有結合性阻害剤を使用するための方法も、本明細書に記載される。FLT3の阻害剤を含む医薬組成物が、さらに記載される。

【0163】

[00163] FLT3におけるシステイン残基と共有結合を形成する、FLT3の共有結合性阻害剤が、本明細書に特に記載される。FLT3におけるCys12残基と共有結合を形成する、FLT3の共有結合性阻害剤が、本明細書にさらに記載される。本明細書に記載される共有結合性阻害剤化合物は、マイケル受容体部分を含む。FLT3の共有結合性阻害剤を含む医薬製剤も記載される。

【0164】

[00164] 一般に、本明細書に記載される方法において使用されるFLT3の非共有結合性又は共有結合性阻害剤化合物は、インビトロのアッセイ、例えば、無細胞生化学的

10

20

30

40

50

アッセイ又は細胞機能的アッセイにおいて同定されるか又は特徴付けられる。このようなアッセイは、非共有結合性又は共有結合性 F L T 3 阻害剤化合物についてのインビトロ I C₅₀ を決定するのに有用である。

【0165】

【00165】 さらに、F L T 3 と候補共有結合性 F L T 3 阻害剤との間の共有結合複合体形成が、当該技術分野において公知のいくつかの方法（例えば、質量分析法）によって容易に決定され得る、F L T 3 の共有結合性阻害の有用な指標である。例えば、一部の共有結合性 F L T 3 - 阻害剤化合物は、F L T 3 G C 1 2 の C y s 1 2 との共有結合を形成し得る（例えば、マイケル反応を介して）。S. Xu et al. Angewandte Chemie International Ed. 57(6), 1601-1605 (2017)（全体が参照により援用される）を参照されたい。

10

【0166】

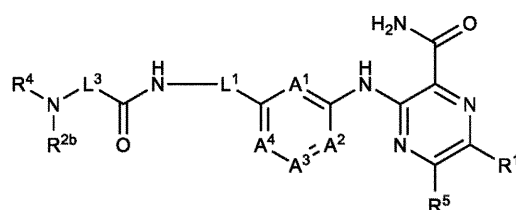
【00166】 式（P-I）、式（I）～式（L X I I I b）、式（P 2-I）、式（P 4-I）～（P 4-V b）、及び式（P 5-I'）～（P 5-V d）のいずれかの化合物が、本明細書に記載される。このような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に活性な代謝産物、及び薬学的に許容されるプロドラッグも、本明細書に記載される。少なくとも1つのこのような化合物又はこのような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に活性な代謝産物又は薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。ある実施形態において、本明細書に開示される化合物が、酸化可能な窒素原子を含有する場合、窒素原子は、当該技術分野において周知の方法によってN-オキシドに転化され得る。特定の実施形態において、式（P 2-I）、式（P 4-I）～（P 4-V b）、式（P 5-I'）～（P 5-V d）、及び式（P 6-I）～（P 6-I I I d）のいずれかによって表される構造を有する化合物の、異性体及び化学的に保護された形態も、提供される。

20

【0167】

【00167】 ある実施形態において、式（P 6-I）の化合物に係る F L T 3 共有結合性阻害剤が、本明細書において提供される。ある実施形態において、以下の構造を有する式（P 6-I）で表される化合物：

【化5】



(P6-I)

30

（式中、各 A¹、A²、A³、及び A⁴ が、独立して、-C(R⁷)=、又は -N= であり；ただし、A¹、A²、A³、及び A⁴ のうちの 2 つ以下が N であり；

各 L¹ 及び L³ が、独立して、置換若しくは非置換 C₁～C₄ アルキレンであり；

40

R¹ が、H、ハロ、CN、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^{2b} が、独立して、H 又は C₁～C₄ アルキルであり；

R⁴ が、i) -C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})、ii) -S(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})、iii) -S(O)₂-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})、又は iv) 置換若しくは非置換エポキシドであり；

R⁵ が、H、Cy、CN、ハロ、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルキル、置換若しくは非置換ハロアルキル、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルコキシ、置換若しくは非置換ハロアルコキシ、置換若しくは非置換アルキルアミノであり；

50

C_yが、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；各R^{6a}及びR^{6b}が、独立して、H、ハロ、CN、又はC₁～6アルキルであり；又はR^{6a}及びR^{6b}が、一緒に結合されて、結合を形成し；R^{6c}が、H、ハロ、CN、又はC₁～6アルキルであり、ここで、C₁～6アルキルが、非置換であるか、又は置換若しくは非置換アミノ、置換若しくは非置換ヒドロキシ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルから選択される1つ以上の基で置換され；

各R⁷が、独立して、H、ハロ、CN、置換若しくは非置換C₁～6アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである）

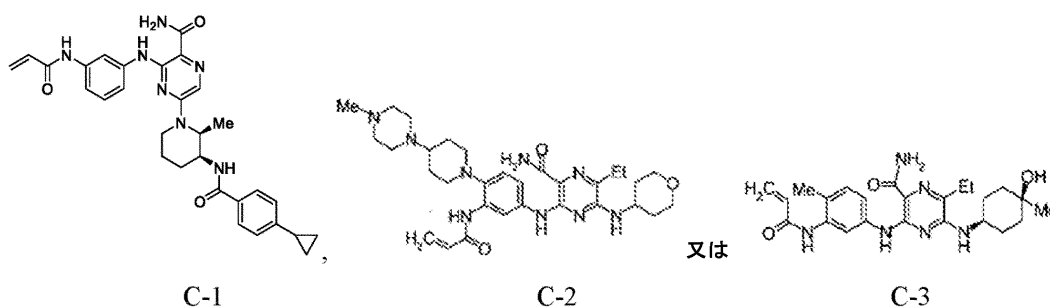
又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。

10

【0168】

【00168】 特定の実施形態において、本明細書において提供される化合物は、化合物C-1、C-2、又はC-3：

【化6】



20

、又はその任意の塩のいずれかを含まない。特定の実施形態において、本明細書において提供される1つ以上の化合物は、C-1、C-2、及びC-3のうちの1つ以上と比較して優れた特性を示す。特定の実施形態において、本明細書において提供される1つ以上の化合物は、FLT3-ITD突然変異を有する細胞、例えば、MOLM-13細胞におけるC-1、C-2、及び／又はC-3と比較して優れたIC₅₀値を示す。特定の実施形態において、本明細書において提供される1つ以上の化合物は、FLT3-ITD突然変異を有する細胞、例えば、MV4-11細胞におけるC-1、C-2、及び／又はC-3と比較して優れたIC₅₀値を示す。特定の実施形態において、本明細書において提供される1つ以上の化合物は、C-1、C-2、及び／又はC-3と比較して、より少ないオフターゲット効果を示す。特定の実施形態において、本明細書において提供される1つ以上の化合物は、FLT-3突然変異を有さない細胞、例えば、K562細胞における化合物C-2より阻害を示す。特定の実施形態において、化合物C-1は、MOLM-13細胞内における>100nMのIC₅₀及び0%のY_{max}、MV4-11細胞内における>100nMのIC₅₀及び9.7%のY_{max}、並びにK562細胞内における>100nMのIC₅₀及び0%のY_{max}を示した。特定の実施形態において、化合物C-2は、MOLM-13細胞内における19.2nMのIC₅₀及び98.6%のY_{max}、MV4-11細胞内における5nMのIC₅₀及び99.1%のY_{max}、並びにK562細胞内における44nMのIC₅₀及び95.8%のY_{max}を示した。化合物C-2についてのK562結果は、FLT3突然変異を有さない細胞内における影響を示す。特定の実施形態において、化合物C-3は、MOLM-13細胞内における>100nMのIC₅₀及び0%のY_{max}、MV4-11細胞内における>100nMのIC₅₀及び6.8%のY_{max}、並びにK562細胞内における>100nMのIC₅₀及び0%のY_{max}を示した。これらの結果は、本明細書における実施例の表2A中の結果と同等である。

30

40

【0169】

【00169】 特定の実施形態において、R⁵がC_yである。特定の実施形態において、R

50

⁵ が、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルキルである。特定の実施形態において、R⁵ が、非置換であるか、又はハロ、CN、OH、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルコキシで置換される C₁～₆ アルキルである。特定の実施形態において、R⁵ が、F、CN、OMe、又はOEtで置換される C₁～₆ アルキルである。特定の実施形態において、R⁵ が、非置換であるか、又はハロ、CN、OH、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルコキシで置換される C₁～₆ アルコキシである。特定の実施形態において、R⁵ が、F、CN、OMe、又はOEtで置換される C₁～₆ アルコキシである。特定の実施形態において、R⁵ が、非置換であるか、又はハロ、CN、OH、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルコキシで置換されるアルキルアミノである。特定の実施形態において、R⁵ が、F、CN、OMe、又はOEtで置換されるアルキルアミノである。特定の実施形態において、R⁵ が、N(H)(Me)、N(H)(Et)、又はN(H)(iPr)である。特定の実施形態において、R⁵ が、非置換であるか、又はハロ、CN、OH、置換若しくは非置換 C₁～₆ アルコキシで置換されるジアルキルアミノである。特定の実施形態において、R⁵ が、F、CN、OMe、又はOEtで置換されるジアルキルアミノである。

10

【0170】

【00170】 特定の実施形態において、R⁵ がN(Me)₂である。

【0171】

【00171】 特定の実施形態において、R⁵ がCyである。特定の実施形態において、R⁵ が、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルである。

20

【0172】

【00172】 特定の実施形態において、R¹ がMeである。特定の実施形態において、R¹ がEtである。特定の実施形態において、R⁷ が、F、Cl、Me、Et、又はOMeである。特定の実施形態において、R⁷ がHである。

【0173】

【00173】 特定の実施形態において、R⁴ が、-C(O)-CH=CH₂である。特定の実施形態において、R⁴ が、-C(O)-CH=CH-CH₂-NMe₂である。

【0174】

【00174】 アルキルが、非置換であるか、又は置換若しくは非置換アミノ、置換若しくは非置換ヒドロキシから選択される1つ以上の基で置換され、ある実施形態において、本明細書に記載される式のいずれかの化合物に関して、R⁴ が、-C(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-S(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-S(O)₂-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)₂-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-R^{6a}R^{6b}；又は-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-OR^{6a}OR^{6b}であり；Bが、置換若しくは非置換C₁～₄ アルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；R^{6c}が、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アミノ、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。ある実施形態において、R⁴ が、-CH₂-CH=C(H)-C(O)-N(CH₃)₂である。ある実施形態において、R⁴ が、-CH₂-C≡CH-C(O)-N(CH₃)₂である。

30

40

【0175】

【00175】 特定の実施形態において、A¹、A²、A³、及びA⁴のうちの1つがNである。特定の実施形態において、A¹、A²、A³、及びA⁴のうちの2つがNである。

【0176】

【00176】 特定の実施形態において、A¹、A²、及びA³のそれぞれが、独立して、-C(R⁷)=であり；A⁴が、C(R⁷)=又はNである。

【0177】

【00177】 特定の実施形態において、A⁴ が-N=である。特定の実施形態において

50

、 A^4 が $-C(R^7)-$ であり； R^7 が、H、アルキル、又はアルコキシである。特定の
実施形態において、 A^4 が $-C(R^7)-$ であり； R^7 が、置換若しくは非置換ヘテロシ
クロアルキルである。特定の実施形態において、 A^4 が $-C(R^7)-$ であり； R^7 が、
置換若しくは非置換ピロリジニル、又はピペリジニルである。特定の実施形態において、
 A^4 が $-C(R^7)-$ であり； R^7 が、非置換であるか、又はアルキル、若しくはヘテロ
シクロアルキルで置換されるピペリジニルである。特定の実施形態において、 A^3 が $-C$
(R^7) $-$ であり； R^7 が、H、アルキル、又はアルコキシである。

【0178】

【00178】 特定の実施形態において、Yが $-C(R^{2e}R^{2f})-$ である。特定の実施
形態において、Yが、 $-CH_2-$ 、 $-C(Me)H$ 、 CMe_2 、 CHF 、又は CF_2 であ
る。特定の実施形態において、Yが $-O-$ である。特定の実施形態において、Yが $-NR^{2g}$
 $-$ である。特定の実施形態において、Yが $-NMe-$ である。特定の実施形態におい
て、Yが $-NH-$ である。

10

【0179】

【00179】 特定の実施形態において、各 R^{2c} 及び R^{2d} が、独立して、H又はアルキ
ルである。特定の実施形態において、各 R^{2c} 及び R^{2d} が、独立して、H又はMeであ
る。特定の実施形態において、 R^{2c} がHであり； R^{2d} がMeである。特定の実施形態
において、 R^{2c} 及び R^{2d} が、一緒に結合されて、4～6員ヘテロシクロアルキルを形
成し得る。特定の実施形態において、各 R^{2c} 及び R^{2d} がHである。

【0180】

【00180】 特定の実施形態において、 L^1 が、置換若しくは非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキレ
ンである。特定の実施形態において、 L^1 が、非置換であるか、又はハロ、ヒドロキシ、
若しくはアルキルで置換される $C_2 \sim C_4$ アルキレンである。

20

【0181】

【00181】 特定の実施形態において、 L^1 が、非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキレンである。特
定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又
は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-C$
 H_2-CH_2- である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$
である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。

【0182】

【00182】 特定の実施形態において、 L^2 が、単結合である。特定の実施形態におい
て、 L^2 が、 $-C(O)-L^3-NR^{2b}-$ である。特定の実施形態において、 L^2 が、
 $-C(O)-L^3-NH-$ である。特定の実施形態において、 L^2 が、 $-C(O)-L^3$
 $-N(CH_3)-$ である。

30

【0183】

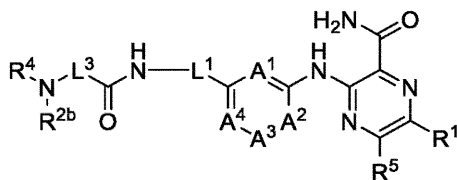
【00183】 特定の実施形態において、 L^1 が、非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキレンであり、 L
 ^{2} が、 $-C(O)-L^3-NR^{2b}-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、非置換
 $C_2 \sim C_4$ アルキレンであり、 L^2 が、 $-C(O)-L^3-NR^{2b}-$ である。特定の実
施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-C$
 $H_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、 L^2 が、 $-C(O)-CH(CH_3)-NH-$
である。

40

【0184】

【00184】 特定の実施形態において、化合物は、式(P5-I')：

【化 7】



(P5-I')

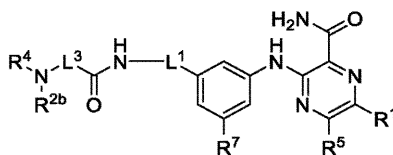
10

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0185】

【00185】 特定の実施形態において、 A^1 、 A^2 、及び A^4 のそれぞれがCHであり、 A^4 がCR⁷であり；化合物は、式（P4-I）：

【化 8】



(P4-I)

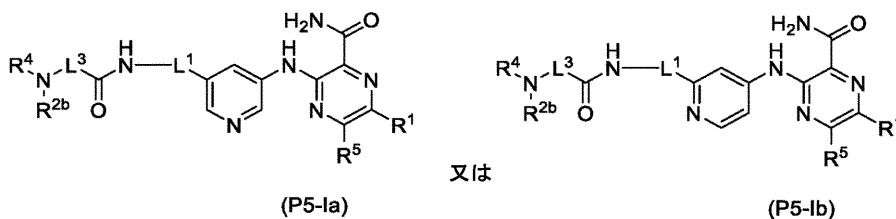
20

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0186】

【00186】 特定の実施形態において、化合物は、式（P5-Ia）、及び（P5-Ib）：

【化 9】



30

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0187】

【00187】 特定の実施形態において、 L^1 が、置換又は非置換エチレンである。特定の実施形態において、 L^1 が、非置換エチレンである。

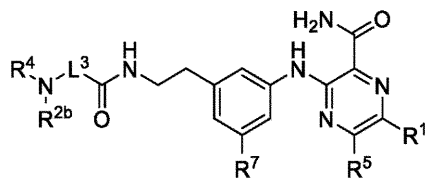
【0188】

【00188】 特定の実施形態において、化合物は、式（P4-II）：

40

50

【化 1 0】



(P4-II)

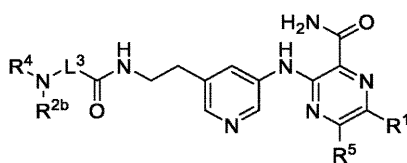
10

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0189】

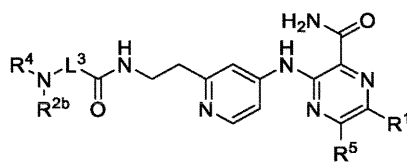
【00189】 特定の実施形態において、化合物は、式（P5-I Ia）又は（P5-I Ib）：

【化 1 1】



(P5-IIa)

又は



(P5-IIb)

20

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

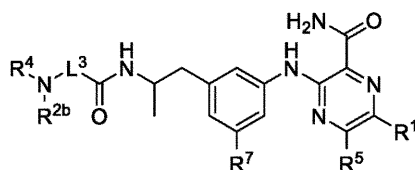
【0190】

【00190】 特定の実施形態において、L¹が、Me、Et、i-Pr、ジメチル、OH、又はメトキシで置換されるエチレンである。

【0191】

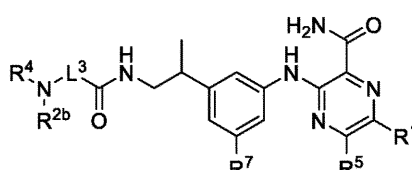
【00191】 特定の実施形態において、化合物は、（P4-I II a）又は（P4-I II b）：

【化 1 2】



(P4-IIIa)

又は



(P4-IIIb)

30

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

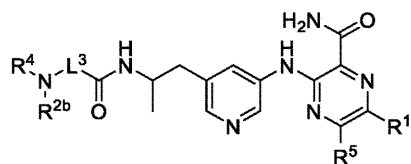
【0192】

【00192】 特定の実施形態において、化合物は、（P5-I II a）、（P5-I II b）、（P5-I II c）又は（P5-I II d）：

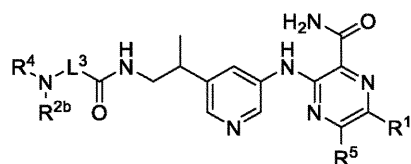
40

50

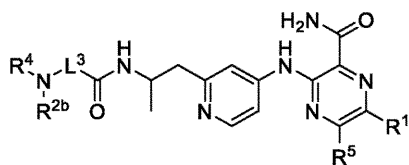
【化 1 3】



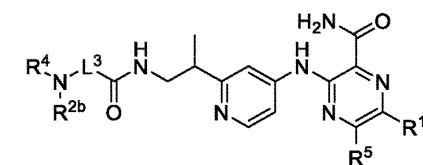
(P5-IIIa)



(P5-IIIb)



(P5-IIIc)



(P5-IIId)

又は

10

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0193】

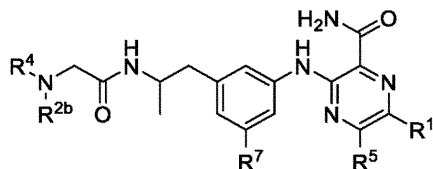
[00193] 特定の実施形態において、L³が—CH₂—である。

【0194】

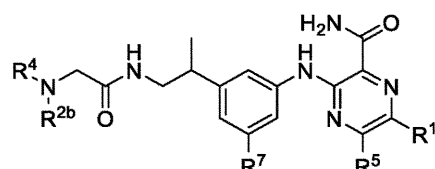
20

[00194] 特定の実施形態において、化合物は、式(P4-IVa)又は(P4-IVb)：

【化 1 4】



(P4-IVa)



(P4-IVb)

又は

30

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

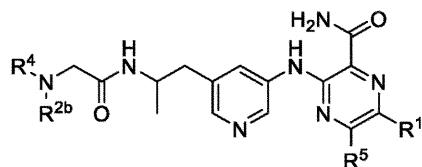
【0195】

[00195] 特定の実施形態において、化合物は、式(P5-IVa)、(P5-IVb)、(P5-IVc)又は(P5-IVd)：

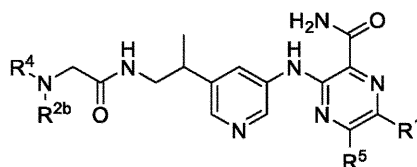
40

50

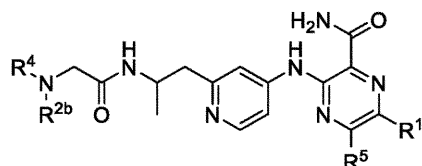
【化 1 5】



(P5-IVa)

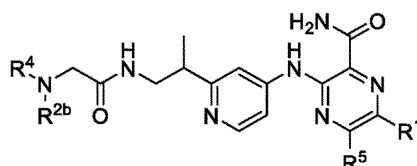


(P5-IVb)



(P5-IVc)

又は



(P5-IVd)

10

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0196】

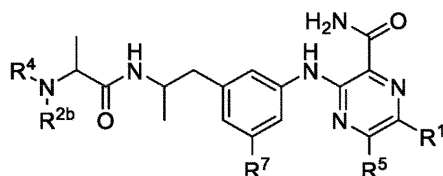
【00196】 特定の実施形態において、 L^3 が、 $-CH(Me)-$ 、又は $C(Me)_2-$ である。

20

【0197】

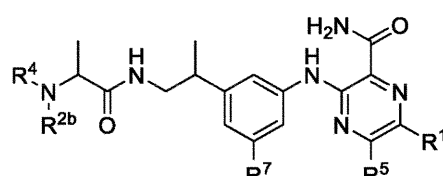
【00197】 特定の実施形態において、化合物は、式 (P4-Va) 又は (P4-Vb) :

【化 1 6】



(P4-Va)

又は



(P4-Vb)

30

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

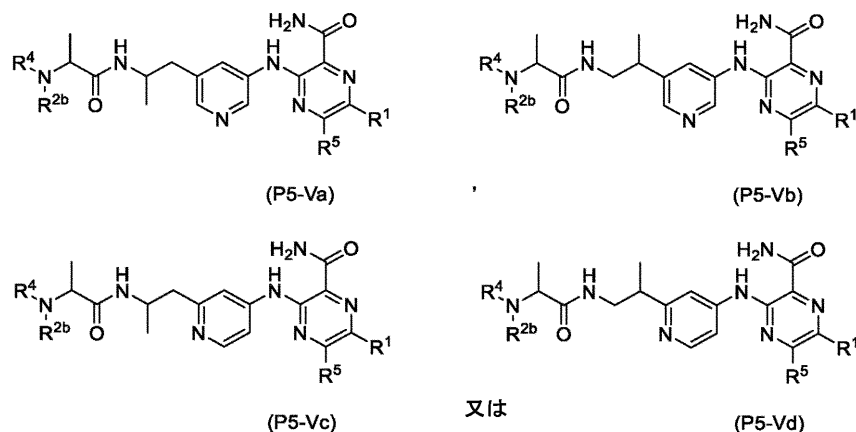
【0198】

【00198】 特定の実施形態において、化合物は、式 (P5-Va)、(P5-Vb)、(P5-Vc) 又は (P5-Vd) :

40

50

【化 17】



10

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0199】

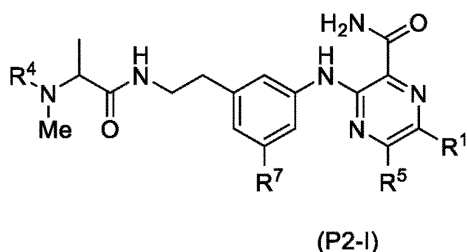
【00199】 特定の実施形態において、 R^{2b} が、H又はMeである。

【0200】

【00200】 特定の実施形態において、化合物は、式 (P2-I) :

20

【化 18】



30

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0201】

【00201】 特定の実施形態において、 R^7 が、H、Me、Et、Cl、F、又はOMeである。特定の実施形態において、 R^7 がHである。

【0202】

【00202】 特定の実施形態において、 R^1 が、Me又はEtである。特定の実施形態において、 R^5 が、シクロプロピル、Me、Et、 $N(Me)_2$ 、又は $N(i-Pr)(Me)$ である。特定の実施形態において、 R^1 が、Me又はEtであり、 R^5 が、シクロプロピル、Me、Et、 $N(Me)_2$ 、又は $N(i-Pr)(Me)$ である。特定の実施形態において、 R^1 が、Me又はEtであり、 R^5 が、シクロプロピル、Me、Et、 $N(Me)_2$ 、又は $N(i-Pr)(Me)$ であり、 R^7 がHである。

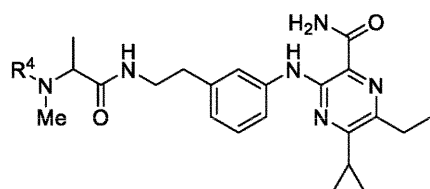
40

【0203】

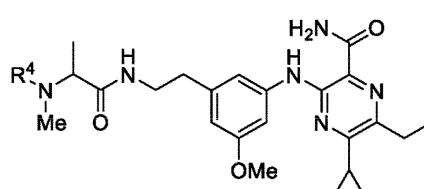
【00203】 特定の実施形態において、化合物は、式 (XLIIIa)、(XLIIIb)、(XLIIIc) 又は (XLIIId) :

50

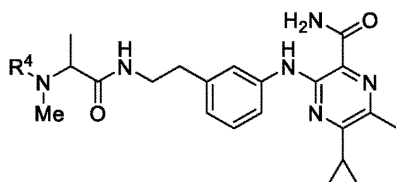
【化 1 9】



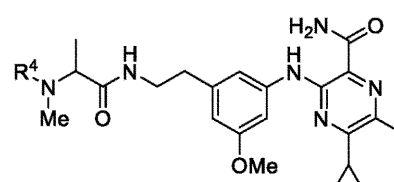
(XLIIIa)



(XLIIIb)



(XLIIIc)



(XLIIId)

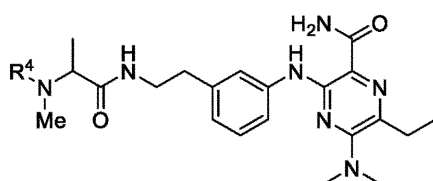
又は

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

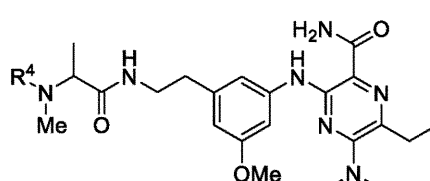
【0204】

【00204】 特定の実施形態において、化合物は、式 (XLIVa)、(XLIVb)、(XLIVc)、又は (XLIVd) :

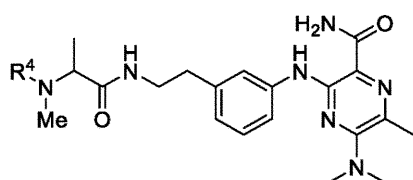
【化 2 0】



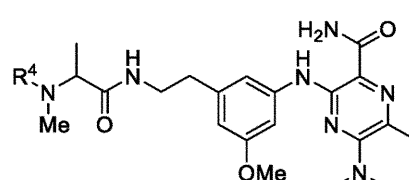
(XLIVa)



(XLIVb)



(XLIVc)



(XLIVd)

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0205】

【00205】 特定の実施形態において、化合物は、式 (XLV Ia)、(XLV Ib)、(XLV Ic)、(XLV Id)、(XLV Ie) 又は (XLV If) :

10

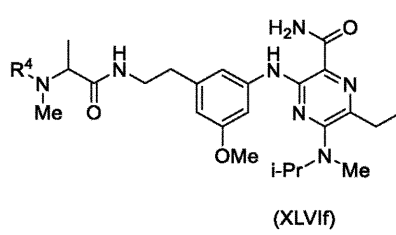
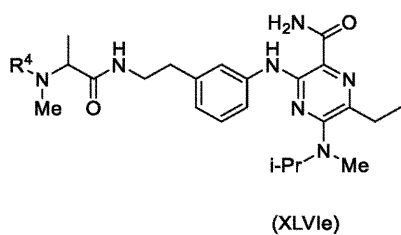
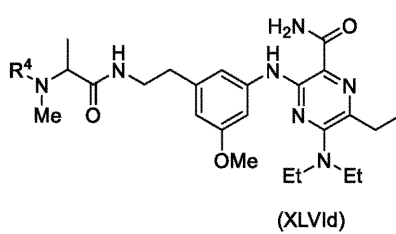
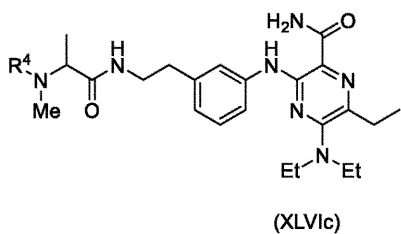
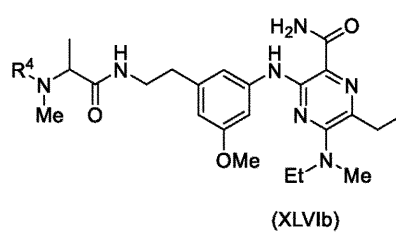
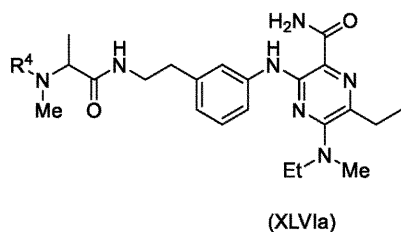
20

30

40

50

【化 2 1】



で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0206】

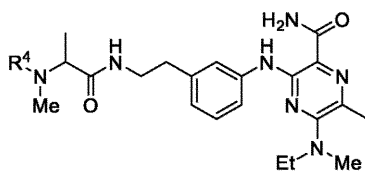
[00206] 特定の実施形態において、化合物は、式 (XLVIIm)、(XLVIN)、(XLVIO)、(XLVIP)、(XLVIQ) 又は (XLVIR) :

30

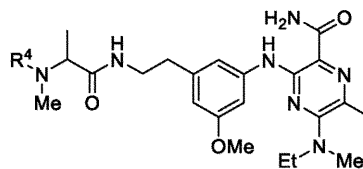
40

50

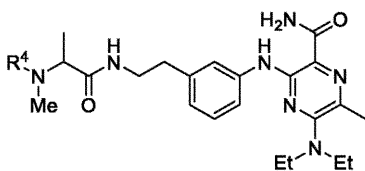
【化 2 2】



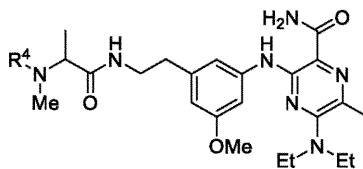
(XLVIIm)



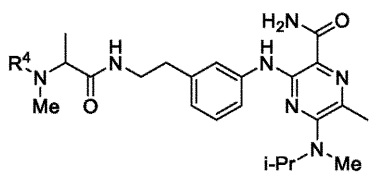
(XLVIN)



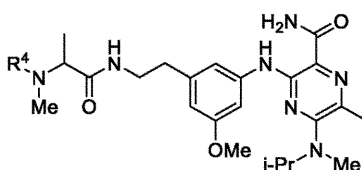
(XLVIO)



(XLVIP)



(XLVIQ)



(XLVIR)

10

20

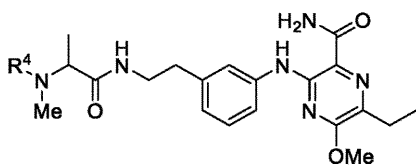
で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0207】

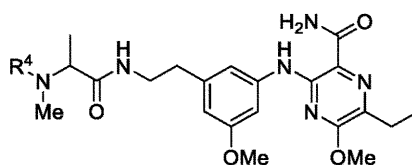
【00207】 特定の実施形態において、化合物は、式 (XLVIIa) 又は (XLVIIb) :

30

【化 2 3】



(XLVIIa)



(XLVIIb)

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

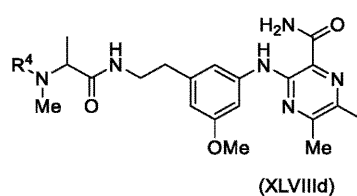
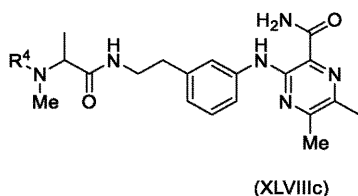
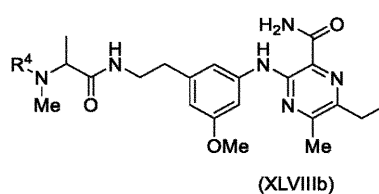
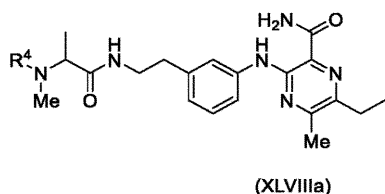
【0208】

【00208】 特定の実施形態において、化合物は、式 (XLVIIIIa)、(XLVIIIIb)、(XLVIIIIc)、又は (XLVIIIIId) :

40

50

【化 2 4】



10

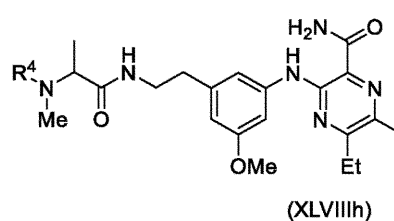
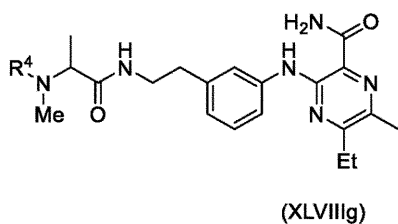
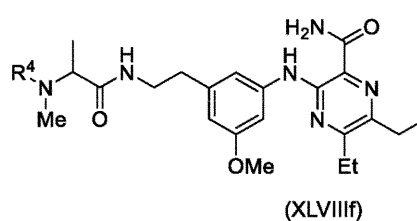
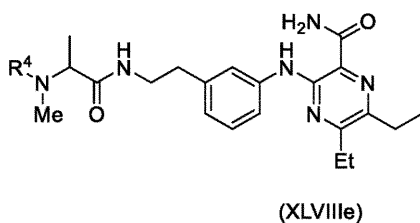
で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0209】

【00209】 特定の実施形態において、化合物は、式 (XLVIIIE)、(XLVIIIf)、(XLVIIIg)、又は (XLVIIIf) :

【化 2 5】

20



30

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0210】

【00210】 式 V a - L I I f に関する特定の実施形態において、E t 基は、存在する場合、M e で置換される。

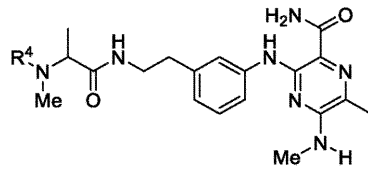
【0211】

40

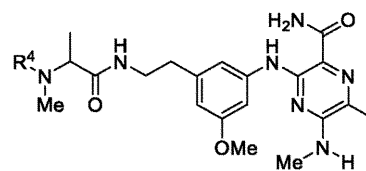
【00211】 特定の実施形態において、化合物は、式 (L X a)、(L X b)、(L X c)、(L X d)、(L X e) 又は (L X f) :

50

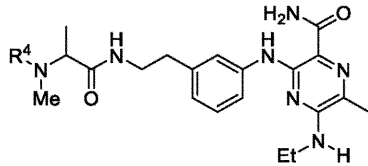
【化 2 6】



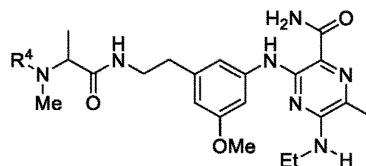
(LXa)



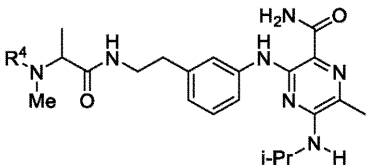
(LXb)



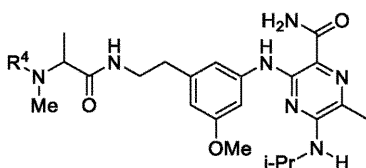
(LXc)



(LXd)



(LXe)



(LXf)

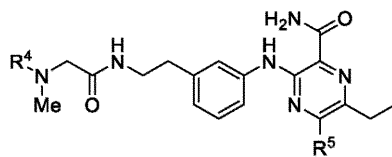
又は

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

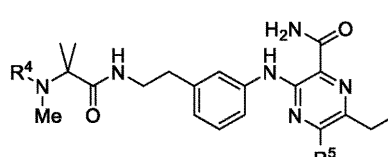
【0212】

【00212】 特定の実施形態において、化合物は、式 (LXIa)、(LXIb)、(LXIc)、又は (LXI d) :

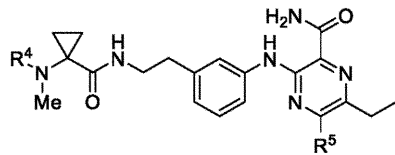
【化 2 7】



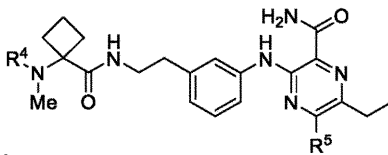
(LXIa)



(LXIb)



(LXIc)



(LXI d)

又は

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0213】

【00213】 特定の実施形態において、化合物は、式 (LXIIa)、(LXIIb)、(LXIIc)、又は (LXII d) :

10

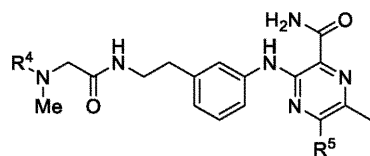
20

30

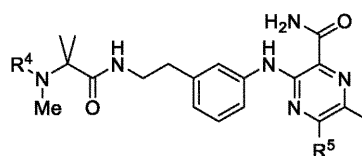
40

50

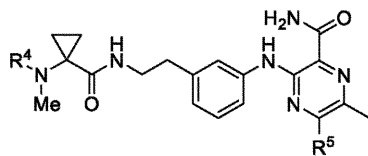
【化 2 8】



(LXIla)

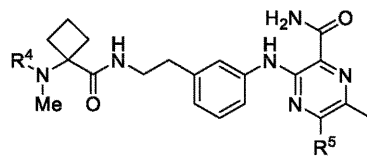


(LXIlb)



(LXIlc)

又は



(LXIld)

10

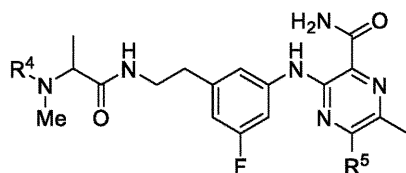
で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0214】

【00214】 特定の実施形態において、化合物は、式 (LXIIIa)、又は (LXIIIb) :

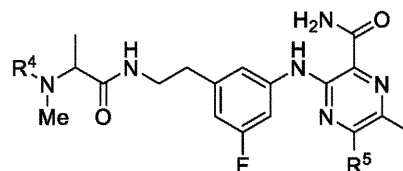
【化 2 9】

20



(LXIIIa)

又は



(LXIIIb)

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0215】

【00215】 特定の実施形態において、 R^5 が、式 P6-I について記載されるとおりである。特定の実施形態において、 R^5 が、シクロプロピル、Me、Et、 $N(Me)_2$ 、又は $N(i-Pr)(Me)$ である。特定の実施形態において、 R^5 が、NHMe、 $NH(CH(CH_2CH_3)_2)$ 、又は NH(シクロアルキル) であり、ここで、シクロアルキルが、1 又は 2 つのフルオロ基で置換される。

【0216】

【00216】 式 (P-I)、(P2-I)、(I) ~ (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、及び (P5-I') ~ (P5-Vd) に関する特定の実施形態において、 $-CONH_2$ 基が、 $-CON(H)Me$ で置換される。

40

【0217】

【00217】 本明細書に記載される以下の実施形態のそれぞれは、特に規定されない限り、独立して、上記の式 (P-I)、(P2-I)、(I) ~ (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、及び (P5-I') ~ (P5-Vd) のそれぞれに該当し得る。

【0218】

【00218】 特定の実施形態において、X が O である。特定の実施形態において、X が $-NR^{2a}-$ である。特定の実施形態において、X が $-NR^{2a}-$ であり； R^{2a} が、H、Me、Et、又は $i-Pr$ である。特定の実施形態において、X が $-NR^{2a}-$ であり； R^{2a} が H である。特定の実施形態において、X が単結合である。

【0219】

50

[00219] 特定の実施形態において、 L^1 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、 L^1 が、非置換であるか、又はハロ、ヒドロキシ、若しくはアルキルで置換される $C_2 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、 L^1 が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、 L^1 が、非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。

[0220]

10

[00220] 特定の実施形態において、 L^2 が単結合である。特定の実施形態において、 L^2 が、 $-C(O)-L^3-NR^{2b}-$ である。特定の実施形態において、 L^2 が、 $-C(O)-L^3-NH-$ である。特定の実施形態において、 L^2 が、 $-C(O)-L^3-N(CH_3)-$ である。

[0221]

[00221] 特定の実施形態において、 L^3 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり；アルキレンのそれぞれにおける置換基が、独立して、1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される。特定の実施形態において、 L^3 が、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、 L^3 が、非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、 L^3 が、非置換 C_1 アルキレンである。特定の実施形態において、 L^3 が、非置換 C_2 アルキレンである。特定の実施形態において、 L^3 が、非置換 C_3 アルキレンである。

20

[0222]

[00222] 特定の実施形態において、 R^{2b} が $C_1 \sim C_4$ アルキルである。特定の実施形態において、 R^{2b} がメチルである。

[0223]

[00223] 特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ である。特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ である。特定の実施形態において、 R^4 が、 $-S(O)_2-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、又は $-S(O)_2-CH=CH_2$ である。特定の実施形態において、 R^4 が、 $-S(O)_2-CH=CH_2$ である。特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ である。

30

[0224]

[00224] 特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ である。特定の実施形態において、 R^4 が、 $-S(O)_2-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ である。特定の実施形態において、 R^4 が、 $-S(O)_2-CH=CH_2$ である。

[0225]

[00225] 特定の実施形態において、 R^7 が水素である。

[0226]

[00226] 特定の実施形態において、 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} のそれぞれがHである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが、H又はFであり； R^{6c} が、置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} の一方が CN であり、他方がHであり； R^{6c} が、H、又は置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、Me、又はEtである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、 NH_2 、 $NHCH_3$ 又は $N(CH_3)_2$ で置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、ジメチルアミノで

40

50

置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が $-CH_2NMe_2$ である。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} が、結合を形成し（それによって、三重結合を形成する）； R^{6c} が、H又は置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} が、結合を形成し（それによって、三重結合を形成する）； R^{6c} がMeである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが、1、2、3、又は4である。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが1である。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが2である。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが3である。特定の実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はアゼピニルである。特定の実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、又はアゼピン-1-イルである。特定の実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、1又は2つのフルオロ基で置換される置換アゼチジン-1-イルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが、H又はMeであり； R^{6c} が、 $-CH_2-$ アゼチジン-1-イル、 $-CH_2-$ ピロリジン-1-イル、又は $-CH_2-$ ピペリジン-1-イルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが、H又はMeであり； R^{6c} が、 $-CH_2-$ アゼチジン-1-イルであり、ここで、アゼチジン-1-イルが、1又は2つのフルオロ基で置換される。特定の実施形態において、 R^{6a} 、及び R^{6b} の一方がFであり； R^{6c} が、H又は非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 、及び R^{6b} の一方がFであり； R^{6c} が、Me、又はEtである。特定の実施形態において、 R^{6a} 、及び R^{6b} の一方がFであり； R^{6c} が、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 、及び R^{6b} の一方がFであり；他方がHであり； R^{6c} がHである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、置換アミノで置換されるアルキルであり、ここで、アミノにおける置換が、アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルから選択される。特定の実施形態において、 R^{6c} が、N-シクロアルキル-N-アルキル-アミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、N-ヘテロシクロアルキル-N-アルキル-アミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、N-シクロプロピル-N-アルキル-アミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、N-シクロプロピル-N-メチル-アミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、N-シクロプロピル-N-エチル-アミノで置換されるアルキルである。 R^{6c} に関する特定の実施形態において、アルキルが、メチル又はエチルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、N-シクロプロピル-N-メチル-アミノで置換されるメチルである。

【0227】

【00227】 特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ 、 $-C(O)-C(F)=CH_2$ 、又は $-S(O)_2-CH=CH_2$ である。

【0228】

【00228】 特定の実施形態において、 R^{1a} が、Me、Et、又はi-Prである。特定の実施形態において、 R^{1a} がMeである。

【0229】

【00229】 特定の実施形態において、 R^4 が、非置換エポキシドである。特定の実施形態において、 R^4 が、アルキルで置換されるエポキシドである。特定の実施形態において、 R^4 が、Me、Et、i-Pr、又はn-Prで置換されるエポキシドである。

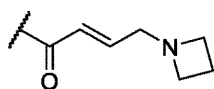
【0230】

【00230】 特定の実施形態において、 R^{6a} がHである。特定の実施形態において、 R^{6a} がFである。特定の実施形態において、 R^{6a} がCNである。

【0231】

[00231] 式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、
 (P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形
 態において、 R^4 が、 $-C(O)-CR^a=C(R^b)R^{6c}$ である。式 (P-I)、(P
 2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、
 又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)$
 $-CH=C(H)R^{6c}$ である。式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~
 (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd)
) の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CF=C(R^b)R^{6c}$ である。特
 定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CF=CH_2$ である。式 (P-I)、(P
 2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、
 又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-$
 $CH=CH_2$ である。式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIII
 b)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態
 において、 R^4 が、 $-C(O)-C\equiv CR^{6c}$ である。式 (P-I)、(P2-I)、
 (I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は
 (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-C\equiv$
 CH である。式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、
 (P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態
 において、 R^4 が、 $-C(O)-C\equiv C-CH_3$ である。式 (P-I)、(P2-I)、
 (I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5
 -I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH$
 $-CH_2-NMe_2$ である。式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (L
 XIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の
 特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-NHMe$ である。
 式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、(P4-I)
 ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態において、 R
 ^{4} が、 $-C(O)-CH=CH-CH_2$ -ヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロ
 シクロアルキルは、1 個の窒素を有し、任意に置換される。式 (P-I)、(P2-I)
 、(I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P
 5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=C$
 $H-CH_2$ -ヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、N 結合さ
 れ、任意に置換される。式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIII
 b)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定
 の実施形態において、 R^4 が、1 個の窒素を有する $-C(O)-CH=CH-CH_2$ -ヘ
 テロシクロアルキルである。式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (L
 XIIIb)、(P4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の
 特定の実施形態において、 R^4 が、

【化30】



である。式 (P-I)、(P2-I)、(I)、(LXIa) ~ (LXIIIb)、(P
 4-I) ~ (P4-Vb)、又は (P5-I') ~ (P5-Vd) の特定の実施形態にお
 いて、 R^4 が、

10

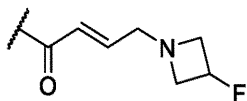
20

30

40

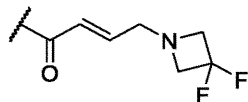
50

【化 3 1】



である。特定の実施形態において、 R^4 が、

【化 3 2】



である。

【0 2 3 2】

【00232】 特定の実施形態において、 R^{6c} がHである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、H、又は置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、Me、又はEtである。

【0 2 3 3】

【00233】 特定の実施形態において、 R^{6c} が、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、ジメチルアミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、 $-CH_2-NMe_2$ である。特定の実施形態において、 R^{6c} が、H又は置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態において、 R^{6c} がMeである。特定の実施形態において、 R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが、1、2、3、又は4である。特定の実施形態において、 R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが1である。特定の実施形態において、 R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが2である。特定の実施形態において、 R^{6c} が、 $-(CH_2)_q-$ ヘテロシクロアルキルであり；qが3である。

【0 2 3 4】

【00234】 特定の実施形態において、化合物は、式(XLIVa)又は(XLIVc)で表される。特定の実施形態において、化合物は、式(XLVIe)又は(XLVIq)で表される。特定の実施形態において、化合物は、式(XLVIIa)又は(XLVIIc)で表される。特定の実施形態において、化合物は、式(XLVIIa)又は(XLVIIc)で表される。特定の実施形態において、化合物は、式(XLIVa)又は(XLIVc)で表され； R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ である。特定の実施形態において、化合物は、式(XLIVa)又は(XLIVc)で表され； R^4 が、 $-C(O)-CH=CHR^{6c}$ である。式(XLIVa)又は(XLIVc)の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-NMe_2$ である。

【0 2 3 5】

【00235】 特定の実施形態において、化合物は、式(XLVIe)又は(XLVIq)で表され； R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ である。特定の実施形態において、化合物は、式(XLVIe)又は(XLVIq)で表され； R^4 が、 $-C(O)-CH=CHR^{6c}$ である。式(XLVIe)又は(XLVIq)の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-NMe_2$ である。特定の実施形態において、化合物は、式(XLVIIa)又は(XLVIIc)で表され； R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ である。特定の実施形態において、化合物は、式(XLVIIa)又は(XLVIIc)で表され； R^4 が、 $-C(O)-CH=CHR^{6c}$ である。式(XLVIIa)又は(XLVIIc)の特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=$

CH-CH₂-NMe₂である。特定の実施形態において、化合物は、式(XLIIIIa)又は(XLIIIIc)で表され；R⁴が、-C(O)-CH=CH₂である。特定の実施形態において、化合物は、式(XLIIIIa)又は(XLIIIIc)で表され；R⁴が、-C(O)-CH=CHR^{6c}である。式(XLIIIIa)又は(XLIIIIc)の特定の実施形態において、R⁴が、-C(O)-CH=CH-CH₂-NMe₂である。

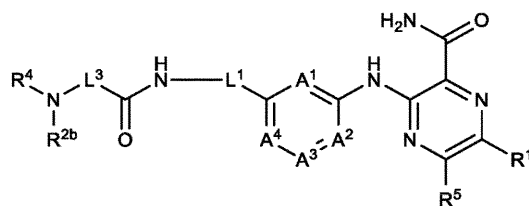
【0236】

[00236] 式(P-I)、(P4-I)、(P2-I)、(XLIIIIa)、(XLIIIIb)、(XLIIIIc)、(XLIIIIId)、(XLIVa)、(XLIVb)、(XLIVc)、(XLIVd)、式(XLVIa)、(XLVIb)、(XLVIc)、(XLVID)、(XLVIE)、(XLVIF)、(XLVIm)、(XLVIN)、(XLVIO)、(XLVIP)、(XLVIQ)、(XLVIR)、(XLVIIa)、(XLVIIb)、(XLVIIc)、(XLVIIId)、(LXa)、(LXb)、(LXc)、(LXd)、(LXe)、(LXf)、(LXIa)、(LXIb)、(LXIc)、(LXId)、(LXIIa)、(LXIIb)、(LXIIc)、(LXIIId)、(LXIIIIa)、又は(LXIIIIb)の化合物に関するある実施形態において、R⁴が、-C(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-S(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-S(O)₂-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)₂-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-R^{6a}R^{6b}；又は-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-OR^{6a}OR^{6b}であり；Bが、置換若しくは非置換C₁~₄アルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；R^{6c}が、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アミノ、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態において、R⁴が、-C(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-S(O)-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、又は-S(O)₂-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}である。特定の実施形態において、R⁴が、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)-R^{6c}、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-S(O)₂-R^{6c}である。特定の実施形態において、R⁴が、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-R^{6a}R^{6b}；又は-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-P(O)-OR^{6a}OR^{6b}である。特定の実施形態において、R⁴が、-B-C(R^{6a})=C(R^{6b})-C(O)-R^{6c}である。特定の実施形態において、R⁴が、-C(O)-CH=CH-CH₂-NMe₂である。特定の実施形態において、R⁴が、-C(O)-CH=CH-CH₂-NHMeである。特定の実施形態において、R^{6c}が、置換若しくは非置換アルコキシである。特定の実施形態において、R^{6c}が、置換若しくは非置換OMe、OEt、O-i-Pr、又はO-t-Buである。特定の実施形態において、R^{6c}が、OMe、OEt、O-i-Pr、又はO-t-Buである。特定の実施形態において、R^{6c}が、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態において、R^{6c}が、置換若しくは非置換アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はアゼピニルである。特定の実施形態において、R^{6c}が、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、又はアゼピン-1-イルである。特定の実施形態において、R^{6c}が、ピペリジン-1-イルである。特定の実施形態において、R^{6c}が、置換若しくは非置換アミノである。特定の実施形態において、R^{6c}が、置換アミノである。特定の実施形態において、R^{6c}が、ジアルキルアミノである。特定の実施形態において、R^{6c}が、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、又はN-イソプロピル-N-エチルアミノである。特定の実施形態において、R^{6c}が、ジメチルアミノである。

【0237】

【00237】 ある好ましい実施形態において、以下の構造（P6-I）を有する式（P6-I）で表される化合物：

【化33】



(P6-I)

10

（式中、各 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 が、独立して、 $-C(R^7)=$ 、又は $-N=$ であり；ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 のうちの2つ以下が N であり；

各 L^1 及び L^3 が、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり；

R^1 が、 H 、ハロ、 CN 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^{2b} が、独立して、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 が、 $i) -C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、 $ii) -S(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、 $iii) -S(O)_2-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$ 、又は $iv)$ 置換若しくは非置換エポキシドであり；

20

R^5 が、 H 、 Cy 、 CN 、ハロ、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換ハロアルキル、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換若しくは非置換ハロアルコキシ、置換若しくは非置換アルキルアミノであり；

Cy が、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、 H 、ハロ、 CN 、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；又は R^{6a} 及び R^{6b} が、一緒に結合されて、結合を形成し； R^{6c} が、 H 、ハロ、 CN 、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルが、非置換であるか、又は置換若しくは非置換アミノ、置換若しくは非置換ヒドロキシ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルから選択される1つ以上の基で置換され；

30

各 R^7 が、独立して、 H 、ハロ、 CN 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである）

又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供される。

【0238】

【00238】 ある実施形態において、本明細書に記載される式のいずれかの化合物に関して、 R^5 が、 H 、 Cy 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim 6$ アルキルアミノであり； Cy が、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり； Cy 、アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノのそれぞれが、非置換であるか、又は1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換される。特定の実施形態において、各シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールにおける置換基が、1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される。

40

【0239】

【00239】 特定の実施形態において、 R^5 が、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は置換アルキルアミノであり；置換は、置換若しくは非置換シクロアルキル

50

又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル以外である。特定の実施形態において、 R^5 が、非置換シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 が、シクロアルキルであり、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換される。特定の実施形態において、 R^5 が、非置換シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 が、ヘテロシクロアルキルであり、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換される。

【0240】

【00240】 特定の実施形態において、 R^5 が $-NHCO R$ であり； R が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

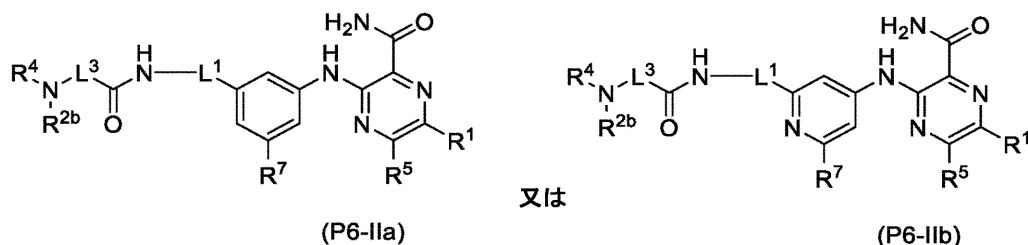
【0241】

【00241】 特定の実施形態において、 A^1 、 A^2 、及び A^4 のそれぞれが CH であり、 A^3 が CR^7 である。特定の実施形態において、 A^1 、及び A^2 のそれぞれが CH であり； A^3 が CR^7 であり、 A^4 が N である。特定の実施形態において、 A^1 、 A^2 、及び A^3 のそれぞれが CH であり、 A^4 が CR^7 である。特定の実施形態において、 A^4 が CR^7 であり； R^7 が、 H 、ハロ、アルキル、ハロアルキル、又はアルコキシである。特定の実施形態において、 A^4 が CR^7 であり； R^7 が、 H 、 F 、 Me 、 Et 、 Cl 、 CF_3 、又は OMe である。特定の実施形態において、 A^3 が CR^7 であり； R^7 が、 H 、ハロ、アルキル、ハロアルキル、又はアルコキシである。特定の実施形態において、 A^3 が CR^7 であり； R^7 が、 H 、 F 、 Me 、 Et 、 Cl 、 CF_3 、又は OMe である。

【0242】

【00242】 特定の実施形態において、化合物は、式（P6-IIa）又は（P6-IIb）：

【化34】



で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0243】

【00243】 特定の実施形態において、 L^1 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、アルキレンのそれぞれにおける置換基が、独立して、1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(Me)H-CH_2-$ 、又は $-CH_2-C(Me)H-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-CH_2-C(Me)H-$ である。

【0244】

【00244】 特定の実施形態において、化合物は、式（P6-IIIIa）、（P6-IIIIb）、（P6-IIIIc）又は（P6-IIIIId）：

10

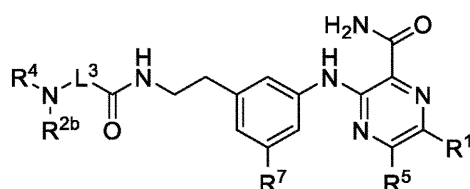
20

30

40

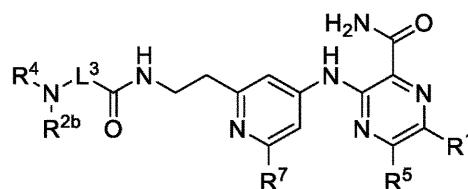
50

【化 3 5】

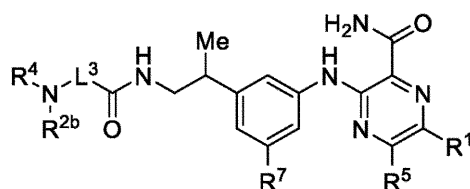


(P6-IIIa)

又は

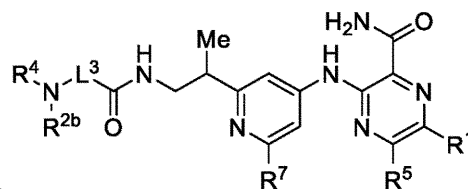


(P6-IIIb)



(P6-IIIc)

又は



(P6-IIId)

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

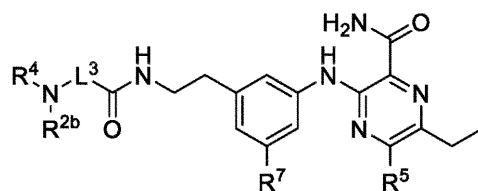
【0245】

【00245】 特定の実施形態において、R¹が、H、ハロ、CN、置換若しくは非置換C₁~6アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態において、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、C₁~4アルキル、ヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシから選択される。特定の実施形態において、R¹が、H、Me、又はEtである。

【0246】

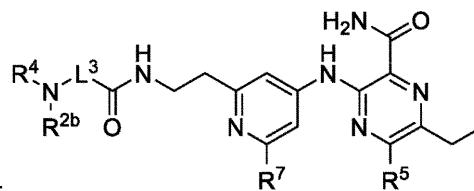
【00246】 特定の実施形態において、化合物は、式(P6-IVa)、(P6-IVb)、(P6-IVc)又は(P6-IVd)：

【化 3 6】

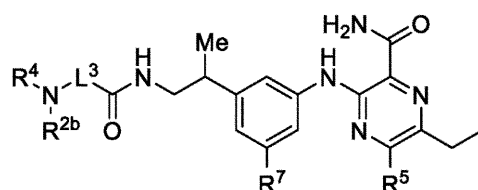


(P6-IVa)

又は

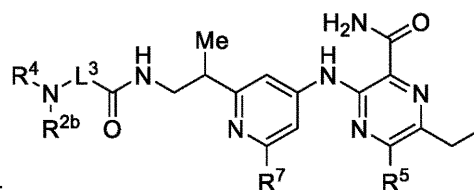


(P6-IVb)



(P6-IVc)

又は



(P6-IVd)

で表されるか、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩である。

【0247】

【00247】 特定の実施形態において、 L^3 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。特定の実施形態において、アルキレンのそれぞれにおける置換基が、独立して、1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される。特定の実施形態において、 L^3 が、 $-CH_2-$ 、又は $-C(Me)H-$ である。特定の実施形態において、 L^3 が、 $-C(Me)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(Me)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(Me)H-$ 、又は

【化37】



10

である。

【0248】

【00248】 特定の実施形態において、 R^{2b} が、 H 、又は Me である。

【0249】

【00249】 特定の実施形態において、各 R^7 が、独立して、 H 、ハロ、 CN 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態において、アルキル、アルコキシ及びヘテロシクロアルキルのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される。

20

【0250】

【00250】 特定の実施形態において、 R^7 が、 H 、 F 、 Me 、 Et 、 Cl 、 CF_3 、又は OMe である。

【0251】

【00251】 特定の実施形態において、 R^5 が、 H 、 Cy 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim 6$ アルキルアミノであり； Cy 、アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノのそれぞれが、非置換であるか、又は1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル；置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換される。特定の実施形態において、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される。特定の実施形態において、 Cy がシクロアルキルである。特定の実施形態において、 Cy がヘテロシクロアルキルである。

30

【0252】

【00252】 特定の実施形態において、 R^5 が、非置換であるか、或いは1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換される Cy である。特定の実施形態において、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され； Cy が、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。

40

【0253】

【00253】 特定の実施形態において、 R^5 が、非置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換若しくは置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は非置換若しくは置換アルキルアミノである

50

。特定の実施形態において、アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノのそれぞれが、非置換であるか、或いは1つ以上のハロ、CN、C₁～4アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又はC₁～4アルコキシで置換される。特定の実施形態において、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、C₁～4アルキル、ヒドロキシ、及びC₁～4アルコキシから選択される。

【0254】

【00254】 特定の実施形態において、R⁵が、Cy、CN、ハロ、置換若しくは非置換C₁～6アルキル、置換若しくは非置換ハロアルキル、置換若しくは非置換C₁～6アルコキシ、置換若しくは非置換ハロアルコキシ、又は置換若しくは非置換アルキルアミノである。

10

【0255】

【00255】 特定の実施形態において、R⁵が、Me、Et、i-Pr、n-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、sec-Bu、置換若しくは非置換シクロプロピル、置換若しくは非置換シクロブチル、置換若しくは非置換シクロペンチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、Cl、F、CN、CF₃、OMe、OEt、O-i-Pr、-OCF₃、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N、N-ジイソプロピルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-N-エチルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-エチルアミノ、N-メチルアミノ、N-n-プロピルアミノ、置換若しくは非置換1-アゼチジニル、置換若しくは非置換1-ピロリジニル、置換若しくは非置換1-ピペリジニル、又は置換若しくは非置換1-モルホリニルである。特定の実施形態において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、C₁～4アルキル、ヒドロキシ、及びC₁～4アルコキシから選択される。

20

【0256】

【00256】 特定の実施形態において、R⁵が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、i-Bu、シクロプロピル、N、N-ジメチル、N-エチル-N-メチル、N-イソプロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、メトキシ、エトキシ、又はi-プロピルオキシである。特定の実施形態において、R⁵がシクロプロピルである。特定の実施形態において、R⁵がMeである。特定の実施形態において、R⁵が、N-イソプロピル-N-メチルアミノである。

30

【0257】

【00257】 特定の実施形態において、R⁴が、-C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})である。

【0258】

【00258】 特定の実施形態において、各R^{6a}及びR^{6b}が、独立して、H、ハロ、CN、又はC₁～6アルキルであり；又はR^{6a}及びR^{6b}が、一緒に結合されて、結合を形成し；R^{6c}が、H、ハロ、CN、又はC₁～6アルキルであり、ここで、C₁～6アルキルが、非置換であるか、又は置換若しくは非置換アミノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換C₁～6アルコキシ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルから選択される1つ以上の基で置換される。特定の実施形態において、アミノ、アルコキシ及びヘテロシクロアルキルのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、C₁～4アルキル、ヒドロキシ、及びC₁～4アルコキシから選択される。

40

【0259】

【00259】 特定の実施形態において、R^{6a}、R^{6b}、及びR^{6c}のそれぞれがHである。

【0260】

50

【00260】 特定の実施形態において、 R^{6c} が、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されるアルキルである。

【0261】

【00261】 特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} が、結合を形成し； R^{6c} が、H又は置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態において、アルキルにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、 $C_1\sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキルから選択される。特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} が、結合を形成し； R^{6c} がMeである。

10

【0262】

【00262】 特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれがHであり； R^{6c} が、 $-(CH_2)_q$ -ヘテロシクロアルキルであり；qが1である。

【0263】

【00263】 特定の実施形態において、ヘテロシクロアルキルが、置換若しくは非置換アゼチジン-1-イル、置換若しくは非置換ピロリジン-1-イル、置換若しくは非置換ペリジン-1-イル、置換若しくは非置換モルホリン-1-イル、又は置換若しくは非置換アゼピン-1-イルである。特定の実施形態において、アゼチニル、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、及びアゼピニルのそれぞれにおける置換基が、1つ以上のハロ、CN、 $C_1\sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、及び $C_1\sim 4$ アルコキシから選択される。

20

【0264】

【00264】 特定の実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが、H又はMeであり； R^{6c} が、 $-CH_2$ -アゼチジン-1-イル、 $-CH_2$ -ピロリジン-1-イル、又は $-CH_2$ -ペリジン-1-イルである。

【0265】

【00265】 特定の実施形態において、 R^4 が、 $-C(O)-CH=CH_2$ 、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-NHMe$ 、 $-C(O)-CH=CH-CH_2-NMe_2$ 、 $-C(O)-CH=CH-CH_2$ -アゼチジン-1-イル、 $-C(O)-CH=CH-CH_2$ -(3-フルオロアゼチジン-1-イル)、 $-C(O)-CH=CH-CH_2$ -(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)、 $-C(O)-C\equiv CH$ 、 $-C(O)-C\equiv C-Me$ 、又は $-C(O)-C\equiv C-CH_2-NMe_2$ である。

30

【0266】

【00266】 特定の実施形態において、化合物は、表2A中に列挙される化合物のいずれか1つ、又は薬学的に許容される立体異性体、塩、若しくは溶媒和物から選択される。

【0267】

【00267】 ある特定の実施形態において、化合物は、化合物#163、164、202、203、204、213、224、226、227、228、230、232、233、241、247、252、308、310、315、501～506、507、508、509、511、512、513、516A、517、518、520、及び605から選択されるいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

40

【0268】

【00268】 ある特定の実施形態において、化合物は、化合物#204、252、310、501～506、507、508、509、511、512、513、516A、517、518、520、及び605から選択されるいずれかの化合物である。

【0269】

【00269】 特定の実施形態において、化合物は、化合物ID204、252、310、509、511、及び516Aから選択される。

【0270】

50

【00270】 特定の実施形態において、化合物は、化合物ID 308、315、506、507、508、513、512、513、517、及び520から選択される。

【0271】

【00271】 特定の実施形態において、化合物は、化合物ID 515、及び516から選択される。

【0272】

【00272】 ある特定の実施形態において、化合物は、化合物# 156、158、159、及び160から選択されるいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0273】

【00273】 ある特定の実施形態において、化合物は、化合物# 142A、204、219、221、228、232、及び246から選択されるいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物# 142A、204、228、及び232から選択されるいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

10

【0274】

【00274】 ある特定の実施形態において、化合物は、化合物# 142A、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。ある特定の実施形態において、化合物は、化合物228、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。特定の実施形態において、化合物は、化合物204である。特定の実施形態において、化合物は、化合物506である。特定の実施形態において、化合物は、化合物516Aである。特定の実施形態において、化合物は、化合物ID 252である。特定の実施形態において、化合物は、化合物ID 509である。特定の実施形態において、化合物は、化合物511である。

20

【0275】

【00275】 ある特定の実施形態において、化合物は、表2A又は表2Bから選択されるいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0276】

【00276】 ある特定の実施形態において、化合物は、表1中で以下に列挙される化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

30

【0277】

40

50

【表 5】

表1.

ID	名称
137	5-(ジメチルアミノ)-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
138	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
142A	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
143	5-(ジメチルアミノ)-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-5-メトキシ-アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
144	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-5-メトキシ-アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
156	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;

【 0 2 7 8 】

【表 6】

ID	名称
158	5-(ジメチルアミノ)-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-5-フルオロ-アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
159	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-5-フルオロ-アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
160	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[ブタ-2-イノイル(メチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
162	5-(ジメチルアミノ)-3-[3-[2-[[(Z)-4-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
163	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-5-フルオロ-アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
164	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-[ビス(トリジェウテリオメチル)アミノ]ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
202	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
203	5-(ジメチルアミノ)-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-イノイル-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
204	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]-アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
205	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド;
207	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5,6-ジメチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
208	5-シクロプロピル-6-エチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

【 0 2 7 9 】

50

【表 7】

ID	名称
209	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[ブタ-2-イノイル(メチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-シクロプロピル-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
211	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
213	5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
214	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5,6-ジメチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
215	5-シクロプロピル-6-エチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[2-フルオロプロパ-2-エノイル(メチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
216	6-エチル-5-メチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
217	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[ブタ-2-イノイル(メチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-(ジメチルアミノ)-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
218	5-(ジメチルアミノ)-6-メチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
219	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
220	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[1-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]シクロプロパンカルボニル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
221	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
222	5-シクロプロピル-6-メチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
223	3-[3-[2-[1-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]シクロプロパンカルボニル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
224	5-シクロプロピル-6-エチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル-[(E)-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

【 0 2 8 0 】

50

【表 8】

ID	名称
225	5-[エチル(メチル)アミノ]-6-メチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
226	3-[3-[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
227	6-エチル-5-メチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル-[(E)-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
228	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
230	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-(ジメチルアミノ)-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
231	5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-メチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
232	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
233	5-(ジメチルアミノ)-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
234	3-[3-[2-[[[(2R)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
236	5-シクロプロピル-6-エチル-3-[3-[2-[[[(2R)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
237	5-シクロプロピル-6-エチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[プロパ-2-エノイル(トリジュウテリオメチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
238	5,6-ジメチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド;
239	5-(ジメチルアミノ)-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-5-フルオロ-アニリノ]-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
240	6-エチル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

【 0 2 8 1 】

【表 10】

ID	名称
253	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-[エチル(メチル)アミノ]-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
254	5-シクロプロピル-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-5-フルオロ-アニリノ]-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;又は
255	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-エチル-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド;
301	3-[3-[2-[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-5,6-ジメチル-ピラジン-2-カルボキサミド
302	3-[3-[2-[[[(2R)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド
303	6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル-[(E)-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
304	5-シクロプロピル-3-[4-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-2-ピリジル]アミノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド
305	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-イソプロピル-6-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
306	5-シクロプロピル-3-[5-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-3-ピリジル]アミノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド
307	6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル-[(E)-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
308	6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
309	5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-メチル-3-[3-[2-[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
310	5-シクロプロピル-3-[2-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-4-ピリジル]アミノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【0283】

50

【表 1 1】

ID	名称
311	3-[3-[(2R)-2-[[2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]プロピル]アニリン]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
312	3-[3-[(2S)-2-[[2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]プロピル]アニリン]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
313	5-シクロプロピル-3-[[6-[2-[[[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-2-ピリジル]アミノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド
314	3-[3-[(2R)-2-[[[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]プロピル]アニリン]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
315	6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[[[(2S)-2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリン]ピラジン-2-カルボキサミド
316	6-シクロプロピル-2-[3-[2-[[[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリン]-5-エチル-ピリジン-3-カルボキサミド
317	3-[3-[(2S)-2-[[[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]プロピル]アニリン]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
318	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[4-(ジメチルアミノ)ブタノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリン]-6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド
319	6-シクロプロピル-2-[3-[2-[[[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリン]-5-メチル-ピリジン-3-カルボキサミド
320	6-シクロプロピル-2-[[5-[2-[[[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-3-ピリジル]アミノ]-5-エチル-ピリジン-3-カルボキサミド
321	3-[3-[(1R)-2-[[2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリン]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
322	6-(ジメチルアミノ)-2-[3-[2-[[[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリン]-5-エチル-ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 2 8 4 】

50

【表 1 2】

ID	名称
323	6-シクロプロピル-2-[[5-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-3-ピリジル]アミノ]-5-メチル-ピラジン-3-カルボキサミド
324	3-[3-[(1S)-2-[[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
325	3-[3-[(1S)-2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
326	3-[3-[(1R)-2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド
327	3-[3-[2-[[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド
328	3-[3-[2-[[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-ピニル-ピラジン-2-カルボキサミド
501	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド
502	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド
503	3-[3-[(1R)-2-[[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-5,6-ジエチル-ピラジン-2-カルボキサミド
504	5-シクロプロピル-3-[3-[(1R)-2-[[2-[[[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド
505	3-[3-[2-[[[(2S)-2-[[[(E)-4-[ビス(トリジェウテリオメチル)アミノ]ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド
506	3-[3-[(1R)-2-[[2-[[[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-5-シクロプロピル-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 2 8 5 】

50

【表 13】

ID	名称
507	3-[3-[(1R)-2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-5-プロピル-ピラジン-2-カルボキサミド
508	3-[3-[(1R)-2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-5,6-ジエチル-ピラジン-2-カルボキサミド
509	3-[3-[(1R)-2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-5-イソプロピル-ピラジン-2-カルボキサミド
510	6-エチル-5-イソブチル-3-[3-[2-[[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
511	6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
512	6-エチル-5-イソブチル-3-[3-[(1R)-1-メチル-2-[[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
513	6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]-3-[3-[(1R)-1-メチル-2-[[2-[メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド
514	3-[3-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-メトキシ-ピラジン-2-カルボキサミド
515	3-[3-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-エトキシ-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド
516	3-[3-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-イソプロポキシ-ピラジン-2-カルボキサミド
516A	3-[3-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド
517	3-[3-[(1R)-2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-5-イソブチル-ピラジン-2-カルボキサミド
518	3-[3-[(1R)-2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【0286】

50

【表 1 4】

ID	名称
519	3-[3-[(1S)-2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]-1-メチル-エチル]アニリノ]-5,6-ジエチル-ピラジン-2-カルボキサミド
520	3-[[2-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]-4-ピリジル]アミノ]-5-シクロプロピル-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド
601	3-[3-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-イソブチル-ピラジン-2-カルボキサミド
602	3-[3-[2-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-5-エトキシ-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド
603	3-[3-[2-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]-6-エチル-5-イソプロポキシ-ピラジン-2-カルボキサミド
604	3-[[2-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]-4-ピリジル]アミノ]-6-エチル-5-イソブチル-ピラジン-2-カルボキサミド
605	3-[[2-[2-[[2-[(2S)-2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]プロパノイル]アミノ]エチル]-4-ピリジル]アミノ]-6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド
606	3-[[2-[2-[[2-[(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]-4-ピリジル]アミノ]-6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド
607	3-[3-[2-[2-[[2-[(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル]-メチル-アミノ]アセチル]アミノ]エチル]-4-フルオロ-アニリノ]-5-シクロプロピル-6-エチル-ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【0287】

【00277】 ある特定の実施形態において、化合物は、化合物#204から選択されるいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0288】

【00278】 ある特定の実施形態において、化合物は、化合物#232から選択されるいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

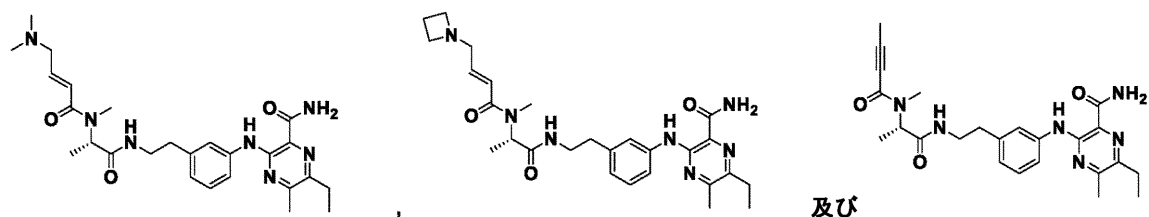
【0289】

【00279】 ある特定の実施形態において、化合物は、以下から選択されるいずれか1

50

つの化合物：

【化 3 8】



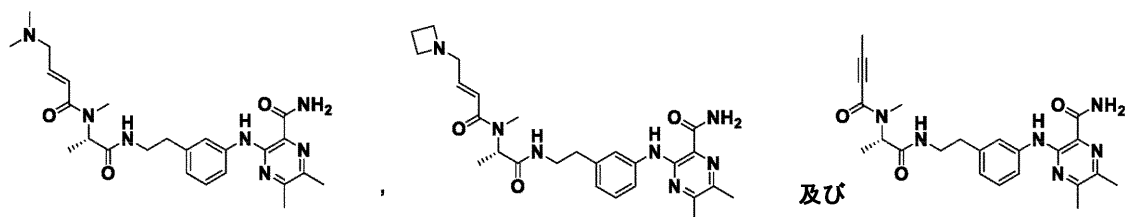
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

10

【0 2 9 0】

【00280】 ある特定の実施形態において、化合物は、以下から選択されるいずれか 1 つの化合物：

【化 3 9】



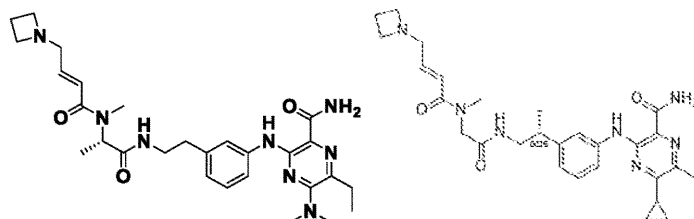
20

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0 2 9 1】

【00281】 ある特定の実施形態において、化合物は、

【化 4 0】



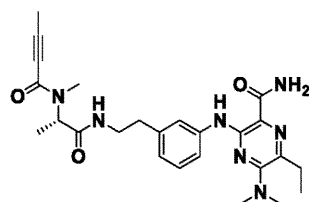
30

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0 2 9 2】

【00282】 ある特定の実施形態において、化合物は、

【化 4 1】



40

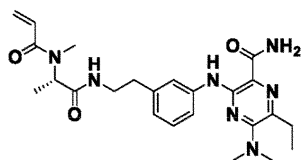
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0 2 9 3】

【00283】 ある特定の実施形態において、化合物は、

50

【化 4 2】



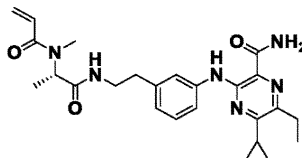
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0294】

【00284】 ある特定の実施形態において、化合物は、

10

【化 4 3】



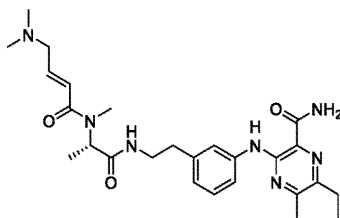
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0295】

【00285】 ある特定の実施形態において、化合物は、

20

【化 4 4】



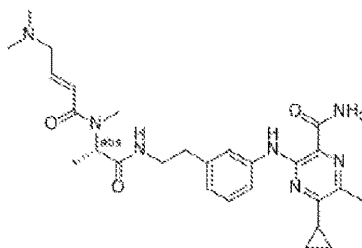
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0296】

【00286】 ある特定の実施形態において、化合物は、

30

【化 4 5】



又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

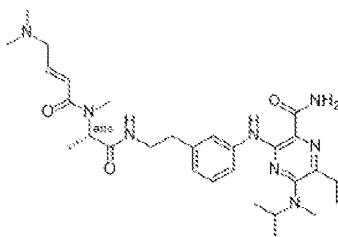
【0297】

【00287】 ある特定の実施形態において、化合物は、

40

50

【化 4 6】



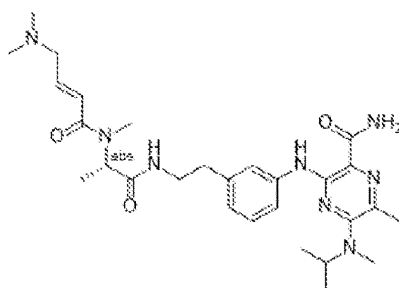
10

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0298】

【00288】 ある特定の実施形態において、化合物は、

【化 4 7】



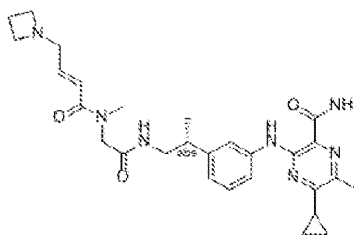
20

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0299】

【00289】 ある特定の実施形態において、化合物は、

【化 4 8】



30

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0300】

【00290】 式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) の化合物の特定の実施形態は、インビボで (例えば、ラットに) 投与されるとき、5 mg / kg 未満の低い投与量 (例えば、3 mg / kg 以下) で、1 nM 未満又は 0.1 nM 未満程度の IC₅₀ 値で、FLT3 に対する改善された効力、及び / 又は FLT3 の活性部位の高い占有率 (例えば、50%、70% 又は 90% 超の占有率) を示した。

40

【0301】

【00291】 ある実施形態において、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

50

【0302】

【00292】 ある実施形態において、治療有効量の、式（P-I）、式（I）～式（LXIIIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、及び式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0303】

【00293】 ある実施形態において、医薬組成物は、経口投与、非経口投与、口腔投与、経鼻投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される。

【0304】

【00294】 ある実施形態において、増殖性疾患又は病態を治療するための方法であって、必要としている患者に、本明細書において提供される医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

10

【0305】

【00295】 特定の実施形態において、患者は、1つ以上のFLT3突然変異を有する。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、N676K、F691L、D835H、D835V、D835Y、Y842C、及びそれらの組合せから選択される。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、N676Kである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、F691Lである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、D835Hである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、D835Vである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、D835Yである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、Y842Cである。特定の実施形態において、患者は、NPM1突然変異を有する。

20

【0306】

【00296】 ある実施形態において、自己免疫疾患は、血液悪性疾患から選択される。

【0307】

【00297】 ある実施形態において、異種免疫疾患又は病態を治療するための方法であって、必要としている患者に、本明細書において提供される医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0308】

【00298】 ある実施形態において、癌を治療するための方法であって、必要としている患者に、本明細書において提供される医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

30

【0309】

【00299】 特定の実施形態において、癌は、ALK（未分化リンパ腫キナーゼ）突然変異を有する。特定の実施形態において、癌は、ALK融合について陽性である。特定の実施形態において、癌は、ALK阻害剤に耐性がある。特定の実施形態において、癌は、T1151K、I1171N、I1171S、I1171T、F1174I、F1174L、F1174V、V1180L、L1196M、L1196Q、L1198F、L1198H、C1156Y、C1159Y、G1202R、D1203N、F1245V、L1256F、G1269A、及びそれらの組合せからなる群から選択されるALK突然変異を有する。

40

【0310】

【00300】 ある実施形態において、癌は、血液悪性疾患である。

【0311】

【00301】 ある実施形態において、疾患又は病態は、白血病、リンパ腫、又は多発性骨髄腫である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、前リンパ球性白血病（PLL）、大型顆粒リンパ球性（LGL）、有毛細胞白血病（HCL）、肥満細胞性白血病（MCL）、又は骨髄異形成症候群（MDS）である。

50

【0312】

【00302】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、急性骨髄性白血病（AML）である。特定の実施形態において、AMLは、FLT3突然変異陽性である。特定の実施形態において、AMLは、新たに診断される。特定の実施形態において、AMLは、FLT3突然変異陽性であり、新たに診断される。特定の実施形態において、AMLは、再発性又は難治性である。特定の実施形態において、AMLは、再発性又は難治性であり、FLT3突然変異陽性である。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、FLT3-ITD突然変異である。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、N676K、F691L、D835H、D835V、D835Y、Y842C、及びそれらの組合せから選択される。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、N676Kである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、F691Lである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、D835Hである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、D835Vである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、D835Yである。特定の実施形態において、FLT3突然変異は、Y842Cである。特定の実施形態において、患者は、NPM1突然変異を有する。

10

【0313】

【00303】 特定の実施形態において、AMLは、化学療法に耐性がある。特定の実施形態において、AMLは、化学療法に耐性があり、限定はされないが、N676K、F691L、D835H、D835V、D835Y、Y842C、及びそれらの組合せから選択される少なくとも1つの突然変異を含むFLT3-IND突然変異を発生した。

20

【0314】

【00304】 特定の実施形態において、AMLは、以前に投与されたFLT3阻害剤に耐性がある。特定の実施形態において、AMLは、ギルテリチニブに耐性がある。特定の実施形態において、AMLは、ミドスタウリンに耐性がある。

【0315】

【00305】 ある実施形態において、肥満細胞症を治療するための方法であって、必要としている患者に、本明細書において提供される医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0316】

【00306】 ある実施形態において、骨粗鬆症又は骨吸収障害を治療するための方法であって、必要としている患者に、本明細書において提供される医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

30

【0317】

【00307】 ある実施形態において、炎症性疾患又は病態を治療するための方法であって、必要としている患者に、本明細書において提供される医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0318】

【00308】 ある実施形態において、紅斑性狼瘡を治療するための方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）から選択されるFLT3の阻害剤である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

40

【0319】

【00309】 ある実施形態において、異種免疫疾患又は病態を治療するための方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）から選択されるFLT3の阻害剤である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0320】

【00310】 ある実施形態において、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ

50

腫又は慢性リンパ球性白血病を治療するための方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、式 (P 2-I)、式 (P 4-I) ~ (P 4-V b)、式 (P 5-I ') ~ (P 5-V d)、及び式 (P 6-I) ~ (P 6-I I I d) から選択される F L T 3 の阻害剤である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0321】

【00311】 ある実施形態において、肥満細胞症を治療するための方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、式 (P 2-I)、式 (P 4-I) ~ (P 4-V b)、式 (P 5-I ') ~ (P 5-V d)、及び式 (P 6-I) ~ (P 6-I I I d) から選択される F L T 3 の阻害剤である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

10

【0322】

【00312】 ある実施形態において、骨粗鬆症又は骨吸収障害を治療するための方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、式 (P 2-I)、式 (P 4-I) ~ (P 4-V b)、式 (P 5-I ') ~ (P 5-V d)、及び式 (P 6-I) ~ (P 6-I I I d) から選択される F L T 3 の阻害剤である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0323】

【00313】 ある実施形態において、炎症性疾患又は病態を治療するための方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の、式 (P 2-I)、式 (P 4-I) ~ (P 4-V b)、式 (P 5-I ') ~ (P 5-V d)、及び式 (P 6-I) ~ (P 6-I I I d) から選択される F L T 3 の阻害剤である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

20

【0324】

【00314】 ある実施形態において、薬学的に許容される担体と、薬学的に有効な量の、本明細書に記載される式のいずれか1つで表される化合物とを含む医薬組成物が、本明細書において提供される。ある実施形態において、化合物は、式 (P-I)、式 (I) ~ 式 (L X I I I b)、式 (P 2-I)、式 (P 4-I) ~ (P 4-V b)、及び式 (P 5-I ') ~ (P 5-V d) のいずれか1つで表される。

【0325】

【00315】 ある実施形態において、医薬組成物は、経口投与、非経口投与、口腔投与、経鼻投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される。

30

【0326】

【00316】 ある実施形態において、担体は、非経口担体である。ある実施形態において、担体は、経口担体である。ある実施形態において、担体は、局所担体である。

【0327】

【00317】 様々な変数について上述される基の任意の組合せが、本明細書において想定される。本明細書において提供される化合物における置換基及び置換パターンが、当該技術分野において公知の技術、並びに本明細書に記載される技術によって合成され得る、化学的に安定した化合物を提供するために当業者によって選択され得ることが理解される。

40

【0328】

【00318】 式 (I) の化合物のさらなる代表的な実施形態は、表 2 A 及び表 2 B 中に列挙される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を含む。

【0329】

【00319】 本明細書全体を通して、基及びそれらの置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために当業者によって選択され得る。

【0330】

【00320】 ある実施形態において、式 (P 2-I)、式 (P 4-I) ~ (P 4-V b)

50

）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）の化合物は、FLT3を阻害する。ある実施形態において、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）の化合物は、血液悪性疾患などの増殖性疾患を含むがこれに限定されない、FLT3依存性又はFLT3媒介性の病態又は疾患に罹患している患者を治療するのに使用される。

【0331】

【00321】 ある実施形態において、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）の化合物は、癌、例えば、血液悪性疾患を含むがこれに限定されない、FLT依存性又はFLT媒介性の病態又は疾患に罹患している患者を治療するのに使用される。

10

【0332】

3. 化合物の調製

【00322】 式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれかの化合物は、当業者に公知の標準的な合成反応を用いて、又は当該技術分野において公知の方法を用いて合成され得る。この反応は、直鎖状配列に用いられて、化合物を提供することができ、又はそれらを用いて、当該技術分野において公知の方法によって後に結合されるフラグメントを合成してもよい。例示的な方法が、本明細書の実施例において示される。

【0333】

【00323】 FLT3の活性を阻害する化合物、及びそれらの調製方法が、本明細書に記載される。このような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に活性な代謝産物及び薬学的に許容されるプロドラッグも、本明細書に記載される。少なくとも1つのこのような化合物又はこのような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に活性な代謝産物若しくは薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。

20

【0334】

【00324】 本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発材料は、合成されてもよく、又は限定はされないが、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)、又はSigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)などの商業的供給源から入手可能である。本明細書に記載される化合物、及び異なる置換基を有する他の関連化合物は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); 及び Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)（これらは全て、全体が参照により援用される）に記載されるものなどの、当業者に公知の技術及び材料を用いて合成され得る。本明細書に記載される化合物の合成のためのさらなる方法が、国際特許公開番号国際公開第01/01982901号、Arnold et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10(2000)2167-2170; Burchat et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12(2002)1687-1690に見出され得る。本明細書に開示される化合物の調製のための一般的な方法は、当該技術分野において公知の反応から得られてもよく、この反応は、当業者によって認識されるように、本明細書において提供される式に見られる様々な部分の導入のための、適切な試薬及び条件の使用によって変更され得る。

30

40

【0335】

50

【00325】 反応の生成物は、必要に応じて、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むが、これらに限定されない従来の技術を用いて単離及び精製され得る。このような材料は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を用いて特性決定され得る。

【0336】

【00326】 本明細書に記載される化合物は、単一の異性体又は異性体の混合物として調製され得る。

【0337】

【00327】 ある実施形態において、式（P6-I）の代表的な化合物は、本明細書に示される合成スキームにしたがって調製される。

10

【0338】

4. 化合物のさらなる形態

【00328】 本明細書に開示される化合物は、式（P-I）、式（I）～式（LXII Ib）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、又は式（P5-I'）～（P5-Vd）の構造を有する。本明細書に記載される化合物が言及される場合、それは、特に示されない限り、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれかの化合物並びにこれらの一般的な式の範囲内にある特定の化合物の全てを含むことが意図されることを理解される。

【0339】

20

【00329】 本明細書に記載される化合物は、1つ以上の立体中心を有してもよく、各中心は、R又はS配置で存在し得る。本明細書に示される化合物は、全てのジアステレオマー、鏡像異性体、及びエピマーの形態並びにそれらの適切な混合物を含む。立体異性体は、必要に応じて、例えば、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離のような、当該技術分野において公知の方法によって得られてもよい。

【0340】

【00330】 ジアステレオマー混合物は、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶といった公知の方法によって、それらの物理化学的相違に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離され得る。ある実施形態において、鏡像異性体は、キラルクロマトグラフィーカラムによって分離され得る。ある実施形態において、鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えば、アルコール）との反応によって鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に転化すること、ジアステレオマーを分離すること、及び個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に転化することによって分離され得る。ジアステレオマー、鏡像異性体、及びそれらの混合物を含む全てのこのような異性体は、本明細書に記載される組成物の一部であると見なされる。

30

【0341】

【00331】 本明細書に記載される方法及び製剤は、N-オキシド、結晶形態（多形体としても知られている）、又は本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩、並びに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物の使用を含む。ある状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態、並びに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による溶媒和形態で存在し得る。本明細書に示される化合物の溶媒和形態も、本明細書に開示されるものと考えられる。

40

【0342】

【00332】 非酸化形態の式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれかの化合物は、0～80℃で、限定はされないが、アセトニトリル、エタノール、ジオキサン水溶液などの好適な不活性有機溶媒中で、限定はされないが、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化物などの還元剤で処理することによって、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-V

50

b)、式(P5-I')~(P5-Vd)、及び式(P6-I)~(P6-IIId)のいずれかの化合物のN-オキシドから調製され得る。

【0343】

【00333】ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬剤に転化される薬剤を指す。プロドラッグは、ある状況において、親薬剤より投与が容易であり得るため、有用であることが多い。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得る一方、親薬剤はそうではない。プロドラッグはまた、親薬剤より医薬組成物への向上した溶解度を有し得る。プロドラッグの一例は、限定はされないが、本明細書に記載される化合物であり、これは、水溶性が可動性に対して有害である細胞膜にわたる伝達を促進するために、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後、水溶性が有益な細胞内に入ると、カルボン酸、活性体へと代謝的に加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが代謝されて、活性部分を明らかにする、酸基に結合された短鎖ペプチド(ポリアミノ酸)であり得る。特定の実施形態において、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的に又は治療上活性な形態へと化学的に転化される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1つ以上の工程又はプロセスによって、化合物の生物学的に、薬学的に又は治療上活性な形態へと酵素的に代謝される。プロドラッグを生成するために、薬学的に活性な化合物は、活性化化合物がインビボ投与後に再生されるように修飾される。プロドラッグは、薬剤の代謝的安定性又は輸送特性を変化させるため、副作用若しくは毒性を隠すため、薬物の香味を改善するため又は薬剤の他の特徴若しくは特性を変化させるために設計され得る。薬力学的プロセス及びインビボでの薬剤代謝の知識により、当業者は、薬学的に活性な化合物を知ると、化合物のプロドラッグを設計することができる。(例えば、Nogrady(1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman(1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985を参照)。

10

20

【0344】

【00334】プロドラッグがインビボで代謝されて、本明細書に記載される誘導体を生成する、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態は、特許請求の範囲内に含まれる。場合によっては、本明細書に記載される化合物のいくつかは、別の誘導体又は活性化化合物のためのプロドラッグであってもよい。

30

【0345】

【00335】プロドラッグは、ある状況において、親薬剤より投与が容易であり得るため、有用であることが多い。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得る一方、親薬剤はそうではない。プロドラッグはまた、親薬剤より医薬組成物への向上した溶解度を有し得る。プロドラッグは、部位特異的組織への薬剤輸送を促進する調整剤として使用するために、可逆的な薬剤誘導体として設計されてもよい。ある実施形態において、プロドラッグの設計は、有効な水溶性を増加させる。例えば、Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218(1995); McLeod et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413(1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286(1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87(1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103(1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210(1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; 及び Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987(これらは全て、全体が本明細書に援用される)を参照されたい。

40

【0346】

【00336】式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、式(P5-I')~(

50

P 5 - V d)、及び式 (P 6 - I) ~ (P 6 - I I I d) のいずれかの化合物の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応に感受性であり得、したがって、単なる例として、ハロゲンなどの、芳香環構造上での適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を減少、最小化又は除去することができる。

【0347】

【00337】 本明細書に記載される化合物は、同位体標識化合物を含み、この化合物は、1つ以上の原子が、自然界に通常見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されることがなければ、本明細書に示される様々な式及び構造中で記載されるものと同一である。本化合物に組み込むことができる同位体の例は、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位体を含む。本明細書に記載される特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれるものは、薬剤及び／又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。さらに、重水素、すなわち、 ^2H などの同位体による置換は、より高い代謝的安定性、例えば、生体内半減期の増加又は必要用量の減少から得られる特定の治療上の利点をもたらすことができる。

10

【0348】

【00338】 さらにある又はある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、必要としている生物への投与後に代謝されて、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために後に使用される代謝産物を産生する。

【0349】

20

【00339】 本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容される塩として形成されるか、及び／又は薬学的に許容される塩として使用され得る。薬学的に許容される塩のタイプは、限定はされないが：(1) 化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容される：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などなどの無機酸と；又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルビシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸と反応させることによって形成される酸付加塩；(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例えばマグネシウム、若しくはカルシウム）、又はアルミニウムイオンで置換されるか；又は有機塩基と配位するときに形成される塩を含む。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが挙げられる。許容される無機塩基としては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。

30

40

【0350】

【00340】 薬学的に許容される塩の対応する対イオンは、イオン交換クロマトグラフィー、イオンクロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動法、誘導結合プラズマ、原子吸光分析、質量分析法、又はそれらの任意の組合せを含むがこれらに限定されない様々な方法を用いて分析及び同定されてもよい。

【0351】

【00341】 塩は、以下の技術：ろ過、非溶媒による沈殿とその後のろ過、溶媒の蒸発、又は、水溶液の場合、凍結乾燥の少なくとも1つを使用することによって回収される。

【0352】

50

【00342】 薬学的に許容される塩への言及は、溶媒付加形態又はその結晶形態、特に、溶媒和物又は多形体を含むことが理解されるべきである。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成され得る。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、又はアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に好都合に調製又は形成され得る。さらに、本明細書において提供される化合物は、非溶媒和形態並びに溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本明細書において提供される化合物及び方法の目的のために、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

【0353】

【00343】 塩への言及は、溶媒付加形態又はその結晶形態、特に、溶媒和物又は多形体を含むことが理解されるべきである。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成されることが多い。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、又はアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置 (crystal packing arrangement) を含む。多形体は、通常、異なる X 線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形、光学及び電気的特性、安定性、並びに溶解度を有する。再結晶化溶媒、晶析速度、及び貯蔵温度などの様々な要因が、優勢な単結晶形態を生じさせ得る。

【0354】

【00344】 本明細書に記載される化合物は、非晶質形態、粉碎された形態及びナノ微粒子形態を含むがこれらに限定されない様々な形態であり得る。さらに、本明細書に記載される化合物は、多形体としても知られている結晶形態を含む。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。多形体は、通常、異なる X 線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形、光学及び電気的特性、安定性、並びに溶解度を有する。再結晶化溶媒、晶析速度、及び貯蔵温度などの様々な要因が、優勢な単結晶を生じさせ得る。

【0355】

【00345】 薬学的に許容される塩、多形体及び／又は溶媒和物のスクリーニング及び特性決定は、熱分析、X 線回折、分光法、蒸気吸着、及び顕微鏡検査法を含むがこれらに限定されない様々な技術を用いて行われ得る。熱分析方法は、多形態の転移を含むがこれに限定されない熱化学分解又は熱の物理的プロセスに対処し、このような方法は、多形体間の関係を分析するため、重量損失を決定するため、ガラス転移温度を見出すため、又は賦形剤適合性研究のために使用される。このような方法としては、限定はされないが、示差走査熱量測定 (DSC)、変調示差走査熱量測定 (MDCS)、熱重量分析 (TGA)、並びに温度比重測定及び赤外分析法 (TG/IR) が挙げられる。X 線回折方法としては、限定はされないが、単結晶及び粉末回折計及びシンクロトロン光源が挙げられる。使用される様々な分光技術としては、限定はされないが、Raman、FTIR、UVIS、並びに NMR (液体及び固体の状態) が挙げられる。様々な顕微鏡検査技術としては、限定はされないが、偏光顕微鏡法、エネルギー分散 X 線分析 (EDX) を用いた走査電子顕微鏡法 (SEM)、EDX (ガス又は水蒸気雰囲気中) を用いた環境走査電子顕微鏡法、IR 顕微鏡検査法、及び Raman 顕微鏡検査法が挙げられる。

【0356】

【00346】 本明細書全体を通して、基及びそれらの置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために当業者によって選択され得る。

【0357】

5. 医薬組成物／製剤

【00347】 医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化合物の処理を促進する、賦形剤及び助剤を含む 1 つ以上の生理学的に許容される担体を用いて、従来の方法で製剤化され得る。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。周知の技術、担体、及

10

20

30

40

50

び賦形剤のいずれかが、好適な、当該技術分野において理解されるものとして使用され得る。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Nineteenth Ed(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995) ; Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.and Lachman,L., Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980 ; 及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh Ed .(Lippincott Williams & Wilkins 1999) (これらは、全体が参照により本明細書に援用される)に見出される。

【0358】

【00348】 本明細書において使用される際の医薬組成物は、例えば、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、式(P5-I')~(P5-Vd)、及び式(P6-I)~(P6-IIId)のいずれかの化合物などの本明細書に記載される化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、及び／又は賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。本明細書において提供される治療又は使用の方法を実施する際、治療有効量の本明細書に記載される化合物が、治療される疾患、障害、又は病態を有する哺乳動物に、医薬組成物中で投与される。好ましくは、哺乳動物はヒトである。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効力並びに他の要因に依存して広く変化し得る。化合物は、単独で、又は混合物の成分としての1つ以上の治療剤と組み合わせて使用され得る。

【0359】

【00349】 特定の実施形態において、組成物は、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸及び塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム及びトリスーヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；並びにシトレート／デキストロース、炭酸水素ナトリウム及び塩化アンモニウムなどの緩衝剤を含む、1つ以上のpH調整剤又は緩衝剤も含み得る。このような酸、塩基及び緩衝剤は、許容される範囲内で組成物のpHを維持するのに必要な量で含まれる。

【0360】

【00350】 ある実施形態において、組成物は、組成物のオスモル濃度を許容される範囲にするのに必要な量で1つ以上の塩も含み得る。このような塩としては、ナトリウム、カリウム又はアンモニウムカチオン及び塩化物、シトレート、アスコルベート、ボレート、ホスフェート、バイカーボネート、サルフェート、チオサルフェート又はバイサルファイトアニオンを有するものが挙げられ；好適な塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム及び硫酸アンモニウムが挙げられる。

【0361】

【00351】 本明細書において使用される際の「医薬組合せ」という用語は、2つ以上の有効成分を混合するか又は組み合わせることから得られる生成物を意味し、有効成分の一定の組合せ及び一定でない組合せの両方を含む。「一定の組合せ」という用語は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物及び補助剤(co-agent)が両方とも、単一のエンティティ又は投与の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「一定でない組合せ」という用語は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物及び補助剤が、別個のエンティティとして、特定の介入期限なしで、同時に、並行して又は連続して、患者に投与されることを意味し、ここで、このような投与は、患者の身体内で2つの化合物の治療的に有効なレベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の有効成分の投与に適用される。

【0362】

【00352】 本明細書に記載される医薬組成物は、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、口腔、局所、直腸、又は経皮投与経路を含むがこれらに限定され

10

20

30

40

50

ない複数の投与経路によって、対象に投与され得る。本明細書に記載される医薬組成物としては、限定はされないが、水性液体分散体、自己乳化分散体、固溶体、リポソーム分散体、エアロゾル、固形剤、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸薬、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、並びに混合即時及び制御放出製剤が挙げられる。

【0363】

【00353】 本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、単なる例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、封入、包接又は圧縮のプロセスなどによって、従来の方法で製造され得る。

【0364】

【00354】 医薬組成物は、遊離酸若しくは遊離塩基形態、又は薬学的に許容される塩形態の、有効成分としての、例えば、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-Vb)、式 (P5-I') ~ (P5-Vd)、及び式 (P6-I) ~ (P6-IIId) のいずれか1つの化合物などの本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を含む。さらに、本明細書に記載される方法及び医薬組成物は、N-オキシド、結晶形態（多形体としても知られている）、並びに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物の使用を含む。ある状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態、並びに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による溶媒和形態で存在し得る。本明細書に示される化合物の溶媒和形態も、本明細書に開示されるものと考えられる。

【0365】

【00355】 「消泡剤」は、水性分散液の凝集、完成したフィルム中の気泡を生じさせ得、又は一般に処理を損なう、処理中の泡立ちを減少させる。例示的な消泡剤としては、シリコンエマルジョン又はセスキオレイン酸ソルビタンが挙げられる。

【0366】

【00356】 「酸化防止剤」としては、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム及びトコフェロールが挙げられる。特定の実施形態において、酸化防止剤は、必要な場合、化学安定性を高める。

【0367】

【00357】 特定の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、微生物活性を阻害するための1つ以上の保存料も含み得る。好適な保存料としては、メルフェン (merfen) 及びチオメルサルなどの水銀含有物質；安定化された二酸化塩素；並びに塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム及び塩化セチルピリジニウムなどの第四級アンモニウム化合物が挙げられる。

【0368】

【00358】 本明細書に記載される製剤は、酸化防止剤、金属キレート剤、チオール含有化合物及び他の一般的な安定剤から利益を得られることがある。このような安定剤の例としては、限定はされないが：(a) 約0.5%~約2% w/vのグリセロール、(b) 約0.1%~約1% w/vのメチオニン、(c) 約0.1%~約2% w/vのモノチオグリセロール、(d) 約1mM~約10mMのEDTA、(e) 約0.01%~約2% w/vのアスコルビン酸、(f) 0.003%~約0.02% w/vのポリソルベート80、(g) 0.001%~約0.05% w/vのポリソルベート20、(h) アルギニン、(i) ヘパリン、(j) 硫酸デキストラン、(k) シクロデキストリン、(l) 多硫酸ペンタサン及び他のヘパリン類似物質、(m) マグネシウム及び亜鉛などの二価カチオン；又は(n) それらの組合せが挙げられる。

【0369】

【00359】 「結合剤」は、粘着性の性質を付与し、例えば、アルギン酸及びその塩；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））などのセルロース誘導体；微結晶性デキストロース；アミロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；酸性多糖（polysaccharide acid）；ベントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー；クロスポビドン；ポビドン；デンプン；アルファ化デンプン；トラガカント、デキストリン、スクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、及びラクトースなどの糖；アカシア、トラガカント、ガッチガム、イサポール外皮の粘液、ポリビニルピロリドン（例えば、Polyvidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyplasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラビノガラクタン（larch arabogalactan）、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどの天然又は合成ゴムを含む。

10

20

30

40

50

【0370】

【00360】「担体」又は「担体材料」は、医薬品中の任意の一般的に使用される賦形剤を含み、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物などの本明細書に開示される化合物との適合性、及び所望の剤形の放出プロファイル特性に基づいて選択されるべきである。例示的な担体材料としては、例えば、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、湿潤剤、希釈剤などが挙げられる。「薬学的に適合する担体材料」は、限定はされないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセロール、ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン（PVP）、コレステロール、コレステロールエステル、カゼイン塩ナトリウム、大豆レシチン、タウロコール酸、ホスファチジルコリン（phosphatidylcholine）、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、セルロース及びセルロースコンジュゲート、糖ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプンなどを含み得る。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)を参照されたい。

【0371】

【00361】「分散剤」、及び／又は「粘度調節剤」は、液体培地又は造粒方法若しくは混合方法によって薬剤の拡散性及び均質性を制御する材料を含む。ある実施形態において、これらの薬剤はまた、コーティング又はマトリックスを腐食する効果を促進する。例示的な拡散促進剤／分散剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、Tween（登録商標）60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP；市販品として、Plasdone（登録商標）として知られている）、及び炭水化物系分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、HPC、HPC-SL、及びHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、及びHPMC K100M）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAS）、非結晶セルロースなど）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、エチレンオキシド及びホルムアルデヒドを伴う4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても知られている）、ポロキサマー（例えば、P

luronics F68（登録商標）、F88（登録商標）、及びF108（登録商標）であり、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマーである）；及びポロキサミン（例えば、Poloxamine 908（登録商標）としても知られているTetronic 908（登録商標）であり、これは、エチレンジアミンへのプロピレンオキシド及びエチレンオキシドの逐次付加から得られる四官能性のブロックコポリマーである（BASF Corporation, Parsippany, N.J.））、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S-630）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、若しくは約3350～約4000、若しくは約7000～約5400の分子量を有し得る）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ガム（例えば、トラガカントガム及びアカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど）、糖、セルロース化合物（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール（PVA）、アルギネート、キトサン並びにそれらの組合せが挙げられる。セルロース又はトリエチルセルロースなどの可塑剤も、分散剤として使用され得る。リポソーム分散及び自己乳化性分散に特に有用な分散剤は、ジミリスティルホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルグリセロール、コレステロール及びミリスチン酸イソプロピルである。

10

20

【0372】

【00362】 1つ以上の侵食促進剤と1つ以上の拡散促進剤との組合せも、本組成物において使用され得る。

【0373】

【00363】 「希釈剤」という用語は、送達前に対象の化合物を希釈するのに使用される化学化合物を指す。希釈剤はまた、より安定した環境を提供することができるため、化合物を安定させるのに使用され得る。緩衝液（pHの制御又は維持も提供することができる）に溶解された塩は、当該技術分野において希釈剤として用いられ、希釈剤は、リン酸緩衝生理食塩水溶液を含むがこれに限定されない。特定の実施形態において、希釈剤は、圧縮を促進するか、又はカプセル充填のための均質混合のために十分な容積を生成するために組成物の容積を増加させる。このような化合物としては、例えば、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、Avicel（登録商標）などの微結晶性セルロース；第二リン酸カルシウム、リン酸カルシウム二水和物；リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム；無水ラクトース、噴霧乾燥ラクトース；アルファ化デンプン、Di-Pac（登録商標）（Amstar）などの圧縮可能な糖；マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース系希釈剤、粉砂糖；一塩基性硫酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物、デキストレート；加水分解された穀物固体、アミロース；粉末セルロース、炭酸カルシウム；グリシン、カオリン；マンニトール、塩化ナトリウム；イノシトール、ベントナイトなどが挙げられる。

30

40

【0374】

【00364】 「分解する」という用語は、胃腸液と接触した場合の剤形の溶解及び分散の両方を含む。「崩壊剤（disintegration agent）又は崩壊剤（disintegrant）」は、物質の分解又は崩壊を促進する。崩壊剤の例としては、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン若しくはジャガイモデンプンなどの天然デンプン、National 1551若しくはAmijel（登録商標）などのアルファ化デンプン、又はPromogel（登録商標）若しくはExplotab（登録商標）などのデンプングリコール酸ナトリウム、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商

50

標) P100、Emcocel (登録商標)、Vivacel (登録商標)、Ming Tia (登録商標)、及びSolka-Floc (登録商標)、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋セルロース (例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (Ac-Di-Sol (登録商標))、架橋カルボキシメチルセルロース、若しくは架橋クロスカルメロース)、デンプン、グリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギネート、Veegum (登録商標) HV (ケイ酸アルミニウムマグネシウム) などの粘土、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、若しくはトラガカントなどのガム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、カチオン交換樹脂などの樹脂、柑橘類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

10

【0375】

【00365】 「薬剤吸収」又は「吸収」は、典型的に、障壁をわたる薬剤の投与部位から、血管又は作用部位までの薬剤の移動のプロセスを指し、例えば、消化管から門脈又はリンパ系への薬剤の移動である。

【0376】

【00366】 「腸溶コーティング」は、胃の中では実質的に無傷のまま残るが、小腸又は結腸中で薬剤を溶解及び放出する物質である。一般に、腸溶コーティングは、胃の低pH環境での放出を防ぐが、より高いpH、典型的に6~7のpHでイオン化し、したがって、小腸又は結腸中で十分に溶解して、中にある活性薬剤を放出するポリマー材料を含む。

20

【0377】

【00367】 「侵食促進剤」は、胃腸液の中の特定の材料の侵食を制御する材料を含む。侵食促進剤は、一般に、当業者に公知である。例示的な侵食促進剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、タンパク質、ペプチド、及びアミノ酸が挙げられる。

【0378】

【00368】 「充填剤」としては、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどの化合物が挙げられる。

30

【0379】

【00369】 本明細書に記載される製剤に有用な「着香剤」及び／又は「甘味料」としては、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリテーム、アニス、リンゴ、アスパルテーム、バナナ、ババロア、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、柑橘類、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、チクロ、シラメート (cylamate)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツパンチ、ショウキョウ、グリチルレチネート、カンゾウ (リコリス) シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸一アンモニウム (MagnaSweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) Powder、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、シリトール (sylitol)、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、ソーマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、セイヨウミザクラ、ウィンターグリーン、キシリトール、又はこ

40

50

これらの香味成分の任意の組合せ、例えば、アニスーメントール、チェリーーアニス、シナモンーオレンジ、チェリーーシナモン、チョコレートーミント、ハチミツーレモン、レモンーライム、レモンーミント、メントールーユーカリ、オレンジークリーム、バニラーミント、及びそれらの混合物が挙げられる。

【0380】

【00370】 「滑沢剤」及び「滑剤」は、材料の接着又は摩擦を防ぎ、減少させ、又は阻害する化合物である。例示的な滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、ステアリルフマル酸ナトリウム、鉱油などの炭化水素、又は水素添加大豆油（Sterotex（登録商標））などの硬化植物油、高級脂肪酸並びにそれらのアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール、タルク、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール（例えば、PEG-4000）又はCarbowax（商標）などのメトキシポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、マグネシウム又はラウリル硫酸ナトリウム、Sylloid（商標）などのコロイドシリカ、Cab-O-Sil（登録商標）、トウモロコシデンプンなどのデンプン、シリコーン油、界面活性剤などが挙げられる。

10

【0381】

【00371】 「測定可能な血清濃度」又は「測定可能な血漿濃度」は、投与後に血流に吸収された、血清m l、d l、又はl当たりの治療剤のmg、 μ g、又はngで典型的に測定される血清又は血漿濃度を表す。本明細書において使用される際、測定可能な血漿濃度は、典型的に、ng / m l又は μ g / m lで測定される。

20

【0382】

【00372】 「薬力学」は、作用部位で薬剤の濃度に関して観察される生物学的反応を決定する因子を指す。

【0383】

【00373】 「薬物動態」は、作用部位で薬剤の適切な濃度の達成及び維持を決定する因子を指す。

【0384】

【00374】 「可塑剤」は、マイクロカプセル化材料又はフィルムコーティングを軟化して、それらの脆さを抑えるのに使用される化合物である。好適な可塑剤としては、例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及びPEG 800などのポリエチレングリコール、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、トリエチルセルロース及びトリアセチンが挙げられる。ある実施形態において、可塑剤はまた、分散剤又は湿潤剤としても機能し得る。

30

【0385】

【00375】 「可溶化剤」としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、ビタミンE TP GS、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁塩、ポリエチレングリコール200~600、グリコフロール、トランスクトール（transcutol）、プロピレングリコール、及びジメチルイソソルビドなどの化合物が挙げられる。

40

【0386】

【00376】 「安定剤」としては、任意の酸化防止剤、緩衝剤、酸、保存料などの化合物が挙げられる。

【0387】

【00377】 本明細書において使用される際の「定常状態」は、投与された薬剤の量が、定常又は一定の血漿薬剤曝露をもたらす1つの投与間隔内で除去された薬剤の量に等し

50

い場合である。

【0388】

【00378】「懸濁化剤」としては、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、若しくはポリビニルピロリドンK30、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、若しくは約3350～約4000、若しくは約7000～約5400の分子量を有し得る）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースアセテートステアレート、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ガム（例えば、トラガカントガム及びアカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど）、糖、セルロース化合物（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどの化合物が挙げられる。

10

【0389】

【00379】「界面活性剤」としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、Tween 60又は80、トリアセチン、ビタミンE TPGS、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート、ポロキサマー（polaxomer）、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などが挙げられる。いくつかの他の界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド及び植物油、例えば、ポリオキシエチレン（60）水添ヒマシ油；及びポリオキシエチレンアルキルエーテル及びアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40などの化合物が挙げられる。ある実施形態において、界面活性剤は、物理的安定性を高めるために、又は他の目的のために含まれ得る。

20

【0390】

【00380】「粘度増強剤」としては、例えば、メチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギネート、アカシア、キトサン及びそれらの組合せが挙げられる。

30

【0391】

【00381】「湿潤剤」としては、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ドクサートナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、Tween 80、ビタミンE TPGS、アンモニウム塩などの化合物が挙げられる。

40

【0392】

5.1 剤形

【00382】本明細書に記載される組成物は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、若しくは筋肉内）、口腔、鼻腔内、直腸又は経皮投与経路を含むがこれらに限定されない任意の従来の手段によって、対象への投与のために製剤化され得る。本明細書において使用される際、「対象」という用語は、動物、好ましくは、ヒト又は非ヒトを含む哺乳動物を意味するために使用される。患者及び対象という用語は、同義的に使用され得る。

【0393】

【00383】さらに、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化

50

合物を含む本明細書に記載される医薬組成物は、水性経口分散体、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液などを含むがこれらに限定されない、治療される患者による経口摂取のための任意の好適な剤形、固体経口剤形、エアロゾル、制御放出製剤、速溶製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、並びに混合即時放出及び制御放出製剤へと製剤化され得る。

【0394】

【00384】 経口用の医薬製剤は、必要に応じて、錠剤又は糖衣錠コアを得るために、好適な助剤を添加した後、1つ以上の固体賦形剤を、本明細書に記載される化合物の1つ以上と混合し、得られた混合物を任意に粉碎し、顆粒の混合物を処理することによって得ることができる。好適な賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、若しくはソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；又はポリビニルピロリドン（PVP又はポビドン）若しくはリン酸カルシウムなどの他のものが挙げられる。必要に応じて、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤が加えられてもよい。

10

【0395】

【00385】 糖衣錠コアには、好適なコーティングが設けられる。この目的のため、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を任意に含有し得る。染料又は色素は、活性化合物の用量の異なる組合せの同定又は特性決定のために、錠剤又は糖衣錠のコーティングに加えられてもよい。

20

【0396】

【00386】 経口で使用され得る医薬製剤は、ゼラチン製の押し出し型カプセル、並びにゼラチン製の軟密封カプセル及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤を含む。押し出し型カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤及び、任意に安定剤との混合物中で有効成分を含有し得る。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解又は懸濁され得る。さらに、安定剤が加えられてもよい。経口投与用の全ての製剤は、このような投与に好適な投与量であるべきである。

30

【0397】

【00387】 ある実施形態において、本明細書に開示される固形剤形は、錠剤、（懸濁液錠剤、速溶錠剤、咬傷分解錠剤、急崩壊錠剤、発泡錠、若しくはカプレットを含む）、丸薬、粉末剤（無菌包装した粉末剤、分配可能な粉末剤、若しくは発泡性粉末剤を含む）カプセル剤（軟カプセル剤若しくは硬カプセル剤、例えば、動物由来のゼラチン若しくは植物由来のHPMCから作製されるカプセル剤、又は「スプリンクルカプセル」を含む）、固形分散体、固溶体、生体内分解性剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多粒子剤形、ペレット、顆粒、又はエアロゾルの形態であり得る。ある実施形態において、医薬組成物は、粉末剤の形態である。ある実施形態において、医薬組成物は、速溶錠剤を含むがこれに限定されない錠剤の形態である。さらに、本明細書に記載される医薬組成物は、単一のカプセル又は複数のカプセルの剤形として投与され得る。ある実施形態において、医薬組成物は、2、又は3、又は4つのカプセル剤又は錠剤で投与される。

40

【0398】

【00388】 ある実施形態において、固形剤形、例えば、錠剤、発泡錠、及びカプセル剤は、バルク混合組成物を形成するために、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）

50

のいずれか1つの化合物の粒子を1つ以上の医薬賦形剤と混合することによって調製される。均質なものとしてこれらのバルク混合組成物に言及する場合、組成物が錠剤、丸薬、及びカプセル剤などの同様に有効な単位剤形へと容易に分割され得るように、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、式(P5-I')~(P5-Vd)、及び式(P6-I)~(P6-IIId)のいずれかの化合物の粒子は、組成物全体にわたって均等に分散されることを意味する。個々の単位投与量は、経口摂取又は希釈剤との接触後に崩壊する、フィルムコーティングも含み得る。これらの製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

【0399】

【00389】 従来の薬理学的技術は、例えば、以下の方法：(1)乾燥混合、(2)直接圧縮、(3)ミリング、(4)乾式若しくは非水性の造粒、(5)湿式造粒、又は(6)融合の1つ又は組合せを含む。例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)を参照されたい。他の方法としては、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動床噴霧乾燥又はコーティング(例えば、ウースターコーティング)、接線コーティング(tangential coating)、上部噴霧、錠剤化、押し出しなどが挙げられる。

10

【0400】

【00390】 本明細書に記載される医薬固形剤形は、本明細書に記載される化合物、及び適合性の担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、着色剤、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、湿潤化剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、酸化防止剤、保存料、又はそれらの1つ以上の組合せなどの1つ以上の薬学的に許容される添加剤を含み得る。ある実施形態において、標準的なコーティング手順を用いて、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition(2000)に記載されるものなどの、フィルムコーティングが、式(P-I)、式(I)~式(LXIIId)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物の製剤の周囲に提供される。ある実施形態において、式(P-I)、式(I)~式(LXIIId)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物の粒子の一部又は全てが、コーティングされる。ある実施形態において、式(P-I)、式(I)~式(LXIIId)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物の粒子の一部又は全てが、マイクロカプセル化される。さらなるある実施形態において、式(P-I)、式(I)~式(LXIIId)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物の粒子は、マイクロカプセル化も、コーティングもされない。

20

30

【0401】

【00391】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な担体としては、限定はされないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセロール、ケイ酸マグネシウム、カゼイン塩ナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどが挙げられる。

40

【0402】

【00392】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な充填剤としては、限定はされないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラ

50

クチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【0403】

【00393】 できる限り効率的に固形剤形マトリクスから式（P-I）、式（I）～式（LXIIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、若しくは式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物又はその薬学的に許容される塩を放出するために、崩壊剤は、特に、剤形が結合剤で圧縮される場合、製剤中で使用されることが多い。崩壊剤は、水分が剤形に吸収される場合、膨張又は毛管作用によって剤形マトリクスを破裂させるのを助ける。本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な崩壊剤としては、限定はされないが、トウモロコシデンプン若しくはジャガイモデンプンなどの天然デンプン、National 1551若しくはAmijel（登録商標）などのアルファ化デンプン、又はPromogel（登録商標）若しくはExplotab（登録商標）などのデンプングリコール酸ナトリウム、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋セルロース（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、若しくは架橋クロスカルメロース）、デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギネート、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）などの粘土、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、若しくはトラガカントなどのガム、デンプングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、カチオン交換樹脂などの樹脂、柑橘類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0404】

【00394】 結合剤は、固体経口剤形の製剤に粘着性を与える：粉末を充填したカプセル製剤について、それらは、ソフトシェル又はハードシェルカプセルに充填され得る栓の形成を助け、錠剤製剤について、それらは、錠剤を圧縮後に確実に無傷なまま保ち、圧縮又は充填の工程前に混合均一性を確実にするのに助ける。本明細書に記載される固形剤形中の結合剤として使用するのに好適な材料としては、限定はされないが、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒプロメロースUSP Pharmaccoat-603、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Aqoate HS-LF及びHS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、酸性多糖、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、アルファ化デンプン、トラガカント、デキストリン、スクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、ラクトースなどの糖、アカシア、トラガカント、ガッチガム、イサポール外皮の粘液などの天然又は合成ゴム、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、Povidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyplasdone（登録商標）XL-10、及びPovidone（登録商標）K-12）、カラマツアラビノガラクトタン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0405】

【00395】 一般に、20～70%の結合剤レベルが、粉末剤を充填したゼラチンカプセル製剤に使用される。錠剤製剤における結合剤使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒、口

ーラー圧縮、又はそれ自体が中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用のいずれかで異なる。当該技術分野において熟練した処方者は、製剤のための結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤における70%までの結合剤使用レベルが一般的である。

【0406】

【00396】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な滑沢剤又は滑剤としては、限定はされないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ステアリルフマル酸ナトリウム、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール又はメトキシポリエチレングリコール（Carbowax（商標）、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000など）、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、マグネシウム又はラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

10

【0407】

【00397】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な希釈剤としては、限定はされないが、糖（ラクトース、スクロース、及びデキストロースを含む）、多糖類（デキストレート及びマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、及びソルビトールを含む）、シクロデキストリンなどが挙げられる。

20

【0408】

【00398】 「非水溶性希釈剤」という用語は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン及び微結晶性セルロース、及び微細セルロース（例えば、約0.45 g/cm³の密度を有し、例えば、Avicel、粉末セルロース）、及びタルクなどの、医薬品の製剤化において典型的に使用される化合物を表す。

【0409】

【00399】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な湿潤剤としては、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、第四級アンモニウム化合物（例えば、Polyquat 10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE TPGSなどが挙げられる。

30

【0410】

【00400】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などが挙げられる。

【0411】

【00401】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な懸濁化剤としては、限定はされないが、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、若しくはポリビニルピロリドンK30、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、若しくは約3350～約4000、若しくは約7000～約5400の分子量を有し得る）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ガム（例えば、トラガカントガム及びアカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど）、糖、セルロース化合物（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチ

40

50

ルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどが挙げられる。

【0412】

【00402】 本明細書に記載される固形剤形に使用するのに好適な酸化防止剤としては、例えば、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェロールが挙げられる。

【0413】

【00403】 本明細書に記載される固形剤形において使用される添加剤の間に、かなりの重複があることが理解されるべきである。したがって、上に列挙される添加剤は、単に例示的なものとして、限定はされないが、本明細書に記載される固形剤形に含まれ得る添加剤のタイプのものとして見なされるべきである。このような添加剤の量は、所望される特定の特性に応じて、当業者によって容易に決定され得る。

10

【0414】

【00404】 ある実施形態において、医薬組成物の1つ以上の層が可塑化される。例示的に、可塑剤は、一般に、高沸点の固体又は液体である。好適な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%（w/w）で加えられ得る。可塑剤としては、限定はされないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油が挙げられる。

20

【0415】

【00405】 圧縮錠は、上記の製剤のバルク混合物を圧縮することによって調製される固形剤形である。様々な実施形態において、口の中で溶解するように設計される圧縮錠は、1つ以上の着香剤を含む。ある実施形態において、圧縮錠は、最終的な圧縮錠を囲むフィルムを含む。ある実施形態において、フィルムコーティングは、製剤からの式（P-I）、式（I）～式（LXIIIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、又は式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物の遅延放出を提供することができる。ある実施形態において、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを助ける（例えば、Opadry（登録商標）コーティング又は糖衣）。Opadry（登録商標）を含むフィルムコーティングは、典型的に、錠剤重量の約1%～約3%の範囲である。ある実施形態において、圧縮錠は、1つ以上の賦形剤を含む。

30

【0416】

【00406】 カプセルは、例えば、カプセルの内部に、上記の式（P-I）、式（I）～式（LXIIIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、又は式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物の製剤のバルク混合物を入れることによって調製され得る。ある実施形態において、製剤（非水性懸濁液及び溶液）は、ソフトゼラチンカプセルに入れられる。ある実施形態において、製剤は、HPMCを含むカプセル剤などの、標準的なゼラチンカプセル又は非ゼラチンカプセルに入れられる。ある実施形態において、製剤は、スプリンクルカプセルに入れられ、ここで、カプセルは、丸ごと服用されてもよく、又はカプセルが開かれ、内容物が食事前に食物にふりかけられてもよい。ある実施形態において、治療用量は、複数の（例えば、2、3、又は4つの）カプセルに分けられる。ある実施形態において、製剤の全用量は、カプセル形態で送達される。

40

【0417】

【00407】 様々な実施形態において、式（P-I）、式（I）～式（LXIIIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、又は式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物の粒子及び1つ以上の賦形剤は、乾燥混合され、錠剤などの塊に圧縮され、この塊は、経口投与後、約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、又は約60分未満以内で実質的に崩壊し、それによって、

50

製剤を胃腸液の中に放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬度を有する。

【0418】

【00408】 ある実施形態において、剤形は、マイクロカプセル化された製剤を含み得る。ある実施形態において、1つ以上の他の適合性材料が、マイクロカプセル化材料中に存在する。例示的な材料としては、限定はされないが、pH調整剤、侵食促進剤、消泡剤、酸化防止剤、着香剤、並びに結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、湿潤剤、及び希釈剤などの担体材料が挙げられる。

【0419】

【00409】 本明細書に記載されるマイクロカプセル化に有用な材料は、式(P-I)、式(I)~式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物と適合する材料を含み、これは、他の非適合性賦形剤から、式(P-I)、式(I)~式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物を十分に単離する。式(P-I)、式(I)~式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物と適合する材料は、インビボで式(P-I)、式(I)~式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)~(P4-Vb)、又は式(P5-I')~(P5-Vd)の化合物の放出を遅らせるものである。

【0420】

【00410】 本明細書に記載される化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに有用な、例示的なマイクロカプセル化材料としては、限定はされないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(HPC)(Klucel(登録商標)若しくはNisso HPCなど)、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(L-HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(HPMC)(Seppifilm-LC、Pharmacoat(登録商標)、Metolose SR、Methocel(登録商標)-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、及びBenecel MP843など)、メチルセルロースポリマー(Methocel(登録商標)-A、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースAqoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)及びMetolose(登録商標)など)、エチルセルロース(EC)及びその混合物(E461、Ethocel(登録商標)、Aqualon(登録商標)-EC、Surelease(登録商標)など)、ポリビニルアルコール(PVA)(Opadry AMBなど)、ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol(登録商標)など)、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース(CMC)の塩(Aqualon(登録商標)-CMCなど)、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールコポリマー(Kollicoat IR(登録商標)など)、モノグリセリド(Myverol)、トリグリセリド(KLX)、ポリエチレングリコール、加工食物デンプン、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物(Eudragit(登録商標)EPO、Eudragit(登録商標)L30D-55、Eudragit(登録商標)FS 30D、Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L100、Eudragit(登録商標)S100、Eudragit(登録商標)RD100、Eudragit(登録商標)E100、Eudragit(登録商標)L12.5、Eudragit(登録商標)S12.5、Eudragit(登録商標)NE30D、及びEudragit(登録商標)NE 40Dなど)、酢酸セルロースフタレート、セピフィルム(sepifilm)(HPMC及びステアリン酸の混合物など)、シクロデキストリン、並びにこれらの材料の混合物が挙げられる。

【0421】

【00411】 ある実施形態において、ポリエチレングリコール、例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及びPEG 800、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、及びトリアセチンなどの可塑剤が、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。ある実施形態において、医薬組成物の放出を遅らせるのに有用なマイクロカプセル化材料は、USP又は国民医薬品集(The National Formulary)(NF)からのものである。ある実施形態において、マイクロカプセル化材料は、Klucelである。ある実施形態において、マイクロカプセル化材料は、メトセル(methocel)であ

る。

【0422】

【00412】 式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つのマイクロカプセル化された化合物は、当業者によって公知の方法によって製剤化され得る。このような公知の方法としては、例えば、噴霧乾燥プロセス、スピニングディスク溶媒プロセス、ホットメルトプロセス、噴霧冷却方法、流動床、静電気沈着、遠心押し出し、回転懸濁液分離、液体ガス又は固形ガスの界面における重合、圧力押し出し、又は噴霧溶媒抽出浴が挙げられる。これらに加えて、いくつかの化学技術、例えば、複合コアセルベーション、溶解蒸発、ポリマー間の不適合性、液体培地中の界面重合、インサイチュの重合、液中乾燥、及び液体培地中の脱溶媒和も、使用され得る。さらに、ローラー圧縮、押し出し／球形化、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングなどの他の方法も使用され得る。

10

【0423】

【00413】 ある実施形態において、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物の粒子は、上記の形態の1つに製剤化される前にマイクロカプセル化される。さらなるある実施形態において、粒子の一部又は大部分は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるものなどの標準的なコーティング手順を使用することによって、さらに製剤化される前にコーティングされる。

20

【0424】

【00414】 ある実施形態において、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物の固体剤形の製剤は、1つ以上の層で可塑化（コーティング）される。例示的に、可塑剤は、一般に、高沸点の固体又は液体である。好適な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量％～約50重量％（w/w）で加えられ得る。可塑剤としては、限定はされないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油が挙げられる。

30

【0425】

【00415】 ある実施形態において、本明細書に記載される式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物を含む製剤を含む粉末剤は、1つ以上の医薬賦形剤及び着香剤を含むように製剤化され得る。このような粉末剤は、例えば、バルク混合組成物を形成するために、製剤及び任意の医薬賦形剤を混合することによって調製され得る。さらなる実施形態は、懸濁化剤及び／又は湿潤剤も含む。このバルク混合物は、単位投与量パッケージ又は複数回投与包装単位へと均一に分割される。

【0426】

【00416】 さらなるある実施形態において、発泡散剤も、本開示にしたがって調製される。発泡塩は、経口投与のために水中で薬を分散させるために使用されてきた。発泡塩は、通常、炭酸水素ナトリウム、クエン酸及び／又は酒石酸で構成される、乾燥混合物中で薬剤を含む顆粒又は粗粉末である。本明細書に記載される組成物の塩が水に加えられる場合、酸及び塩基は反応して二酸化炭素ガスを遊離し、それによって「発泡」を引き起こす。発泡塩の例は、例えば、以下の成分：炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸及び／又は酒石酸を含む。成分が医薬的用途に好適であり、且つ約6.0以上のpHをもたらす限り、二酸化炭素の遊離をもたらす任意の酸-塩基の組合せは、炭酸水素ナトリウム及びクエン酸及び酒石酸の組合せの代わりに使用され得る。

40

【0427】

【00417】 ある実施形態において、式（P-I）、式（I）～式（LXIIIb）、

50

式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、又は式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物を含む本明細書に記載される製剤は、固形分散体である。このような固形分散体を生成する方法は、当該技術分野において公知であり、限定はされないが、例えば、米国特許第4,343,789号、同第5,340,591号、同第5,456,923号、同第5,700,485号、同第5,723,269号、同第及び米国特許出願公開第2004/0013734号を含み、これらはそれぞれ、参照により明確に援用される。ある実施形態において、本明細書に記載される製剤は、固溶体である。固溶体は、活性薬剤及び他の賦形剤とともに物質を組み込み、それによって、混合物の加熱により、薬剤の溶解が生じ、次に、得られた組成物が冷却されて、固体混合物が得られ、これがさらに製剤化されるか、又はカプセルに直接加えられるか、又は錠剤へと圧縮され得る。このような固溶体を生成する方法は、当該技術分野において公知であり、限定はされないが、例えば、米国特許第4,151,273号、同第5,281,420号、及び同第6,083,518号を含み、これらはそれぞれ、参照により明確に援用される。

10

【0428】

【00418】 式（P-I）、式（I）～式（LXIIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、及び式（P5-I'）～（P5-Vd）のいずれか1つの化合物を含む本明細書に記載される製剤を含む医薬固体経口剤形は、式（P-I）、式（I）～式（LXIIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、又は式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物の制御放出を提供するようにさらに製剤化され得る。制御放出は、長期間にわたって所望の特性にしたがって組み込まれる剤形からの、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物の放出を指す。制御放出特性は、例えば、持続放出、長期放出、パルス放出、及び遅延放出の特性を含む。即時組成物と対照的に、制御放出組成物は、所定の特性に応じて、長期間にわたって対象への薬剤の送達を可能にする。このような放出速度は、長期間にわたって治療的に有効なレベルの薬剤を提供し、それによって、従来の急速放出剤形と比較して、副作用を最小限に抑えながら、より長期間の薬理学的反応を提供することができる。このような長期間の反応は、対応する短時間作用型の即時放出製剤では達成されない多くの固有の利益を提供する。

20

【0429】

【00419】 ある実施形態において、本明細書に記載される固形剤形は、腸溶コーティングされた遅延放出経口剤形として、すなわち、腸溶コーティングを用いて、消化管の小腸における放出に影響を与える、本明細書に記載される医薬組成物の経口剤形として製剤化され得る。腸溶コーティングされた剤形は、有効成分及び／又は他の組成物成分の顆粒、粉末剤、ペレット、ビーズ又は粒子（それ自体がコーティングされるか又はコーティングされない）を含む、圧縮又は成形又は押し出し加工された錠剤／成形物（コーティングされるか又はコーティングされない）であり得る。腸溶コーティングされた経口剤形はまた、固体担体又は組成物のペレット、ビーズ又は顆粒（それ自体がコーティングされるか又はコーティングされない）を含む、カプセル（コーティングされるか又はコーティングされない）であり得る。

30

40

【0430】

【00420】 本明細書において使用される際の「遅延放出」という用語は、遅延放出の変化が存在しなかった場合に達成されるものより遠位の消化管におけるいくつかの一般的に予測可能な位置において、放出が達成され得るような送達を指す。ある実施形態において、放出の遅延のための方法は、コーティングである。任意のコーティングは、全体のコーティングが、約5未満のpHで胃腸液に溶解しないが、約5以上のpHで溶解するような、十分な厚さになるまで適用されるべきである。pH依存性の溶解度特性を示す任意のアニオン性ポリマーが、下部消化管への送達を達成するための、本明細書に記載される方法及び組成物における腸溶コーティングとして使用され得ることが予測される。ある実施形態において、本明細書に記載されるポリマーは、アニオン性カルボン酸ポリマーである

50

。ある実施形態において、ポリマー及びその適合性混合物、並びにそれらの特定のいくつかは、限定はされないが、以下のものを含む。

【0431】

【00421】 セラック、精製されたラックとも呼ばれ、昆虫の樹脂質の分泌物から得られる精製品である。このコーティングは、 $\text{pH} > 7$ の培地で溶解する。

【0432】

【00422】 アクリルポリマー。アクリルポリマーの性能（主に、生体液へのそれらの溶解度）は、置換の程度及びタイプに基づいて異なり得る。好適なアクリルポリマーの例としては、メタクリル酸コポリマー及びアンモニウムメタクリレートコポリマーが挙げられる。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS及びNE（Rohm Pharma）は、有機溶媒、水性分散液、又は乾燥粉末中で可溶化されるように利用可能である。EudragitシリーズRL、NE、及びRSは、消化管において不溶性であるが、透過性であり、主に、結腸の標的化に使用される。EudragitシリーズEは、胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D及びSは、胃において不溶性であり、腸で溶解する。

【0433】

【00423】 セルロース誘導体。好適なセルロース誘導体の例は、エチルセルロース；セルロースの部分的酢酸エステルと、無水フタル酸との反応混合物である。性能は、置換の程度及びタイプに基づいて異なり得る。酢酸セルロースフタレート（CAP）は、 $\text{pH} > 6$ で溶解する。Aquateric（FMC）は、水性の系であり、 $< 1 \mu\text{m}$ の粒子を含む噴霧乾燥CAP擬ラテックス（psuedolatex）である。Aquateric中の他の成分は、プルロニック（pluronic）、Tweens、及びアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の好適なセルロース誘導体としては、トリメリット酸酢酸セルロース（Eastman）；メチルセルロース（Pharmacoat, Methocel）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）；ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート（HPMCS）；及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（例えば、AQOAT（Shin Etsu））が挙げられる。性能は、置換の程度及びタイプに基づいて異なり得る。例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55FグレードなどのHPMCPが好適である。性能は、置換の程度及びタイプに基づいて異なり得る。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートの好適なグレードは、限定はされないが、 $\text{pH} 5$ で溶解するAS-LG（LF）、 $\text{pH} 5.5$ で溶解するAS-MG（MF）、及びより高い pH で溶解するAS-HG（HF）を含む。これらのポリマーは、水性分散液のために顆粒として、又は微粉末として提供される。

【0434】

【00424】 ポリ酢酸ビニルフタレート（PVAP）。PVAPは、 $\text{pH} > 5$ で溶解し、水蒸気及び胃液に対する浸透性がかなり低い。

【0435】

【00425】 ある実施形態において、コーティングは、可塑剤、及び場合により、当該技術分野において周知の着色剤、タルク、及び／又はステアリン酸マグネシウムなどの他のコーティング賦形剤を含有し得、通常、それらを含有する。好適な可塑剤としては、クエン酸トリエチル（Citroflex 2）、トリアセチン（三酢酸グリセリル）、クエン酸アセチルトリエチル（Citroflex A2）、Carbowax 400（ポリエチレングリコール400）、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルが挙げられる。特に、アニオン性カルボン酸アクリルポリマーは、通常、10～25重量%の可塑剤、特に、フタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル及びトリアセチンを含む。噴霧又はパンコーティングなどの従来のコーティング技術が、コーティングを施すために用いられる。コーティング厚さは、経口剤形が、消化管中の局所送達の所望の部位に到達するまで確実に無傷のまま保たれるのに十分なものでなければならない。

【0436】

【00426】 着色剤、粘着防止剤、界面活性剤、消泡剤、滑沢剤（例えば、カルナウバ

ロウ又はPEG)が、コーティング材料を可溶化又は分散するため、並びにコーティング性能及びコーティングされた生成物を改善するために、可塑剤に加えてコーティングに加えられ得る。

【0437】

[00427] ある実施形態において、式(P-I)、式(I)～式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、又は式(P5-I')～(P5-Vd)の化合物を含む本明細書に記載される製剤は、パルス剤形を用いて送達される。パルス剤形は、制御された遅延時間の後の所定の時点で、又は特定の部位で、1つ以上の即時放出パルスを提供することが可能である。式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)のいずれか1つの化合物を含む本明細書に記載される製剤を含むパルス剤形は、当該技術分野において公知の様々なパルス製剤を用いて投与され得る。例えば、このような製剤としては、限定はされないが、米国特許第5,011,692号、同第5,017,381号、同第5,229,135号、及び同第5,840,329号(これらはそれぞれ、参照により明確に援用される)に記載されるものが挙げられる。本製剤と使用するのに好適な他のパルス放出剤形は、限定はされないが、例えば、米国特許第4,871,549号、同第5,260,068号、同第5,260,069号、同第5,508,040号、同第5,567,441号及び同第5,837,284号を含み、これらは全て、参照により明確に援用される。ある実施形態において、制御放出剤形は、本明細書に記載される製剤をそれぞれ含有する粒子の少なくとも2つの群(すなわち、多粒子)を含むパルス放出固体経口剤形である。第1の群の粒子は、哺乳動物による摂取後、式(P-I)、式(I)～式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、又は式(P5-I')～(P5-Vd)の化合物の実質的に即時の投与を提供する。第1の群の粒子は、コーティングされないか、又はコーティング及び/又は密封材を含むかのいずれかであり得る。第2の群の粒子は、コーティングされた粒子を含み、1つ以上の結合剤との混合物中で、前記製剤中、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)のいずれか1つの化合物の全用量の約2重量%～約75重量%、約2.5重量%～約70重量%、又は約40重量%～約70重量%を含む。コーティングは、第2の用量の放出の前に、摂取後約2時間～約7時間の遅延を提供するのに十分な量の薬学的に許容される成分を含む。好適なコーティングは、単独で、又はセルロース誘導体、例えば、エチルセルロース、若しくは式(P-I)、式(I)～式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、及び式(P5-I')～(P5-Vd)のいずれか1つの化合物を含む製剤の時間差放出を提供するために可変の厚さを有する非腸溶コーティングと混合して、単なる例として、アクリル樹脂(例えば、Eudragit(登録商標)EPO、Eudragit(登録商標)L30D-55、Eudragit(登録商標)FS 30D、Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L100、Eudragit(登録商標)S100、Eudragit(登録商標)RD100、Eudragit(登録商標)E100、Eudragit(登録商標)L12.5、Eudragit(登録商標)S12.5、及びEudragit(登録商標)NE30D、Eudragit(登録商標)NE 40D(登録商標)などのpH感受性コーティング(腸溶コーティング)といった1つ以上の時間差で分解可能なコーティングを含む。

【0438】

[00428] 多くの他のタイプの制御放出系が、当業者に公知であり、本明細書に記載される製剤と使用するのに好適である。このような送達系の例としては、例えば、ポリ乳酸及びポリグリコール酸、ポリ酸無水物及びポリカプロラクトンなどのポリマーベースの系；ステロール、例えば、コレステロール、コレステロールエステル及び脂肪酸、又はモノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリドなどの中性脂肪を含む脂質である、多孔質のマトリクス、非ポリマーベースの系；ヒドロゲル放出系；シラスティック(silastic)系；ペプチドベースの系；ワックスコーティング、生体内分解性剤形、従来の結合剤を用いた圧縮錠などが挙げられる。例えば、Lieberman et al., Pharmaceutical Dos

10

20

30

40

50

age Forms, 2nd Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); 米国特許第4, 327, 725号、同第4, 624, 848号、同第4, 968, 509号、同第5, 461, 140号、同第5, 456, 923号、同第5, 516, 527号、同第5, 622, 721号、同第5, 686, 105号、同第5, 700, 410号、同第5, 977, 175号、同第6, 465, 014号及び同第6, 932, 983号（これらはそれぞれ、参照により明確に援用される）を参照されたい。

【0439】

【00429】 ある実施形態において、本明細書に記載される式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物の粒子及び対象への経口投与のための少なくとも1つの分散剤又は懸濁化剤を含む医薬組成物が提供される。製剤は、懸濁液用の粉末剤及び／又は顆粒であってもよく、水と混合すると、実質的に均一な懸濁液が得られる。

10

【0440】

【00430】 経口投与のための液体製剤剤形は、限定はされないが、薬学的に許容される水性経口分散体、乳剤、溶液、エリキシル剤、ゲル、及びシロップを含む群から選択される水性懸濁液であり得る。例えば、Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照されたい。式（P-I）、式（I）～式（LXIIb）、式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、又は式（P5-I'）～（P5-Vd）の化合物の粒子に加えて、液体剤形は、（a）崩壊剤；（b）分散剤；（c）湿潤剤；（d）少なくとも1つの保存料、（e）粘度増強剤、（f）少なくとも1つの甘味料、及び（g）少なくとも1つの着香剤などの添加剤を含み得る。ある実施形態において、水性分散液は、結晶性阻害剤をさらに含み得る。

20

【0441】

【00431】 本明細書に記載される水性懸濁液及び分散体は、USP薬剤師薬局方（The USP Pharmacists' Pharmacopeia）（2005 edition, chapter 905）において定義されるように、少なくとも4時間にわたって均質な状態にままとされ得る。均質性は、組成物全体の均質性の決定に関して一貫したサンプリング法によって決定されるべきである。ある実施形態において、水性懸濁液は、1分未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液へと再懸濁され得る。ある実施形態において、水性懸濁液は、45秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液へと再懸濁され得る。さらにある実施形態において、水性懸濁液は、30秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液へと再懸濁され得る。さらなるある実施形態において、攪拌は、均質な水性分散液を維持するのに必要ではない。

30

【0442】

【00432】 水性懸濁液及び分散体に使用するための崩壊剤の例としては、限定はされないが、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン若しくはジャガイモデンプンなどの天然デンプン、National 1551若しくはAmijel（登録商標）などのアルファ化デンプン、又はPromogel（登録商標）若しくはExplotab（登録商標）などのデンプングリコール酸ナトリウム；セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋セルロース（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、若しくは架橋クロスカルメロース）；デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン；クロスポビドンなどの架橋ポリマー；架橋ポリビニルピロリドン；アルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギネート；Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）などの粘土；寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、若しくはトラガカントなどのガム；デンプングリコール酸ナトリウム；

40

50

ベントナイト；天然のスポンジ；界面活性剤；カチオン交換樹脂などの樹脂；柑橘類のパ
ルプ；ラウリル硫酸ナトリウム；デンプンを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが
挙げられる。

【0443】

【00433】 ある実施形態において、本明細書に記載される水性懸濁液及び分散体に好
適な分散剤は、当該技術分野において公知であり、例えば、親水性ポリマー、電解質、T
ween（登録商標）60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP；市販品として
、Plasdone（登録商標）として知られている）、及び炭水化物系分散剤（例えば、ヒド
ロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースエーテル（例えば、HPC
、HPC-SL、及びHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロ
ピルメチルセルロースエーテル（例えば、HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M
、及びHPMC K100M）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース
、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒド
ロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、非結晶セルロースなど）、ケ
イ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA
）、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（Plasdone（登録商標）、例えば、
S-630）、エチレンオキシド及びホルムアルデヒドを伴う4-（1，1，3，3-テト
ラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても知られている）、ポロ
キサマー（例えば、Pluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、及びF108（登
録商標）であり、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマーである
）；及びポロキサミン（例えば、Poloxamine 908（登録商標）としても知られている
Tetronic 908（登録商標）であり、これは、エチレンジアミンへのプロピレンオキシ
ド及びエチレンオキシドの逐次付加から得られる四官能性のブロックコポリマーである（
BASF Corporation, Parsippany, N.J.））を含む。ある実施形態において、分散剤は
、以下の薬剤の1つを含まない群から選択される：親水性ポリマー；電解質；Tween（
登録商標）60又は80；PEG；ポリビニルピロリドン（PVP）；ヒドロキシプロピル
セルロース及びヒドロキシプロピルセルロースエーテル（例えば、HPC、HPC-SL、及
びHPC-L）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセル
ロースエーテル（例えば、HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K10
0M、及びPharmacoat（登録商標）USP 2910（Shin-Etsu））；カルボキシメチル
セルロースナトリウム；メチルセルロース；ヒドロキシエチルセルロース；ヒドロキシ
プロピルメチルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート
ステアレート；非結晶セルロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；トリエタノールアミ
ン；ポリビニルアルコール（PVA）；エチレンオキシド及びホルムアルデヒドを伴う4
-（1，1，3，3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー；ポロキサマー（例え
ば、Pluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、及びF108（登録商標）であり
、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマーである）；又はポロキ
サミン（例えば、Tetronic 908（登録商標）、Poloxamine 908（登録商標）として
も知られている）。

【0444】

【00434】 本明細書に記載される水性懸濁液及び分散体に好適な湿潤剤は、当該技術
分野において公知であり、限定はされないが、セチルアルコール、モノステアリン酸グリ
セロール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、市販のTweens（登
録商標）、例えば、Tween 20（登録商標）及びTween 80（登録商標）などの（ICI
Specialty Chemicals））、及びポリエチレングリコール（例えば、Carbowaxs 33
50（登録商標）及び1450（登録商標）、及びCarbopol 934（登録商標）（Union C
arbide））、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、ソルビタンモノオレエート、
ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソ
ルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、オレイン酸ナ
トリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE

T P G S、タウロコール酸ナトリウム、シメチコン、ホスファチジルコリンなどを含む。

【0445】

【00435】 本明細書に記載される水性懸濁液又は分散体に好適な保存料としては、例えば、ソルビン酸カリウム、パラベン（例えば、メチルパラベン及びプロピルパラベン）、安息香酸及びその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルアルコール若しくはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール化合物、又は塩化ベンザルコニウムなどの第四級化合物が挙げられる。本明細書において使用される際の保存料は、微生物増殖を阻害するのに十分な濃度で剤形に組み込まれる。

【0446】

【00436】 本明細書に記載される水性懸濁液又は分散体に好適な粘度増強剤としては、限定はされないが、メチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Plasdon（登録商標）S-630、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギネート、アカシア、キトサン及びそれらの組合せが挙げられる。粘度増強剤の濃度は、選択される薬剤及び所望の粘度に依存する。

【0447】

【00437】 水性懸濁液又は分散体に好適な甘味料の例としては、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリテーム、アニス、リンゴ、アスパルテーム、バナナ、ババロア、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、柑橘類、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、チクロ、シラメート、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツパンチ、ショウキョウ、グリチルレチネート、カンゾウ（リコリス）シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸－アンモニウム（MagnaSweet（登録商標））、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet（登録商標）Powder、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、ソーマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、セイヨウミザクラ、ウィンターグリーン、キシリトール、又はこれらの香味成分の任意の組合せ、例えば、アニス－メントール、チェリー－アニス、シナモン－オレンジ、チェリー－シナモン、チョコレート－ミント、ハチミツ－レモン、レモン－ライム、レモン－ミント、メントール－ユーカリ、オレンジ－クリーム、バニラ－ミント、及びそれらの混合物が挙げられる。ある実施形態において、水性液体分散体は、水性分散液の体積の約0.001%～約1.0%の範囲の濃度で甘味料又は着香剤を含み得る。ある実施形態において、水性液体分散体は、水性分散液の体積の約0.005%～約0.5%の範囲の濃度で甘味料又は着香剤を含み得る。さらにある実施形態において、水性液体分散体は、水性分散液の体積の約0.01%～約1.0%の範囲の濃度で甘味料又は着香剤を含み得る。

【0448】

【00438】 上に列挙される添加剤に加えて、液体製剤は、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤も含み得る。例示的な乳化剤は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、コレステロール、コレステロールエステル、タウロコール酸、ホスファチジルコリン、

10

20

30

40

50

油（綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油など）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、又はこれらの物質の混合物などである。

【0449】

【00439】ある実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、自己乳化性薬剤送達システム（SEDDS）であり得る。乳剤は、通常、液滴の形態であるが、別の形態で1つの不混和相の分散体である。一般に、乳剤は、激しい機械的分散によって作製される。SEDDSは、乳剤又はマイクロエマルジョンと対照的に、任意の外部の機械的な分散又は攪拌なしで、過剰な水に加えられると自発的に乳剤を形成する。SEDDSの利点は、溶液全体にわたって液滴を分配するために、緩やかな混合が必要とされるに過ぎないことである。さらに、水又は水性相が、投与の直前に加えられ得、それにより、不安定な又は疎水性有効成分の安定性を確保する。したがって、SEDDSは、疎水性有効成分の経口及び非経口送達のための有効な送達系を提供する。SEDDSは、疎水性有効成分のバイオアベイラビリティの改善を提供し得る。自己乳化性剤形を生成する方法は、当該技術分野において公知であり、限定はされないが、例えば、米国特許第5,858,401号、同第6,667,048号、同第及び6,960,563号を含み、これらはそれぞれ、参照により明確に援用される。

10

【0450】

【00440】所与の添加剤が、当該技術分野における異なる実施者によって異なって分類されることが多く、又はいくつかの異なる機能のいずれかのために一般的に使用されるため、本明細書に記載される水性分散液又は懸濁液において使用される上に列挙される添加剤間に重複があることが理解されるべきである。したがって、上に列挙される添加剤は、単に例示的なものとして、及び限定はされないが、本明細書に記載される製剤に含まれ得る添加剤のタイプのものとして見なされるべきである。このような添加剤の量は、所望の特定の特性に応じて、当業者によって容易に決定され得る。

20

【0451】

5.2 鼻腔内製剤

【00441】鼻腔内製剤は、当該技術分野において公知であり、例えば、米国特許第4,476,116号、同第5,116,817号及び同第6,391,452号（これらはそれぞれ、参照により明確に援用される）に記載される。当該技術分野において周知のこれらの及び他の技術にしたがって調製される式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物を含む製剤は、ベンジルアルコール又は他の好適な保存料、フッ化炭素、及び／又は当該技術分野において公知の他の可溶化剤若しくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製される。例えば、Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)を参照されたい。好ましくは、これらの組成物及び製剤は、好適な非毒性の薬学的に許容される成分を用いて調製される。これらの成分は、経鼻剤形の調製の当業者に公知であり、これらのいくつかは、当該技術分野での標準の参考文献である、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005に見出される。好適な担体の選択は、所望される経鼻剤形、例えば、溶液、懸濁液、軟膏、又はゲルの正確な性質に強く依存する。経鼻剤形は、一般に、有効成分に加えて大量の水を含有する。pH調整剤、乳化剤又は分散剤、保存料、界面活性剤、ゲル化剤、又は緩衝剤及び他の安定剤並びに可溶化剤などの少量の他の成分も、存在してもよい。経鼻剤形は、鼻汁と等張であるべきである。

30

40

【0452】

【00442】吸入による投与のために、本明細書に記載される式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれか1つの化合物は、エアロゾル、霧又は粉末としての形態であり得る。本明細書に記載される医薬組成物は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフル

50

オロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適なガスを使用して、加圧パック又は噴霧器からのエアロゾルスプレーの形態で好都合に送達される。加圧されたエアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。吸入器又は注入器において使用するための、単なる例として、ゼラチンなどでできたカプセル及びカートリッジは、本明細書に記載される化合物の粉末混合物及びラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤を含んで製剤化され得る。

【0453】

5.3 口腔製剤

【00443】 式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)のいずれか1つの化合物を含む口腔製剤は、当該技術分野において公知の様々な製剤を用いて投与され得る。例えば、このような製剤は、限定はされないが、米国特許第4,229,447号、同第4,596,795号、同第4,755,386、及び同第5,739,136号を含み、これらはそれぞれ、参照により明確に援用される。さらに、本明細書に記載される口腔剤形は、剤形を口腔粘膜に付着させるようにも働く生体内分解性(加水分解性)ポリマー担体をさらに含み得る。口腔剤形は、所定の期間にわたって徐々に侵食するように作製され、ここで、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)のいずれか1つの化合物の送達が、実質的に全体にわたって提供される。口腔薬剤送達は、当業者によって理解されるように、経口薬剤投与で直面する欠点、例えば、遅い吸収、消化管に存在する流体による活性薬剤の分解及び／又は肝臓における初回通過不活性化を回避する。生体内分解性(加水分解性)ポリマー担体に関して、所望の薬剤放出特性が損なわれない限り、実質的に全てのこのような担体を使用され得、担体は、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)のいずれか1つの化合物、及び口腔投与単位に存在し得る任意の他の成分と適合可能であることが理解される。一般に、ポリマー担体は、口腔粘膜の湿った表面に付着する親水性(水溶性及び水膨張性)ポリマーを含む。本明細書において有用なポリマー担体の例としては、アクリル酸ポリマー及びコポリマー(co)が挙げられ、例えば、「カルボマー」として知られているものを含む(B.F. Goodrichから入手され得るCarbopol(登録商標)が、1つのこのようなポリマーである)。他の成分も、本明細書に記載される口腔剤形に組み込まれてもよく、限定はされないが、崩壊剤、希釈剤、結合剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、保存料などを含む。口腔投与又は舌下投与のために、組成物は、従来の方法で製剤化される錠剤、ロゼンジ、又はゲルの形態を取り得る。

【0454】

5.4 経皮製剤

【00444】 本明細書に記載される経皮製剤は、当該技術分野において記載されている様々なデバイスを用いて投与され得る。例えば、このようなデバイスは、限定はされないが、米国特許第3,598,122号、同第3,598,123号、同第3,710,795号、同第3,731,683号、同第3,742,951号、同第3,814,097号、同第3,921,636号、同第3,972,995号、同第3,993,072号、同第3,993,073号、同第3,996,934号、同第4,031,894号、同第4,060,084号、同第4,069,307号、同第4,077,407号、同第4,201,211号、同第4,230,105号、同第4,292,299号、同第4,292,303号、同第5,336,168号、同第5,665,378号、同第5,837,280号、同第5,869,090号、同第6,923,983号、同第6,929,801号及び同第6,946,144号を含み、これらはそれぞれ、全体が参照により明確に援用される。

【0455】

【00445】 本明細書に記載される経皮剤形は、当該技術分野において通常の特定の薬

学的に許容される賦形剤を組み込み得る。ある実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、少なくとも3つの成分：(1)式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)のいずれか1つの化合物の製剤；(2)浸透促進剤；及び(3)水性補助剤を含む。さらに、経皮製剤は、限定はされないが、ゲル化剤、クリーム及び軟膏基剤などのさらなる成分を含み得る。ある実施形態において、経皮製剤は、吸収を促進し、皮膚からの経皮製剤の除去を防ぐために、織布又は不織布のバックング材料をさらに含み得る。ある実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、皮膚への拡散を促進するために、飽和又は過飽和の状態を維持することができる。

【0456】

10

【00446】 本明細書に記載される化合物の経皮投与に好適な製剤は、経皮送達デバイス及び経皮送達パッチを用いてもよく、ポリマー又は接着剤で溶解及び／又は分散される、親油性エマルジョン又は緩衝水溶液であり得る。このようなパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、又はオンデマンド送達のために構築され得る。さらにまた、本明細書に記載される化合物の経皮送達は、イオントフォレシスパッチなどによって行われ得る。さらに、経皮パッチは、式(P-I)、式(I)～式(LXIIIb)、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、及び式(P5-I')～(P5-Vd)のいずれか1つの化合物の制御送達を提供し得る。吸収速度は、律速膜を使用することによって、又は化合物をポリマーマトリクス若しくはゲル内に捕捉することによって遅くされ得る。逆に、吸収促進剤は、吸収性を高めるために使用され得る。吸収促進剤又は担体は、皮膚を通した通過を助ける吸収性の薬学的に許容される溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、バックング部材、任意に担体とともに化合物を含むリザーバ、任意に、長時間にわたって制御された及び所定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための律速バリア、及び皮膚にデバイスを固定する手段を含む、包帯の形態である。

20

【0457】

5.5 注射用の製剤

【00447】 筋肉内、皮下、又は静脈注射に好適な、式(P2-I)、式(P4-I)～(P4-Vb)、式(P5-I')～(P5-Vd)、及び式(P6-I)～(P6-IIId)のいずれか1つの化合物を含む製剤は、生理学的に許容される滅菌の水性若しくは非水性溶液、分散体、懸濁液又はエマルジョン、及び滅菌の注射用の溶液若しくは分散体への再構成のための滅菌の粉末を含み得る。好適な水性若しくは非水性担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモフォルなど）、それらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）及びオレイン酸エチルなどの注射用の有機酸エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散体の場合に必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。皮下注射に好適な製剤は、保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分配剤(dispensing agent)などの添加剤も含有し得る。微生物の増殖の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤及び抗真菌剤によって確実にされ得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが望ましいこともある。モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤の使用によって、注射用の医薬形態の持続的吸収がもたらされ得る。

30

40

【0458】

【00448】 静脈注射のために、本明細書に記載される化合物は、水溶液中で、好ましくは、ハンス溶液、リンゲル液、又は生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合性の緩衝液中で製剤化され得る。経粘膜投与のために、浸透されるべき障壁に適切な浸透剤が、製剤中で使用される。このような浸透剤は、一般に、当該技術分野において公知である。他の非経口注入のために、適切な製剤は、好ましくは、生理学的に適合性の緩衝液又は賦形剤とともに、水性又は非水性の溶液を含み得る。このような賦形剤は、一般に、当該技術分野において公知である。

50

【0459】

【00449】 非経口注入は、ボラス注入又は持続注入を含み得る。注射用の製剤は、単位剤形、例えば、アンプル中で、又は保存料を加えた複数回用量容器中で提供され得る。本明細書に記載される医薬組成物は、油性又は水性のビヒクル中で、滅菌懸濁液、溶液又はエマルジョンとして、非経口注入に好適な形態であってもよく、懸濁化剤、安定剤及び／又は分散剤などの調合剤を含有し得る。非経口投与用の医薬組成物は、水溶性の形態の活性化合物の水溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性の注入懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒又はビヒクルは、ゴマ油などの脂肪油、又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリポソームを含む。水性注入懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、又はデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。任意に、懸濁液は、好適な安定剤、又は高濃縮溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる薬剤も含有し得る。或いは、有効成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌した発熱性物質除去蒸留水による構成のために、粉末形態であり得る。

10

【0460】

6. 製剤

【00450】 特定の実施形態において、例えば、リポソーム及びエマルジョンなどの医薬化合物のための送達系が用いられ得る。特定の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／ブチルアクリレートコポリマー、アルギン酸ナトリウム及びデキストランの中から選択される粘膜付着性ポリマーも含み得る。

20

【0461】

【00451】 ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、局所投与されてもよく、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、バーム、クリーム又は軟膏などの、様々な局所投与可能な組成物へと製剤化され得る。このような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張増強剤、緩衝剤及び保存料を含有し得る。

【0462】

【00452】 本明細書に記載される化合物はまた、カカオ脂又は他のグリセリドなどの従来の坐薬基剤、並びにポリビニルピロリドン、PEGなどの合成ポリマーを含む、かん腸剤、直腸用ゲル、直腸用フォーム、直腸用エアロゾル、坐薬、ゼリー状坐薬、又は停留かん腸などの直腸用組成物中で製剤化され得る。組成物の坐薬形態において、限定はされないが、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、任意にカカオ脂と組み合わせられて、最初に融解する。

30

【0463】

7. 投与方法及び治療計画の例

【00453】 本明細書に記載される化合物は、FLT3若しくはその同族体の阻害のための、又はFLT3若しくはその同族体の阻害から少なくとも部分的に利益を得られる疾患若しくは病態の治療のための薬剤の調製において使用され得る。さらに、治療を必要としている対象における、本明細書に記載される疾患又は病態のいずれかを治療するための方法は、前記対象への、治療有効量での、本明細書に記載される式（P2-I）、式（P4-I）～（P4-Vb）、式（P5-I'）～（P5-Vd）、及び式（P6-I）～（P6-IIId）のいずれかの少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN-オキシド、薬学的に活性な代謝産物、薬学的に許容されるプロドラッグ、若しくは薬学的に許容される溶媒和物を含有する医薬組成物の投与を含む。

40

【0464】

【00454】 本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、予防的及び／又は治療的処置のために投与され得る。治療用途において、組成物は、疾患又は病態に既に罹患している患者に、その疾患若しくは病態の症状を治癒するか又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患若しくは病態の重症度及び経

50

過、以前の治療、患者の健康状態、体重、及び薬剤に対する反応、並びに治療する医師の判断に依存する。日常的な実験（用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない）によってこのような治療有効量を決定することは、十分に当業者の技能の範囲内であると考えられる。

【0465】

【00455】 予防用途において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害又は病態に罹患しやすいか或いはそのリスクがある患者に投与される。このような量は、「予防的に有効な量又は用量」とであると定義される。この使用では、正確な量はまた、患者の健康状態、体重などに依存する。日常的な実験（例えば、用量漸増臨床試験）によってこのような予防的に有効な量を決定することは、十分に当業者の技能の範囲内であると考えられる。患者に使用される場合、この使用に有効な量は、疾患、障害若しくは病態の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬剤に対する反応、並びに治療する医師の判断に依存する。

10

【0466】

【00456】 患者の病態が改善しない場合、医師の判断後、化合物の投与は、患者の疾患若しくは病態の症状を改善し、或いは制御又は抑制するために、長期間、すなわち、長期間にわたって（患者の一生涯を含む）施されてもよい。

【0467】

【00457】 患者の状態が改善する場合、医師の判断後、化合物の投与は、連続的に与えられ得；或いは、投与される薬剤の用量は、特定の期間にわたって、一時的に減少されるか、又は一時的に停止され得る（すなわち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、2日～1年の間（単なる例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む）で変化し得る。休薬期間中の用量の減少は、10%～100%であり得、単なる例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%を含む。

20

【0468】

【00458】 患者の病態の改善が生じると、維持量が必要に応じて投与される。その後、投与量若しくは投与の頻度、又は両方が、症状に応じて、疾患、障害若しくは病態の改善が保持されるレベルまで減少され得る。しかしながら、患者は、症状の再発の際、間欠的治療を長期的に必要とし得る。

30

【0469】

【00459】 このような量に対応する、所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患若しくは病態及びその重症度、治療を必要としている対象若しくは宿主の属性（例えば、体重）などの要因に依存して変化するが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、治療される病態、及び治療される対象又は宿主を含む、症例を取り囲む特定の状況にしたがって、当該技術分野において公知の方法で日常的に決定され得る。しかしながら、一般に、成人の治療に用いられる用量は、典型的に、1日当たり0.02～5000mg、又は1日当たり約1～1500mgの範囲である。所望の用量は、単回投与で、又は同時に（若しくは短時間にわたって）又は適切な間隔で投与される分割用量で、例えば、1日当たり2、3、4回以上の部分用量で、好都合に提供され得る。

40

【0470】

【00460】 本明細書に記載される医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に好適な単位剤形であり得る。単位剤形において、製剤は、適切な量の1つ以上の化合物を含む単位用量に分割される。単位投与量は、個別の量の製剤を含むパッケージの形態であり得る。非限定的な例は、包装された錠剤又はカプセル剤、及びバイアル又はアンプル中の粉末剤である。水性懸濁液組成物は、単回用量用の再密閉できない容器中に包装され得る。或いは、複数回用量用の再密閉可能な容器が使用され得、その場合、組成物中に保存料を含む

50

ことが典型的である。単なる例として、非経口注入用の製剤は、限定はされないがアンプルを含む単位剤形で、又は保存料を加えた複数回用量容器で提供され得る。

【0471】

【00461】 個々の治療計画に関する変数の数が多いため、上記の範囲は、示唆的なものであるに過ぎず、これらの推奨値からのかなりの逸脱は珍しくない。このような投与量は、限定はされないが、使用される化合物の活性、治療される疾患若しくは病態、投与方法、個々の対象の必要条件、治療される疾患若しくは病態の重症度、及び医師の判断といった多くの変数に依存して変更され得る。

【0472】

【00462】 このような治療計画の毒性及び治療効果は、LD₅₀（個体群の50%致死量）及びED₅₀（個体群の50%における治療的に有効な用量）の決定を含むがこれに限定されない、細胞培養物又は実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、それは、LD₅₀とED₅₀との間の比率として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータは、ヒトにおける使用のためにある範囲の投与量を製剤化する際に使用され得る。このような化合物の投与量は、好ましくは、最小の毒性でED₅₀を含む血中濃度の範囲内にある。投与量は、用いられる剤形及び用いられる投与経路に依存して、この範囲内で変化し得る。

【0473】

8. 治療の方法

【00463】 特定の実施形態において、必要としている患者における疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防する方法であって、疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防するために、ある量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、必要としている患者における疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防する方法であって、疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防するために、ある量の本明細書に記載される医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、治療に使用するための、本明細書に記載される化合物のいずれかが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、治療に使用するための、本明細書に記載される医薬組成物のいずれかが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、必要としている患者における疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防するのに使用するための、本明細書に記載される化合物のいずれかが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、必要としている患者における疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防するのに使用するための、本明細書に記載される医薬組成物のいずれかが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、治療のための薬剤の製造に使用するための、本明細書に記載される化合物のいずれかが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、治療のための本明細書に記載される医薬組成物のいずれかが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、必要としている患者における疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防するための薬剤の製造に使用するための、本明細書に記載される化合物のいずれかが、本明細書において提供される。特定の実施形態において、必要としている患者における疾患若しくは病態を治療、改善、又は予防するための薬剤の製造のための、本明細書に記載される医薬組成物のいずれかが、本明細書において提供される。有用な病態及び障害が本明細書に記載される。

【0474】

【00464】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、FLT3機能障害に関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、望ましくないFLT3発現に関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、過剰なFLT3発現に関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、望ましくないFLT3レベルに関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、過剰なFLT3レベルに関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、望ましくないFLT3活性に関連する。特定の実施形態において、疾

患又は病態は、過剰な F L T 3 活性に関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、望ましくない F L T 3 - M L L 相互作用に関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、過剰な F L T 3 - M L L 相互作用に関連する。特定の実施形態において、疾患又は病態は、F L T 3 発現を阻害することによって治療可能である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、過剰な F L T 3 発現を阻害することによって治療可能である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、F L T 3 レベルを阻害することによって治療可能である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、過剰な F L T 3 レベルを阻害することによって治療可能である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、望ましくない F L T 3 活性を阻害することによって治療可能である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、過剰な F L T 3 活性を阻害することによって治療可能である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、F L T 3 - M L L 相互作用を阻害することによって治療可能である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、過剰な F L T 3 - M L L 相互作用を阻害することによって治療可能である。

10

【0475】

【00465】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、F L T 3 遺伝子における突然変異に関連する。特定の実施形態において、F L T 3 遺伝子における突然変異は、内部タンデム重複突然変異 (F L T 3 - I N D) である。特定の実施形態において、F L T 3 - I N D 突然変異は、D 8 3 5 突然変異である。一実施形態において、F L T 3 - I N D 突然変異は、D 8 3 5 V である。特定の実施形態において、F L T 3 - I N D 突然変異は、D 8 3 5 Y である。特定の実施形態において、突然変異は、チロシンキナーゼドメイン (F L T 3 - T K D) における点突然変異である。特定の実施形態において、F L T 3 突然変異は、N 6 7 6 K、F 6 9 1 L、D 8 3 5 H、D 8 3 5 V、D 8 3 5 Y、Y 8 4 2 C、及びそれらの組合せから選択される。特定の実施形態において、F L T 3 突然変異は、N 6 7 6 K である。特定の実施形態において、F L T 3 突然変異は、F 6 9 1 L である。特定の実施形態において、F L T 3 突然変異は、D 8 3 5 H である。特定の実施形態において、F L T 3 突然変異は、D 8 3 5 V である。特定の実施形態において、F L T 3 突然変異は、D 8 3 5 Y である。特定の実施形態において、患者は、N P M 1 突然変異を有する。

20

【0476】

【00466】 ある実施形態において、本明細書において提供される化合物が、ヒトに投与される。

30

【0477】

【00467】 ある実施形態において、本明細書において提供される化合物が、経口投与される。

【0478】

【00468】 ある実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、白血病、リンパ腫、又は多発性骨髄腫を含む血液悪性腫瘍である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、急性リンパ球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、前リンパ球性白血病 (P L L)、急性前リンパ球性白血病 (A P L)、大型顆粒リンパ球性 (L G L)、有毛細胞白血病 (H C L)、慢性好中球性白血病 (C N L)、急性未分化白血病 (A U L)、未分化大細胞リンパ腫 (A L C L)、前リンパ球性白血病 (P M L)、若年性骨髄単球性白血病 (J M M L)、成人 T 細胞 A L L、又は骨髄増殖性疾患 (M P D)、脂肪細胞リンパ腫 (M C C)、又は骨髄異形成症候群 (M D S) を含む白血病である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、急性骨髄性白血病 (A M L) である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、再発性又は難治性 A M L である。

40

【0479】

【00469】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫を含むリンパ腫である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D

50

L B C L)、T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫 (F L)、マントル細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、又はワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (リンパ形質細胞性リンパ腫) を含む非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、限定はされないが、リンパ球減少型ホジキン病、リンパ球豊富型ホジキン病、混合細胞型ホジキンリンパ腫、結節性リンパ球優位型ホジキン病、又は結節硬化型ホジキンリンパ腫を含むホジキンリンパ腫である。

【0480】

【00470】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、多発性骨髄腫である。一実施形態において、多発性骨髄腫は、高二倍体性である。一実施形態において、多発性骨髄腫は、低二倍体性である。

【0481】

【00471】 特定の実施形態において、疾患又は病態は、再発性又は難治性である。一実施形態において、疾患又は病態は、再発性又は難治性急性骨髄性白血病 (A M L) である。特定の実施形態において、疾患又は病態は、新たに診断される。一実施形態において、疾患又は病態は、新たに診断される A M L である。

【0482】

9. 組合せ治療

【00472】 本明細書に記載される F L T 3 阻害剤組成物はまた、治療される病態についての治療的価値のために選択される、他の周知の治療試薬と組み合わせて使用され得る。一般に、本明細書に記載される組成物及び、組合せ療法が用いられる実施形態において、他の薬剤は、同じ医薬組成物中で投与される必要がなく、異なる物理的及び化学的特性のため、異なる経路によって投与される必要があり得る。投与方法及び投与の妥当性 (a d v i s a b i l i t y) の決定は、可能な場合、同じ医薬組成物において、熟練した臨床医の知識の十分範囲内にある。初期の投与は、当該技術分野において公知の確立されたプロトコルにしたがって行われ、その後、観察された効果に基づいて、投与量、投与方法及び投与時間が、熟練した臨床医によって調整され得る。

【0483】

【00473】 特定の例において、別の治療剤と組み合わせて、本明細書に記載される少なくとも1つの F L T 3 阻害剤化合物を投与することが適切である場合がある。単なる例として、本明細書に記載される F L T 3 阻害剤化合物の1つを投与された患者が受ける副作用の1つが吐き気である場合、最初の治療剤と組み合わせて、制吐薬を投与することが適切である場合がある。或いは、単なる例として、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果は、補助剤の投与によって増強され得る (すなわち、補助剤自体は、最小限の治療効果を与え得るが、別の治療剤と組み合わせて、患者への総合的な治療効果が増強される)。或いは、単なる例として、患者が受ける効果は、治療効果も有する別の治療剤 (治療計画も含む) とともに本明細書に記載される化合物の1つを投与することによって増加され得る。いずれの場合も、治療される疾患、障害又は病態にかかわらず、患者が受ける総合的な効果は、単に2つの治療剤の相加的効果であることがあり、又は患者は、相乗的效果を受けることがある。

【0484】

【00474】 使用される化合物の特定の選択は、主治医の診断並びに患者の病態及び適切な治療プロトコルに関する判断に依存する。化合物は、疾患、障害、若しくは病態の性質、患者の病態、及び使用される化合物の実際の選択に依存して、並行して (例えば、同時に、実質的に同時に若しくは同じ治療プロトコル内で) 又は連続して投与され得る。治療プロトコル中の各治療剤の投与の順序、及び投与の繰り返しの回数の決定は、治療される疾患及び患者の病態の評価の後、熟練した医者知識の十分範囲内にある。

【0485】

【00475】 治療的に有効な投与量が、薬剤が組合せ治療に使用されるときに変化し得ることが、当業者に公知である。組合せ治療計画に使用するための薬剤及び他の薬剤の治療的に有効な投与量を実験的に決定するための方法が、本文献に記載されている。例えば

10

20

30

40

50

、規則正しい投与の使用、すなわち、有毒な副作用を最小限に抑えるために、より高い頻度で、より少ない用量を提供することが、本文献において広範囲に記載されている。組合せ治療は、患者の臨床的な管理を助けるために、様々な時間で開始及び終了する、定期的な治療をさらに含む。

【0486】

【00476】 本明細書に記載される組合せ療法について、共投与される化合物の投与量は、当然ながら、用いられる共薬剤 (co-drug) のタイプ、用いられる特定の薬剤、治療される疾患又は病態などに依存して変化する。さらに、1つ以上の生物学的に活性な薬剤と共投与されるとき、本明細書において提供される化合物は、生物学的に活性な薬剤と同時に、又は連続して投与され得る。連続して投与される場合、主治医は、生物学的に活性な薬剤と組み合わせてタンパク質を投与する適切な順序を決定する。

10

【0487】

【00477】 いずれの場合も、複数の治療剤 (そのうちの1つは、本明細書に記載される式 (P-I)、式 (I) ~ 式 (LXII b)、式 (P2-I)、式 (P4-I) ~ (P4-V b)、又は式 (P5-I') ~ (P5-V d) の化合物である) は、任意の順序で又は同時に投与され得る。同時の場合、複数の治療剤は、単一の統合された形態で、又は複数の形態で (単なる例として、単一の丸薬又は2つの別個の丸薬として) 提供され得る。治療剤の1つが、複数回投与で与えられてもよく、又は両方が、複数回投与として与えられてもよい。同時でない場合、複数回投与間のタイミングは、0週より多く、4週未満まで、変化し得る。さらに、組合せの方法、組成物及び製剤は、2つのみの薬剤の使用に限定されず; 複数の治療的な組合せの使用も想定される。

20

【0488】

【00478】 緩和が求められる、病態を治療、予防、又は改善するための投与計画が、様々な要因に応じて調整されることが理解される。これらの要因としては、対象が罹患している障害、並びに対象の年齢、体重、性別、食事、及び病状が挙げられる。したがって、実際に用いられる投与計画は、広く変化する場合があります、したがって、本明細書に記載される投与計画から逸脱する場合がある。

【0489】

【00479】 本明細書に開示される組合せ療法を構成する医薬品は、組み合わされた剤形であるか、又は実質的に同時の投与を意図した個別の剤形であり得る。組合せ療法を構成する医薬品はまた、連続して投与されてもよく、ここで、治療的化合物は、2工程の投与を要求する計画によって投与される。2工程の投与計画は、活性薬剤の連続投与又は別個の活性薬剤の間隔を空けた投与を要求し得る。複数回投与工程の間の期間は、医薬品の効力、溶解度、バイオアベイラビリティ、血漿中半減期及び速度特性などの、各医薬品の特性に依存して、数分から数時間の範囲であり得る。標的分子濃度の日内変動はまた、最適な投与間隔を決定し得る。

30

【0490】

【00480】 さらに、本明細書に記載される化合物はまた、患者に付加的又は相乗的な効果を提供し得る手順と組み合わせて使用され得る。単なる例として、患者は、本明細書に記載される方法において、治療的及び/又は予防効果を得ると予測され、ここで、本明細書に開示される化合物の医薬組成物及び/又は他の治療法との組合せは、個体が特定の疾患又は病態と相関することが知られている突然変異遺伝子の保有者であるかどうかを判定するための遺伝子検査と組み合わされる。

40

【0491】

【00481】 本明細書に記載される化合物及び組合せ療法は、疾患又は病態の発症前、発症の間、又はその後に投与され得、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは、変化し得る。したがって、例えば、化合物は、予防薬として使用され得、疾患又は病態の発症を防ぐために、病態又は疾患を発症する傾向のある対象に連続的に投与され得る。化合物及び組成物は、症状の発症の間に、又は発症後可能な限り早急に対象に投与され得る。化合物の投与は、症状の発症の最初の48時間以内、症状の発症の最初の6時間以内、

50

又は症状の発症の3時間以内に開始され得る。最初の投与は、例えば、静脈注射、ボーラス注入、5分～約5時間にわたる注入、丸薬、カプセル剤、経皮パッチ、口腔送達など、又はそれらの組合せなどの実用的な任意の経路を介して行われ得る。化合物は、疾患又は病態の発症が検出されるか又は疑われた後に実施可能な限り早急に、例えば、約1か月～約3か月などの、疾患の治療に必要な期間にわたって投与されるべきである。治療の長さは、対象ごとに異なる場合があり、長さは、公知の基準を用いて決定され得る。例えば、化合物又は化合物を含有する製剤は、少なくとも2週間にわたって、約1か月～約5年間、又は約1か月～約3年間、投与され得る。

【0492】

10. FLT3阻害剤化合物と組み合わせて使用するための例示的な治療剤

【00482】 FLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得る他の抗癌剤としては、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン (ambomycin)；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデバ；ピカルタミド；ピサントレン塩酸塩；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン (duazomycin)；エダトレキサート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；エピルビシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルビシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸エステルナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；フォストリエシナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシウレア；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イイモホシン (iimofosine)；インターロイキン IL （組み換えインターロイキン IL 、若しくは rIL 2を含む）、インターフェロン α -2a；インターフェロン α -2b；インターフェロン α -n1；インターフェロン α -n3；インターフェロン β -1a；インターフェロン γ -1b；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチド酢酸塩；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキサールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；マイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリジン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピポプロマン；ピポスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；

10

20

30

40

50

テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンロイコシン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾルピシン塩酸塩が挙げられる。

【0493】

【00483】FLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得る他の抗癌剤としては、
 20-e p i -1、25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロ
 ン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキ
 ン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；ア
 ミホスチン；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナスト
 ロゾール；アンドログラホリド；血管新生不可逆的阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴ
 ニストG；アンタレリックス（antarelix）；抗背側化形態形成タンパク質-1；抗アン
 ドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌク
 レオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子モジュレータ；アポトーシ
 ス調節因子；アプリン酸；a r a - C D P - D L - P T B A；アルギニンデアミナーゼ；
 アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン
 2；アキシナスタチン3；アザセトロニ；アザトキシン；アザチロシン；バックチンII
 I誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリ
 ン；ベンゾイルスタウロスポリン；βラクタム誘導体；β-アレチン；ベタクラマイシン
 B；ベツリン酸；b F G F阻害剤；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスペ
 ルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；プレフレート；プロピリミン；ブ
 ドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプト
 テシン誘導体；カナリア痘IL-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノトリアゾ
 ール；カルボキサミドアミノトリアゾール；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害
 剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ不可逆的阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミン
 ；セクロピンB；セトロレリクス；クロルルン（chlorln）；クロロキノキサリンスルホ
 ンアミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似体；ク
 ロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コン
 プレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベシジン816；クリスナトール；クリプト
 フィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタントラキノン；シク
 ロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチ
 ン；ダクリキシマブ；デシタビン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾ
 ン；デキシホスファミド；デクスラゾキササン；デクスベラパミル；ジアジクオン；ジデム
 ニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；9-ジオ
 キサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロニ；ドキシフルリ
 ジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコ
 ムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エ
 ピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニスト；エス
 トロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファド
 ロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボ
 ピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；フルオロダウノルニシン
 塩酸塩；ホルフェニメクス；ホルメスタン；フォストリエシ；フォテムスチン；ガドリニ
 ウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリクス；ゼラチナーゼ不可逆
 的阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン不可逆的阻害剤；ヘプスルファミン；ヘレグリン；
 ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキ
 シフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イミ
 キモド；免疫刺激ペプチド；インスリン様成長因子-1受容体阻害剤；インターフェロン

10

20

30

40

50

アゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルビ
 シン；イボメアノール、4-；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソ
 ホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；三酢酸ラメ
 ラリン-N；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプト
 ールスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球αインターフェロン；ロイプロリ
 ド+エストロゲン+プロゲステロン；リュープロレリン；レバミゾール；リアロゾール；
 直鎖状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リソクリンアミド7
 ；ロバプラチン；ロムブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロ
 バスタチン；ロキソリビン；ラルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；
 溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；
 マスピン；マトリライシン不可逆的阻害剤；マトリックスメタロプロテインナーゼ不可逆的
 阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；M
 IF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチのある二本鎖
 RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；マイト
 トキシン線維芽細胞成長因子-サボリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモ
 スチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリル脂質A+マイ
 コバクテリウム細胞壁s k；モビダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制因子
 1に基づく療法；マスタード抗癌剤；マイカペルオキシド；マイコバクテリア細胞壁抽出
 物；ミリアポロン；N-アセチルジナリン；N-置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグ
 レスチブ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネ
 ダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサ
 マイシン；一酸化窒素モジュレータ；ニトロキシド酸化防止剤；ニトルリン；O6-ベン
 ジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オ
 ンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導物質；オルマプラ
 チン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイ
 ルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼ
 リブチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；多硫酸ペントサンナトリウム；ペントスタチ
 ン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナ
 ジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ不可逆的阻害剤；ピシバニール；ピロカル
 ピン塩酸塩；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノ
 -ゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金-トリアミン錯体；ポルフィマー
 ナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス-アクリドン；プロスタ
 グランジンJ2；プロテアソーム不可逆的阻害剤；プロテインAベースの免疫調節剤；プ
 ロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC不可逆的阻害剤、微細藻類；タンパク
 質チロシンホスファターゼ不可逆的阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ不可逆的
 阻害剤；ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチ
 レンコンジュゲート；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ras
 ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ不可逆的阻害剤；ras不可逆的阻害剤；r
 as-GAP阻害剤；脱メチル化レトリブチン；レニウムRe 186エチドロネート；
 リゾキシシン；リボザイム；RIIレチナミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；
 ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；Sar
 CNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi 1模倣薬；セムスチン；老化
 由来阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達不可逆的阻害剤；シグナル伝達
 モジュレータ；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ナトリウムボ
 ロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；
 ソネルミン；スパルフォス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；
 スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂不可逆的阻害剤；スチピ
 アミド；ストロメリシン不可逆的阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作動性腸管ペプチ
 ドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン
 ；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラン

10

20

30

40

50

ナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ不可逆的阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣薬；チマルファシン；チモポエチン受容体作用薬；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳不可逆的阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ不可逆的阻害剤；チルホスチン；UBC不可逆的阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソル；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレリン；ピンキサルチン；ピタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンシチマラマーが挙げられる。

10

【0494】

【00484】FLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得るさらに他の抗癌剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然産物、又はホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチンなど）、又はトリアゼン（デカルバジンなど）が挙げられる。代謝拮抗剤の例としては、限定はされないが、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、又はピリミジン類似体（例えば、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が挙げられる。

20

【0495】

【00485】本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得るさらに他の抗癌剤としては、メニン阻害剤が挙げられる。

【0496】

【00486】本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得る抗癌剤としては、WDR5阻害剤が挙げられる。

【0497】

【00487】本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得る抗癌剤としては、KRAS阻害剤が挙げられる。

30

【0498】

【00488】本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得るさらに他の抗癌剤としては、MEK阻害剤が挙げられる。一実施形態において、MEK阻害剤は、トラメチニブである。

【0499】

【00489】本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得るさらに他の抗癌剤としては、BCL2阻害剤が挙げられる。一実施形態において、BCL2阻害剤は、ベネトクラクスである。

【0500】

【00490】本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて有効な天然産物の例としては、限定はされないが、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン）、エピボドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、又は生物学的反応修飾物質（例えば、インターフェロン α ）が挙げられる。

40

【0501】

【00491】本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて用いられ得るアルキル化剤の例としては、限定はされないが、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオデパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、

50

セムスチン、ストレプトゾシンなど)、又はトリアゼン(ダカルバジンなど)が挙げられる。代謝拮抗剤の例としては、限定はされないが、葉酸類似体(例えば、メトトレキサート)、又はピリミジン類似体(例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン)、プリン類似体(例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)が挙げられる。

【0502】

【00492】 本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて有効なホルモン及びアンタゴニストの例としては、限定はされないが、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾン)、プロゲスチン(例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル)、エストロゲン(例えば、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン)、アンドロゲン(例えば、テストステロンプロピオン酸エステル、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン(例えば、フルタミド)、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体(例えば、ロイプロリド)が挙げられる。癌の治療又は予防のための、本明細書に記載される方法及び組成物に使用され得る他の薬剤としては、白金配位錯体(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)、アントラセンジオン(例えば、ミトキサントロン)、置換尿素(例えば、ヒドロキシウレア)、メチルヒドラジン誘導体(例えば、プロカルバジン)、副腎皮質抑制剤(例えば、ミトタン、アミノグルテチミド)が挙げられる。

【0503】

【00493】 安定化された微小管によりG2-M相の中の細胞を阻止することによって作用し、本明細書に記載されるFLT3阻害剤化合物と組み合わせて使用され得る抗癌剤の例としては、限定はされないが、以下の市販の薬剤及び開発中の薬剤が挙げられる：エルプロゾール(R-55104としても知られている)、ドラスタチン10(DLS-10及びNSC-376128としても知られている)、イセチオン酸ミボプリン(CI-980としても知られている)、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモライド(NVP-XX-A-296としても知られている)、ABT-751(Abbott、E-7010としても知られている)、アルトリルチン(アルトリルチンA及びアルトリルチンCなど)、スポンジスタチン(スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、及びスポンジスタチン9など)、セマドチン塩酸塩(LU-103793及びNSC-D-669356としても知られている)、エポチロン(エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC(デソキシエポチロンA又はdEpoAとしても知られている)、エポチロンD(KOS-862、dEpoB、及びデソキシエポチロンBとも呼ばれる)、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB(BMS-310705としても知られている)、21-ヒドロキシエポチロンD(デソキシエポチロンF及びdEpoFとしても知られている)、26-フルオロエポチロンなど)、アウリスタチンPE(NSC-654663としても知られている)、ソブリドチン(TZT-1027としても知られている)、LS-4559-P(Pharmacia、LS-4577としても知られている)、LS-4578(Pharmacia、LS-477-Pとしても知られている)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、ピンクリスチン硫酸塩、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa、WS-9885Bとしても知られている)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF、ILX-651及びLU-223651としても知られている)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、クリプトフィシン52(LY-355703としても知られている)、AC-7739(Ajinomoto、AVE-8063A及びCS-39.HClとしても知られている)、AC-7700(Ajinomoto、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、及びRPR-258062Aとしても知られている)、ビチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソール、センタウレイジン(NSC-106969と

10

20

30

40

50

しても知られている)、T-138067 (Tularik、T-67、TL-138067及びTI-138067としても知られている)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute、DDE-261及びWHI-261としても知られている)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、オンコシジンA1 (BTO-956及びDIMEとしても知られている)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、フィジアノリドB、ラウリマリド、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute、SPIKET-Pとしても知られている)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-569としても知られている)、ナルコシン (NSC-5366としても知られている)、ナスカピン、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、ヘミアスタリン、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-191としても知られている)、TMPN (Arizona State University)、バナドセンアセチルアセトネート、T-138026 (Tularik)、モンサトロール、イナノシン (NSC-698666としても知られている)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik、T-900607としても知られている)、RPR-115781 (Aventis)、エロイテロピン (デスメチルエロイテロピン、デスアセチルエロイテロピン、イソエロイテロピンA、及びZ-エロイテロピンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリンB、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、ジアゾナミドA、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、タッカロノリドA、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジオゾスタチン、(－)－フェニルアヒスチン (NSCL-96F037としても知られている)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリンB、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られている)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-110、トリフルオロ酢酸塩としても知られている) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、レスベラスタチンリン酸ナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)、及びSSR-250411 (Sanofi)。

10

20

30

40

50

【0504】

【00494】 本明細書に記載されるFLT3阻害剤はまた、限定はされないが、ソラフェニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、スニチニブ、タンデュチニブ、ギルテリチニブ、クレノラニブ、キザルチニブ、FF-10101、及びHM43239を含む他のFLT3阻害剤と組み合わせて投与され得る。

【0505】

11. キット／製品

【00495】 本明細書に記載される治療用途における使用のために、キット及び製品も本明細書に記載される。このようなキットは、容器のそれぞれが、本明細書に記載される方法に使用される別個の要素の1つを含む、バイアル、チューブなどの1つ以上の容器を収容するために区切られた、運搬装置、パッケージ、又は容器を含み得る。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管が挙げられる。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。

【0506】

【00496】 本明細書において提供される製品は、包装材料を含む。医薬品を包装するのに使用するための包装材料は、当業者に周知である。例えば、米国特許第5,323,907号、同第5,052,558号及び同第5,033,252号を参照されたい。医薬包装材料の例としては、限定はされないが、プリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、並びに、選択された製剤並びに投与及び治療の意図した形態に好適な任意の包装材料が挙げられる。本明細書において提供される化合物及び組成物の幅広い製剤が、FLT3の阻害によって利益を得られるか、又はFLT3が症状若しくは原因のメディエータ若しくは寄与因子である、任意の疾患、障害、又は病態のための様々な治療であると考えられる。

【0507】

【00497】例えば、容器は、任意に、組成物中で又は本明細書に開示される別の薬剤と組み合わせて、本明細書に記載される1つ以上の化合物を含み得る。容器は、滅菌したアクセスポートを任意に有する（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能な栓を有する静脈注射用溶液バッグ又はバイアルであり得る）。このようなキットは、任意に、本明細書に記載される方法におけるその使用に関する、識別用の（identifying）記載又はラベル又は説明書とともに化合物を含む。

【0508】

【00498】キットは、典型的に、本明細書に記載される化合物の使用のための商業的観点及びユーザーの観点から望ましい様々な材料（任意に濃縮形式である試薬、及び／又はデバイスなど）の1つ以上をそれぞれ含む1つ以上のさらなる容器を含む。このような材料の非限定的な例としては、限定はされないが、緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ；内容物及び／又は使用説明を列挙する、運搬装置、パッケージ、容器、バイアル及び／又はチューブのラベル、並びに使用説明を含む添付文書が挙げられる。一連の説明書も典型的に含まれる。

10

【0509】

【00499】ラベルは、容器の上にあるか、又は容器に付随され得る。ラベルを形成する文字、数字又は他の表示が、容器自体に貼り付けられ、成形され、又は刻まれる場合、ラベルは、容器の上であり得；ラベルが、例えば、添付文書として、容器も保持するレセプタクル又は運搬装置内に存在する場合、ラベルは、容器に付随され得る。ラベルは、内容物が特定の治療用途に使用されることを示すために使用され得る。ラベルはまた、本明細書に記載される方法などにおける、内容物の使用のための指示を示すことができる。

20

【0510】

【00500】特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書において提供される化合物を含有する1つ以上の単位剤形を含有し得るパック又はディスペンサ装置の中で提供され得る。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属又はプラスチックの箔を含み得る。パック又はディスペンサ装置には、投与のための説明書が付随され得る。パック又はディスペンサにはまた、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって規定された形態の容器に付随された通知が添付されることがあり、この通知は、ヒト又は動物への投与のための薬剤の形態に関する、機関による承認を反映する。このような通知は、例えば、処方薬のための、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration）によって承認されたラベル、又は承認された添付文書であり得る。適合性の医薬担体中で製剤化された本明細書において提供される化合物を含有する組成物も、調製され、適切な容器に入れられ、適応症（indicated condition）の治療についてラベル付けされ得る。

30

【実施例】

【0511】

実施例

【00501】以下の特定の及び非限定的な実施例は、単に例示的なものとして解釈されるべきであり、本開示を決して限定するものではない。さらに詳述されないが、当業者は、本明細書の記載に基づいて、本開示を最大限に利用することができるものと考えられる。本明細書に引用される全ての刊行物は、全体が参照により本明細書に援用される。URL又は他のこのような識別子若しくはアドレスが言及される場合、このような識別子は、変化する場合があり、インターネット上の特定の情報が、現れたり消失したりし得るが、同等の情報が、インターネット検索によって発見され得ることが理解される。それへの言及は、このような情報の利用可能性及び公的な普及を裏付ける。

40

【0512】

【00502】以下の実施例並びに本出願全体を通して、以下の略語は、以下の意味を有する。定義されない場合、用語は、それらの一般に認められた意味を有する。

【0513】

50

【表 15】

aq	=	水溶液	DIAD	=	アゾジカルボン酸 ジイソプロピル
Boc	=	tert-ブチルオキシカルボニル	DIEA 又は DIPEA	=	N,N- ジイソプロピルエチルアミン
<i>t</i> -BuOH	=	第三級ブタノール	DMAP	=	ジメチルアミノピリジン
DCE	=	1,2-ジクロロエタン			
DCM	=	ジクロロメタン			

【0514】

10

20

30

40

50

【表 16】

DMF	= ジメチルホルムアミド	スホニウム	
DMSO	= ジメチルスルホキシド	ヘキサフルオロホスフェート	
ESI	= エレクトロスプレーイオン化	quant.	= 定量的
EA	= 酢酸エチル	RP	= 逆相
g	= グラム	rt or r.t.	= 室温
HCl	= 塩化水素	Sat.	= 飽和
HPLC	= 高速液体 クロマトグラフィー	TEA	= トリエチルアミン
hr	= 時間	TFA	= トリフルオロ酢酸
¹ H NMR	= プロトン核磁気 共鳴	μL	= マイクロリットル
IPA	= イソプロピルアルコール	μM	= マイクロモル濃度
KOAc	= 酢酸カリウム		
LC-MS	= 液体クロマトグラフィー- 質量分析法		
M	= モル濃度		
MeCN	= アセトニトリル		
MeOH	= メタノール		
mg	= ミリグラム		
min	= 分		
ml	= ミリリットル		
mM	= ミリモル濃度		
mmol	= ミリモル		
m.p.	= 融点		
MS	= 質量分析法		
<i>m/z</i>	= 質量/電荷比		
N	= ノルマル		
NIS	= N-ヨードスクシンイミド		
nM	= ナノモル濃度		
nm	= ナノメートル		
Pd(dppf)Cl ₂	= [1,1'- ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン]ジクロロパラジウム (II)		
PE	= 石油エーテル		
PyBOP	= ベンゾトリアゾール-1- イル-オキシトリピロリジノホ		

10

20

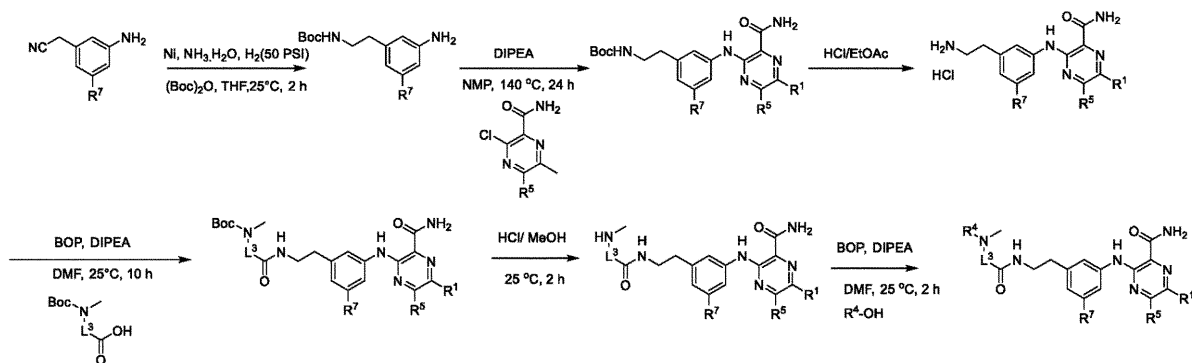
30

40

【0515】

一般的な合成スキーム I

【化 4 9】



10

式中、 L^3 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、及び R^7 が、本明細書に記載されるとおりである。

【0516】

中間体の合成

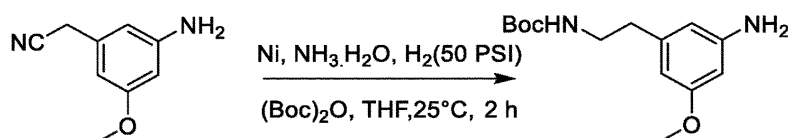
中間体 6

tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メトキシフェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート

工程 1: tert-ブチル (3 - アミノ - 5 - メトキシフェネチル) カルバメート

20

【化 5 0】



【00503】 25°CでTHF (50 mL) 中のNi (723.77 mg、12.33 mmol、1当量) の溶液に、2 - (3 - アミノ - 5 - メトキシフェニル) アセトニトリル (2 g、12.33 mmol、1当量) (Boc)₂O (2.69 g、12.33 mmol、2.83 mL、1当量) DIPEA (3.19 g、24.66 mmol、4.30 mL、2当量) を加えた。混合物を、2時間にわたって50 psiのH₂下で、25°Cで攪拌した。TLCは、大きな極性を有する1つの主要な新たなスポットが検出されたことを示した。粗混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1) によって精製して、tert-ブチル (3 - アミノ - 5 - メトキシフェネチル) カルバメート (1.3 g、4.88 mmol、39.58%の収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 6.81 (br t, J = 5.4 Hz、1H)、6.00 - 5.96 (m, 2H)、5.92 (s, 1H)、4.98 (s, 2H)、3.63 (s, 3H)、3.11 - 3.01 (m, 2H)、2.49 - 2.45 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)。

30

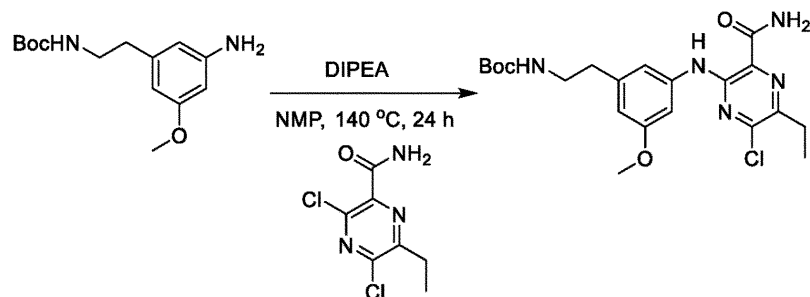
40

【0517】

工程 2: tert-ブチル (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メトキシフェネチル) カルバメート

50

【化 5 1】



10

【00504】 872-50-4 (5 mL) 中の *tert*-ブチル (3-アミノ-5-メトキシフェネチル) カルバメート (1.65 g、7.51 mmol、1 当量)、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (2 g、7.51 mmol、1 当量) の溶液に、DIPEA (19.41 g、150.19 mmol、26.16 mL、20 当量) を加えた。混合物を、N₂ 下で、140 °C で 24 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (50 mL * 2)、飽和塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル/ジクロロメタン = 2/1/1) によって精製して、*tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ)-5-メトキシフェネチル) カルバメート (1.93 g、4.01 mmol、53.40% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.27 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、6.92 (br t, J = 5.3 Hz、1H)、6.86 (s, 1H)、6.54 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.21 (q, J = 6.6 Hz、2H)、3.30-3.26 (m, 2H)、2.81-2.79 (m, 2H)、2.50-2.48 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)、1.32 (t, J = 7.5 Hz、4H)。LC-MS (ES+、m/z) : 351.4 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.824 分。

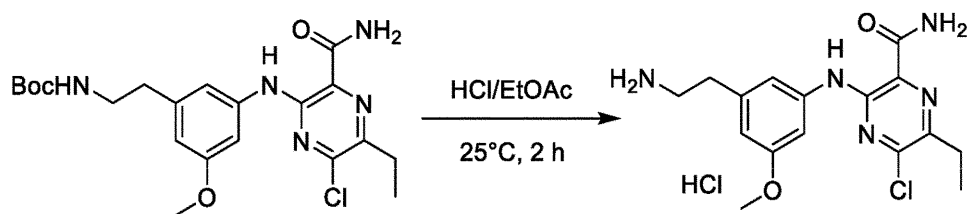
20

30

【0518】

工程 3 : 3-((3-(2-アミノエチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化 5 2】



40

【00505】 HCl/EtOAc (100 mL) 中の *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ)-5-メトキシフェネチル) カルバメート (1.93 g、3.43 mmol、80% の純度、1 当量) の溶液に。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。粗混合物を、ろ過によって後処理した。粗生成物を、25 °C で EtOAc (20 mL) からの再結晶化によって精製して、3-((3-(2-アミノエチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (1.3 g、3.

50

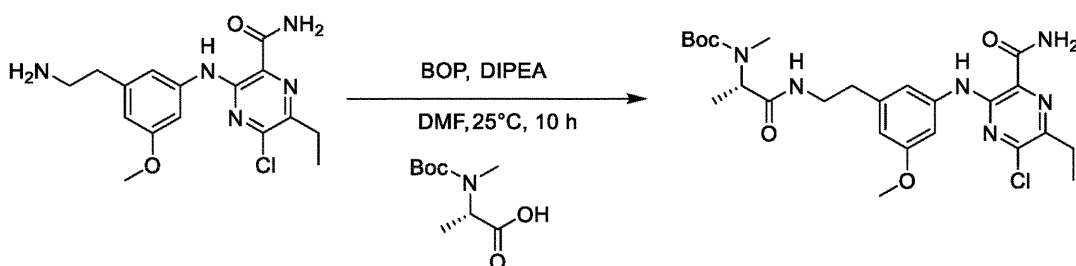
30 mmol、96.11%の収率、HCl)を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z): 350.1 [(M+H)⁺]; Rt=0.698分。

注記: HCl/EtOAc (4M): HClを、0.5時間にわたって0℃で溶液EtOAc中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/EtOAc (4M)を得た。

【0519】

工程4: tert-ブチル(S)-(1-((3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-メトキシフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

【化53】



10

【00506】 DMF (10 mL) 中の3-((3-((2-アミノエチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (1.3 g、3.65 mmol、98.2%の純度、1当量)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン (1.11 g、5.47 mmol、1.5当量)の溶液に、BOP (1.54 g、5.47 mmol、1.5当量)、DIPEA (3.00 g、36.49 mmol、2.91 mL、10当量)を加えた。混合物を、N₂下で、25℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=1/2)によって精製して、tert-ブチル(S)-(1-((3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-メトキシフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (1.84 g、2.48 mmol、67.85%の収率)を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ=11.22 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.81 (br s, 1H)、7.34 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、6.50 (s, 1H)、4.55-4.52 (m, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.30-3.24 (m, 2H)、2.90-2.78 (m, 2H)、2.74-2.66 (m, 5H)、1.36 (br s, 9H)、1.28-1.11 (m, 6H)。LC-MS (ES+, m/z): 435.2 [(M+H)⁺]; Rt=0.884分; HRMS: 435.1911。

20

30

【0520】

中間体7

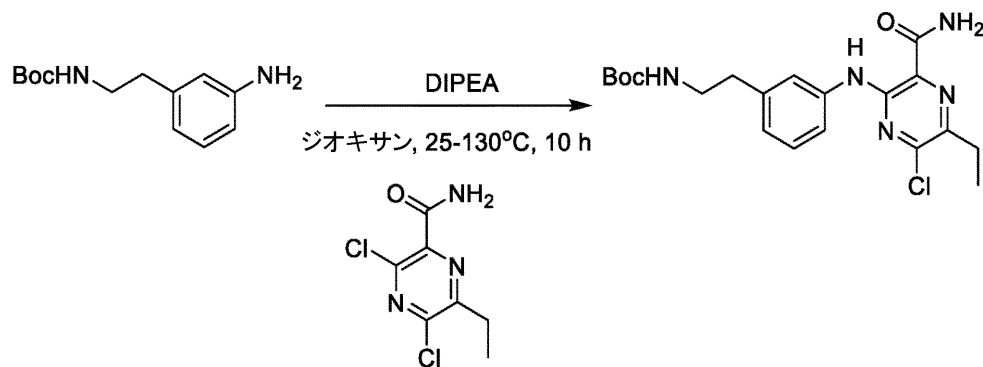
tert-ブチル(S)-(1-((3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

40

工程1: tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

50

【化 5 4】



10

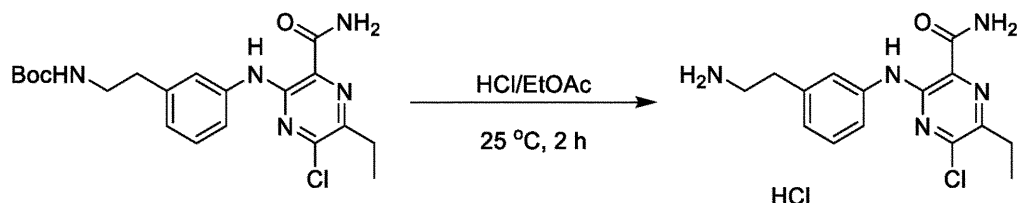
【00507】 25℃でジオキサン（20 mL）中のtert-ブチル（3-アミノフェネチル）カルバメート（2.25 g、9.52 mmol、1当量）3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（2.10 g、9.52 mmol、1当量）の溶液に、DIPEA（12.31 g、95.21 mmol、16.58 mL、10当量）を加えた。混合物を130℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を、水（40 mL）に注ぎ、EtOAc（20 mL * 2）で抽出した。有機層を、水（40 mL * 2）、飽和塩水（80 mL * 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 1 : 1）によって精製して、tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（3 g、4.79 mmol、50.27%の収率）を黄色の油として得た。LC-MS（ES⁺、m/z）：420.2 [(M+H)⁺]；Rt = 0.939分。

20

【0521】

工程2：3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化 5 5】



30

【00508】 tert-ブチルN-[2-[3-[(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチル-ピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]エチル]カルバメート（2 g、4.76 mmol、1当量）及びHCl／EtOAc（4 M、50 mL、41.99当量）の混合物を、25℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 1 : 1）によって精製して、3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（1.38 g、4.32 mmol、90.60%の収率）を黄色の固体として得た。LC-MS（ES⁺、m/z）：320.2 [(M+H)⁺]；Rt = 0.671分。

40

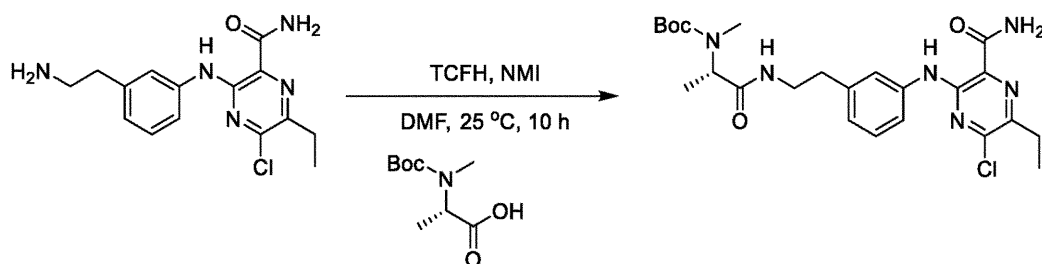
注記：HCl／EtOAc（4 M）：HClを、0.5時間にわたって0℃で溶液EtOAc中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl／EtOAc（4 M）を得た。

【0522】

工程3：tert-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-

50

5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート
【化56】



10

【00509】 25℃でDMF(15mL)中の3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド(1.38g、4.32mmol、1当量)、TCFH(1.82g、6.47mmol、1.5当量)NMI(3.54g、43.15mmol、10当量)の溶液に、N-(tert-ブチルカルボニル)-N-メチル-L-アラニン(1.32g、6.47mmol、1.5当量)を加えた。混合物を25℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を、水(30mL)に注ぎ、EtOAc(15mL*2)で抽出した。有機層を、水(30mL*2)、飽和塩水(30mL*2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=1:1)によって精製して、tert-ブチルN-[(1S)-2-[2-[3-[(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル]エチルアミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]-N-メチルカルバメート(2.55g、粗生成物)を黄色の油として得た。LC-MS(ES⁺、m/z):505.2[(M+H)⁺];Rt=7.177分。

20

【0523】

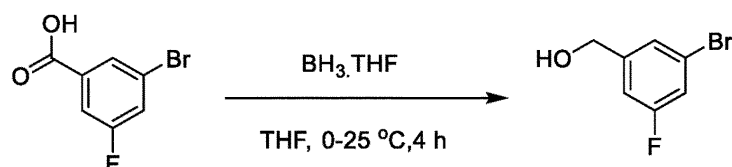
中間体8

tert-ブチル(S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

30

工程1:(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メタノール

【化57】



40

【00510】 0℃でTHF(500mL)中の3-ブロモ-5-フルオロ安息香酸(50g、228.30mmol、1当量)の溶液に、BH₃.THF(1M、570.76mL、2.5当量)を加えた。混合物を、4時間にわたって25℃に温めた。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、0℃でMeOH(300mL)にゆっくりと加えた。次に、組み合わせられた有機相を70℃で1時間攪拌し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc(500mL)及びH₂O(1L)に注いだ。水性相を分離し、酢酸エチル(600mL*3)で抽出した。組み合わせられた有機相を、飽和塩水(600mL*3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メタノール(50g、粗生成物)を黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=7.49-7.36(m,2H)、

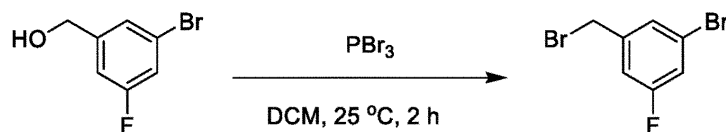
50

7.17 (dd, $J=1.0, 9.7$ Hz, 1H)、5.45 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)。LC-MS (ES⁺, m/z): 202.9 [(M-H)⁺]; Rt=1.493分。

【0524】

工程2: 1-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-フルオロベンゼン

【化58】



10

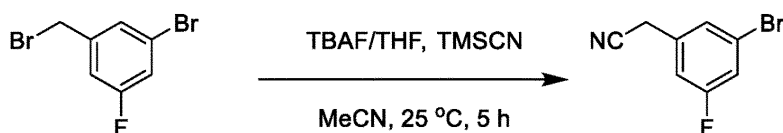
【00511】 DCM (500 mL) 中の (3-ブromo-5-フルオロフェニル) メタノール (50 g、243.87 mmol、1当量) の溶液に、PBr₃ (132.03 g、487.75 mmol、2当量) を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下で、25 °C で2時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。残渣を、飽和 NaHCO₃ (800 mL) で希釈し、EtOAc (800 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (800 mL * 2)、飽和塩水 (800 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、1-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-フルオロベンゼン (60 g、粗生成物) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.47 (s, 1H)、7.46–7.41 (m, 1H)、7.32–7.25 (m, 1H)、4.62 (s, 2H)

20

【0525】

工程3: 2-(3-ブromo-5-フルオロフェニル) アセトニトリル

【化59】



30

【00512】 25 °C で CH₃CN (600 mL) 中の 1-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-フルオロベンゼン (50 g、186.62 mmol、1当量) 及び TMSCN (24.07 g、242.61 mmol、30.35 mL、1.3当量) の溶液に、THF 中の TBAF (1M、242.61 mL、1.3当量) を加えた。混合物を 25 °C で5時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。残渣を、H₂O (1000 mL) で希釈し、EtOAc (800 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (800 mL * 2)、飽和塩水 (800 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1) によって精製して、2-(3-ブromo-5-フルオロフェニル) アセトニトリル (29.1 g、135.96 mmol、72.85% の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.54 (td, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.28 (br d, $J=9.4$ Hz, 1H)、4.10 (s, 2H)。

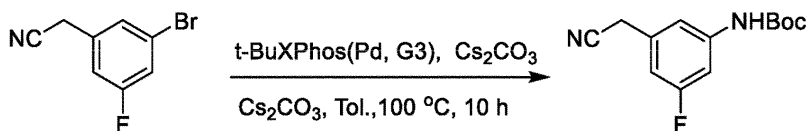
40

【0526】

工程4: tert-ブチル (3-(シアノメチル)-5-フルオロフェニル) カルバメート

50

【化60】

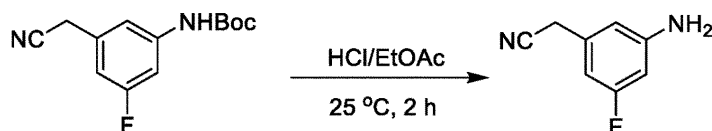


【00513】 トルエン（100 mL）中の2-（3-ブロモ-5-フルオロフェニル）アセトニトリル（10 g、46.72 mmol、1当量）、tert-ブチルカルバメート（8.21 g、70.08 mmol、1.5当量）、t-Bu Xphos（991.99 mg、2.34 mmol、0.05当量）、t-Bu XPhos Pd G3（1.86 g、2.34 mmol、0.05当量）及びCs₂CO₃（30.45 g、93.44 mmol、2当量）の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次に、混合物を、N₂雰囲気下で、100 °Cで10時間撹拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～1／1）によって精製して、tert-ブチル（3-（シアノメチル）-5-フルオロフェニル）カルバメート（9 g、35.96 mmol、76.97%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ＝9.70（s、1H）、7.34（s、1H）、7.25（br d、J＝11.5 Hz、1H）、6.77（br d、J＝8.8 Hz、1H）、4.03（s、2H）、1.48（s、9H）。LC-MS（ES⁺、m/z）：251.2 [(M+H)⁺]；Rt＝0.795分。

【0527】

工程5：2-（3-アミノ-5-フルオロフェニル）アセトニトリル

【化61】



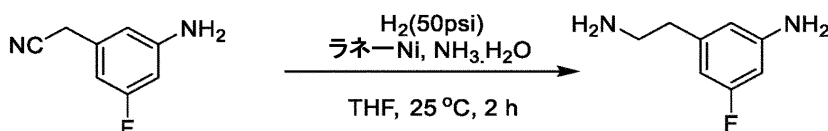
【00514】 HCl／EtOAc（4 M、99.96 mL、11.12当量）中のtert-ブチルN-〔3-（シアノメチル）-5-フルオロフェニル〕カルバメート（9 g、35.96 mmol、1当量）の混合物を、25 °Cで2時間撹拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、飽和Na₂CO₃（50 mL）に注ぎ、EA 150 mL（50 mL×3）で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水60 mL（20 mL×3）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、2-（3-アミノ-5-フルオロフェニル）アセトニトリル（4.3 g、粗生成物）を黄色の油として得た。LC-MS（ES⁺、m/z）：151.2 [(M+H)⁺]；Rt＝0.120分。

注記：HCl／EtOAc（4 M）：HClを、0.5時間にわたって0 °Cで溶液EtOAc中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl／EtOAc（4 M）を得た。

【0528】

工程6：3-（2-アミノエチル）-5-フルオロアニリン

【化62】



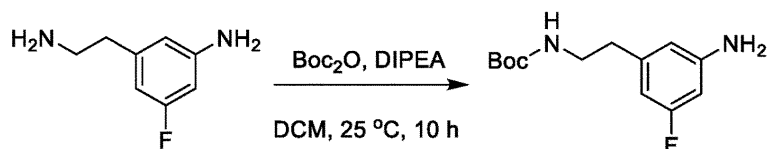
【00515】 THF (100 mL) 中の 2-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)アセトニトリル (4.3 g、28.64 mmol、1 当量) 及び $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.55 g、45.44 mmol、5.00 mL、35% の純度、1.59 当量) の溶液に、 N_2 雰囲気下でラネー-Ni (15.00 g、175.08 mmol、6.11 当量) を加えた。懸濁液を脱気し、 H_2 で 3 回パージした。混合物を、2 時間にわたって 25℃で、50 Psi の H_2 (57.85 mg、28.64 mmol、1 当量) 下で撹拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、3-(2-アミノエチル)-5-フルオロアニリン (4.3 g、粗生成物) を黄色の油として得た。LC-MS (ES^+ 、 m/z): 155.1 [(M+H)⁺]; Rt = 0.146 分。

10

【0529】

工程 7: tert-ブチル (3-アミノ-5-フルオロフェネチル) カルバメート

【化 63】



【00516】 DCM (50 mL) 中の 3-(2-アミノエチル)-5-フルオロアニリン (4.3 g、27.89 mmol、1 当量)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.09 g、27.89 mmol、6.41 mL、1 当量)、DIPEA (7.21 g、55.78 mmol、9.72 mL、2 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で 3 回パージし、次に、混合物を、 N_2 雰囲気下で、25℃で 10 時間撹拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、DCM を除去した。残渣を、 H_2O 10 mL で希釈し、EA (30 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (100 mL * 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 1/1) によって精製して、tert-ブチル N-[2-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)エチル] カルバメート (3.4 g、13.37 mmol、47.94% の収率) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ = 6.91–6.76 (m, 1H)、6.24–6.03 (m, 3H)、5.37–5.25 (m, 2H)、3.19–3.15 (d, 1H)、3.11–3.03 (m, 2H)、2.57–2.52 (m, 1H)、1.42–1.34 (m, 9H)。LC-MS (ES^+ 、 m/z): 155.2 [(M+H–100)⁺]、199.2 [(M+H–56)⁺]; Rt = 0.666 分。

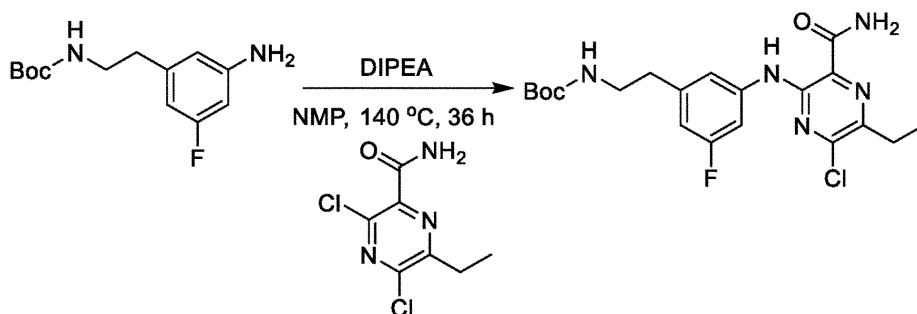
20

30

【0530】

工程 8: tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル) カルバメート

【化 64】



40

50

【00517】 NMP（4 mL）中のtert-ブチル（3-アミノ-5-フルオロフェネチル）カルバメート（2 g、7.86 mmol、1当量）及び3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（1.73 g、7.86 mmol、1当量）の溶液に、DIPEA（40.66 g、314.59 mmol、54.80 mL、40当量）を加えた。混合物を140℃で36時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、H₂O（15 mL）に注ぎ、ろ過して、残渣を得た。残渣を、EA 15 mLで希釈し、H₂O 15 mLに注ぎ、次に、EA（15 mL * 3）で抽出した。有機相を分離し、飽和塩水（10 mL * 3）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～1／1）によって精製して、tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロフェネチル）カルバメート（1.78 g、3.13 mmol、39.86%の収率、77.12%の純度）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DM SO-d₆）δ＝11.36（s, 1H）、8.30（br s, 1H）、8.09（br s, 1H）、7.65（br d, J＝11.5 Hz、1H）、6.98（s, 1H）、6.87（br t, J＝5.0 Hz、1H）、6.71（br d, J＝9.4 Hz、1H）、3.19－3.13（m, 2H）、2.83（q, J＝7.4 Hz、2H）、2.69（br t, J＝6.9 Hz、2H）、1.34（s, 9H）、1.26（t, J＝7.4 Hz、3H）。LC-MS（ES⁺、m/z）：438.2 [(M+H)⁺]；Rt＝0.914分；77.12%の純度。

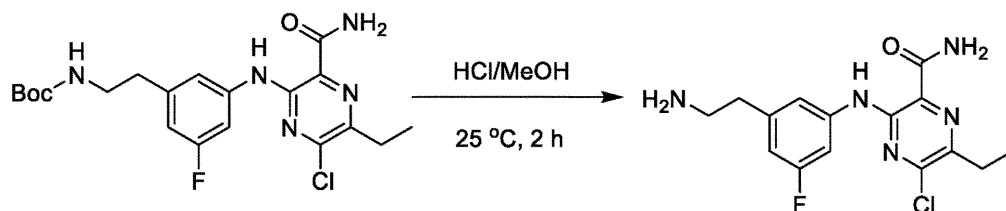
10

20

【0531】

工程9：3-（（3-（2-アミノエチル）-5-フルオロフェニル）アミノ）-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化65】



30

【00518】 HCl／MeOH（4 M、50 mL、67.37当量）中のtert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロフェネチル）カルバメート（1.3 g、2.97 mmol、1当量）の溶液を、25℃で2時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、3-（（3-（2-アミノエチル）-5-フルオロフェニル）アミノ）-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（1 g、粗生成物、HCl）を黄色の固体として得た。LC-MS（ES⁺、m/z）：338.2 [(M+H)⁺]；Rt＝0.710分。

40

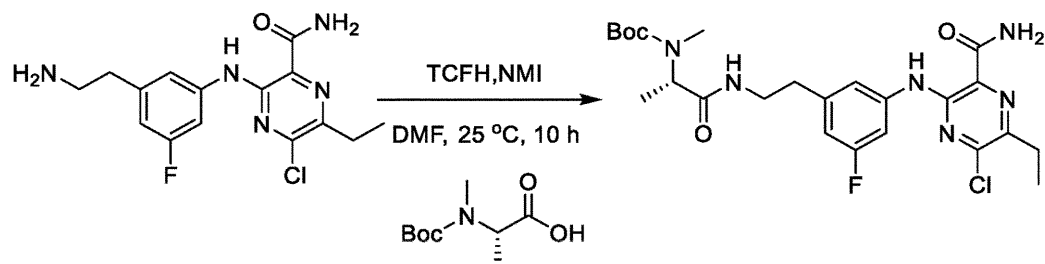
注記：HCl／MeOH（4 M）：HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。

【0532】

工程10：tert-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロフェネチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート

50

【化 6 6】



10

[00519] DMF (15 mL) 中の 3-((3-(2-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (1 g、2.96 mmol、1 当量) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン (902.52 mg、4.44 mmol、1.5 当量) の溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール (2.43 g、29.61 mmol、2.36 mL、10 当量) 及びクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (1.25 g、4.44 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、H₂O (15 mL) に注ぎ、EA (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせられた有機層を、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/5) によって精製して、tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (1.5 g、2.87 mmol、96.88% の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.42–11.35 (m, 1H)、8.38–8.05 (m, 2H)、7.96 (s, 1H)、7.82 (br t, J = 5.1 Hz、1H)、7.70–7.61 (m, 1H)、7.08–7.00 (m, 1H)、6.76–6.70 (m, 1H)、3.32 (s, 3H)、2.89 (s, 2H)、2.87 (s, 2H)、2.73 (s, 2H)、1.35 (br s, 9H)、1.27 (t, J = 7.5 Hz、3H)、1.22–1.16 (m, 3H)。LC-MS (ES⁺、m/z) : 415.1 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.901 分、99.09% の純度 ; HRMS : 415.2488。

20

30

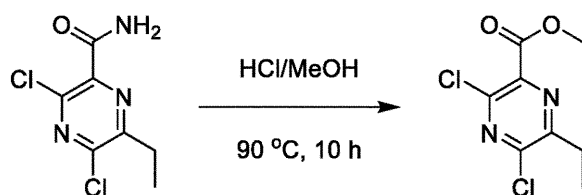
【0533】

中間体 9

3,5-ジクロロ-6-エチル-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: メチル 3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキシレート

【化 6 7】



40

[00520] 3,5-ジクロロ-6-エチル-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド (15 g、68.16 mmol、1.0 当量)、HCl/MeOH (4 M、350.03 mL、20.54 当量) の混合物を 90 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。残渣を、飽和 NaHCO₃ (500 mL) で希釈し、EtOAc (400 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (300 mL * 2)、

50

飽和塩水（300 mL）で洗浄し、無水 Na_2CO_3 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／ $\text{EtOAc} = 100/1$ ）TLC（プレート1） $R_f = 0.67$ ）によって精製して、メチル 3, 5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキシレート（13 g、55.30 mmol、81.13%の収率）を黄色の油として得た。LC-MS（ ES^+ 、 m/z ）：235.1 [(M+H)⁺]； $R_t = 0.830$ 分。

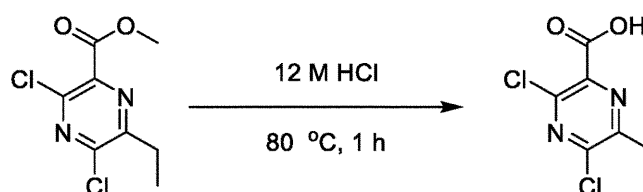
注記：HCl／MeOH（4 M）：HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。

【0534】

工程2：3, 5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボン酸

10

【化68】



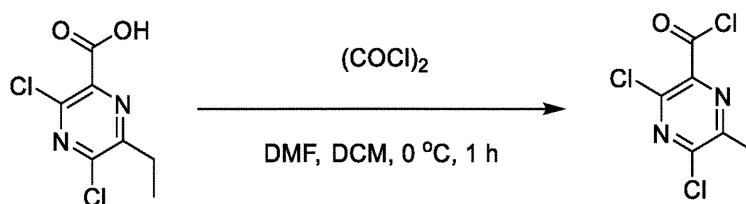
【00521】 HCl（12 M、671.40 mL、131.52当量）中のメチル 3, 5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキシレート（4.8 g、20.42 mmol、1.0当量）の混合物。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応物を、 H_2O （100 mL）に注いだ。水性相を酢酸エチル（50 mL * 3）で抽出した。組み合わせられた有機相を、飽和塩水（100 mL * 1）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。ろ過し、減圧下で濃縮して、3, 5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボン酸（3 g、13.57 mmol、66.47%の収率）を黄色の固体として得た。LC-MS（ ES^+ 、 m/z ）：221.1 [(M+H)⁺]； $R_t = 0.688$ 分。

20

【0535】

工程3：3, 5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボニルクロリド

【化69】



30

【00522】 DCM（10 mL）中の3, 5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボン酸（1 g、4.52 mmol、1.0当量）の混合物に、DMF（16.53 g、226.20 μmol 、0.05当量）を加え、最後に $(\text{COCl})_2$ （1.15 g、9.05 mmol、2.0当量）を、1時間にわたって N_2 下で、0℃で一度に加えた。TLCは、反応が完了したことを示した。残渣を減圧下で濃縮して、3, 5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボニルクロリド（0.8 g、3.34 mmol、73.84%の収率）を黄色の固体として得た。

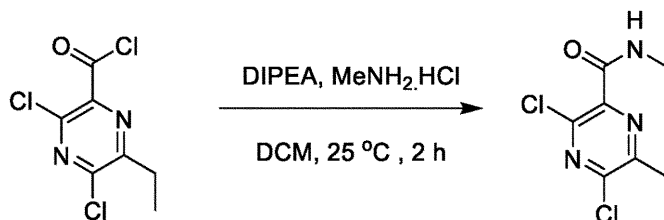
40

【0536】

工程4：3, 5-ジクロロ-6-エチル-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 7 0】



【00523】 DCM (10 mL) 中の 3, 5-ジクロロ-6-エチル-ピラジン-2-カルボニルクロリド (0.8 g、3.34 mmol、1.0 当量)、メタンアミン；塩酸塩 (451.08 mg、6.68 mmol、2.0 当量)、及び DIPEA (2.16 g、16.70 mmol、5.0 当量) の混合物。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、H₂O (50 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせられた有機相を、飽和塩水 (50 mL * 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (カラム高さ: 250 mm、直径: 100 mm、100 ~ 200 メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 1/1、10/1) によって精製して、3, 5-ジクロロ-6-エチル-N-メチル-ピラジン-2-カルボキサミド (500 mg、2.14 mmol、63.94% の収率) を茶色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 234.1 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.705 分。

10

20

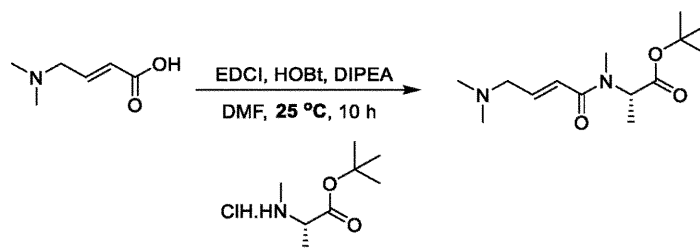
【0537】

中間体 10

(E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン

工程 1: tert-ブチル (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート

【化 7 1】



30

【00524】 25 °C で DMF (30 mL) 中の tert-ブチルメチル-L-アラニネート塩酸塩 (3 g、15.33 mmol、1 当量) (E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (2.79 g、16.86 mmol、1.1 当量) EDCI (4.41 g、23.00 mmol、1.5 当量) HOBt (2.07 g、15.33 mmol、1 当量) の溶液に、DIPEA (19.81 g、153.31 mmol、26.70 mL、10 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (60 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (60 mL * 2)、飽和塩水 (60 mL * 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 10:1) によって精製して、tert-ブチル (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (2.75 g、9.56 mmol、62.37% の収率、94% の純度) を黒褐色の油として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 217.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.556 分。

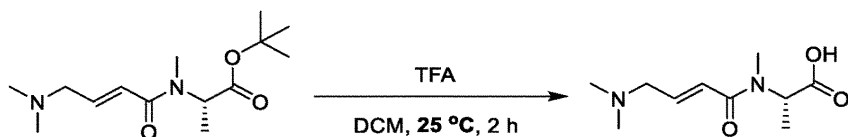
40

50

【0538】

工程2：(E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン

【化72】



10

[00525] 25 °CでDCM (10 mL) 中のtert-ブチル(E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (1 g、3.70 mmol、1当量) TFA (7.70 g、67.53 mmol、5 mL、18.26当量) の溶液に。混合物を25 °Cで2時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、(E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン (760 mg、粗生成物) を黒褐色の油として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 215.2 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.339分。

【0539】

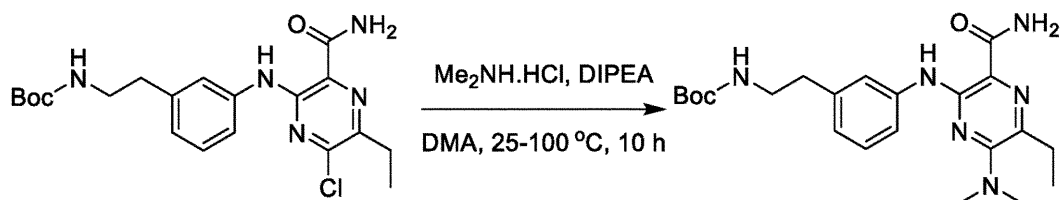
中間体11

3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド・HCl

20

工程1：tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

【化73】



30

[00526] 25 °Cでtert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (3 g、7.14 mmol、1当量) DIPEA (9.23 g、71.44 mmol、12.44 mL、10当量) N-メチルメタンアミン (3.22 g、39.50 mmol、3.62 mL、5.53当量、HCl) 及びDMA (20 mL) の溶液に、混合物を100 °Cで10時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応物を、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/1) によって精製して、tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (1.34 g、3.13 mmol、43.77%の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 429.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.929分。

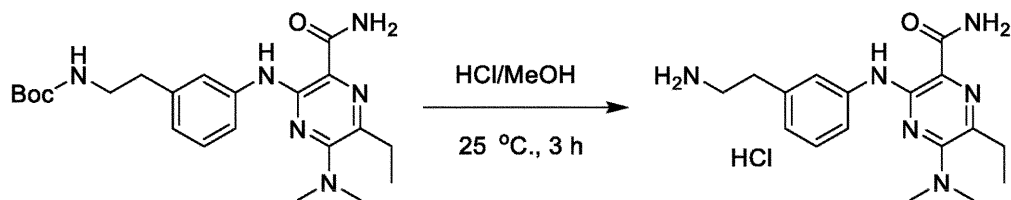
40

【0540】

工程2：3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 7 4】



【00527】 *tert*-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-（ジメチルアミノ）-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（1.3 g、3.03 mmol、1 当量）HCl/EtOAc（4 M、30 mL、39.56 当量）の混合物を、25 °Cで3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-5-（ジメチルアミノ）-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（900 mg、粗生成物、HCl）を黄色の固体として得た。LC-MS（ES⁺、m/z）：329.4 [(M+H)⁺]；Rt=0.641分。

注記：HCl/MeOH（4 M）：HClガスを、0.5時間にわたって0 °Cで、溶液MeOH中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH（4 M）を得た。

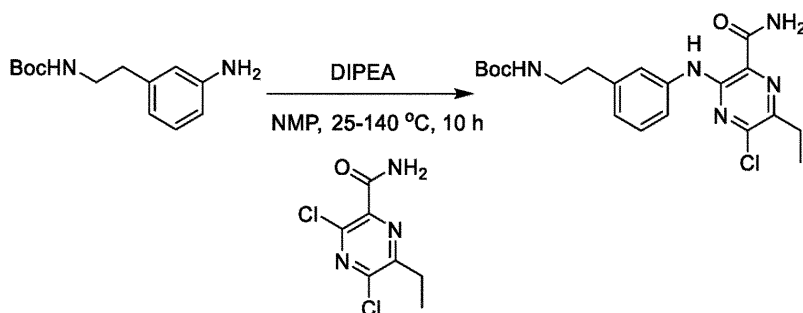
【0541】

中間体 12

（S）-6-エチル-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

工程 1：*tert*-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート

【化 7 5】



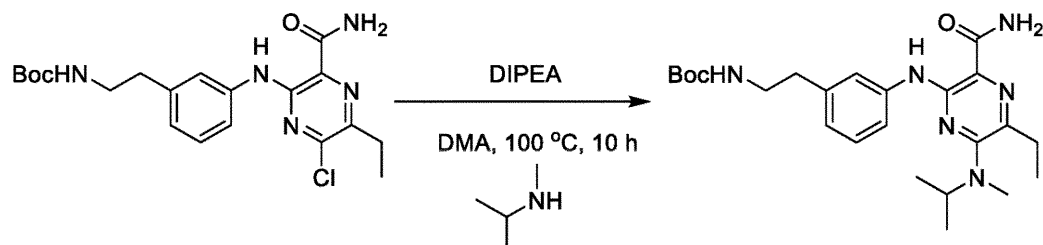
【00528】 NMP（5 mL）中の*tert*-ブチル（3-アミノフェネチル）カルバメート（2 g、8.46 mmol、1 当量）、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（1.86 g、8.46 mmol、1 当量）の混合物を、DIPEA（21.88 g、169.27 mmol、29.48 mL、20 当量）を、25 °Cで加えた。混合物を140 °Cで10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応物を、H₂O（50 mL）に注いだ。水性相を酢酸エチル（20 mL * 3）で抽出した。組み合わせられた有機相を、飽和塩水（50 mL * 1）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（カラム高さ：250 mm、直径：100 mm、100~200メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1、10/1）によって精製して、*tert*-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（3.5 g、6.67 mmol、78.79%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ=11.19（s, 1H）、8.26（s, 1H）、8.04（br s, 1H）、7.59（br d, J=7.9 H

z、1 H)、7.32-7.23 (m, 2 H)、6.93-6.83 (m, 2 H)、3.16 (q, J=6.5 Hz、2 H)、2.82 (q, J=7.5 Hz、2 H)、2.69 (t, J=7.3 Hz、2 H)、1.36 (s, 9 H)、1.28-1.24 (m, 3 H) LC-MS (ES+、m/z) : 420.3 [(M+H)⁺] ; Rt=0.941分。

【0542】

工程2: tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

【化76】



10

【00529】 DMA (10 mL) 中の tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (400 mg、952.60 μmol、1 当量) 及び N-メチルプロパン-2-アミン (696.70 mg、9.53 mmol、992.44 μL、10 当量) の溶液に、DIPEA (123.12 mg、952.60 μmol、165.93 μL、1 当量) を 20 °C で加えた。混合物を、密閉管中で、100 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応物を、水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (15 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=1/2) によって精製して、tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (350 mg、766.57 μmol、80.47% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+、m/z) : 457.5 [(M+H)⁺] ; Rt=0.992 分。

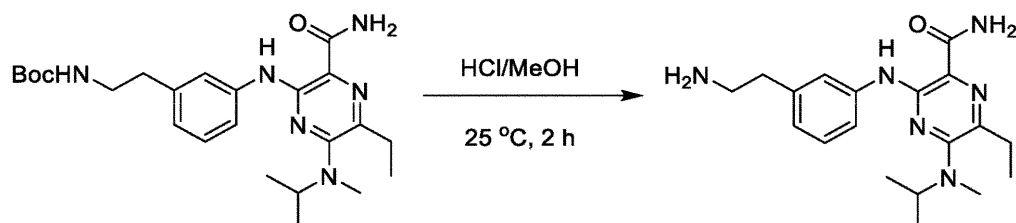
20

30

【0543】

工程3: 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化77】



40

【00530】 tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (350 mg、766.57 μmol、1 当量) 及び HCl/MeOH (4 M、10.94 mL、57.07 当量) の溶液を、25 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (260 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+、m/z) : 357.3 [(M+H)⁺] ; Rt=0.716 分。

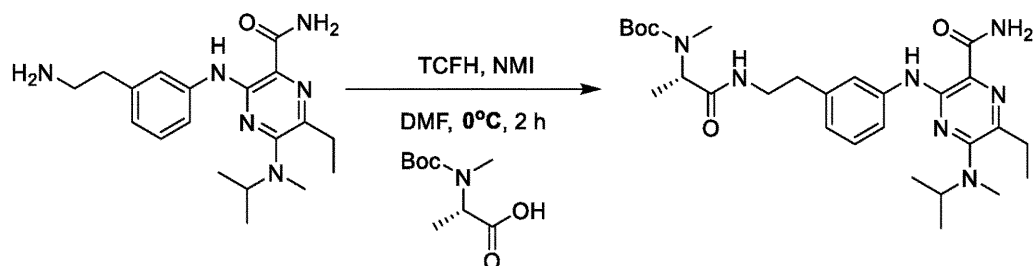
50

注記：HCl/MeOH (4 M) : HClガスを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH (4 M) を得た。

【0544】

工程4：tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート

【化78】



10

【00531】 DMF (3 mL) 中の3 - ((3 - (2 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (260 mg、729.39 μ mol、1 当量)、NMI (598.85 mg、7.29 mmol、581.41 μ L、10 当量)、N - (tert-ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - アラニン (222.36 mg、1.09 mmol、1.5 当量) の溶液に、TCFH (306.98 mg、1.09 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を0℃で2時間撹拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。反応物を、水 (15 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (5 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/1) TLC (プレート1 R_f = 0.75) によって精製して、tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (350 mg、646.13 μ mol、88.59% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 542.4 [(M+H)⁺] ; R_t = 0.945 分。

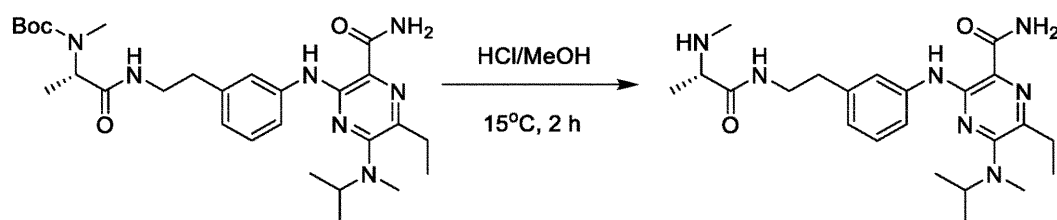
20

30

【0545】

工程5：(S) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) - アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化79】



40

【00532】 tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (350 mg、646.13 μ mol、1 当量) 及びHCl/MeOH (4 M、10 mL、61.91 当量) の混合物を、15℃で2時間撹拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、(S) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ)

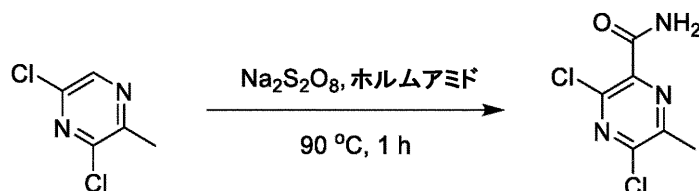
50

)-3-(3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(270mg、粗生成物)を黄色の固体として得た。LC-MS(ES⁺、m/z):442.3[(M+H)⁺];Rt=0.726分。注記:HCl/MeOH(4M):HClガスを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH(4M)を得た。
【0546】

中間体13

tert-ブチル(3-(3-カルバモイル-6-クロロ-5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

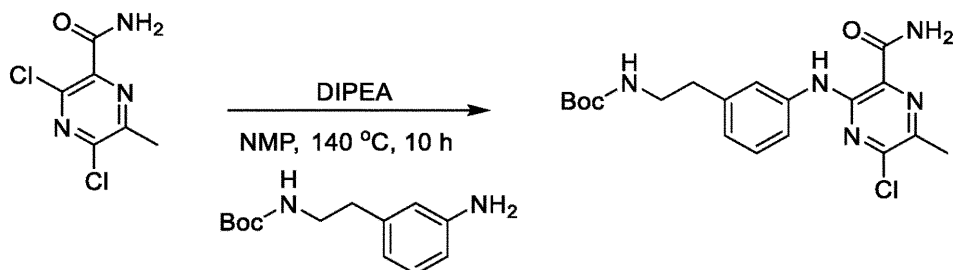
工程1:3,5-ジクロロ-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド
【化80】



【00533】25℃でホルムアミド(53.05g、1.18mol、46.95mL、24当量)中の3,5-ジクロロ-2-メチルピラジン(8g、49.08mmol、1当量)の溶液に、Na₂S₂O₈(18.70g、78.53mmol、17.00mL、1.6当量)を、90℃で数回に分けて加えた。混合物を90℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を、水(150mL)に注ぎ、DCM(100mL*2)で抽出した。有機層を、水(100mL*2)、飽和塩水(100mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製して、3,5-ジクロロ-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド(3g、14.56mmol、29.67%の収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=8.27-8.13(m,1H)、8.02(br s,1H)、2.67(s,3H);LC-MS(ES⁺、m/z):206.2[(M+H)⁺].Rt=0.627分。
【0547】

工程2:tert-ブチル(3-(3-カルバモイル-6-クロロ-5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

【化81】



【00534】16℃でNMP(50mL)中の3,5-ジクロロ-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド(5.3g、25.72mmol、1当量)、tert-ブチル(3-アミノフェネチル)カルバメート(6.08g、25.72mmol、1当量)の溶液に、DIPEA(66.49g、514.49mmol、89.61mL、20当量)を加えた。混合物を140℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を、水(150mL)に注ぎ、EtOAc(100mL*2)で抽出した

。有機層を、水（100 mL * 2）、飽和塩水（100 mL * 2）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 1 : 1）TLC（プレート1）によって精製して、tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（6 g、14.78 mmol、57.47%の収率）を黄色の固体として得た。LC-MS（ES+、m/z）：406.2 [(M+H)⁺]。RT = 0.880分。

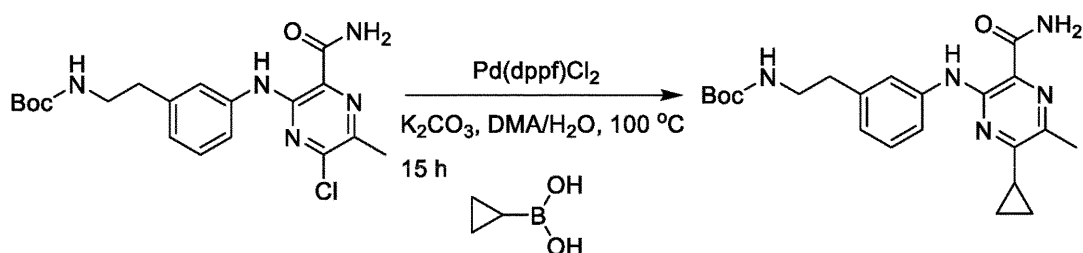
【0548】

中間体14

（S）-5-シクロプロピル-6-メチル-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

工程1：tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート

【化82】

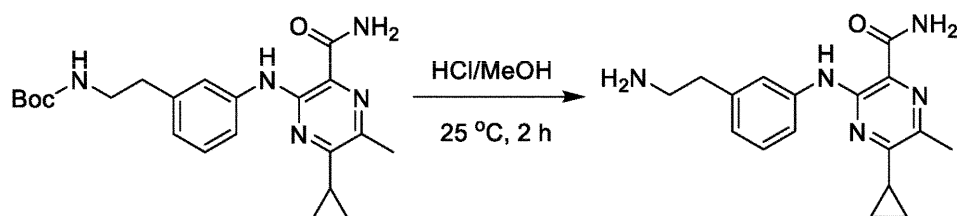


【00535】 16 °CでDMA（24 mL）及びH₂O（12 mL）中のtert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（3.47 g、8.55 mmol、1当量）、シクロプロピルボロン酸（7.34 g、85.49 mmol、10当量）、K₂CO₃（3.54 g、25.65 mmol、3当量）の溶液に、Pd（dppf）Cl₂（625.57 mg、854.94 μmol、0.1当量）を加えた。混合物を、N₂下で、100 °Cで15時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。残渣を、DCM（40 mL）に溶解させ、スカベンジャー（Pd）を加え、次に、25 °Cで1時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水（120 mL）に注ぎ、EtOAc（80 mL * 2）で抽出した。有機層を、水（80 mL * 2）、飽和塩水（80 mL * 2）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 1 : 1）によって精製して、tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（1.9 g、4.62 mmol、54.01%の収率）を黄色の固体として得た。LC-MS（ES+、m/z）：412.2 [(M+H)⁺]。RT = 0.893分。

【0549】

工程2：3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-5-シクロプロピル-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【化83】



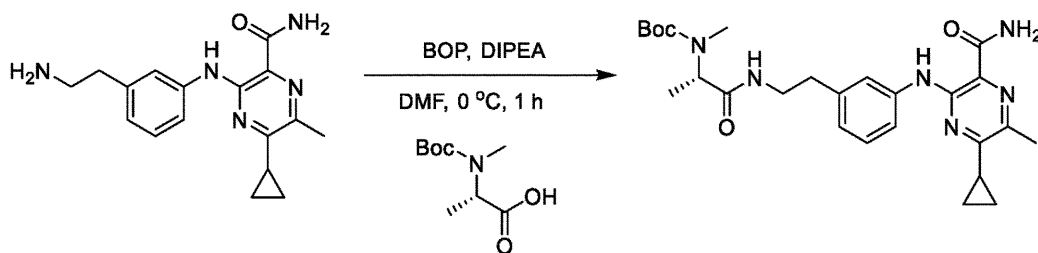
[00536] *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-メチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (1.9 g、4.62 mmol、1当量) 及び HCl/MeOH (4M、50 mL、43.32当量) の混合物を、25℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、3-((3-((2-アミノエチル) フェニル) アミノ)-5-シクロプロピル-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド (1.8 g、粗生成物) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 312.2 [(M+H)⁺] ; RT=0.643分。

注記：HCl/MeOH (4M) : HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液 MeOH中にバブリングした。

[0550]

工程3：*tert*-ブチル (S)- (1-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-メチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート

[化84]

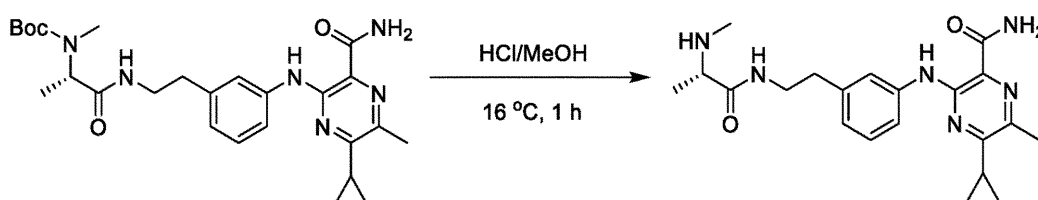


[00537] DMF (15 mL) 中の N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン (1.16 g、5.69 mmol、1.1当量) の溶液に、DIPEA (6.69 g、51.75 mmol、10当量) 3-((3-((2-アミノエチル) フェニル) アミノ)-5-シクロプロピル-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド (1.8 g、5.17 mmol、1当量、HCl) を、0℃で加え、次に、BOP (3.43 g、7.76 mmol、1.5当量) を、0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を、水 (80 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (50 mL * 2)、飽和塩水 (50 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=2:1) によって精製して、*tert*-ブチル (S)- (1-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-メチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート (2.42 g、4.87 mmol、94.17%の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 497.3 [(M+H)⁺] ; RT=0.860分。

[0551]

工程4：(S)-5-シクロプロピル-6-メチル-3-((3-((2-(2-(メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド

[化85]



[00538] tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (1.5 g、3.02 mmol、1 当量) 及び HCl / MeOH (4 M、50 mL、66.21 当量) の混合物を、16℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、(S) - 5 - シクロプロピル - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (1.23 g、粗生成物) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 397.3 [(M+H)⁺] ; RT = 0.680 分。

[0552]

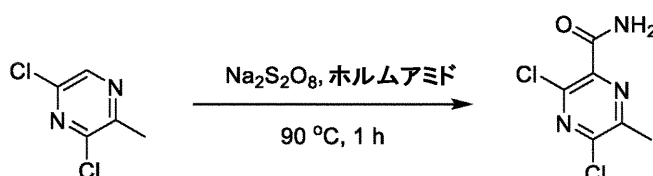
10

中間体 15

(S) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : 3, 5 - ジクロロ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

[化 86]



20

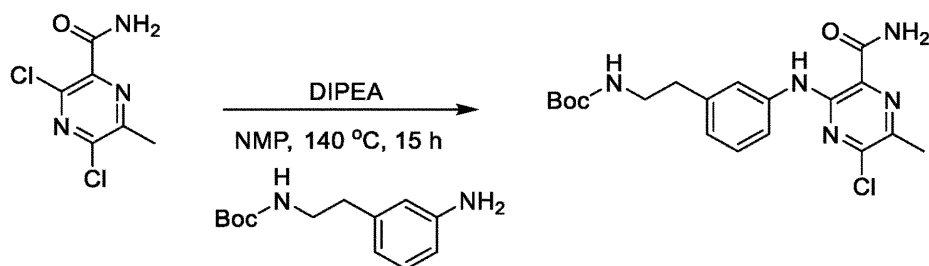
[00539] 25℃でホルムアミド (53.05 g、1.18 mol、46.95 mL、24 当量) 中の 3, 5 - ジクロロ - 2 - メチルピラジン (8 g、49.08 mmol、1 当量) の溶液に、Na₂S₂O₈ (18.70 g、78.53 mmol、17.00 mL、1.6 当量) を、90℃で数回に分けて加えた。混合物を90℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を、水 (150 mL) に注ぎ、DCM (100 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (100 mL * 2)、飽和塩水 (100 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) によって精製して、3, 5 - ジクロロ - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (3 g、14.56 mmol、29.67% の収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.27 - 8.13 (m, 1H)、8.02 (br s, 1H)、2.67 (s, 3H) ; LC-MS (ES+, m/z) : 206.2 [(M+H)⁺]。Rt = 0.627 分。

30

[0553]

工程 2 : tert-ブチル (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) カルバメート

[化 87]



40

[00540] 25℃でNMP (30 mL) 中の 3, 5 - ジクロロ - 6 - メチルピラジン

50

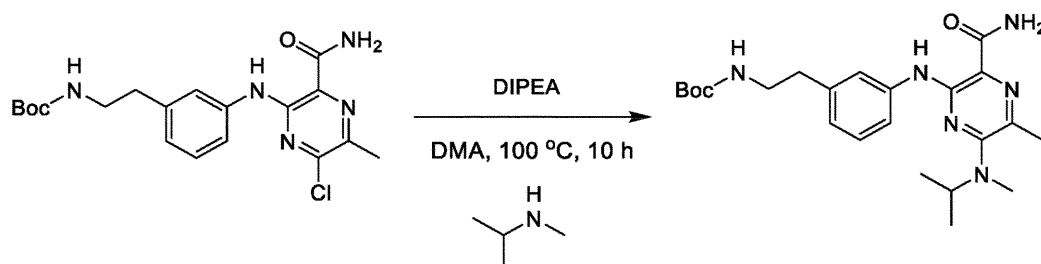
ー２－カルボキサミド（１．７ｇ、８．２５mmol、１当量）tert-ブチル（３－アミノフェネチル）カルバメート（１．９５ｇ、８．２５mmol、１当量）の溶液に、DIPEA（３１．９９ｇ、２４７．５４mmol、４３．１２mL、３０当量）を加えた。混合物を１４０℃で１５時間撹拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を、水（１００mL）に注ぎ、EtOAc（６０mL＊２）で抽出した。有機層を、水（６０mL＊２）、飽和塩水（６０mL＊２）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝１：１）TLCによって精製して、tert-ブチル（３－（（３－カルバモイル－６－クロロ－５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（２．５２ｇ、６．２１mmol、７５．２５％の収率）を黄色の固体として得た。LC-MS（ES⁺、m/z）：４０６．３〔（M+H）⁺〕。Rt＝０．８９３分。

10

【０５５４】

工程３：tert-ブチル（３－（（３－カルバモイル－６－（イソプロピル（メチル）アミノ）－５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）フェネチル）カルバメート

【化８８】



20

【００５４１】 N-メチルプロパン－２－アミン（２．２５ｇ、３０．８０mmol、３．２１mL、５当量）DIEA（７．９６ｇ、６１．５９mmol、１０．７３mL、１０当量）で飽和されたDMA（３０mL）中のtert-ブチル（３－（（３－カルバモイル－６－クロロ－５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（２．５ｇ、６．１６mmol、１当量）の溶液を、１００mLのオートクレーブ中で、１００℃で１０時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水（４００mL）の添加によってクエンチし、次に、EtOAc（３００mL＊３）で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水（３５０mL＊２）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって精製して、tert-ブチル（３－（（３－カルバモイル－６－（イソプロピル（メチル）アミノ）－５－メチルピラジン－２－イル）アミノ）フェネチル）カルバメートを黄色の固体（９ｇ、１８．３０mmol、７４．２９％の収率、９０％の純度）として得た。¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δ＝１１．１０（s，１H）、７．７７（br d，J＝２．１Hz、１H）、７．６１－７．５３（m，１H）、７．４５－７．３５（m，２H）、７．２３－７．１５（m，１H）、６．９５－６．８２（m，１H）、６．８１－６．７５（m，１H）、４．４０－４．３０（m，１H）、３．１６－３．０９（m，２H）、２．９４－２．８５（m，３H）、２．６９－２．６３（m，２H）、２．４４（s，３H）、１．３９－１．３２（m，９H）、１．２１（d，J＝６．６Hz、６H）LC-MS（ES⁺、m/z）：４４３．３〔（M+H）⁺〕；Rt＝０．９４７分；

30

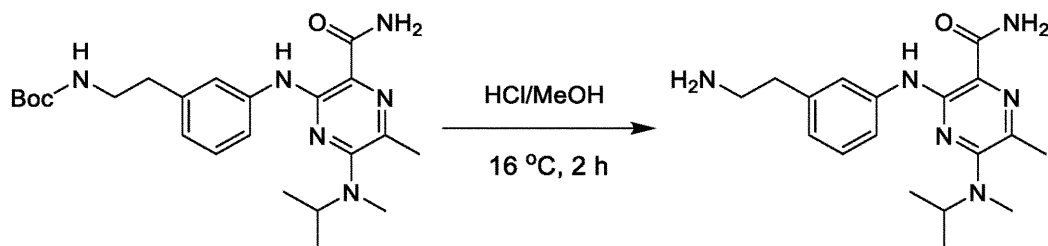
40

【０５５５】

工程４：３－（（３－（２－アミノエチル）フェニル）アミノ）－５－（イソプロピル（メチル）アミノ）－６－メチルピラジン－２－カルボキサミド

50

【化 8 9】



10

【00542】 *tert*-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-（イソプロピル（メチル）アミノ）-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（9 g、20.34 mmol、1 当量）の混合物を加え、HCl/MeOH（4 M、100 mL）を16 °Cで2時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、10分間にわたって25 °Cで、EtOAcで研和し、次に、ろ過して、3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド（7.7 g、18.29 mmol、89.94 %の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） δ = 11.13（s, 1H）、8.12-8.00（m, 3H）、7.93-7.67（m, 1H）、7.60-7.36（m, 3H）、7.28-7.23（m, 1H）、6.88-6.83（m, 1H）、4.36-4.28（m, 1H）、3.07-2.99（m, 2H）、2.91-2.85（m, 5H）、2.44（s, 3H）、1.23-1.19（m, 6H）（HCl塩）。LC-MS（ES⁺、*m/z*）：343.2 [(M+H)⁺]；Rt = 0.691分。

20

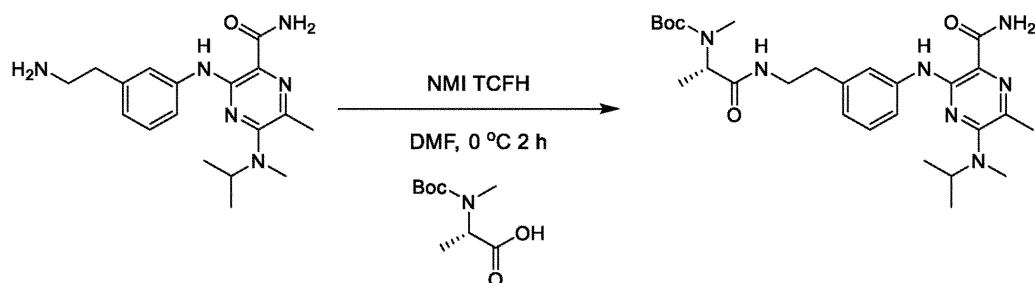
注記：HCl/EtOAc（4 M）：HClを、0.5時間にわたって0 °Cで溶液EtOAc中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/EtOAc（4 M）を得た。

【0556】

工程5：*tert*-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-（イソプロピル（メチル）アミノ）-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート

30

【化 9 0】



40

【00543】 DMF（35 mL）中のN-（*tert*-ブトキシカルボニル）-N-メチル-L-アラニン（2.49 g、12.27 mmol、1.2 当量）、1-メチルイミダゾール（8.39 g、102.21 mmol、8.15 mL、10 当量）の溶液に、3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド（3.5 g、10.22 mmol、1 当量）を加え、次に、TCFH（3.44 g、12.27 mmol、1.2 当量）を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで2時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水（120 mL）の添加によってクエンチし、次に、EtOAc（100 mL * 3）で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水（150 mL * 2）で洗浄し

50

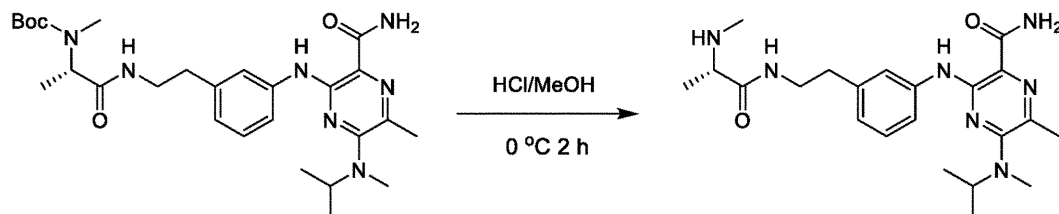
、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～5／1）によって精製して、tert-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-（イソプロピル（メチル）アミノ）-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（4.1g、7.38mmol、72.22%の収率、95%の純度）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR（400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ =11.11（s, 1H）、7.84-7.73（m, 2H）、7.56（s, 1H）、7.44-7.37（m, 2H）、7.24-7.14（m, 1H）、6.83-6.75（m, 1H）、4.41-4.31（m, 1H）、4.04-4.01（m, 1H）、3.31-3.22（m, 2H）、2.93-2.86（m, 3H）、2.72-2.65（m, 5H）、2.46-2.41（m, 3H）、1.42-1.32（m, 9H）、1.17（s, 9H）。LC-MS（ ES^+ 、 m/z ）：528.4 [(M+H)+]；Rt=0.902分。

10

【0557】

工程6：（S）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-6-メチル-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

【化91】



20

【00544】 tert-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-（イソプロピル（メチル）アミノ）-5-メチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（4.1g、7.77mmol、1当量）HCl／MeOH（4M、21.67mL、11.15当量）の混合物を、0℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を濃縮して、（S）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-6-メチル-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（4.1g、粗生成物、HCl）を得た。 ^1H NMR（400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ =11.14-11.05（m, 1H）、9.49-9.38（m, 1H）、8.90-8.78（m, 1H）、8.76-8.70（m, 1H）、7.52-7.47（m, 2H）、7.23-7.18（m, 1H）、6.82（br d, J =7.5Hz、1H）、6.71-6.64（m, 2H）、4.30（s, 1H）、3.73-3.65（m, 1H）、3.45-3.33（m, 2H）、3.16-3.16（m, 3H）、2.91-2.88（m, 3H）、2.77-2.71（m, 2H）、2.44（s, 3H）、1.33-1.29（m, 3H）、1.22-1.18（m, 6H）。LC-MS（ ES^+ 、 m/z ）：428.3 [(M+H)+]；Rt=0.693分；95.9%の純度。

30

40

注記：HCl／EtOAc（4M）：HClを、0.5時間にわたって0℃で溶液EtOAc中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl／EtOAc（4M）を得た。

【0558】

実施例1（化合物137）

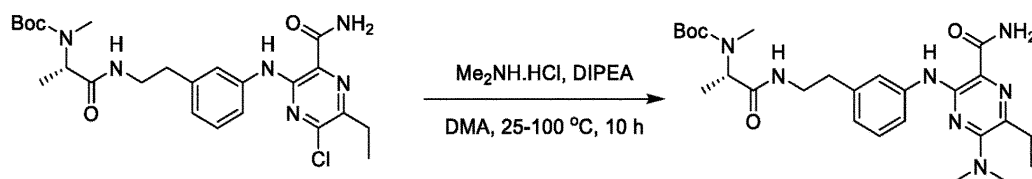
（S，E）-5-（ジメチルアミノ）-3-（（3-（2-（2-（4-（ジメチルアミノ）-N-メチルブタ-2-エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）-

50

6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1: *tert*-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート

【化92】



10

【00545】 25 °CでDMA (6 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (600 mg、1.19 mmol、1 当量) Me₂NH (968.83 mg、11.88 mmol、10 当量、HCl) の溶液に、DIPEA (1.54 g、11.88 mmol、10 当量) を加えた。混合物を100 °Cで10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (15 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (15 mL * 2)、飽和塩水 (15 mL * 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLCカラム: C18-1 150 * 30 mm * 5 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B %: 35 % ~ 80 %、8分によって精製して、*tert*-ブチル N - [(1S) - 2 - [2 - [3 - [[3 - カルバモイル - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - エチル - ピラジン - 2 - イル] アミノ] フェニル] エチルアミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (251 mg、449.58 μmol、37.84 % の収率) を茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃-d) δ = 10.67 (s, 1H)、7.65 - 7.39 (m, 4H)、7.17 - 7.12 (m, 2H)、6.74 - 6.71 (m, 1H)、4.17 - 3.94 (m, 1H)、3.51 - 3.39 (m, 2H)、3.03 (s, 6H)、2.72 - 2.68 (m, 4H)、2.60 (s, 3H)、1.34 (s, 9H)、1.24 (br d, J = 7.1 Hz、3H)、1.21 - 1.19 (m, 3H); LC-MS (ES⁺、m/z): 514.3 [(M+H)⁺]; Rt = 0.872 分;

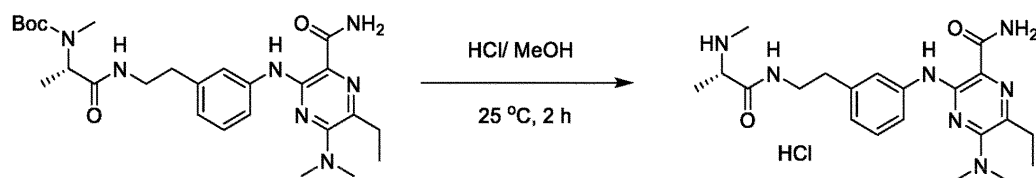
20

30

【0559】

工程2: (S) - 5 - (ジメチルアミノ) - 6 - エチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化93】



40

【00546】 *tert*-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (251 mg、488.68 μmol、1 当量) 及び HCl / MeOH (4 M、50 mL、409.27 当量) の混合物を、25 °Cで2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、(S) - 5 - (ジメチルアミノ) - 6 - エチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキ

50

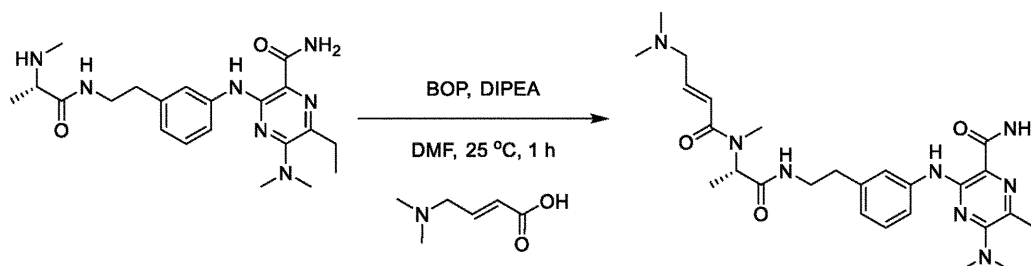
サミド (230 mg、粗生成物) を茶色の固体として得た。LC-MS (ES⁺, m/z) : 414.3 [(M+H)⁺] ; Rt=0.684分。

注記: HCl/MeOH (4M) : HClガスを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH (4M) を得た。

【0560】

工程3: (S, E)-5-(ジメチルアミノ)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化94】



【00547】 25℃でDMF (4 mL) 中の (S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (230 mg、556.21 μmol、1当量) (E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (138.18 mg、834.31 μmol、1.5当量)、BOP (369.00 mg、834.31 μmol、1.5当量) の溶液に、DIPEA (718.86 mg、5.56 mmol、10当量) を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLCカラム: C18-1 150*30mm*5 μm; 移動相: [水(TFA)-ACN]; B%: 5%~50%、8分によって精製して、(S, E)-5-(ジメチルアミノ)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (155.89 mg、293.50 μmol、52.77%の収率、98.78%の純度) を茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、TFA) δ=11.15-11.07 (m, 1H)、9.76-9.63 (m, 1H)、8.10-7.85 (m, 1H)、7.76 (br d, J=2.5 Hz, 1H)、7.58-7.40 (m, 3H)、7.25-7.17 (m, 1H)、6.86-6.76 (m, 2H)、6.64-6.46 (m, 1H)、5.01-4.51 (m, 1H)、3.95-3.78 (m, 2H)、3.32-3.26 (m, 2H)、3.07 (s, 6H)、2.90 (s, 2H)、2.80-2.67 (m, 11H)、1.30-1.21 (m, 6H); LC-MS (ES⁺, m/z) : 525.3 [(M+H)⁺] ; Rt=2.099分; 98.777%の純度; HRMS (EI) : m/z [M+H]⁺ 実測値: 525.3279。

【0561】

実施例2 (化合物138)

(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1: tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

10

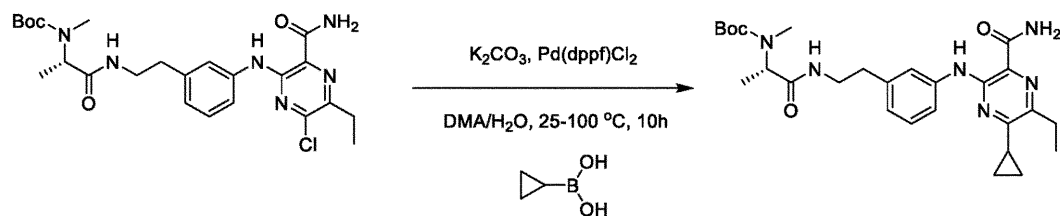
20

30

40

50

【化 9 5】

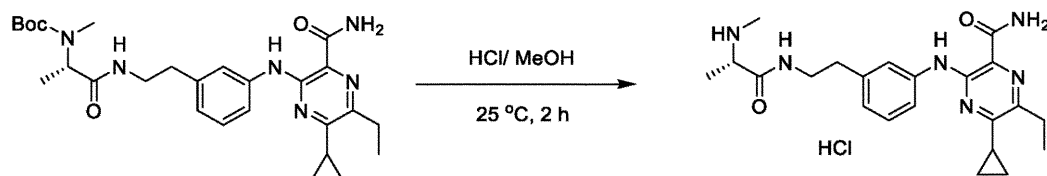


【00548】 25℃でDMA（4mL）及びH₂O（2mL）中のtert-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（600mg、1.19mmol、1当量）シクロプロピルボロン酸（1.02g、11.88mmol、10当量）K₂CO₃（492.61mg、3.56mmol、3当量）の溶液に、Pd（dppf）Cl₂（86.93mg、118.81μmol、0.1当量）を加えた。混合物を100℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を、飽和EDTA（10mL）、EA（5mL）に注ぎ、EtOAc（5mL*2）で抽出した。有機層を、水（10mL*2）、飽和塩水（10mL*2）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLCカラム：C18-1 150*30mm*5μm；移動相：[水（TFA）-ACN]；B%：35%~80%、8分によって精製して、tert-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（338mg、661.93μmol、55.71%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃-d）δ=10.61-10.54（m, 1H）、7.86-7.75（m, 1H）、7.48-7.40（m, 2H）、7.19-7.13（m, 1H）、6.76-6.73（m, 1H）、6.18-5.88（m, 1H）、5.58-5.41（m, 1H）、4.10-4.00（m, 1H）、3.58-3.41（m, 2H）、2.84（q, J=7.5Hz、2H）、2.77-2.69（m, 2H）、2.65-2.57（m, 3H）、2.12-2.06（m, 1H）、1.36-1.32（m, 9H）、1.25-1.17（m, 6H）、1.17-1.11（m, 2H）、1.06-1.00（m, 2H）；LC-MS（ES⁺、m/z）：511.3 [(M+H)⁺]；Rt=0.924分。

【0562】

工程2：（S）-5-シクロプロピル-6-エチル-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

【化 9 6】



【00549】 tert-ブチル（S）-（1-（（3-（（3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（338mg、661.93μmol、1当量）及びHCl/MeOH（4M、50mL、302.15当量）の混合物を、25℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、（S）-5-シクロプロピル-6-エチル-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（

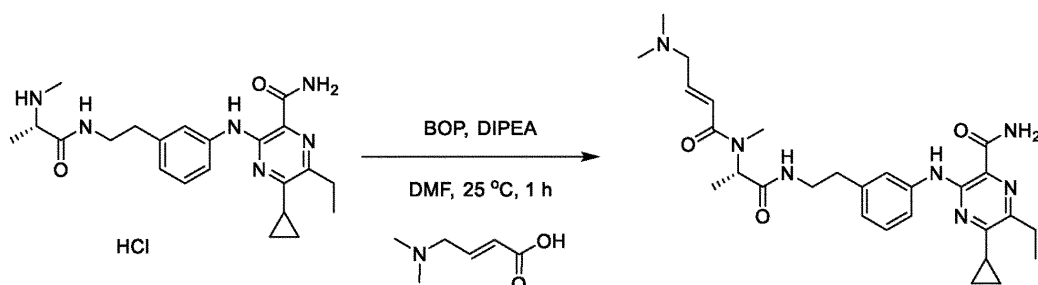
300mg、粗生成物)を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺, m/z) : 411.3 [(M+H)⁺] ; Rt=0.707分。

注記：HCl/MeOH(4M) : HClガスを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH(4M)を得た。

【0563】

工程3：(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化97】



10

【00550】 25℃でDMF(4mL)中の(S)-5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(300mg、730.80μmol、1当量)(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸(181.55mg、1.10mmol、1.5当量)BOP(484.83mg、1.10mmol、1.5当量)の溶液に、DIPEA(944.50mg、7.31mmol、10当量)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLCカラム：C18-1 150*30mm*5μm；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：5%~50%、8分によって精製して、(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド(207.25mg、395.71μmol、54.15%の収率、99.60%の純度)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、D₂O) δ=7.39-7.30(m, 1H)、7.12-7.05(m, 2H)、6.78-6.72(m, 1H)、6.66-6.56(m, 1H)、6.51-6.40(m, 1H)、4.86-4.75(m, 1H)、3.74-3.62(m, 2H)、3.49-3.29(m, 2H)、2.79-2.60(m, 13H)、2.14-2.06(m, 1H)、1.28-1.13(m, 6H)、1.03-0.97(m, 2H)、0.90(br s, 2H)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=11.10-11.00(m, 1H)、9.74-9.59(m, 1H)、8.21-8.12(m, 1H)、8.07(br s, 1H)、7.87-7.79(m, 1H)、7.50-7.40(m, 2H)、7.27-7.19(m, 1H)、6.88-6.77(m, 2H)、6.65-6.45(m, 1H)、5.01-4.53(m, 1H)、3.92-3.81(m, 2H)、3.32-3.27(m, 2H)、2.95-2.87(m, 5H)、2.80-2.76(m, 6H)、2.70(br s, 2H)、2.35-2.31(m, 1H)、1.31-1.20(m, 6H)、1.14-1.05(m, 4H)；LC-MS(ES⁺, m/z) : 522.3 [(M+H)⁺] ; Rt=2.171分；HRMS(EI) : m/z [M+H]⁺ 実測値：522.3166。

20

30

40

【0564】

実施例3(化合物142A)

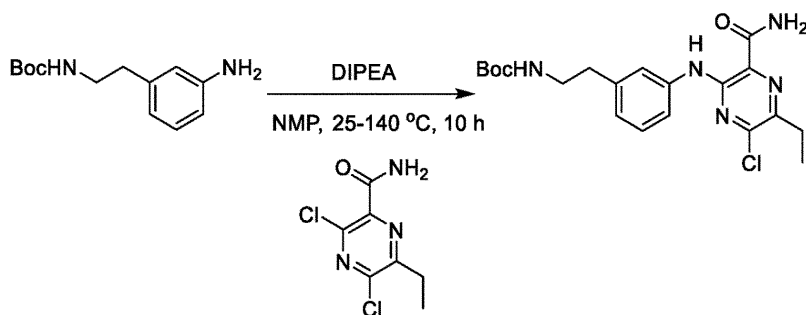
(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2

50

－エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) －6－エチル－5－メチルピラジン－2－カルボキサミド

工程1: tert-ブチル(3-(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチルカルバメート

【化98】



10

[00551] NMP (5 mL)、DIPEA (21.88 g、169.27 mmol、29.48 mL、20 当量) 中の tert-ブチル(3-アミノフェネチル)カルバメート (2 g、8.46 mmol、1 当量)、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (1.86 g、8.46 mmol、1 当量) の混合物を、25 °C で加えた。混合物を 140 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、H₂O (50 mL) に注いだ。水性相を、酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水 (50 mL * 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (カラム高さ: 250 mm、直径: 100 mm、100~200 メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 1/1、10/1) によって精製して、tert-ブチル(3-(3-(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (3.5 g、6.67 mmol、78.79% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.19 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.04 (br s, 1H)、7.59 (br d, J = 7.9 Hz、1H)、7.32–7.23 (m, 2H)、6.93–6.83 (m, 2H)、3.16 (q, J = 6.5 Hz、2H)、2.82 (q, J = 7.5 Hz、2H)、2.69 (t, J = 7.3 Hz、2H)、1.36 (s, 9H)、1.28–1.24 (m, 3H) LC-MS (ES+, m/z): 420.3 [(M+H)⁺]; Rt = 0.941 分。

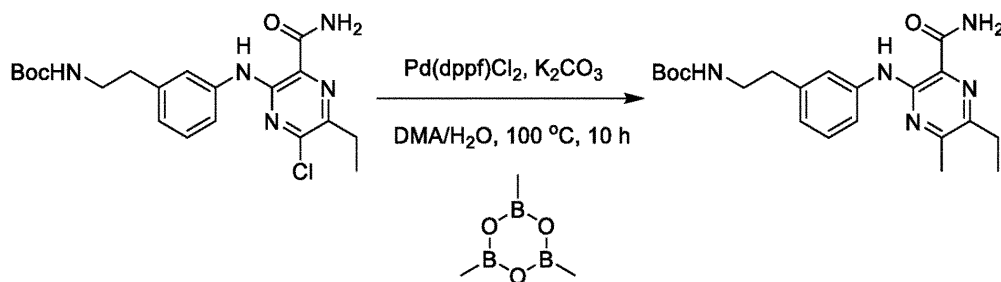
20

30

【0565】

工程2: tert-ブチル(3-(3-(3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

【化99】



40

[00552] DMA (12 mL) 及び H₂O (3 mL) 中の tert-ブチル(3-(3-(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (1 g、2.38 mmol、1 当量)、2,4,6-トリメチル-1,3

50

、5, 2, 4, 6-トリオキサトリポリナン (1.49 g、11.91 mmol、5当量) の溶液に、 K_2CO_3 (987.41 mg、7.14 mmol、3当量) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (174.26 mg、238.15 μ mol、0.1当量) を加え、混合物を 100℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。残渣を、飽和 EDTA (100 mL) 及び EtOAc (30 mL) に注ぎ、60分間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を、 $NaHCO_3$ (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL * 4) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (50 mL * 2)、飽和塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (カラム高さ: 250 mm、直径: 100 mm、100~200メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1、10/1) によって精製して、tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (650 mg、1.63 mmol、68.32%の収率) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.05 (s, 1H)、8.14 (br d, J = 1.6 Hz、1H)、7.86 (br d, J = 1.6 Hz、1H)、7.65 (br d, J = 8.1 Hz、1H)、7.44-7.42 (m, 1H)、7.22 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.88-6.80 (m, 2H)、3.18-3.13 (m, 2H)、2.78-2.72 (m, 2H)、2.71-2.67 (m, 2H)、1.36 (s, 9H)、1.26-1.22 (m, 3H)、1.20-1.10 (m, 3H)。LC-MS (ES+、m/z) : 400.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.912分。

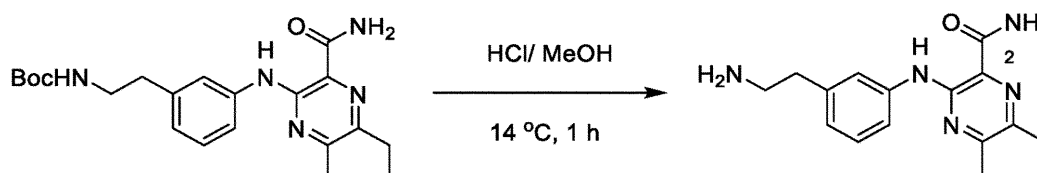
10

20

【0566】

工程3: 3-((3-((2-アミノエチル) フェニル) アミノ) -6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【化100】



30

【00553】 1時間にわたって14℃で、HCl/MeOH (4M、20 mL、49.17当量) 中のtert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (650 mg、1.63 mmol、1当量) の混合物に。LCMSは、反応が完了したことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、3-((3-((2-アミノエチル) フェニル) アミノ) -6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (450 mg、1.50 mmol、92.38%の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.08 (s, 1H)、8.15 (br s, 1H)、7.87 (br s, 1H)、7.71 (dd, J = 1.3、8.1 Hz、1H)、7.49 (s, 1H)、7.31-7.19 (m, 2H)、7.18-7.12 (m, 1H)、6.88 (d, J = 7.6 Hz、1H)、3.07-3.01 (m, 2H)、2.91-2.86 (m, 2H)、2.74 (q, J = 7.5 Hz、2H)、1.33-1.11 (m, 5H)、1.10-0.76 (m, 1H) LC-MS (ES+、m/z) : 300.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.647分。HCl/MeOH (4M) : HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液 MeOH中にバブリングした。

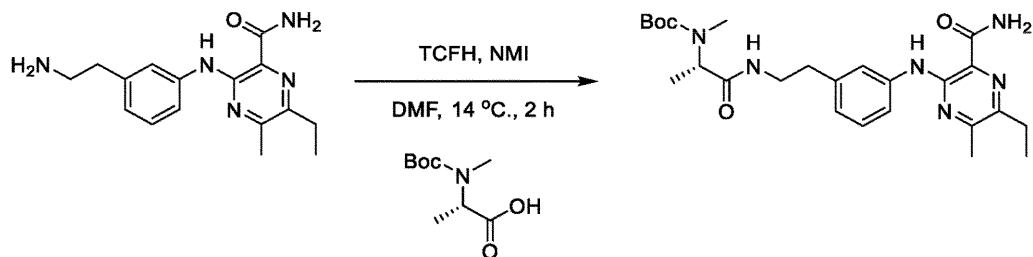
40

【0567】

工程4 tert-ブチル (S) - (1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート

50

【化101】



10

[00554] DMF (8 mL) 中の 3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (450 mg、1.50 mmol、1 当量)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン (366.59 mg、1.80 mmol、1.2 当量) の溶液に、TCFH (632.63 mg、2.25 mmol、1.5 当量) 及び 1-メチルイミダゾール (1.23 g、15.03 mmol、1.20 mL、10 当量) を加え、混合物を 14℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、H₂O (30 mL) に注いだ。水性相を、酢酸エチル (10 mL * 6) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水 (30 mL * 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (カラム高さ: 250 mm、直径: 100 mm、100~200 メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 1/1、10/1) によって精製して、tert-ブチル (S)-(1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (1 g、1.28 mmol、85.12% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.06 (s, 1H)、8.14 (br d, J = 2.0 Hz、1H)、7.85 (br d, J = 2.1 Hz、1H)、7.83-7.76 (m, 1H)、7.67-7.60 (m, 1H)、7.45 (br s, 1H)、7.22 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.82 (d, J = 7.7 Hz、1H)、4.61-4.16 (d, 1H)、3.30 (br d, J = 6.8 Hz、2H)、2.94-2.89 (m, 2H)、2.78-2.73 (m, 2H)、2.69 (br d, J = 8.3 Hz、3H)、1.36 (br s, 9H)、1.25-1.21 (m, 3H)、1.19-1.15 (m, 3H)。LC-MS (ES+, m/z): 485.4 [(M+H)⁺]; Rt = 0.877 分。

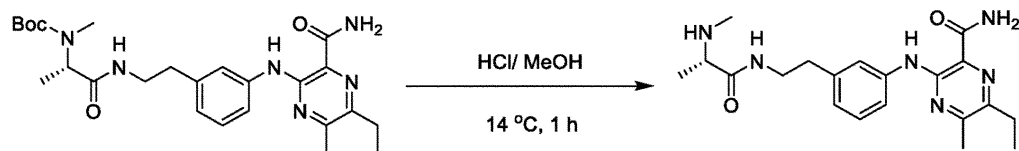
20

30

【0568】

工程 5: (S)-6-エチル-5-メチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化102】



40

[00555] 1 時間にわたって 14℃ で HCl/MeOH (4 M、20 mL、62.53 当量) 中の tert-ブチル (S)-(1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (1 g、1.28 mmol、1 当量) の混合物に。LCMS は、反応が完了したことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、(S)-6-エチル-5-メチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (430 mg、1.12 mmol

50

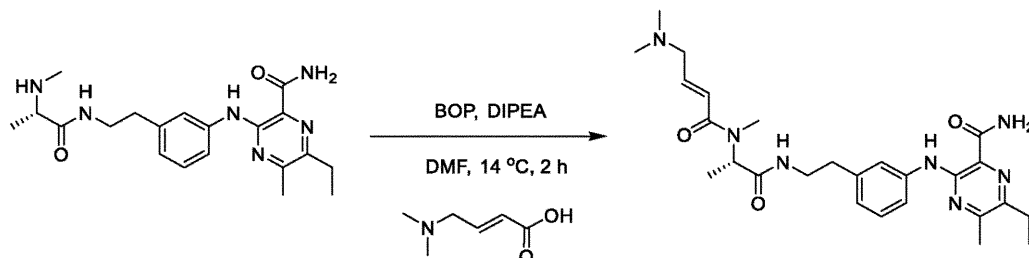
、87.41%の収率)を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 385.3 [(M+H)⁺] ; Rt=0.671分。

注記：HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。

【0569】

工程6：(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【化103】



10

【00556】 DMF (5 mL)、BOP (690.21 mg、1.56 mmol、1.5当量)及びDIPEA (1.34 g、10.40 mmol、1.81 mL、10当量)中の(S)-6-エチル-5-メチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (400 mg、1.04 mmol、1当量)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (161.25 mg、1.25 mmol、1.2当量)の溶液を、14℃で加え、混合物を14℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。残渣を、分取HPLC (カラム：Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 μm; 移動相：[水(TFA)-ACN] ; B% : 20%~50%、10分)によって精製して、(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (100.3 mg、202.37 μmol、19.45%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.09-11.03 (m, 1H)、9.75 (s, 1H) 8.16 (br s, 1H)、7.92 (br t, J=5.5 Hz、1H)、7.86 (br s, 1H)、7.66 (br d, J=7.7 Hz、1H)、7.43 (s, 1H)、7.28-7.17 (m, 1H)、6.88-6.73 (m, 2H)、6.66-6.44 (m, 1H)、5.03-4.51 (m, 1H)、3.94-3.78 (m, 2H)、3.34-3.26 (m, 2H)、2.90 (s, 2H)、2.78-2.70 (m, 11H)、2.50 (m, 3H)、1.29 (d, J=6.9 Hz、1H)、1.27-1.19 (m, 5H)。LC-MS (ES⁺、m/z) : 496.4 [(M+H)⁺] ; Rt=0.682分; HRMS : 496.3003。

20

30

【0570】

実施例4 (化合物143)

(S, E)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-メトキシ-5-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程5：tert-ブチル(S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-メトキシフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

40

50

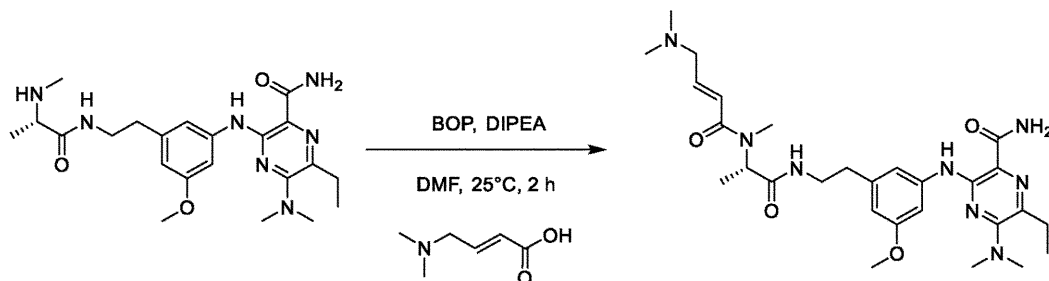
⁺]; R_t = 0.734分。

注記: HCl/MeOH (4M): HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH (4M)を得た。

【0572】

工程2: (S, E)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-メトキシ-5-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化106】



10

【00559】 DMF (4 mL) 中の (S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-メトキシ-5-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (230 mg、518.55 μmol、1当量)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (171.76 mg、1.04 mmol、2当量、HCl) の溶液に、DIEA (670.19 mg、5.19 mmol、903.23 μL、10当量)、BOP (344.02 mg、777.83 μmol、1.5当量)を加えた。混合物を、N₂下で、25℃で2時間撹拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物を、分取HPLCカラム: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 20%~50%、8分によって精製して、(S, E)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-メトキシ-5-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (60 mg、108.17 μmol、20.86%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、TFA) δ = 11.24-11.00 (m, 1H)、9.74 (br d, J = 2.7 Hz, 1H)、8.12-7.86 (m, 1H)、7.77 (br s, 1H)、7.47 (br s, 1H)、7.41-7.35 (m, 1H)、6.90 (s, 1H)、6.85-6.77 (m, 1H)、6.64-6.48 (m, 1H)、6.38 (s, 1H)、5.05-4.53 (m, 1H)、3.90-3.80 (m, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.34-3.24 (m, 2H)、3.08 (s, 6H)、2.91 (s, 2H)、2.81-2.63 (m, 11H)、1.32-1.20 (m, 6H)。LC-MS (ES+, m/z): 555.3 [(M+H)⁺]; R_t = 2.117分; HRMS: 555.3435。

20

30

【0573】

実施例5 (化合物144)

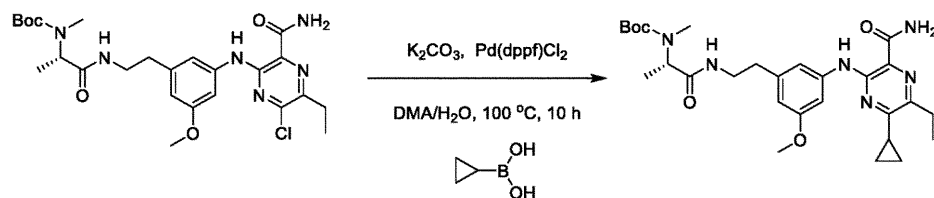
(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1: tert-ブチル (S)-((1-((3-(3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-メトキシフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

40

50

【化 1 0 7】



【00560】 DMA (4 mL)、H₂O (2 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メトキシフェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (500 mg、934.52 μmol、1 当量)、シクロプロピルボロン酸 (802.73 mg、9.35 mmol、10 当量) の溶液に。混合物を、N₂ 下で、100 °C で 10 時間撹拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応物を、飽和 EDTA (10 mL)、EtOAc (5 mL) に注ぎ、60 分間撹拌し、EtOAc (5 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせて、水 (20 mL * 2)、飽和塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₃ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) によって精製して、*tert*-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メトキシフェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (330 mg、610.37 μmol、65.31% の収率) を白色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 541.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.890 分。

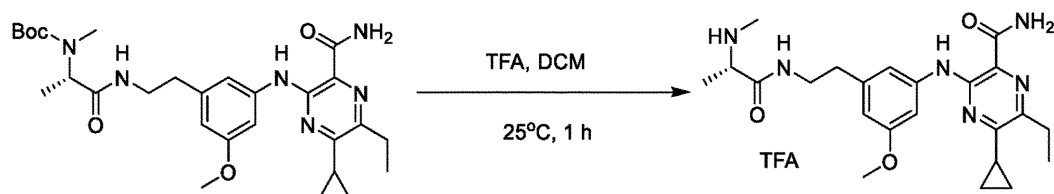
10

20

【0574】

工程 2 : (S) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ((3 - メトキシ - 5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 0 8】



30

【00561】 DCM (40 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メトキシフェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (330 mg、610.37 μmol、1 当量) の溶液に、TFA (20 mL) を加えた。混合物を 25 °C で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。粗混合物を減圧下で濃縮した。次に、混合物を、直接次の工程に移して、(S) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ((3 - メトキシ - 5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミドの粗混合物 (250 mg、567.49 μmol、92.97% の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 441.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.753 分。

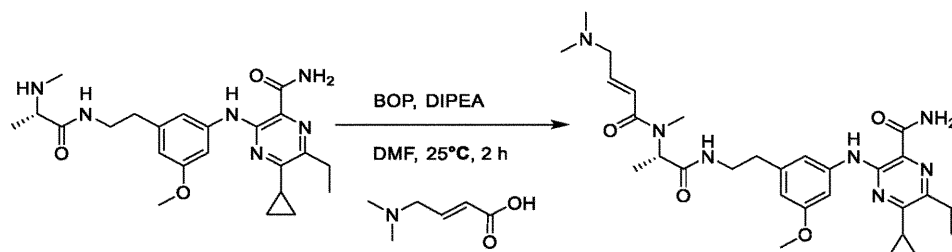
40

【0575】

工程 3 : (S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブタ - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) - 5 - メトキシフェニル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化109】



10

【00562】 DMF (4 mL) 中の (S)-5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-メトキシ-5-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (250 mg、567.49 μmol 、1 当量)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (187.97 mg、1.13 mmol、2 当量、HCl) の溶液に、BOP (376.48 mg、851.23 μmol 、1.5 当量)、DIPEA (733.44 mg、5.67 mmol、988.46 μL 、10 当量) を加えた。混合物を、 N_2 下で、25°C で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。粗混合物を、分取 HPLC カラム：Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ；移動相：[水 (TFA) - ACN]；B%：20%~50%、8 分によって精製して、(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)-5-メトキシフェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (70 mg、126.89 μmol 、22.36% の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6 、TFA) δ =11.18-11.02 (m, 1H)、9.75 (br s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.92 (t, J =5.6 Hz、1H)、7.84 (br s, 1H)、7.38 (br d, J =1.9 Hz、1H)、6.86-6.78 (m, 1H)、6.78-6.75 (m, 1H)、6.65-6.48 (m, 1H)、6.40 (s, 1H)、5.02-4.54 (m, 1H)、3.92-3.81 (m, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.35-3.25 (m, 2H)、2.96-2.87 (m, 4H)、2.82-2.64 (m, 9H)、2.39-2.27 (m, 1H)、1.32-1.19 (m, 6H)、1.15-1.07 (m, 4H)。LC-MS (ES+, m/z)：552.3 [(M+H) $^+$]； R_t =2.188 分；HRMS：552.3289。

20

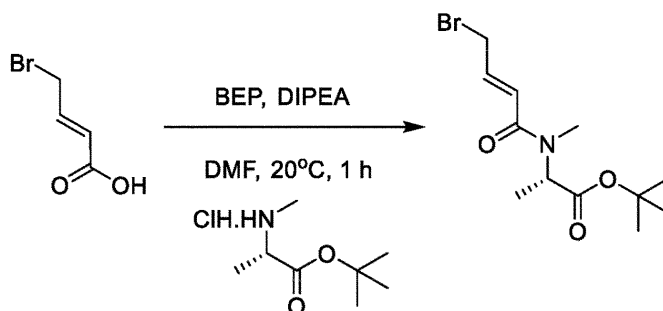
30

【0576】

実施例 6 (化合物 156)

工程 1：tert-ブチル (E)-N-(4-ブロモブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート

【化110】



40

【00563】 DMF (90 mL) 中の tert-ブチルメチル-L-アラニネート塩酸塩 (9 g、45.99 mmol、1 当量) 及び (E)-4-ブロモブタ-2-エン酸 (8

50

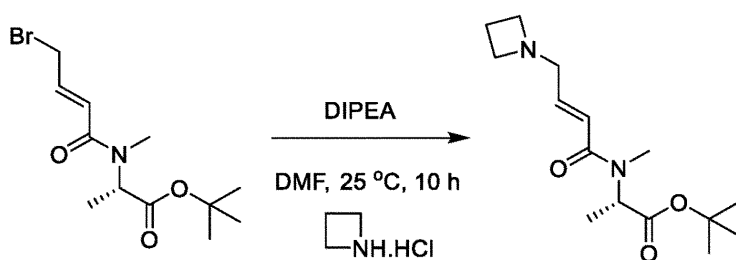
．35 g、50.59 mmol、1.1 当量) の混合物に、2-ブロモ-1-エチル-ピリジン-1-イウム；テトラフルオロホウ酸塩 (18.89 g、68.99 mmol、1.5 当量) 及び DI EA (59.44 g、459.92 mmol、80.11 mL、10 当量) を、N₂ 下で、20 °C で一度に加えた。混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、水 (200 mL) に注いだ。水性相を、酢酸エチル (100 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水 (400 mL * 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 30 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、表題化合物 tert-ブチル (E)-N-(4-ブロモブター-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (8 g、26.13 mmol、28.40 % の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 206.3 [(M+H)⁺]。R_t = 1.837 分。

10

【0577】

工程 2 : tert-ブチル (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート

【化 111】



20

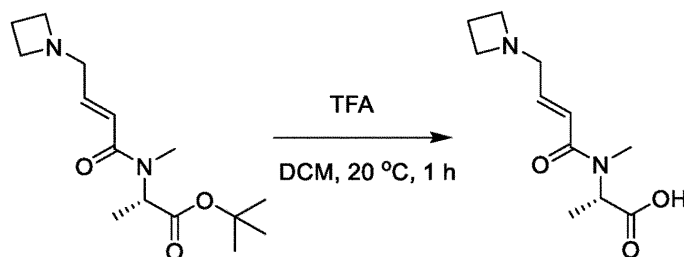
【00564】 DMF (80 mL) 中の tert-ブチル (E)-N-(4-ブロモブター-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (8 g、26.13 mmol、1 当量) 及びアゼチジン塩酸塩 (2.44 g、26.13 mmol、1 当量) の混合物に、DIPEA (10.13 g、78.38 mmol、3 当量) を、N₂ 下で、25 °C で一度に加えた。混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下でろ過して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、表題化合物 tert-ブチル (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (550 mg、1.95 mmol、2.48 % の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 283.4 [(M+H)⁺]。R_t = 0.546 分。

30

【0578】

工程 3 : (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン

【化 112】



40

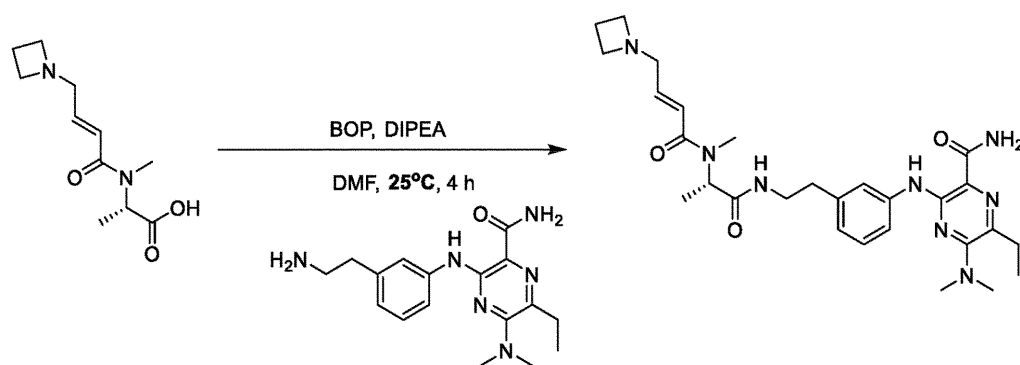
50

[00565] DCM (1.5 mL) 中の *tert*-ブチル (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (500 mg、1.77 mmol、1 当量) の混合物に、TFA (77.00 g、675.30 mmol、50.00 mL、381.38 当量) を、N₂ 下で、20℃で一度に加えた。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、表題化合物 (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン (480 mg、粗生成物) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z): 227.3 [(M+H)⁺]。R_t=0.177 分。

[0579]

工程 4: (S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

[化 113]



[00566] DMF (2 mL) 中の (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニンプロパン酸 (109.44 mg、483.66 μmol、2 当量) 及び 3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (100 mg、241.83 μmol、1 当量) の混合物に、BOP (160.43 mg、362.74 μmol、1.5 当量) 及び DIPEA (312.55 mg、2.42 mmol、421.22 μL、10 当量) を、N₂ 下で、25℃で一度に加えた。混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (TFA 条件) カラム: C18-1 150*30 mm*5 μm; 移動相: [水 (TFA)-ACN]; B%: 10%~55%、8 分によって精製して、表題化合物 (S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (25.1 mg、45.85 μmol、18.96% の収率) を茶色の固体として得た。¹ NMR (400 MHz、DMSO-d₆, TFA) δ = 11.22-11.07 (m, 1H)、10.02-9.71 (m, 1H)、8.11-7.86 (m, 1H)、7.79-7.72 (m, 1H)、7.56-7.42 (m, 3H)、7.26-7.15 (m, 1H)、6.82-6.67 (m, 2H)、6.52-6.19 (m, 1H)、4.97-4.56 (m, 1H)、4.14 (br d, J=6.2 Hz, 2H)、4.00-3.98 (m, 4H)、3.35-3.24 (m, 2H)、3.09-3.04 (m, 6H)、2.92-2.86 (m, 2H)、2.80-2.67 (m, 6H)、2.44-2.35 (m, 2H)、1.28-1.19 (m, 6H)。¹H NMR (400 MHz、D₂O) δ = 7.55-7.39 (m, 1H)、7.26-7.05 (m, 2H)、6.80 (br d, J=7.3 Hz, 1H)、6.58-6.40 (m, 1H)、6.38 (s, 1H)、4.85-4.41 (m, 1H)、4.31-4.07 (m, 2H)、4.05-3.86 (m

, 2 H)、3.84–3.59 (m, 2 H)、3.53–3.27 (m, 2 H)、3.05–2.93 (m, 6 H)、2.79–2.62 (m, 7 H)、2.58–2.29 (m, 2 H)、1.32–1.12 (m, 6 H) LC-MS (ES+, m/z): 537.3 [(M+H)⁺]. Rt=2.117分。HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 537.3306。

【0580】

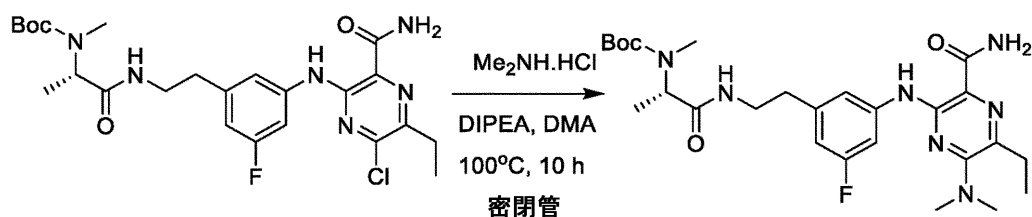
実施例7 (化合物158)

(S, E)-5-(ジメチルアミノ)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

10

工程1: tert-ブチル(S)-(1-((3-(3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

【化114】



20

【00567】 DMA (5 mL) 中の tert-ブチル(S)-(1-((3-(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (500 mg、956.03 μmol、1 当量) の溶液に、DIPEA (1.24 g、9.56 mmol、1.67 mL、10 当量) 及びジメチルアミン (779.58 mg、9.56 mmol、875.94 μL、10 当量、HCl) を加えた。混合物を、密閉管中で、100°Cで10時間撹拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、H₂O (5 mL) に注ぎ、EA (10 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/5) によって精製して、tert-ブチル(S)-(1-((3-(3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (300 mg、564.31 μmol、59.03%の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ=11.38–11.23 (m, 1 H)、7.87–7.73 (m, 2 H)、7.72–7.60 (m, 1 H)、7.58–7.47 (m, 1 H)、7.17–7.05 (m, 1 H)、6.68–6.55 (m, 1 H)、4.57–4.22 (m, 1 H)、3.17 (d, J=5.3 Hz、2 H)、3.07 (s, 5 H)、2.79–2.74 (m, 4 H)、2.71–2.68 (m, 4 H)、1.40–1.20 (m, 15 H)。LC-MS (ES+, m/z): 532.3 [(M+H)⁺]; Rt=0.886分。

30

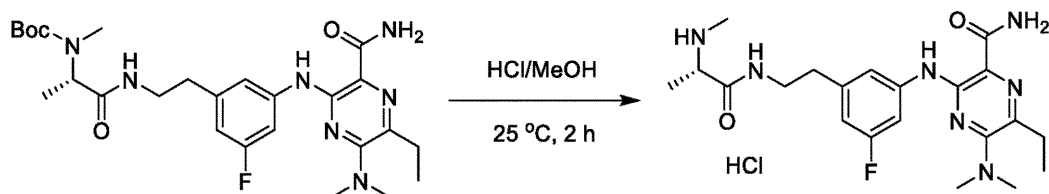
40

【0581】

工程2: (S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-フルオロ-5-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 1 1 5】



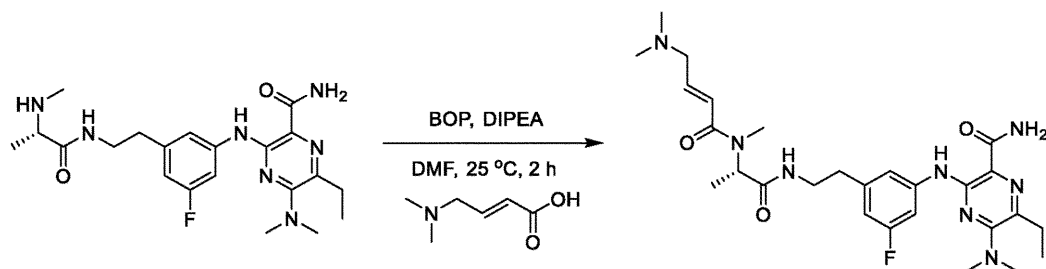
【00568】 H C l / M e O H (4 M 、 4 8 . 7 0 m L 、 3 4 5 . 2 1 当量) 中の t e r t - ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロフェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (3 0 0 m g 、 5 6 4 . 3 1 μ m o l 、 1 当量) の混合物を、 2 5 ° C で 2 時間攪拌した。 L C - M S は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、 (S) - 5 - (ジメチルアミノ) - 6 - エチル - 3 - ((3 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) - アミノ) - ピラジン - 2 - カルボキサミド (2 8 7 . 4 m g 、 粗生成物、 H C l) を黄色の油としての黄色の油 (1 5 0 m g 、 粗生成物) として得た。 L C - M S (E S ⁺、 m / z) : 4 3 2 . 2 [(M + H) ⁺] ; R t = 0 . 7 5 5 分。

注記 : H C l / M e O H (4 M) : H C l を、 0 . 5 時間にわたって 0 ° C で、溶液 M e O H 中にバブリングした。

【 0 5 8 2 】

工程 3 : (S , E) - 5 - (ジメチルアミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブタ - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 1 6】



【00569】 D M F (4 m L) 中の (S) - 5 - (ジメチルアミノ) - 6 - エチル - 3 - ((3 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (2 8 7 m g 、 6 6 5 . 1 1 μ m o l 、 1 当量) の溶液に、 B O P (4 4 1 . 2 5 m g 、 9 9 7 . 6 7 μ m o l 、 1 . 5 当量) 、 D I P E A (1 . 6 0 g 、 1 2 . 4 0 m m o l 、 2 . 1 6 m L 、 1 8 . 6 4 当量) 及び (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン酸 (3 5 2 . 3 6 m g 、 2 . 7 3 m m o l 、 4 . 1 0 当量) を加えた。混合物を 2 5 ° C で 2 時間攪拌した。 L C M S は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 H P L C (カラム : Phenomenex Luna 8 0 * 3 0 m m * 3 μ m ; 移動相 : [水 (T F A) - A C N] ; B % : 2 0 % ~ 5 0 % 、 8 分) によって精製して、 (S , E) - 5 - (ジメチルアミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブタ - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド (2 4 6 m g 、 4 4 9 . 2 5 μ m o l 、 6 7 . 5 5 % の収率、 9 9 . 1 0 % の純度) を黄色の固体として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆ 、 T F A) δ = 1 1 . 3 7 - 1 1 . 2 4 (m , 1 H) 、 9 . 6 5 (b r s , 1 H) 、 8 . 1 4 - 7 . 8 6 (m , 1 H) 、 7 . 7 9 (b r s , 1 H) 、 7 . 7 3 - 7 . 6 6 (m

, 1 H)、7.52 (br s, 1 H)、7.08 (s, 1 H)、6.86–6.75 (m, 1 H)、6.65–6.46 (m, 2 H)、4.96–4.55 (m, 1 H)、3.91–3.86 (m, 2 H)、3.33–3.24 (m, 2 H)、3.10–3.06 (m, 6 H)、2.89 (s, 2 H)、2.77 (br d, $J=7.3$ Hz、7 H)、2.73–2.66 (m, 4 H)、1.28–1.19 (m, 6 H)。LC-MS (ES^+ 、 m/z): 543.3 [$(M+H)^+$]; $R_t=2.200$ 分; 99.10%の純度; HRMS: 543.3200。

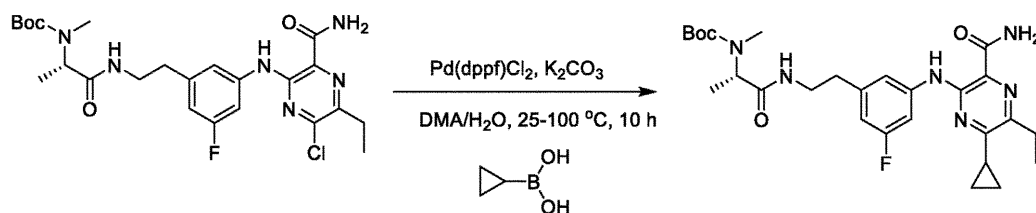
【0583】

実施例 8 (化合物 159)

(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

【化 117】



【00570】 DMA (4 mL) 及び H_2O (2 mL) 中の tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (500 mg、956.03 μmol 、1 当量) の溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (69.95 mg、95.60 μmol 、0.1 当量)、シクロプロピルボロン酸 (821.20 mg、9.56 mmol、10 当量) 及び K_2CO_3 (396.39 mg、2.87 mmol、3 当量) を 25 °C で加えた。混合物を 100 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、飽和 EDTA (10 mL)、EA (5 mL) に注ぎ、60 分間攪拌し、次に、EA (5 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1) によって精製して、tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (70 mg、132.42 μmol 、13.85% の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES^+ 、 m/z): 529.3 [$(M+H)^+$]; $R_t=0.904$ 分。

【0584】

工程 2: (S)-5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-フルオロ-5-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

10

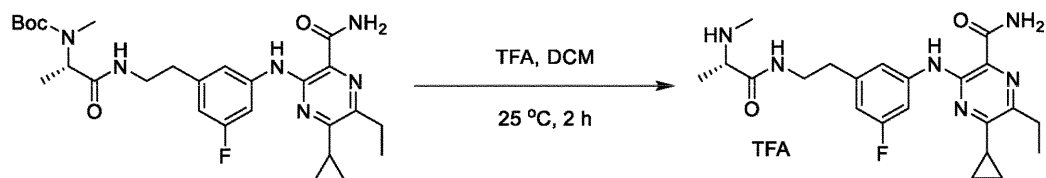
20

30

40

50

【化 1 1 8】



【00571】 DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロフェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (310 mg、586.44 μ mol、1 当量) 及び TFA (2.45 g、21.47 mmol、1.59 mL、36.61 当量) の混合物を、25 °C で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、(S) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ((3 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (440 mg、粗生成物、TFA) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.28 - 11.19 (m, 1H)、8.79 - 8.67 (m, 2H)、8.54 - 8.47 (m, 1H)、8.18 (br s, 1H)、7.93 - 7.84 (m, 1H)、7.63 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H)、7.07 - 7.00 (m, 1H)、6.68 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H)、3.70 - 3.64 (m, 1H)、3.51 - 3.35 (m, 2H)、2.93 - 2.90 (m, 1H)、2.79 - 2.72 (m, 2H)、2.70 - 2.67 (m, 1H)、2.45 - 2.43 (m, 3H)、1.30 - 1.26 (m, 6H)、1.13 (br s, 2H)、1.09 - 1.05 (m, 2H)。LC-MS (ES⁺、*m/z*) : 429.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.744 分; 91.31% の純度。

10

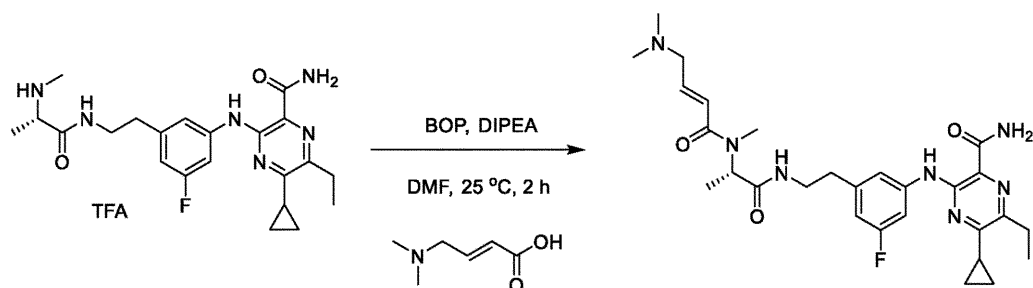
20

【0585】

工程 3 : (S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - *N* - メチルブタ - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

30

【化 1 1 9】



40

【00572】 DMF (2 mL) 中の (S) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ((3 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (220 mg、405.51 μ mol、1 当量、TFA) 及び (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン酸の溶液に、BOP (269.02 mg、608.27 μ mol、1.5 当量)、DIPEA (524.10 mg、4.06 mmol、706.33 μ L、10 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μ m ; 移動相 : [水 (TFA) - ACN] ; B% : 20% ~ 50%、8 分) によって精製して、(S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ)

50

－N－メチルブタ－2－エナミド）プロパンアミド）エチル）－5－フルオロフェニル）アミノ）－6－エチルピラジン－2－カルボキサミド（60.81 mg、106.44 μ mol、26.25%の収率、94.46%の純度）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ = 11.23（br s, 1H）、9.79－9.57（m, 1H）、8.50－8.18（m, 1H）、8.06－7.93（m, 2H）、7.91－7.88（m, 1H）、7.01－7.09（m, 1H）、6.83－6.79（m, 1H）、6.65－6.60（m, 2H）、5.08－4.49（m, 1H）、3.97－3.78（m, 2H）、3.51－3.39（m, 2H）、2.94－2.88（m, 4H）、2.79－2.68（m, 9H）、2.36－2.29（m, 1H）、1.38－1.23（m, 6H）、1.15－1.05（m, 4H）。LC-MS（ES⁺、m/z）：540.2 [(M+H)⁺]；Rt = 2.261分；94.46%純度；HRMS：540.3116。

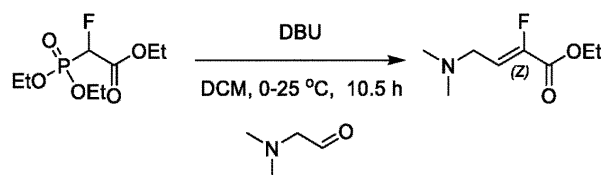
10

【0586】

実施例9（化合物162）

（S，Z）－5－（ジメチルアミノ）－3－（（3－（2－（2－（4－（ジメチルアミノ）－2－フルオロ－N－メチルブタ－2－エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－6－エチルピラジン－2－カルボキサミド

工程1：エチル（Z）－4－（ジメチルアミノ）－2－フルオロブタ－2－エノエート
【化120】



20

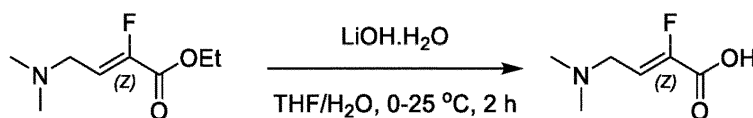
【00573】 DCM（100 mL）中のエチル 2－ジエトキシホスホリル－2－フルオロアセテート（10 g、41.29 mmol、8.40 mL、1当量）の溶液に、DBU（31.43 g、206.46 mmol、31.12 mL、5当量）を0℃で加えた。添加の後、混合物を、30分間にわたってこの温度で攪拌し、次に、2－（ジメチルアミノ）アセトアルデヒド（10.48 g、61.94 mmol、1.5当量、H₂SO₃）を、0℃で加えた。得られた混合物を25℃で10時間攪拌した。HPLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、0℃で飽和NH₄Cl（200 mL）の添加によってクエンチし、次に、DCM（100 mL * 3）で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水（50 mL * 2）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、エチル（Z）－4－（ジメチルアミノ）－2－フルオロブタ－2－エノエート（4 g、粗生成物）を黄色の油として得た。LC-MS（ES⁺、m/z）：176.4 [(M+H)⁺]。Rt = 0.247分。

30

【0587】

工程2：（Z）－4－（ジメチルアミノ）－2－フルオロブタ－2－エン酸

【化121】



40

【00574】 THF（10 mL）及びH₂O（1 mL）中のエチル（Z）－4－（ジメチルアミノ）－2－フルオロブタ－2－エノエート（1 g、5.71 mmol、1当量）の溶液に、LiOH・H₂O（718.55 mg、17.12 mmol、3当量）を0℃で加えた。添加の後、混合物を25℃で2時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了し

50

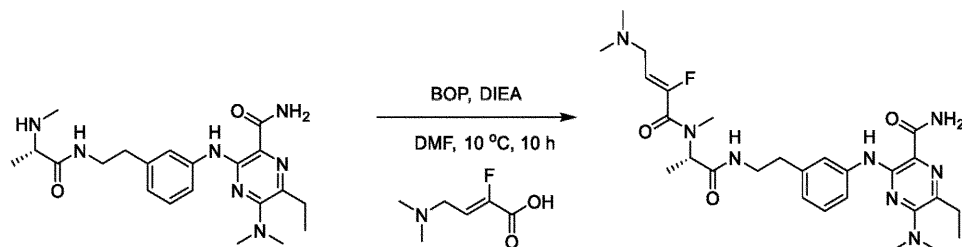
たことを示した。反応混合物を、1 MのHClで中和し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 100*30mm*5um；移動相：[水（TFA）-ACN]；B%：95%~70%、10分）によって精製して、化合物（Z）-4-（ジメチルアミノ）-2-フルオロブタ-2-エン酸（620mg、4.21mmol、73.82%の収率）を白色の固体として得た。LC-MS（ES+、m/z）：148.3 [(M+H)⁺]。Rt=0.183分。

【0588】

工程3：（S，Z）-5-（ジメチルアミノ）-3-（（3-（2-（2-（4-（ジメチルアミノ）-2-フルオロ-N-メチルブタ-2-エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

10

【化122】



20

【00575】DMF（3mL）中の（S）-5-（ジメチルアミノ）-6-エチル-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（S，Z）-5-（ジメチルアミノ）-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）-プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（100mg、241.83μmol、1.0当量）、（Z）-4-（ジメチルアミノ）-2-フルオロブタ-2-エン酸（284.68mg、1.93mmol、8.0当量）の溶液に、BOP（160.43mg、362.74μmol、1.5当量）及びDIPEA（312.54mg、2.42mmol、10当量）を加え、混合物を10℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。残渣を、分取HPLC（カラム：Phenomenex C18 75*30mm*3um；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B%：35%~65%、8分）によって精製して、（S，Z）-5-（ジメチルアミノ）-3-（（3-（2-（2-（4-（ジメチルアミノ）-2-フルオロ-N-メチルブタ-2-エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（13.41mg、24.61μmol、10.17%の収率）を茶色の固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ=11.12-11.09（m，1H）、7.98（br d，J=5.4Hz、1H）、7.74（br d，J=2.5Hz、1H）、7.56（s，1H）、7.49-7.42（m，2H）、7.20（t，J=7.8Hz、1H）、6.79（d，J=7.6Hz、1H）、5.76-5.45（m，1H）、4.82-4.25（m，1H）、3.31-3.24（m，2H）、3.06（s，6H）、3.05-3.02（m，2H）、2.92-2.82（m，2H）、2.79-2.80（m，3H）、2.70（br t，J=7.2Hz、2H）、2.16-2.13（f，6H）、1.22-1.17（t，J=7.4Hz、6H）。LC-MS（ES+、m/z）：543.4 [(M+H)⁺]；Rt=2.894分；HRMS：543.3257。

30

40

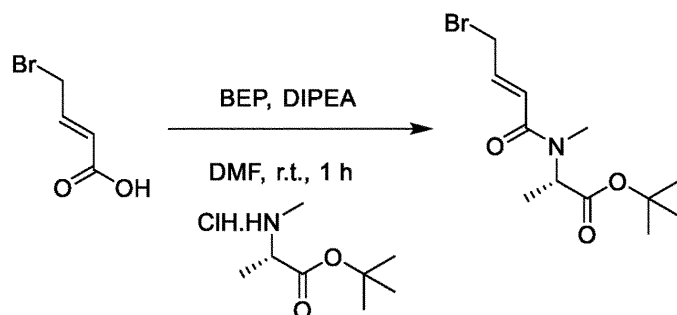
【0589】

実施例10（化合物202）

（S，E）-3-（（3-（2-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-N-メチルブタ-2-エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド-

50

工程 1: *tert*-ブチル (E)-N-(4-ブロモブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート
 【化 1 2 3】

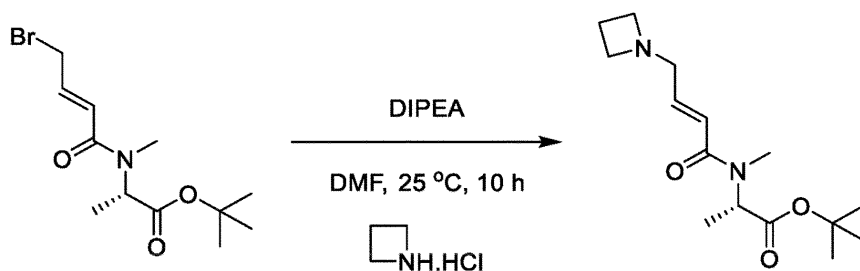


【00576】 DMF (90 mL) 中の *tert*-ブチルメチル-L-アラニネート塩酸塩 (9 g、45.99 mmol、N/A 純度、1 当量) 及び (E)-4-ブロモブタ-2-エン酸 (8.35 g、50.59 mmol、1.1 当量) の混合物に、BEP (18.89 g、68.99 mmol、1.5 当量) 及び DIPEA (59.44 g、459.92 mmol、80.11 mL、10 当量) を、N₂ 下で、20℃で一度に加えた。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。残渣を、氷水 (w/w = 1/1) (120 mL) に注いだ。水性相を、酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル: 酢酸エチル = 30/1 ~ 1/1) によって精製して、*tert*-ブチル (E)-N-(4-ブロモブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (8 g、26.13 mmol、28.40% の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z): 206.3 [(M+H)-100]⁺。R_t = 1.837 分。

【0590】

工程 2: *tert*-ブチル (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート

【化 1 2 4】



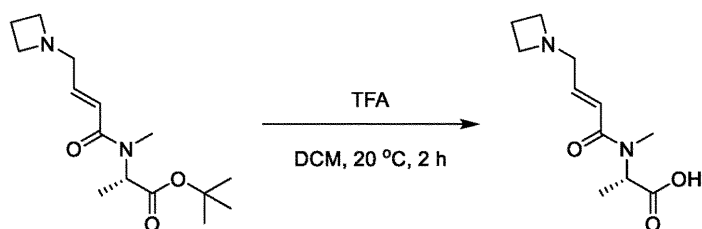
【00577】 DMF (80 mL) 中の *tert*-ブチル (E)-N-(4-ブロモブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (8 g、26.13 mmol、1 当量) 及びアゼチジン塩酸塩 (2.44 g、26.13 mmol、1 当量) の混合物に、DIPEA (10.13 g、78.38 mmol、13.65 mL、3 当量) を、25℃で一度に加えた。混合物を 25℃で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応混合物を減圧下でろ過して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル: 酢酸エチル = 1/1 ~ 1/1) によって精製して、表題化合物 *tert*-ブチル (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート (550 mg、1.95 mmol、2.48% の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z): 283.4 [(M+H)⁺]

。Rt = 0.546分。

【0591】

工程3：(E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン

【化125】



10

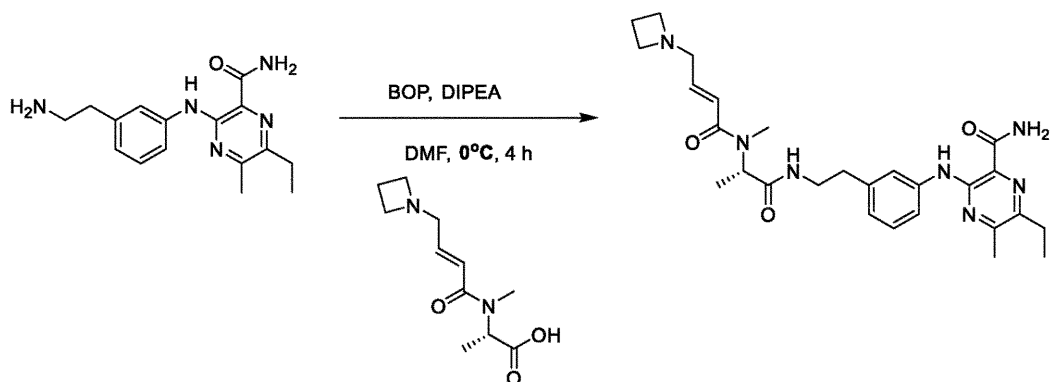
【00578】DCM (1.5 mL) 中のtert-ブチル(E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニネート(500 mg、1.77 mmol、1当量)の混合物に、TFA (77.00 g、675.30 mmol、381.38当量)を、20 °Cで一度に加えた。混合物を20 °Cで1時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。反応物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、表題化合物(E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン(480 mg、粗生成物)を黄色の油として得た。LC-MS (ES+、m/z) : 227.3 [(M+H)⁺]。Rt = 0.177分。

20

【0592】

工程4：(S,E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【化126】



30

【00579】DMF (2.5 mL) 中の3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(250 mg、835.09 μmol、1当量)及び(E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチル-L-アラニン(188.96 mg、835.09 μmol、1当量)の混合物に、BOP (554.01 mg、1.25 mmol、1.5当量)及びDIPEA (1.08 g、8.35 mmol、1.45 mL、10当量)を、0 °Cで一度に加えた。混合物を0 °Cで4時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。反応混合物を減圧下でろ過して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC (TFA条件) カラム：C18-1 150 * 30 mm * 5 μm；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：5%~50%、8分によって精製して、表題化合物(S,E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド(60.43 mg、117.29 μmol、14.05%の収率)を黄色の固体として得た。

40

50

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.12–10.98 (m, 1H)、10.10–9.95 (m, 1H)、8.16 (br s, 1H)、8.07–7.74 (m, 2H)、7.66 (br d, J = 8.0 Hz、1H)、7.43 (s, 1H)、7.28–7.19 (m, 1H)、6.89–6.62 (m, 2H)、6.55–6.31 (m, 1H)、5.00–4.52 (m, 1H)、4.22–4.07 (m, 2H)、4.06–3.89 (m, 4H)、3.36–3.25 (m, 2H)、2.94–2.86 (m, 2H)、2.80–2.71 (m, 3H)、2.71–2.65 (m, 2H)、2.52–2.50 (m, 3H)、2.43–2.19 (m, 2H)、1.30–1.20 (m, 6H) (TFA、塩)。 ^1H NMR (400 MHz、D $_2$ O) δ = 7.27–7.22 (m, 1H)、7.19–7.12 (m, 1H)、7.08–7.01 (m, 1H)、6.77–6.70 (m, 1H)、6.53 (br d, J = 15.5 Hz、1H)、6.47–6.29 (m, 1H)、4.85–4.80 (m, 1H)、4.53 (d, J = 6.9 Hz、1H)、4.28–4.17 (m, 2H)、4.05–3.93 (m, 2H)、3.91–3.80 (m, 2H)、3.44–3.29 (m, 2H)、2.83 (s, 2H)、2.70–2.65 (m, 2H)、2.57–2.43 (m, 3H)、2.19–2.18 (m, 1H)、2.19–2.13 (m, 3H)、1.33–1.25 (m, 1H)、1.24–1.19 (m, 2H)、1.08–1.03 (m, 3H)。 LC-MS (ES+、 m/z) : 508.3 [(M+H)+] ; Rt = 2.076分。 HRMS (EI) : m/z [M]⁺ 実測値 : 508.3055。

10

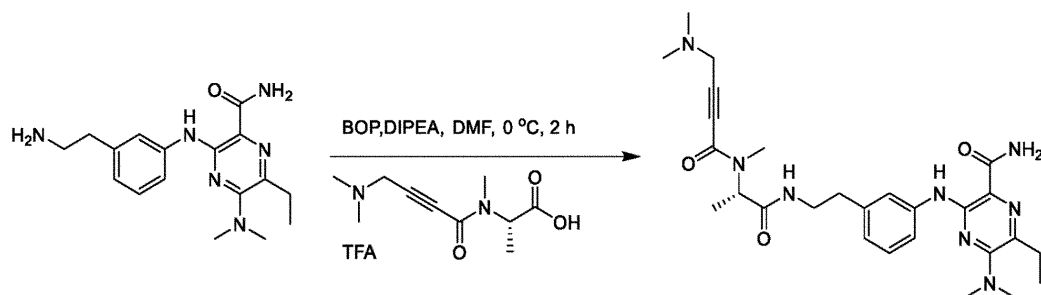
20

【0593】

実施例 11 (化合物 203)

(S)-5-(ジメチルアミノ)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-イナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化127】



30

【00580】 DMF (2.5 mL) 中の N-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-イル)-N-メチル-L-アラニン (198.69 mg、608.99 μmol 、2 当量、TFA)、BOP (202.01 mg、456.74 μmol 、1.5 当量)、DIPEA (393.54 mg、3.04 mmol、530.38 μL 、10 当量) の溶液に、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (100 mg、304.50 μmol 、1 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応物を濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム : C18-1 150 * 30 mm * 5 μm ; 移動相 : [水 (TFA) - ACN] ; B% : 10% ~ 55%、8 分) によって精製し、次に、それを、分取 HPLC カラム : Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μm ; 移動相 : [水 (TFA) - MeOH] ; B% : 45% ~ 75%、10 分によってさらに精製して、(S)-5-(ジメチルアミノ)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-イナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (6.67 mg、12.76 μmol 、4.19% の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DM

40

50

$\text{SO}-d_6$) $\delta = 11.11$ (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H)、 $10.85-10.60$ (m, 1H)、 $8.23-7.97$ (m, 1H)、 7.74 (br s, 1H)、 7.55 (br d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H)、 $7.52-7.43$ (m, 2H)、 7.21 (dt, $J = 3.5, 7.8 \text{ Hz}$, 1H)、 6.79 (td, $J = 1.4, 7.6 \text{ Hz}$, 1H)、 $4.93-4.79$ (m, 1H)、 4.24 (br d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 2H)、 $3.34-3.27$ (m, 2H)、 $3.26-3.03$ (m, 8H)、 $2.79-2.66$ (m, 11H)、 $1.34-1.21$ (m, 6H) (TFA塩)。LC-MS (ESI, m/z) : 523.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.813分; HRMS (EI) : m/z [M]⁺ 実測値 : 523.3130 ; SFC : 95.58%。

【0594】

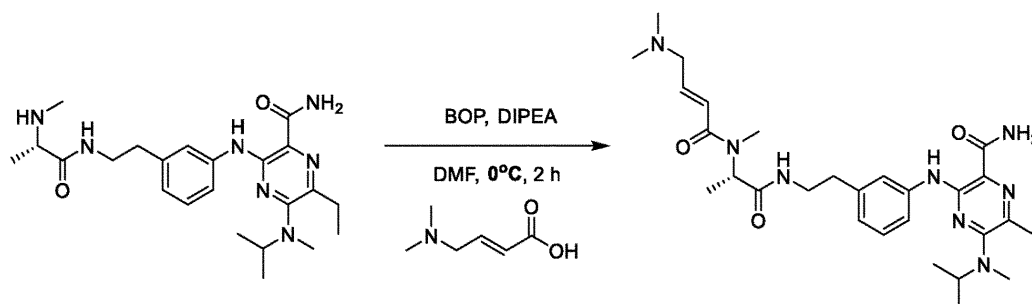
10

実施例 12 (化合物 204)

(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程 1 : (S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化 128】



20

【00581】 DMF (2.5 mL) 中の (E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (118.46 mg、917.19 μmol 、1.5 当量) の溶液に、DIPEA (790.27 mg、6.11 mmol、1.07 mL、10 当量) 及び (S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (270 mg、611.46 μmol 、1 当量) を加え、次に、BOP (405.65 mg、917.19 μmol 、1.5 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応物を濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm ; 移動相 : [水 (TFA) - ACN] ; B% : 15% ~ 45%、8 分) によって精製して、(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (64.81 mg、116.25 μmol 、19.01% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) $\delta = 11.15-11.06$ (m, 1H)、 9.67 (br s, 1H)、 $8.11-7.88$ (m, 1H)、 7.76 (br d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、 $7.55-7.50$ (m, 1H)、 $7.49-7.42$ (m, 2H)、 $7.24-7.16$ (m, 1H)、 $6.86-6.75$ (m, 2H)、 $6.65-6.46$ (m, 1H)、 $4.99-4.54$ (m, 1H)、 4.25 (td, $J = 6.6, 13.2 \text{ Hz}$, 1H)、 $3.90-3.81$ (m, 2H)、 $3.33-3.23$ (m, 2H)、 $2.91-2.84$ (m, 5H)、 $2.80-2.67$ (m, 11H)、 $1.30-1.19$ (m, 12H)。LC-MS (ESI, m/z) : 553.4 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.247分; HRMS (EI) :

30

40

50

m/z [M]⁺ 実測値：553.3696；SFC：99.14%。

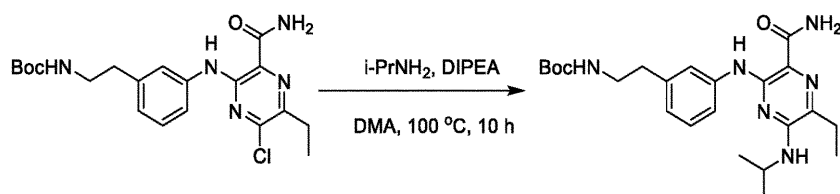
【0595】

実施例13（化合物205）

（S，E）-3-（（3-（2-（2-（4-（ジメチルアミノ）-N-メチルブター-2-エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-（イソプロピルアミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

工程1：tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-（イソプロピルアミノ）ピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート

【化129】

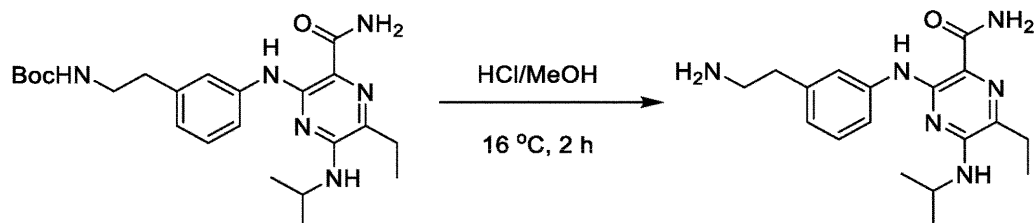


【00582】 DMA（2 mL）中のtert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（200 mg、476.30 μ mol、1当量）の溶液に、プロパン-2-アミン（140.77 mg、2.38 mmol、5当量）及びDIPEA（615.58 mg、4.76 mmol、829.63 μ L、10当量）を加えた。混合物を100℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、25℃で水（50 mL）の添加によってクエンチし、次に、EtOAc（30 mL * 3）で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水（20 mL * 2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～1／1）によって精製して、tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-（イソプロピルアミノ）ピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（180 mg、389.97 μ mol、81.88%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ = 11.22（s，1H）、7.73–7.68（m，1H）、7.57–7.53（m，1H）、7.33–7.24（m，2H）、7.21–7.15（m，1H）、6.92（t，J = 5.3 Hz，1H）、6.78–6.74（m，2H）、4.31–3.98（m，1H）、3.15–3.10（m，2H）、2.67–2.63（m，2H）、2.61–2.55（m，2H）、1.37（s，9H）、1.27（d，J = 6.6 Hz，6H）、1.21–1.17（m，3H）。LC-MS（ES⁺、 m/z ）：443.3 [(M+H)⁺]；Rt = 0.887分。

【0596】

工程2：3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-（イソプロピルアミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

【化130】



【00583】 tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-（イソプロピルアミノ）ピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（180 mg、406.73 μ mol、1当量）に、HCl／MeOH（4 M、101.68 μ L）を

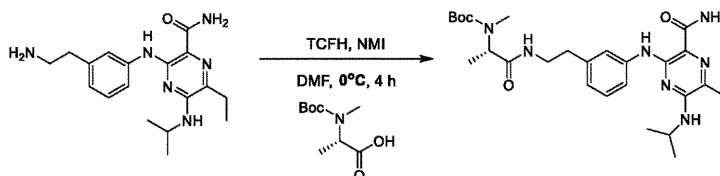
加えた。混合物を16℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、10分間にわたって25℃で、EtOAcで研和して、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(130mg、367.71μmol、90.41%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=11.25(br s, 1H)、8.08(br s, 3H)、7.57(s, 1H)、7.53(br d, J=8.1Hz、1H)、7.24(t, J=7.8Hz、2H)、6.86-6.82(m, 1H)、6.82-6.74(m, 1H)、4.29-4.18(m, 1H)、3.05-2.96(m, 2H)、2.90-2.83(m, 2H)、2.61-2.55(m, 2H)、1.28(d, J=6.5Hz、6H)、1.19(t, J=7.4Hz、3H); LC-MS(ES⁺、m/z): 343.2 [(M+H)⁺]; Rt=0.684分。

10

【0597】

工程3: tert-ブチル(S)-((1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

【化131】



20

[00584] DMF(1.5mL)中の3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(130mg、379.63μmol、1当量)、1-メチルイミダゾール(311.68mg、3.80mmol、302.60μL、10当量)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン(115.73mg、569.45μmol、1.5当量)、1-メチルイミダゾール(311.68mg、3.80mmol、302.60μL、10当量)の溶液に、TCFH(159.78mg、569.45μmol、1.5当量)を0℃で加えた。混合物を0℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、25℃で水(50mL)の添加によってクエンチし、次に、EtOAc(30mL*3)で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水(20mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)によって精製して、tert-ブチル(S)-((1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート(130mg、204.32μmol、53.82%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=11.21(s, 1H)、7.84-7.77(m, 1H)、7.67(s, 1H)、7.57-7.51(m, 1H)、7.35(br d, J=8.1Hz、1H)、7.24(br d, J=2.4Hz、1H)、7.18(t, J=7.8Hz、1H)、6.76(t, J=8.3Hz、2H)、4.29-4.23(m, 1H)、3.32-3.26(m, 3H)、2.69(s, 5H)、2.58(q, J=7.4Hz、2H)、1.37(br s, 9H)、1.28-1.17(m, 12H)、LC-MS(ES⁺、m/z): 528.4 [(M+H)⁺]; Rt=0.929分。

30

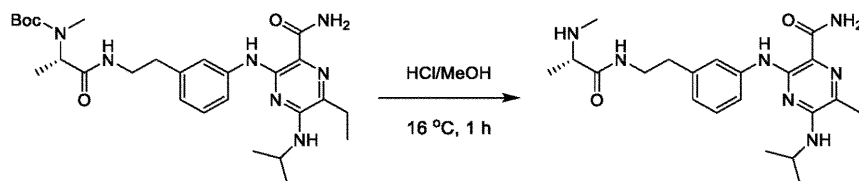
40

【0598】

工程4: (S)-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)-3-((3-(2-(2-

50

(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド
【化132】



10

[00585] tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピルアミノ)ピラジン - 2 - イル)アミノ)フェネチル)アミノ) - 1 - オキプロパン - 2 - イル) (メチル)カルバメート (130 mg、246.37 μmol 、1 当量) HCl / MeOH (4 M、61.59 μL 、1 当量) の混合物を、16 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、10 分間にわたって 25 °C で、EtOAc で研和して、(S) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン - 2 - カルボキサミドを黄色の固体 (100 mg、215.39 μmol 、87.43 % の収率) として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.21 (br s, 1H)、9.24 - 9.15 (m, 1H)、8.85 - 8.76 (m, 1H)、8.64 (br t, *J* = 5.4 Hz、1H)、7.58 (s, 1H)、7.45 (br d, *J* = 8.0 Hz、1H)、7.20 (t, *J* = 7.8 Hz、1H)、6.80 (br d, *J* = 7.4 Hz、2H)、4.27 (br s, 1H)、3.74 - 3.64 (m, 1H)、3.43 - 3.37 (m, 1H)、2.85 - 2.67 (m, 4H)、2.59 (q, *J* = 7.4 Hz、3H)、2.42 - 2.40 (m, 2H)、1.32 - 1.17 (m, 12H) ; LC-MS (ES⁺、*m/z*) : 428.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.731 分。 ; LC-MS (ES⁺、*m/z*) : 428.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.731 分。

20

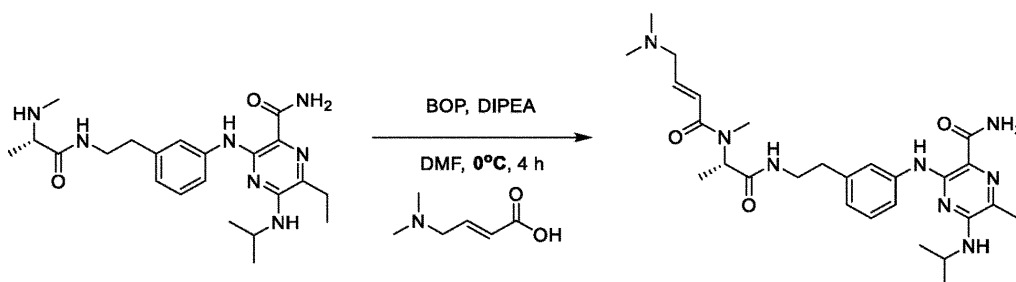
注記 : HCl / EtOAc (4 M) : HCl を、0.5 時間にわたって 0 °C で溶液 EtOAc 中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl / EtOAc (4 M) を得た。

30

【0599】

工程 5 : (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化133】



40

[00586] DMF (3 mL) 中の (S) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン - 2 - カルボキサミド (100 mg、233.90 μmol 、1 当量) の溶液に、BOP (124.14 mg、280.67 μmol 、1.2 当量) 及び DIPEA

50

(302.29 mg、2.34 mmol、407.40 μ L、10 当量)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸(36.25 mg、280.67 μ mol、1.2 当量)を加えた。混合物を0℃で4時間攪拌した。LC-MSは、混合物が完成したことを示した。反応混合物を、25℃で水(50 mL)の添加によってクエンチし、次に、EtOAc(30 mL*3)で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水(20 mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 μ m; 移動相:[水(TFA)-ACN]; B%:15%~45%、8分)によって精製して、所望の化合物を得て、(S,E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(13.13 mg、23.96 μ mol、10.24%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ =11.25-11.18(m, 1H)、9.90(br s, 1H)、7.92(br t, J=5.5 Hz、1H)、7.64-7.52(m, 2H)、7.44-7.37(m, 1H)、7.25(br s, 1H)、7.21-7.15(m, 1H)、6.85-6.73(m, 3H)、6.66-6.47(m, 1H)、4.57(q, J=6.7 Hz、1H)、4.26(qd, J=6.7、13.6 Hz、1H)、3.93-3.81(m, 2H)、3.34-3.23(m, 2H)、2.90(s, 2H)、2.80-2.74(m, 6H)、2.73-2.66(m, 3H)、2.62-2.56(m, 2H)、1.29-1.16(m, 12H)(TFA、塩); LC-MS(ES⁺、m/z):539.3[(M+H)⁺]; Rt=2.117分; 98.31%の純度; HRMS:539.3476。

10

20

【0600】

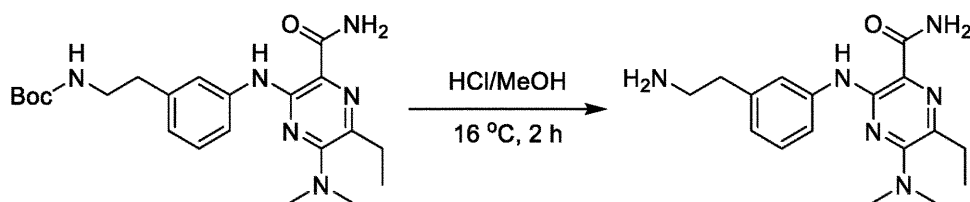
実施例14(化合物213)

(S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程1:3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化134】

30



【00587】 MeOH(7 mL)中のtert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート(400 mg、933.43 μ mol、1 当量)の混合物に、MeOH/HCl(933.43 μ mol、30 mL、1 当量)を加えた。混合物を16℃で2時間攪拌した。粗生成物を減圧下で濃縮して、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミドを黄色の固体として得た。LC-MS(ES⁺、m/z):329.3[(M+H)⁺]; Rt=0.646分。

40

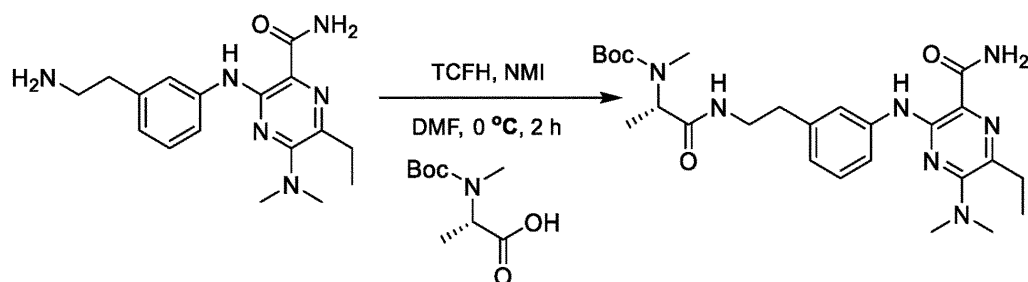
注記:HCl/MeOH(4M):HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH(4M)を得た。

【0601】

工程2:tert-ブチル(S)-(1-((3-((3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキ

50

ソプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート
【化135】



10

【00588】 DMF (6 mL) 中の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン (631.22 mg、3.11 mmol、1.2 当量)、1-メチルイミダゾール (2.12 g、25.88 mmol、2.06 mL、10 当量)、3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (850 mg、2.59 mmol、1 当量) の混合物に、TCFH (1.09 g、3.88 mmol、1.5 当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、氷水 (w/w = 1/1) (200 mL) に注いだ。水性相を、酢酸エチル (100 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水 (100 mL * 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 1/1) によって精製して、表題化合物 tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキシプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート (1 g、1.95 mmol、91.34% の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 514.4 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.892 分。

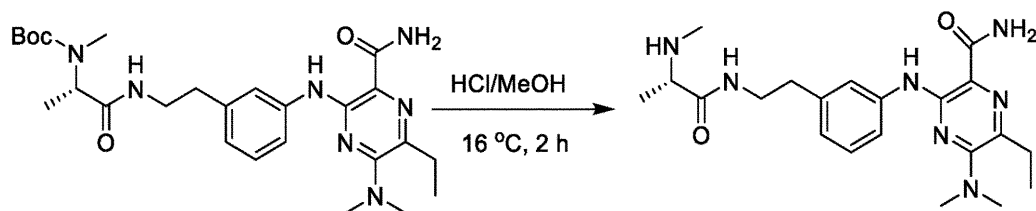
20

【0602】

工程 3 : (S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-((2-((2-メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

30

【化136】



HCl/MeOH (60 mL) 中の tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-(ジメチルアミノ)-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキシプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート (700 mg、1.36 mmol、1 当量) の溶液に。混合物を 16°C で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。粗生成物を減圧下で濃縮して、(S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-((2-((2-メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (700 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 414.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.690 分。

40

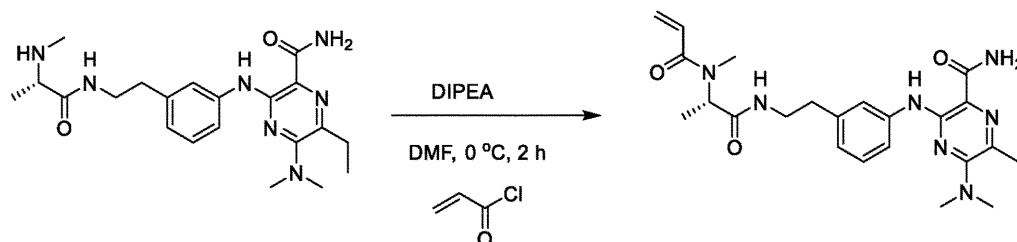
注記 : HCl/MeOH (4 M) : HCl を、0.5 時間にわたって 0°C で、溶液 MeOH 中にバブリングした。次に、溶液を秤量して、HCl/MeOH (4 M) を得た。

50

【0603】

工程4：(S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化137】



10

[00589] 氷浴でDMF (2 mL) 中の(S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-(2-(2-(N-メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (700 mg、1.69 mmol、1当量) の溶液に。得られた混合物を0 °Cで攪拌し、DIEA (1.09 g、8.46 mmol、1.47 mL、5当量)、及び次に、塩化アクリロイル (183.86 mg、2.03 mmol、165.64 μ L、1.2当量) を加えた。混合物を0 °Cで2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。粗混合物を、分取HPLCカラム：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μ m；移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]；B%：30%~60%、8分によって精製して、(S)-5-(ジメチルアミノ)-6-エチル-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (150 mg、320.81 μ mol、18.95%の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.11 (s, 1H)、8.10-7.82 (m, 1H)、7.75 (br d, J = 2.4 Hz、1H)、7.56 (s, 1H)、7.46 (br s, 2H)、7.20 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.79 (d, J = 7.6 Hz、1H)、6.71 (dd, J = 10.3、16.5 Hz、1H)、6.15-6.01 (m, 1H)、5.70-5.58 (m, 1H)、4.56 (br s, 1H)、3.30-3.22 (m, 2H)、3.07 (s, 6H)、2.86 (s, 2H)、2.79-2.67 (m, 5H)、1.27-1.15 (m, 6H)。LC-MS (ES+、m/z)：468.3 [(M+H)⁺]；Rt = 2.535分；HRMS：468.2704。

20

30

【0604】

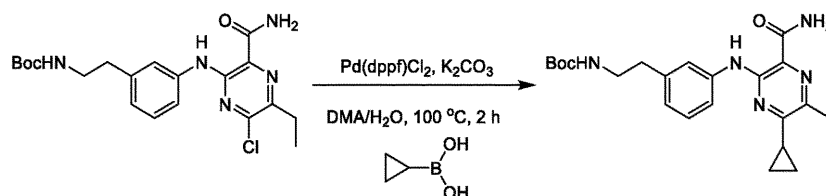
実施例15 (化合物219)

(E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1：tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

40

【化138】



[00590] DMA (10 mL) 中のtert-ブチル(3-((3-カルバモイル-

50

6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート(1g、2.38mmol、1当量)の溶液に、 K_2CO_3 (1.15g、8.34mmol、3.5当量)及びPd(dppf) Cl_2 (1.74g、2.38mmol、1当量)、シクロプロピルボロン酸(245.48mg、2.86mmol、1.2当量)を加えた。混合物を、 N_2 下で、100℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、25℃で水(50mL)の添加によってクエンチし、反応混合物を、飽和EDTA(50mL)に注ぎ、60分間攪拌し、次に、EtOAc(30mL*3)で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水(20mL*2)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)によって精製して、tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメートを黄色の固体(1g、2.04mmol、85.85%の収率、87%の純度)として得た。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ =11.06-11.00(m, 1H)、8.13-8.09(m, 1H)、7.81(br d, J=1.5Hz, 1H)、7.41(s, 1H)、7.26(s, 1H)、7.21(t, J=7.8Hz, 1H)、6.81(br d, J=7.5Hz, 1H)、4.07-3.97(m, 1H)、3.19-3.12(m, 2H)、2.92-2.85(m, 2H)、2.67(br t, J=7.3Hz, 2H)、2.31-2.23(m, 1H)、1.35-1.15(m, 12H)、1.13-1.06(m, 4H)。LC-MS(ES^+ 、m/z): 426.2 [(M+H) $^+$]; Rt=0.928分。

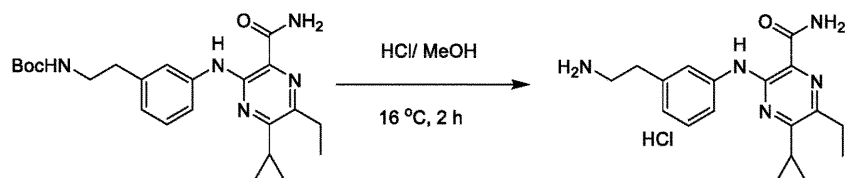
10

20

【0605】

工程2: 3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩

【化139】



30

[00591][0025] tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート(1g、2.35mmol、1当量)に、HCl/MeOH(4M、25.00mL、42.55当量)を加えた。混合物を16℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示し、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩を黄色の固体(0.9g、粗生成物、HCl)として得た。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ =11.07(s, 1H)、8.13(br s, 4H)、7.88-7.78(m, 1H)、7.59-7.48(m, 1H)、7.46-7.40(m, 1H)、7.33-7.22(m, 1H)、6.95-6.81(m, 1H)、3.10-2.99(m, 2H)、2.96-2.83(m, 4H)、2.37-2.21(m, 1H)、1.27(t, J=7.5Hz, 3H)、1.14-1.03(m, 4H)(HCl塩); LC-MS(ES^+ 、m/z): 362.2 [(M+H) $^+$]. Rt=0.711分。

40

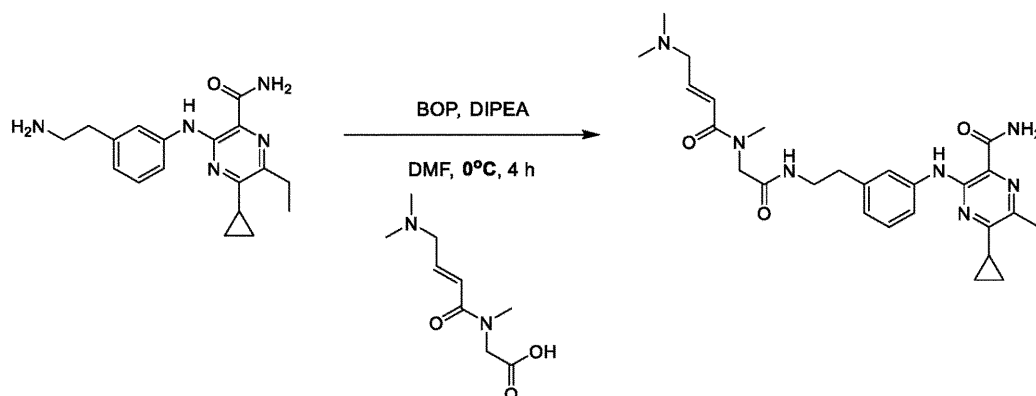
注記: HCl/MeOH(4M): HClガスを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。

【0606】

工程3: (E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6

50

－エチルピラジン－２－カルボキサミド
【化１４０】



10

【00592】 DMF (0.5 mL) 中の 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (80 mg、245.85 μmol 、1 当量) の溶液に、DIEA (317.73 mg、2.46 mmol、428.21 μL 、10 当量) (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)-N-メチルグリシン (172.29 mg、344.18 μmol 、40% の純度、1.4 当量) 及び次に、BOP (152.23 mg、344.18 μmol 、1.4 当量) を加えた。混合物を 0°C で 4 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水 (50 mL) の添加によってクエンチし、次に、EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 15% ~ 35%、8 分) によって精製して、所望の化合物 (E)-5-シクロプロピル-3-((3-((2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (10.37 mg、20.43 μmol 、8.31% の収率、100% の純度) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.05 (d, J = 2.3 Hz、1 H)、9.69 (br d, J = 1.5 Hz、1 H)、8.23-7.99 (m, 2 H)、7.84-7.78 (m, 1 H)、7.50-7.38 (m, 2 H)、7.27-7.20 (m, 1 H)、6.91-6.67 (m, 2 H)、6.63-6.49 (m, 1 H)、4.04-3.94 (m, 2 H)、3.92-3.79 (m, 2 H)、3.31-3.27 (m, 2 H)、3.06-3.02 (m, 2 H)、2.94-2.87 (m, 2 H)、2.80-2.66 (m, 9 H)、2.32-2.24 (m, 1 H)、1.27 (t, J = 7.5 Hz、3 H)、1.13-1.04 (m, 4 H)、LC-MS (ES⁺、 m/z): 508.3 [(M+H)⁺]。Rt = 2.182 分。HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 508.3000。

【0607】

20

30

40

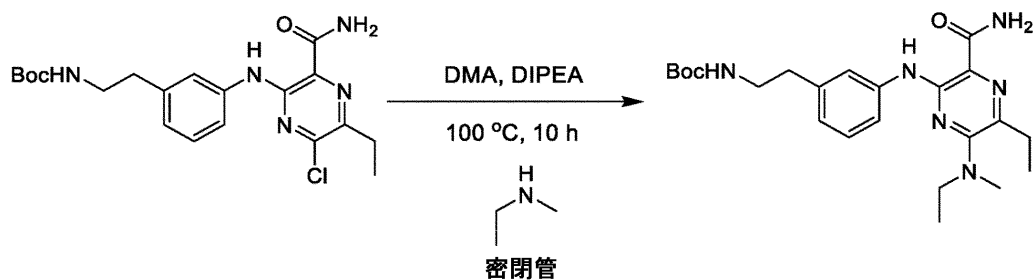
実施例 16 (化合物 221)

(S, E)-3-((3-((2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

50

【化 1 4 1】



10

[00593] DMA (10 mL) 中の *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメートの溶液に、DIPEA (1.54 g、11.91 mmol、2.07 mL、10 当量) 及び *N*-メチルエタンアミン (703.85 mg、11.91 mmol、1.02 mL、10 当量) を 20 °C で加えた。混合物を、密閉管で、100 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、水 (15 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 3)、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1) によって精製して、*tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (430 mg、971.63 µmol、81.60% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.12–11.06 (m, 1H)、7.81–7.65 (m, 1H)、7.61–7.52 (m, 1H)、7.49–7.36 (m, 2H)、7.23–7.16 (m, 1H)、6.92–6.83 (m, 1H)、6.78 (d, *J* = 7.4 Hz、1H)、3.52–3.40 (m, 2H)、3.17–3.14 (m, 2H)、3.04 (s, 3H)、2.76–2.64 (m, 4H)、1.38–1.33 (m, 9H)、1.24–1.18 (m, 6H)。LC-MS (ES⁺、*m/z*): 443.3 [(M+H)⁺]; *R*_t = 0.908 分。

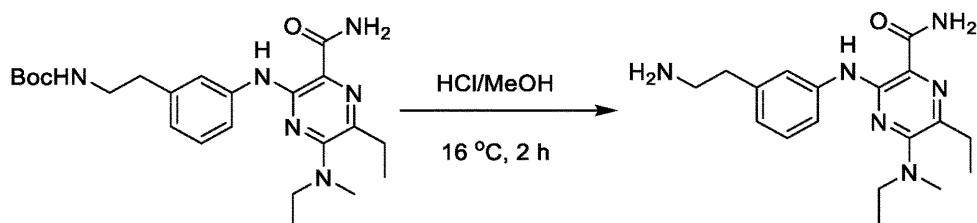
20

30

【0608】

工程 2: 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 4 2】



40

[00594] HCl/MeOH (40 mL) 中の *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (400 mg、903.85 µmol、1 当量) の混合物を、16 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (410 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.14 (s, 1H)、7.75 (br s, 4H)、7.61–7.55 (m, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.50–7.41 (m, 1H)、7.26 (t, *J* = 7.

50

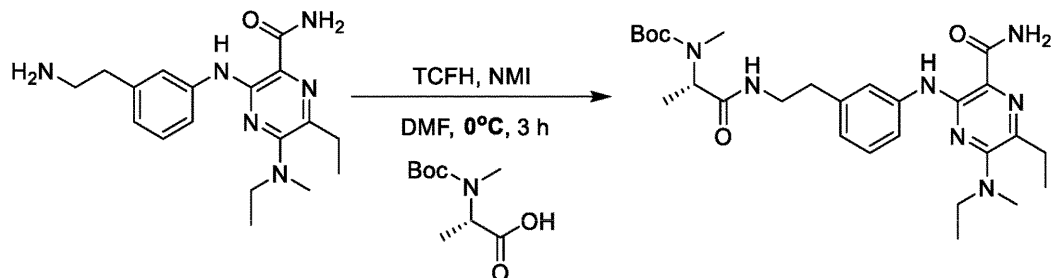
8 Hz、1 H)、6.89–6.83 (m, 1 H)、4.11 (br s, 2 H)、3.46 (q, J=7.0 Hz、2 H)、3.04 (s, 3 H)、2.88–2.81 (m, 2 H)、2.74 (q, J=7.4 Hz、2 H)、1.25–1.18 (m, 6 H)。LC-MS (ES+, m/z): 343.1 [(M+H)⁺]; Rt=0.703分。HCl/MeOH (4 M): HClを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。

【0609】

工程3 tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート

10

【化143】



20

【00595】 DMF (4 mL) 中の3 - ((3 - (2 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (390 mg、1.14 mmol、1 当量) 及び N - (tert-ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - アラニン (347.19 mg、1.71 mmol、1.5 当量) の溶液に、1 - メチylimidazole (935.07 mg、11.39 mmol、907.84 µL、10 当量)、及び次に、TCFH (479.32 mg、1.71 mmol、1.5 当量) を0℃で加えた。混合物を0℃で3時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応物を、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (15 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 3)、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1) によって精製して、tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (506 mg、958.96 µmol、84.20% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 10.95–10.87 (m, 1 H)、7.68–7.50 (m, 2 H)、7.42–7.34 (m, 1 H)、7.31–7.19 (m, 2 H)、7.05–6.97 (m, 1 H)、6.60 (d, J=7.5 Hz、1 H)、4.43–3.99 (m, 1 H)、3.27 (q, J=7.0 Hz、2 H)、3.12–3.05 (m, 2 H)、2.88–2.82 (m, 3 H)、2.57–2.53 (m, 2 H)、2.32–2.31 (m, 5 H)、1.21–1.13 (m, 9 H)、1.06–0.98 (m, 9 H)。LC-MS (ES+, m/z): 528.2 [(M+H)⁺]; Rt=0.890分。

30

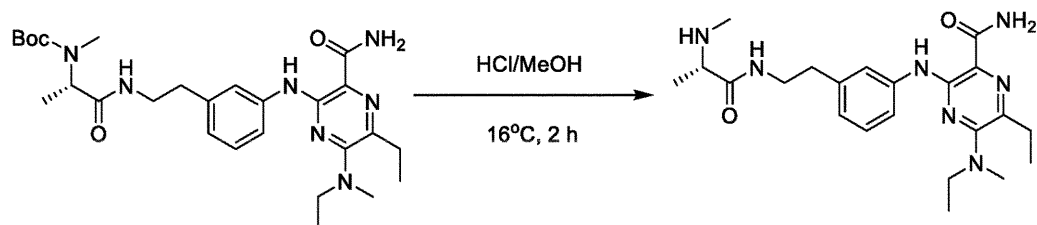
40

【0610】

工程4: (S) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 1 4 4】



10

【00596】 HCl / MeOH (30 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (1 - (3 - (3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (300 mg、568.55 μ mol、1 当量) の混合物を、16°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、(S) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (298 mg、粗生成物) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z): 428.2 [(M+H)⁺]; Rt = 0.721 分。

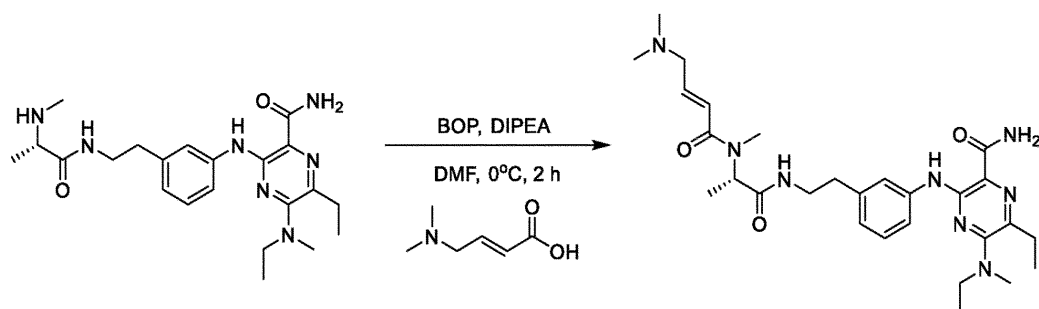
注記: HCl を、0.5 時間にわたって 0°C で、溶液 MeOH 中にバブリングした。

20

【0611】

工程 5: (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 5】



30

【00597】 DMF (2.5 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 (131.41 mg、1.02 mmol、1.5 当量) の溶液に、DIPEA (876.63 mg、6.78 mmol、1.18 mL、10 当量)、(S) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (290 mg、678.30 μ mol、1 当量) 及び次に、BOP (450.00 mg、1.02 mmol、1.5 当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC カラム: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 20% ~ 50%、7 分によって精製して、(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (89.46 mg、165.14 μ mol、24.35% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.16 - 11.05 (m, 1H)、10.10 - 9.61 (m, 1H)、8.15 - 7.85 (m,

40

50

1 H)、7.74 (br d, $J=1.9$ Hz、1 H)、7.59–7.50 (m, 1 H)、7.50–7.40 (m, 2 H)、7.26–7.16 (m, 1 H)、6.87–6.75 (m, 2 H)、6.65–6.46 (m, 1 H)、5.00–4.54 (m, 1 H)、3.91–3.82 (m, 2 H)、3.50–3.41 (m, 2 H)、3.35–3.24 (m, 2 H)、3.04 (s, 3 H)、2.89 (s, 2 H)、2.80–2.66 (m, 11 H)、1.30–1.17 (m, 9 H) (TFA 塩)。LC-MS (ES+、 m/z): 539.3 [(M+H)⁺]; $R_t=2.205$ 分; HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 539.3488。

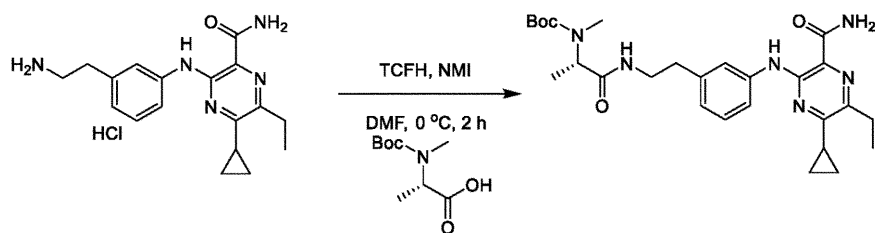
【0612】

実施例 17 (化合物 224)

(S, E)-5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

【化 146】



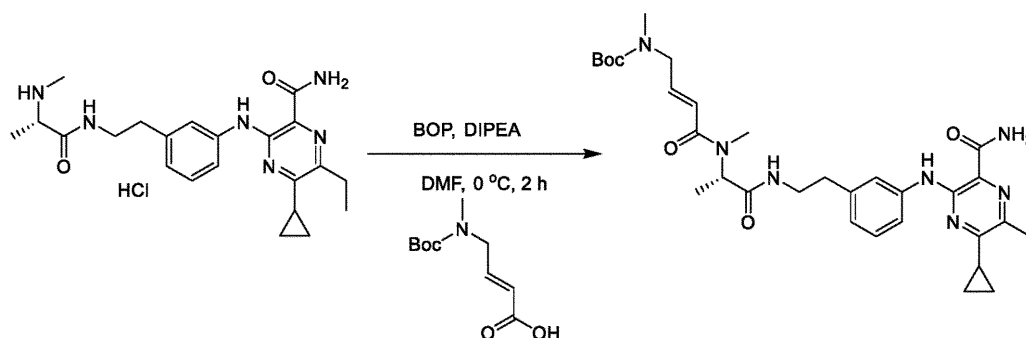
【00598】 DMF (5 mL) 中の 1-メチルイミダゾール (1.51 g、18.44 mmol、1.47 mL、10 当量)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン (449.68 mg、2.21 mmol、1.20 当量)、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (600 mg、1.84 mmol、1 当量) の溶液に、TCFH (620.81 mg、2.21 mmol、1.2 当量) を、0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、25 °C で水 (50 mL) の添加によってクエンチし、次に、EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1) によって精製して、tert-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートを黄色の固体 (400 mg、721.86 μmol、39.15% の収率、92.15% の純度) として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.05 (s, 1 H)、8.14–8.09 (m, 1 H)、7.98–7.93 (m, 1 H)、7.82–7.80 (m, 1 H)、7.42 (br s, 2 H)、7.21 (t, $J=7.9$ Hz、1 H)、6.81 (d, $J=7.5$ Hz、1 H)、4.27 (br s, 1 H)、4.02 (q, $J=7.1$ Hz、2 H)、2.93–2.88 (m, 4 H)、2.71 (br s, 3 H)、2.31–2.24 (m, 1 H)、1.36–1.16 (m, 15 H)、1.10–1.05 (m, 4 H); LC-MS (ES+、 m/z): 511.4 [(M+H)⁺]; $R_t=0.889$ 分。

【0613】

工程 2: tert-ブチル (S, E)-((4-((1-((3-((3-カルバモイル-

6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-
1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-
イル)(メチル)カルバメート

【化147】



10

【00599】 DMF (3 mL) 中の (S)-5-シクロプロピル-6-エチル-3-(
(3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラ
ジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (300 mg、671.18 μmol 、1当量、HCl)
) 及び (E)-4-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブタ-2-
エン酸 (175.36 mg、814.70 μmol 、1.21当量) の溶液に、DIEA
(433.73 mg、3.36 mmol、584.54 μL 、5当量) 及び次に、BOP
(296.85 mg、671.18 μmol 、1当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で
2 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水 (10
0 mL) の添加によってクエンチし、次に、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組
み合わされた有機層を、飽和塩水 (30 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ
、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 TLC (SiO_2 、PE:Et
OAc = 0:1) によって精製して、tert-ブチル (S, E)-4-(1-(3-(3-カルバモ
イル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-
1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル)(メチル)カルバメートを黄色のガム (200 mg、
329.09 μmol 、49.03% の収率) として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 608.5 [(M+H)⁺]。Rt = 0.894 分。

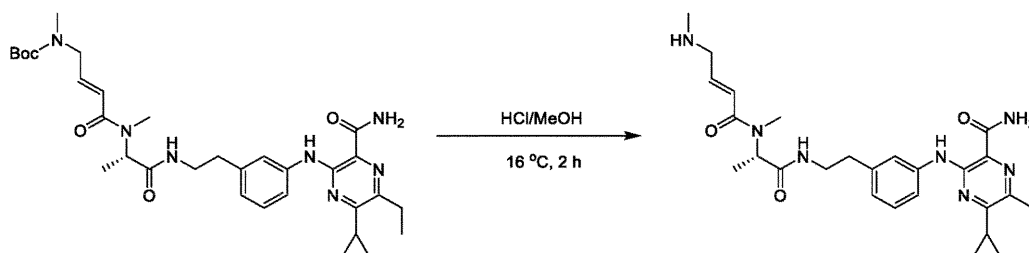
20

30

【0614】

工程2: (S, E)-5-シクロプロピル-6-エチル-3-(3-(2-(2-(N-
メチル-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニ
ル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化148】



40

【00600】 tert-ブチル (S, E)-4-(1-(3-(3-カルバモ
イル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミ
ノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタ-2-エン
-1-イル)(メチル)カルバメート (200 mg、329.09 μmol 、1当量) の

50

溶液に、HCl/MeOH (4M、82.27 μ L、1当量)を加えた。混合物を16℃で2時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*30mm*5 μ m; 移動相: [水(TFA)-ACN]; B%: 15%~45%、8分)によって精製して、化合物(S, E)-5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミドを黄色の固体(60.74mg、97.33 μ mol、29.57%の収率、99.61%の純度、TFA)として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ =11.04 (s, 1H)、8.81 (br s, 2H)、8.22-7.87 (m, 2H)、7.86-7.77 (m, 1H)、7.49-7.37 (m, 2H)、7.21 (br t, J=7.7 Hz, 1H)、6.85-6.70 (m, 2H)、6.64-6.46 (m, 1H)、5.01-4.55 (m, 1H)、3.80-3.66 (m, 2H)、3.37 (br s, 2H)、2.96-2.84 (m, 4H)、2.77-2.65 (m, 3H)、2.63-2.53 (m, 3H)、2.34-2.23 (m, 1H)、1.31-1.19 (m, 6H)、1.14-1.03 (m, 4H) (TFA塩)。LC-MS (ES+, m/z): 508.3 [(M+H)⁺]。Rt=2.202分;

注記: HCl/MeOH (4M): HClガスを、0.5時間にわたって0℃で、溶液MeOH中にバブリングした。

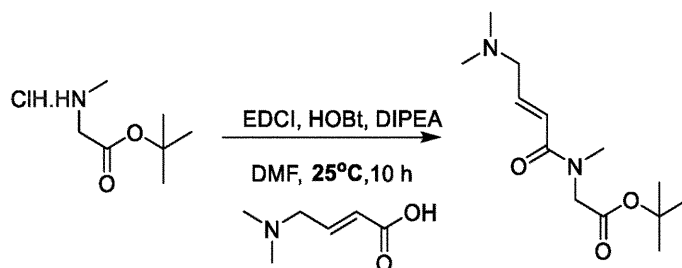
【0615】

実施例18 (化合物226)

(E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1: tert-ブチル (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)-N-メチルグリシネート

【化149】



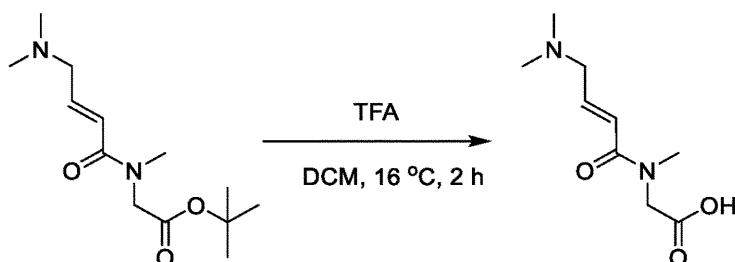
[00601] DMF (5mL)中の(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (1.52g、9.17mmol、2当量、HCl)の溶液に、DIPEA (5.93g、45.85mmol、7.99mL、10当量)、tert-ブチルメチルグリシネート (1.00g、4.58mmol、1当量、HCl)、HOBT (619.49mg、4.58mmol、1当量)及びEDCI (1.32g、6.88mmol、1.5当量)を加えた。混合物を25℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取HPLCカラム: C18 (250*50mm*10 μ m); 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 15%~40%、10分によって精製して、tert-ブチル (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)-N-メチルグリシネート (540mg、2.11mmol、45.95%の収率)を茶色の油として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ =6.68-6.34 (m, 2H)、4.23-3.95 (m, 2H)、3.11-2.84 (m, 5H)、2.18-2.07 (m, 6H)、1.45-1.37 (m, 9H) LC-MS (ES+, m/z): 257.1 [(M+H)⁺]

]; $Rt = 1.329$ 分。

【0616】

工程2: (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチルグリシン

【化150】



10

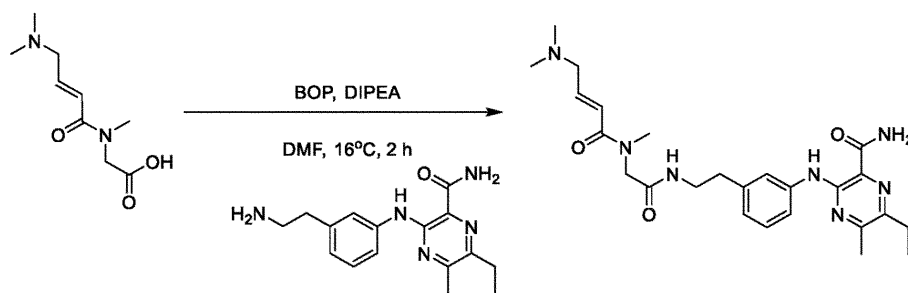
【00602】 DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチルグリシネート (270 mg、1.05 mmol、1 当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、25.65 当量) を加えた。混合物を 16 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチルグリシン (466 mg、粗生成物) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) $\delta = 9.97$ (br d, $J = 17.4$ Hz、1 H)、6.97–6.48 (m, 2 H)、4.28–4.02 (m, 2 H)、3.95–3.82 (m, 2 H)、3.10 (s, 3 H)、2.76 (br d, $J = 13.4$ Hz、6 H)。LC-MS (ES⁺、*m/z*): 201.1 [(M+H)⁺]; $Rt = 0.089$ 分。

20

【0617】

工程3: (E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【化151】



30

【00603】 DMF (1 mL) 中の (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチルグリシン (200.66 mg、400.84 μ mol、40% の純度、1.5 当量) の溶液に、DIPEA (345.37 mg、2.67 mmol、465.46 μ L、10 当量)、3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (80 mg、267.23 μ mol、1 当量) 及び次に、BOP (177.28 mg、400.84 μ mol、1.5 当量) を加えた。混合物を 16 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC カラム: C18-1 150 * 30 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 5% ~ 50%、8 分によって精製して、(E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチル

40

50

ルブター-2-エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) -6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (84.28 mg、174.48 μmol 、65.29%の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.09–11.04 (m, 1H)、9.84–9.67 (m, 1H)、8.21 (br s, 2H)、7.89–7.83 (m, 1H)、7.72–7.63 (m, 1H)、7.47–7.41 (m, 1H)、7.27–7.21 (m, 1H)、6.91–6.68 (m, 2H)、6.63–6.48 (m, 1H)、4.03–3.95 (m, 2H)、3.91–3.81 (m, 2H)、3.36–3.29 (m, 2H)、3.04 (s, 2H)、2.80–2.70 (m, 11H)、2.50–2.47 (m, 3H)、1.26–1.21 (m, 3H) (TFA塩)。LC-MS (ES+, m/z): 482.3 [(M+H)⁺]; Rt = 2.056分。HRMS (EI): m/z [(M+H)⁺]: 482.2882。

10

【0618】

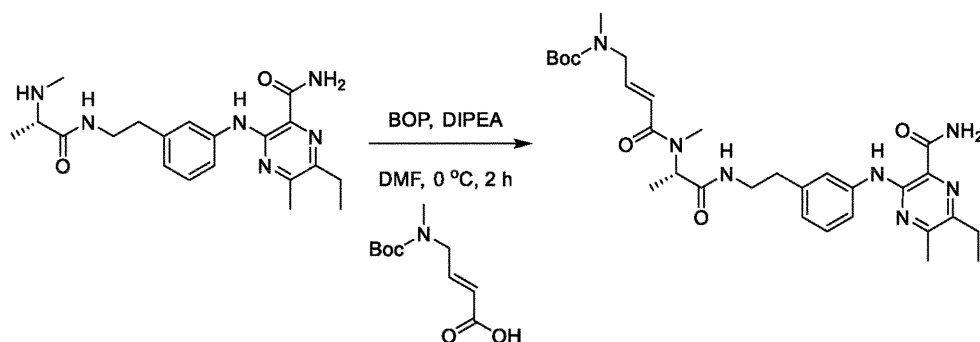
実施例19 (化合物227)

(S, E)-3-(3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1 tert-ブチル (S, E)-(4-(1-(3-(3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブター-2-エン-1-イル)(メチル)カルバメート

20

【化152】



30

【00604】 DMF (3 mL) 中の (E)-4-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブター-2-エン酸 (279.92 mg、1.30 mmol、2 当量) の溶液に、DIPEA (840.39 mg、6.50 mmol、1.13 mL、10 当量)、(S)-6-エチル-5-メチル-3-(3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (250 mg、650.24 μmol 、1 当量) 及び次に、BOP (431.38 mg、975.36 μmol 、1.5 当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 3)、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1) によって精製して、tert-ブチル (S, E)-(4-(1-(3-(3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブター-2-エン-1-イル)(メチル)カルバメート (300 mg、515.73 μmol 、79.31%の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z): 582.3 [(M+H)⁺]; Rt = 0.782 分。

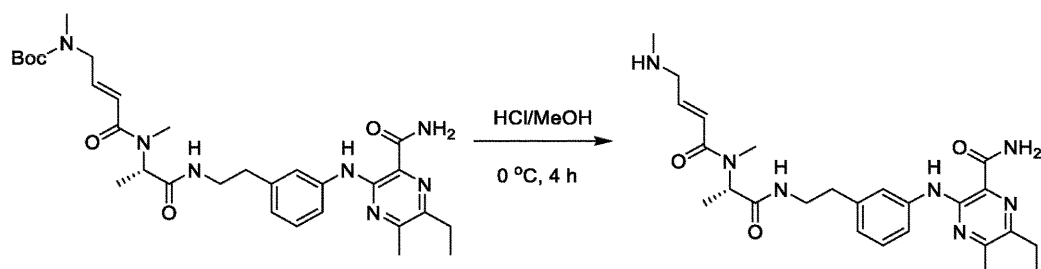
40

50

【0619】

工程2：(S, E)-6-エチル-5-メチル-3-((3-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化153】



10

[00605] HCl/MeOH (30 mL) 中のtert-ブチル(S, E)-4-((1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブター-2-エン-1-イル)(メチル)カルバメート(280 mg、481.34 μmol 、1当量)の混合物を、0°Cで4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取HPLCカラム：Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm ；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%~45%、7分によって精製して、(S, E)-6-エチル-5-メチル-3-((3-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(96.08 mg、196.89 μmol 、40.90%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.08-11.04 (m, 1H)、8.73-8.52 (m, 2H)、8.19-8.12 (m, 1H)、8.10-7.90 (m, 1H)、7.89-7.83 (m, 1H)、7.69-7.64 (m, 1H)、7.46-7.41 (m, 1H)、7.28-7.19 (m, 1H)、6.85-6.79 (m, 1H)、6.79-6.69 (m, 1H)、6.63-6.45 (m, 1H)、5.01-4.53 (m, 1H)、3.77-3.67 (m, 2H)、3.32-3.26 (m, 2H)、2.93-2.87 (m, 2H)、2.77-2.67 (m, 5H)、2.59-2.54 (m, 3H)、2.49-2.47 (m, 3H)、1.30-1.18 (m, 6H)。LC-MS (ES+, m/z)：482.3 [(M+H)⁺]；R_t = 2.084分；HRMS (EI)：m/z [M]⁺ 実測値：482.2899。注記：HClを、0.5時間にわたって0°Cで、溶液MeOH中にバブリングした。

20

30

【0620】

実施例20(化合物228)

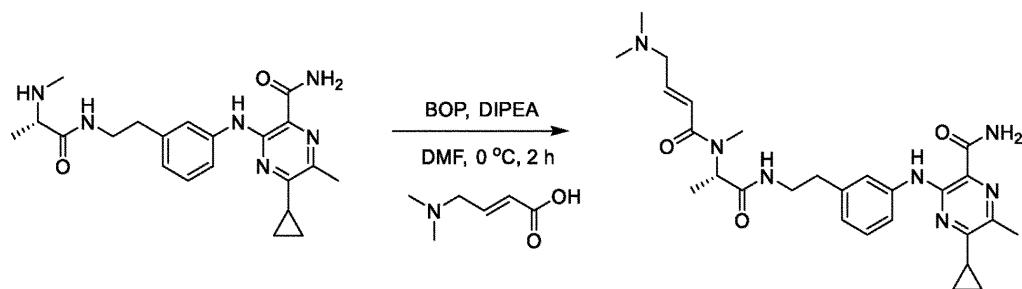
(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

40

工程1：(S, E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 1 5 4】



10

【00606】 DMF (8 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (573.80 mg、3.46 mmol、1.5 当量、HCl)、DIPEA (2.99 g、23.10 mmol、10 当量)、(S) - 5 - シクロプロピル - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (1 g、2.31 mmol、1 当量、HCl) の混合物を、0 °C で加え、次に、BOP (1.53 g、3.46 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。混合物を濃縮乾固させた。混合物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250 * 50 mm * 10 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 20% ~ 50%、10 分) によって精製して、(S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (320 mg、622.44 μmol、26.95% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.05 (s, 1H)、9.70 (br s, 1H)、8.20 (br s, 1H)、8.11 - 7.88 (m, 1H)、7.80 (br s, 1H)、7.54 - 7.36 (m, 2H)、7.22 (br t, J = 7.8 Hz、1H)、6.81 (q, J = 8.0 Hz、2H)、6.66 - 6.45 (m, 1H)、5.05 - 4.51 (m, 1H)、3.98 - 3.80 (m, 2H)、3.45 - 3.28 (m, 2H)、2.90 (s, 2H)、2.81 - 2.66 (m, 9H)、2.56 (s, 3H)、2.30 - 2.20 (m, 1H)、1.33 - 1.18 (m, 3H)、1.14 - 1.01 (m, 4H) (TFA、塩); LCMS (ES+、m/z): 508.2 [(M+H)⁺]; Rt = 2.117 分; HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 508.3014。

20

30

【0621】

実施例 21 (化合物 230)

(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1: (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - ブロモ - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

40

50

30 mm * 3 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 15% ~ 45%、7分) によって精製した。化合物 (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (10.27 mg、19.65 μ mol、10.74%の収率) が、黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.15 - 11.09 (m, 1H)、10.03 - 9.91 (m, 1H)、8.11 - 7.90 (m, 1H)、7.83 - 7.77 (m, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.51 - 7.41 (m, 2H)、7.24 - 7.17 (m, 1H)、6.81 - 6.76 (m, 1H)、6.75 - 6.68 (m, 1H)、6.51 - 6.33 (m, 1H)、4.95 - 4.57 (m, 1H)、4.18 - 4.10 (m, 2H)、4.03 - 3.89 (m, 4H)、3.28 (td, J = 6.6、13.3 Hz、2H)、3.10 (s, 6H)、2.89 (s, 2H)、2.74 - 2.64 (m, 3H)、2.47 (s, 3H)、2.42 - 2.30 (m, 2H)、1.29 - 1.19 (m, 3H) (TFA塩) LC-MS (ES+, m/z): 523.3 [(M + H)⁺]. Rt = 2.046分; HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 523.3141。

10

【0623】

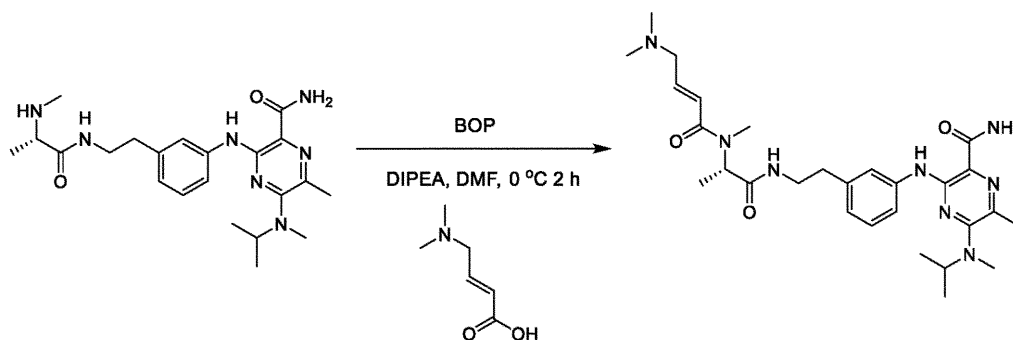
実施例 22 (化合物 232)

(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

20

工程 1: (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【化157】



30

[00609] DMF (40 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 (1.49 g、11.51 mmol、1.2 当量) の溶液に、DIPEA (12.39 g、95.90 mmol、16.70 mL、10 当量)、(S) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (4.1 g、9.59 mmol、1 当量) を加え、次に、BOP (5.09 g、11.51 mmol、1.2 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水 (120 mL) の添加によってクエンチし、次に、EtOAc (90 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (100 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM / MeOH = 30 / 1 ~ 5 / 1) によって精製して、(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドを黄色の固体 (96.13

40

50

mg、198.40 μmol 、32.58%の収率)として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=11.11$ (s, 1H)、8.07 (br s, 1H)、7.81–7.77 (m, 1H)、7.55–7.51 (m, 1H)、7.46–7.41 (m, 2H)、7.22–7.16 (m, 1H)、6.80–6.75 (m, 1H)、6.62–6.49 (m, 2H)、5.02–4.94 (m, 1H)、4.34 (quin, $J=6.6$ Hz、1H)、3.32–3.24 (m, 2H)、3.16–3.08 (m, 2H)、2.91–2.88 (m, 3H)、2.86–2.83 (m, 2H)、2.67 (br s, 3H)、2.44 (s, 3H)、2.24–2.20 (m, 6H)、1.24–1.16 (m, 9H)。LC-MS (ES^+ 、 m/z): 539.4 [(M+H) $^+$]; Rt=2.178分; HRMS (EI): m/z [M] $^+$ 実測値: 539.3435。

10

【0624】

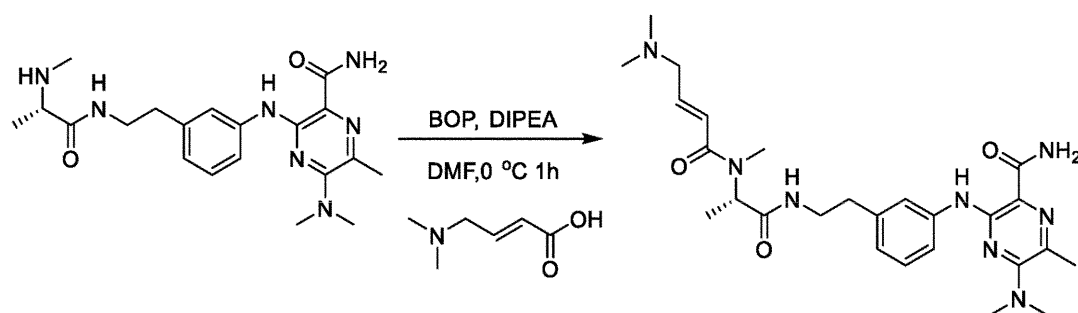
実施例23 (化合物233)

(S, E)–5–(ジメチルアミノ)–3–((3–(2–(2–(4–(ジメチルアミノ)–N–メチルブター–2–エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)–6–メチルピラジン–2–カルボキサミド

工程1: (E)–1–(4–(ジメチルアミノ)–N–メチルブター–2–エナミド)シクロブタン–1–カルボン酸

【化158】

20



30

【00610】 DMF (1 mL) 中の (E)–4–(ジメチルアミノ)ブター–2–エン酸 (41.46 mg、250.32 μmol 、1当量)の混合物に、DIPEA (323.51 mg、2.50 mmol、10当量)及び (S)–5–(ジメチルアミノ)–6–メチル–3–((3–(2–(2–(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン–2–カルボキサミド (100 mg、250.32 μmol 、1当量)を加え、最後にBOP (166.07 mg、375.48 μmol 、1.5当量)を、 N_2 下で、0 °Cで一度に加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。残渣を、分取HPLC (カラム: Phenomenex C18 80*30 mm*3 μm ; 移動相: [水 (TFA)–ACN]; B%: 10%~40%、7分)によって精製した。化合物 (S, E)–5–(ジメチルアミノ)–3–((3–(2–(2–(4–(ジメチルアミノ)–N–メチルブター–2–エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)–6–メチルピラジン–2–カルボキサミド (10.43 mg、20.43 μmol 、8.16%の収率)が、白色の固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=11.15$ –11.10 (m, 1H)、9.81–9.69 (m, 1H)、8.12–7.90 (m, 1H)、7.83–7.79 (m, 1H)、7.55–7.53 (m, 1H)、7.51–7.41 (m, 2H)、7.20 (br t, $J=7.7$ Hz、1H)、6.86–6.75 (m, 2H)、6.63–6.45 (m, 1H)、5.02–4.50 (m, 1H)、3.91–3.80 (m, 2H)、3.35–3.24 (m, 2H)、3.12–3.09 (m, 6H)、2.89 (s, 2H)、2.80–2.75 (m, 6H)、2.72–2.65 (m, 3H)、2.47 (s,

40

50

3 H)、1.31–1.18 (m, 3 H) (TFA 塩)。LC-MS (ES+, m/z) : 511.3 [(M+H)⁺]。Rt=2.031分; HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 511.3134。

【0625】

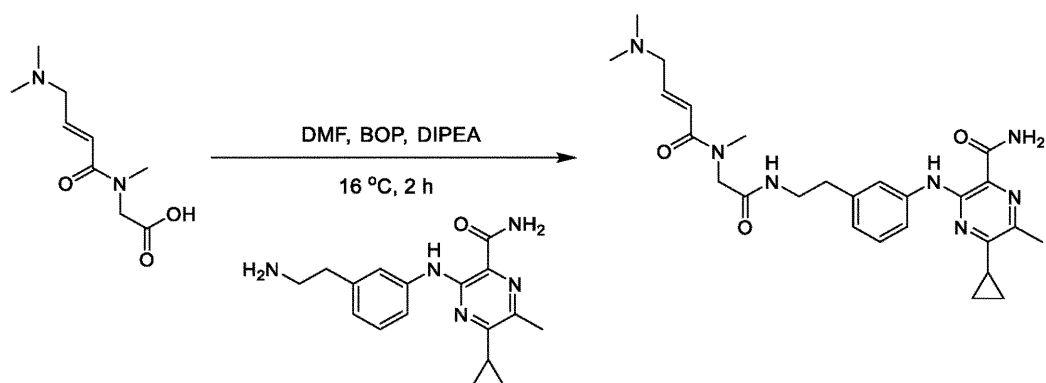
実施例 24 (化合物 241)

(E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: (E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

10

【化159】



20

【00611】 DMF (3 mL) 中の (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチルグリシン (500.00 mg、636.42 μmol、40%の純度、9.91e-1 当量、TFA) の溶液に、DIPEA (830.13 mg、6.42 mmol、1.12 mL、10 当量)、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド (200 mg、642.30 μmol、1 当量) 及び BOP (426.12 mg、963.45 μmol、1.5 当量) を 16 °C で加えた。混合物を 16 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex C18 80*30 mm*3 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 10%~40%、8 分) によって精製して、(E)-5-シクロプロピル-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド (121.59 mg、185.02 μmol、28.81% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ=11.13–10.99 (m, 1 H)、9.80–9.61 (m, 1 H)、8.03 (br t, J=5.6 Hz、2 H)、7.83–7.76 (m, 1 H)、7.49–7.39 (m, 2 H)、7.27–7.18 (m, 1 H)、6.91–6.68 (m, 2 H)、6.63–6.49 (m, 1 H)、4.03–3.81 (m, 4 H)、3.37–3.33 (m, 2 H)、3.05–3.03 (m, 1.5 H)、2.81–2.70 (m, 9.5 H)、2.57–2.55 (m, 3 H)、2.28–2.21 (m, 1 H)、1.13–1.05 (m, 4 H) (TFA 塩)。LC-MS (ES+, m/z) : 494.3 [(M+H)⁺]; Rt=2.088 分; HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 494.2855。

30

40

【0626】

実施例 25 (化合物 242)

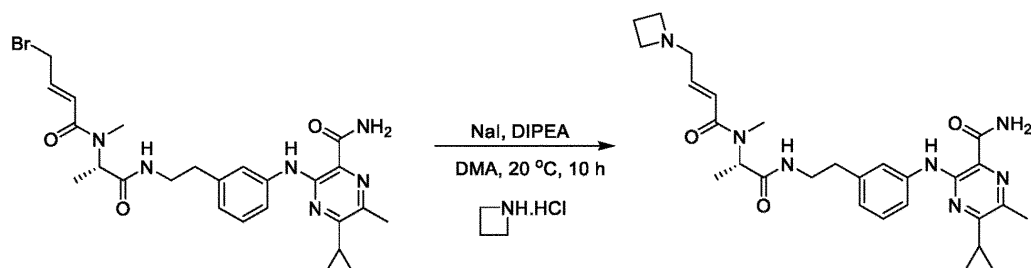
(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル

50

－ 6 －メチルピラジン－ 2 －カルボキサミド

工程 1：（S，E）－ 3 －（（ 3 －（ 2 －（ 2 －（ 4 －（アゼチジン－ 1 －イル）－ N －メチルブター 2 －エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－ 5 －シクロプロピル－ 6 －メチルピラジン－ 2 －カルボキサミド

【化 1 6 0】



10

【00612】 20 °CでDMA（1 mL）中のアゼチジン塩酸塩（28.40 mg、303.61 μmol 、1.1 当量）、NaI（124.12 mg、828.04 μmol 、3 当量）、DIPEA（356.73 mg、2.76 mmol、480.76 μL 、10 当量）の溶液に、（S，E）－ 3 －（（ 3 －（ 2 －（ 2 －（ 4 －プロモ－ N －メチルブター 2 －エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－ 5 －シクロプロピル－ 6 －メチルピラジン－ 2 －カルボキサミド（150 mg、276.01 μmol 、1 当量）を加えた。混合物を 20 °Cで 12 時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLCカラム：Waters X bridge BEH C18 100*30 mm*10 μm ；移動相：[水（NH₄HCO₃）－ACN]；B%：30%）によって精製して、（S，E）－ 3 －（（ 3 －（ 2 －（ 2 －（ 4 －（アゼチジン－ 1 －イル）－ N －メチルブター 2 －エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－ 5 －シクロプロピル－ 6 －メチルピラジン－ 2 －カルボキサミド（5.85 mg、11.26 μmol 、4.08%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） δ = 11.13－10.98（m，1 H）、8.24－8.12（m，1 H）、8.10－7.72（m，2 H）、7.49－7.35（m，2 H）、7.26－7.17（m，1 H）、6.84－6.78（m，1 H）、6.60－6.28（m，2 H）、5.02－4.46（m，1 H）、3.32－3.03（m，8 H）、2.85－2.64（m，5 H）、2.56（s，3 H）、2.28－2.21（m，1 H）、2.05－1.77（m，2 H）、1.17（br d，J = 7.2 Hz、3 H）、1.14－1.04（m，4 H）；LC-MS（ES+、*m/z*）：520.3 [(M+H)+]。Rt = 2.132 分；HRMS（EI）：*m/z* [M] + 実測値：520.3032。

20

30

【0627】

実施例 26（化合物 243）

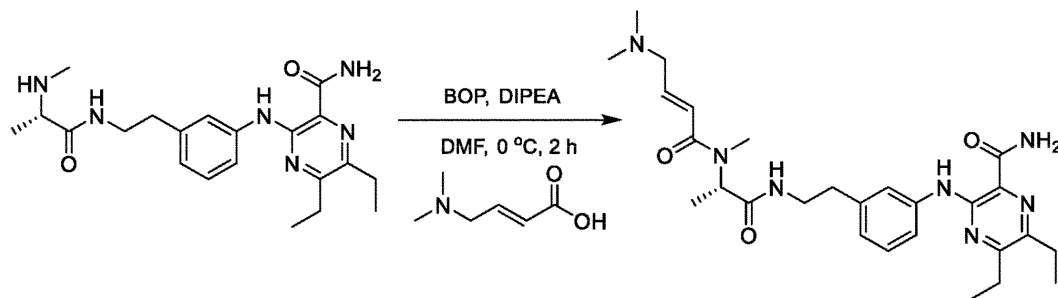
（S，E）－ 3 －（（ 3 －（ 2 －（ 2 －（ 4 －（ジメチルアミノ）－ N －メチルブター 2 －エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－ 5，6－ジエチルピラジン－ 2 －カルボキサミド

40

工程 1：（S，E）－ 3 －（（ 3 －（ 2 －（ 2 －（ 4 －（ジメチルアミノ）－ N －メチルブター 2 －エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－ 5，6－ジエチルピラジン－ 2 －カルボキサミド

50

【化 1 6 1】



10

[00613] DMF (0.5 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (91.43 mg、552.07 μmol 、1.1 当量、HCl) の混合物に、DIPEA (648.65 mg、5.02 mmol、874.19 μL 、10 当量) 及び (S) - 5, 6 - ジエチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチルフェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド) (200 mg、501.88 μmol 、1 当量) を加え、次に、BOP (332.96 mg、752.82 μmol 、1.5 当量) を、 N_2 下で、0 °C で一度に加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、水 (10 mL) に注ぎ、次に、酢酸エチル (20 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC (TFA 条件) (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B %: 20 % ~ 50 %, 8 分) によって精製して、表題化合物 (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミドプロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - カルボキサミド) (26.08 mg、51.02 μmol 、10.16 % の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.22 - 10.90 (m, 1H)、9.76 - 9.52 (m, 1H)、8.22 - 8.10 (m, 1H)、7.92 (br t, J = 5.6 Hz、1H)、7.90 - 7.80 (m, 1H)、7.66 - 7.59 (m, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.28 - 7.18 (m, 1H)、6.90 - 6.73 (m, 2H)、6.66 - 6.42 (m, 1H)、5.07 - 4.44 (m, 1H)、3.93 - 3.77 (m, 2H)、3.32 - 3.27 (m, 2H)、2.90 (s, 2H)、2.88 - 2.82 (m, 2H)、2.81 - 2.69 (m, 11H)、1.33 - 1.21 (m, 9H) (TFA 塩)。 ^1H NMR (400 MHz、 D_2O) δ = 7.56 - 7.44 (m, 1H)、7.32 - 7.24 (m, 1H)、7.24 - 7.08 (m, 1H)、6.86 (br d, J = 7.2 Hz、1H)、6.80 - 6.55 (m, 1H)、6.54 (br s, 1H)、4.84 (br d, J = 7.3 Hz、1H)、3.86 - 3.67 (m, 2H)、3.54 - 3.33 (m, 2H)、2.84 - 2.63 (m, 15H)、1.35 - 1.16 (m, 9H)。LC-MS (ES+、 m/z): 510.4 [(M+H)⁺]; R_t = 2.199 分。HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 510.3169。

20

30

40

【0628】

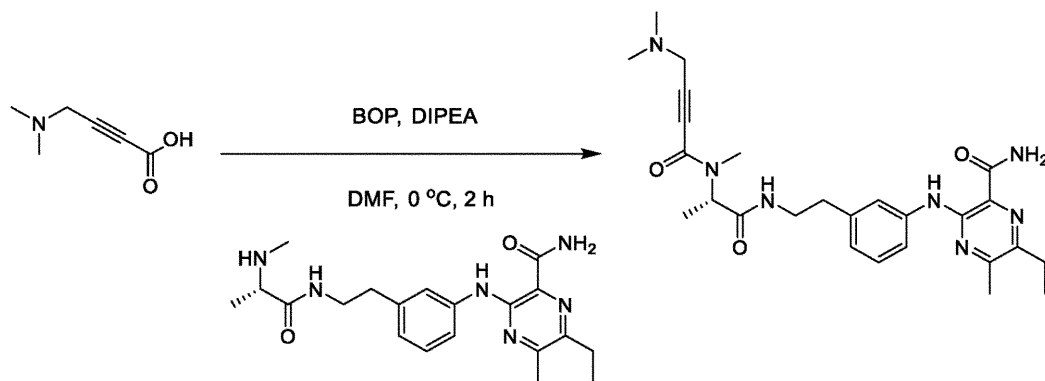
実施例 271 (化合物 244)

(S) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - イナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1: (S) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - イナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 1 6 2】



10

【00614】 DMF (3 mL) 中の 4-(ジメチルアミノ)ブター-2-イン酸 (148.81 mg、1.17 mmol、3 当量) (150 mg、390.14 μ mol、1 当量) の溶液に、DIEA (504.23 mg、3.90 mmol、679.56 μ L、10 当量) (S)-6-エチル-5-メチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミドを 0°C で加え、次に、BOP (517.66 mg、1.17 mmol、3 当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水 (50 mL) の添加によってクエンチし、次に、EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN] ; B% : 15% ~ 45%、8 分) によって精製して、(S)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドを黄色の固体 (96.13 mg、198.40 μ mol、32.58% の収率、98.36% の純度) として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.11-11.01 (m, 1H)、8.05 (br t, J = 5.6 Hz、2H)、7.90-7.81 (m, 1H)、7.71-7.63 (m, 1H)、7.47-7.41 (m, 1H)、7.26-7.19 (m, 1H)、6.85-6.80 (m, 1H)、4.89-4.78 (m, 1H)、4.44-4.24 (m, 2H)、3.40-3.24 (m, 2H)、3.08-3.06 (m, 2H)、2.87-2.68 (m, 10H)、2.77-2.66 (m, 1H)、2.50 (br s, 3H)、1.36-1.20 (m, 6H) LC-MS (ES⁺、m/z) : 494.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.122 分; HRMS (EI) : m/z [M+H]⁺ : 494.2875。

20

30

【0629】

実施例 28 (化合物 246)

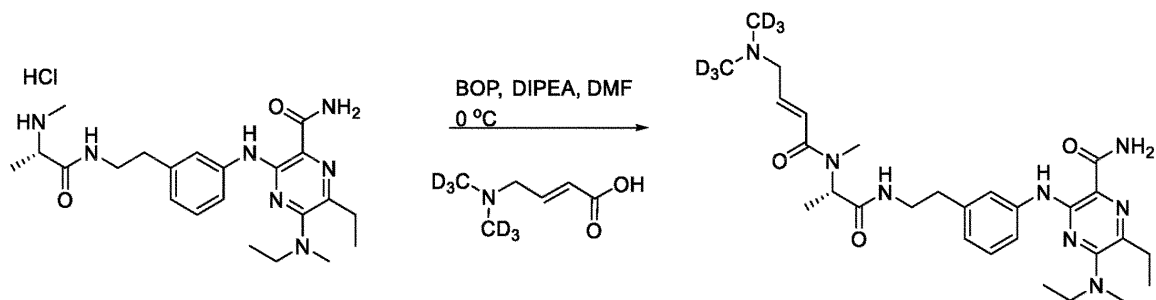
(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ビス(メチル-d₃)アミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

40

工程 1 : (S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ビス(メチル-d₃)アミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 1 6 3】



10

【00615】 N，N－ジメチルホルムアミド（1 mL）中のベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（429 mg、0.970 mmol、3 当量）の溶液を、0 °C で N，N－ジメチルホルムアミド（0.5 mL）中の、不純物としての塩化リチウム、（S）－6－エチル－5－（エチル（メチル）アミノ）－3－（（3－（2－（2－（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン－2－カルボキサミド塩酸塩（150 mg、0.323 mmol、1 当量）及び N，N－ジイソプロピルエチルアミン（0.45 mL、2.59 mmol、8 当量）との（E）－4－[ビス（トリジユウテリオメチル）アミノ]ブター2－エン酸塩酸塩（290 mg、0.970 mmol、3 当量）の混合物に加えた。1 時間後、反応物を、酢酸エチル（20 mL）で希釈し、0 °C で、飽和炭酸水素ナトリウム（10 mL）でクエンチした。有機相を、5 % の塩化リチウム（3 × 10 mL）及び塩水（10 mL）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（0～40 % のメタノール／ジクロロメタン）に供した。生成物を含む清浄な画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、アセトニトリル（10 mL）と共蒸発させた。残渣を、アセトニトリル（10 mL）及び水（10 mL）に取り込み、凍結乾燥に供して、（S，E）－3－（（3－（2－（2－（4－（ビス（メチル－d3）アミノ）－N－メチルブター2－エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－6－エチル－5－（エチル（メチル）アミノ）ピラジン－2－カルボキサミド（61 mg、0.112 mmol、34.53 % の収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO－d₆）δ 11.12（s，1H）、7.85（s，1H）、7.75（s，1H）、7.55（s，1H）、7.51－7.42（m，2H）、7.21（t，J = 7.9 Hz、1H）、6.80（d，J = 7.5 Hz、1H）、6.65－6.57（m，1H）、6.56－6.41（m，1H）、4.99（m，1H）、3.47（q，J = 7.2 Hz、2H）、3.33－3.20（m，2H）、3.05（s，3H）、3.03－2.93（m，2H）、2.85（s，2H）、2.80－2.65（m，5H）、1.31－1.14（m，9H）。LC－MS（ES+、m/z）：545.3 [(M+H)⁺]；Rt = 3.818 分。

20

30

【0630】

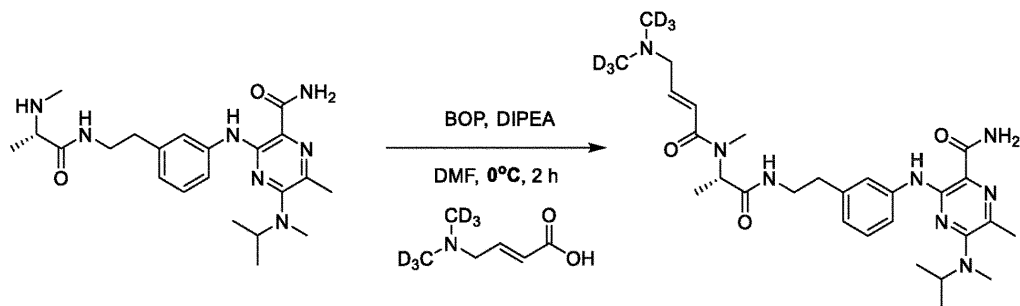
実施例 29（化合物 247）

40

（S，E）－3－（（3－（2－（2－（4－（ビス（メチル－d3）アミノ）－N－メチルブター2－エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－5－（イソプロピル（メチル）アミノ）－6－メチルピラジン－2－カルボキサミド
 工程 1：（S，E）－3－（（3－（2－（2－（4－（ビス（メチル－d3）アミノ）－N－メチルブター2－エナミド）プロパンアミド）エチル）フェニル）アミノ）－5－（イソプロピル（メチル）アミノ）－6－メチルピラジン－2－カルボキサミド

50

【化 1 6 4】



10

[00616] DMF (0.25 mL) 中の 5-[(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-メチル-3-[3-[2-[[(2S)-2-(メチルアミノ)プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド; メタン; 塩酸塩 (120 mg、0.25 mmol、1 当量) 及び (E)-4-[ビス(トリジュウテリオメチル)アミノ]ブタ-2-エン酸 (135 mg、1.002、4.0 当量) の溶液に、DIPEA (194 mg、1.5 mmol、0.26 mL、5 当量) を加え、0℃で撹拌した後、HOBt (444 mg、1.002 mmol、4.0 当量) を加えた。懸濁液は透明であり、その後、暗褐色になった。反応物を、3 時間にわたって同じ温度で撹拌した。LCMS は、反応物が完了していないことを示した。酢酸エチル (10 mL) を、0℃で加えた。組み合わせられた有機層を、炭酸水素ナトリウム (飽和) で 2 回、及び次に塩水で 2 回洗浄した。組み合わせられた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮して、黄色の固体 (170 mg) として得た。混合物を、30 分間で dcm から dcm 中 10% のメタノールで溶離するシリカゲル順相カラム 24 g を用いて精製した。生成物を収集し、濃縮し、凍結乾燥させて、(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ビス(メチル-d3)アミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド (29 mg、0.0532 mmol、21.2% の収率) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 11.12 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.61-7.35 (m, 3H)、7.22 (t, J = 7.7 Hz、1H)、6.88-6.70 (m, 2H)、6.70-6.40 (m, 1H)、4.99 (d, J = 7.5 Hz、1H)、4.48-4.23 (m, 1H)、3.66 (s, 1H)、2.90 (d, J = 6.1 Hz、6H)、2.71 (s, 4H)、2.45 (d, J = 2.2 Hz、4H)、1.43-0.99 (m, 11H)。LC-MS (ES⁺、m/z) : 545.3 [(M+H)⁺]; Rt = 3.906 分。

20

30

40

【0631】

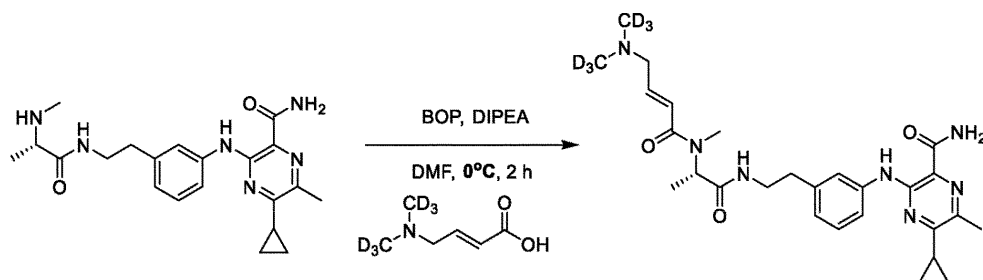
実施例 30 (化合物 248)

(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ビス(メチル-d3)アミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1. (S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ビス(メチル-d3)アミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 1 6 5】



10

【00617】 DMF (0.7 mL) 中の (E) - 4 - [ビス (トリジユウテリオメチル) アミノ] ブター - 2 - エン酸 ; クロロリチウム ; 塩酸塩 (248.49 mg、831.5 μmol 、3.0 当量) のスラリーに、0.8 mL の DMF 中の DIEA (358.21 mg、2.77 mmol、0.48 mL、10 当量) 及び (S) - 5 - シクロプロピル - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (120 mg、277.17 μmol 、1 当量)、次に、BOP (367.76 mg、831.5 μmol 、3 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応物を濃縮し、シリカゲルカラムによって精製して、(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ビス (メチル - d3) アミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (35 mg、66.8 μmol 、24.09% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.49 (m, 2H)、7.20 (m, 1H)、6.87 - 6.80 (m, 2H)、6.41 (m, 2H)、5.94 (s, 1H)、5.18 (m, 1H)、3.63 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、3.20 - 3.09 (m, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.79 (m, 2H)、2.56 (m, 3H)、2.11 (m, 1H)、1.35 - 0.32 (m, 3H)、1.20 (m, 2H)、1.11 (m, 2H)。LC-MS (ES+, m/z) : 514.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 3.790 分。

20

30

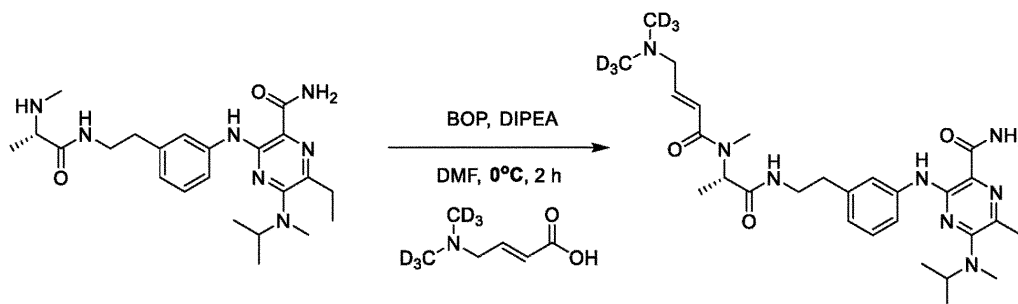
【0632】

実施例 31 (化合物 249)

(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ビス (メチル - d3) アミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ビス (メチル - d3) アミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 6 6】



40

【00618】 DMF (0.75 mL) 中の (E) - 4 - [ビス (トリジユウテリオメチル

50

ル) アミノ] ブター-2-エン酸 (1.50 当量、164 mg、0.631 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (10.0 当量、0.73 mL、4.20 mmol) の混合物に、6-エチル-5-[イソプロピル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[[(2S)-2-(メチルアミノ)プロパノイル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド; 塩酸塩 (1.00 当量、201 mg、0.420 mmol) を加えた。混合物を、窒素下で 0℃ に冷却し、DMF (0.75 mL) 中の BOP (1.50 当量、279 mg、0.631 mmol) の溶液を、滴下して注入した。反応物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (30 mL) 及び NaHCO₃ (水溶液) (10 mL) で希釈し、NaHCO₃ (水溶液) (1 回)、水 (2 回) 及び塩水 (1 回) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム、0~10% の MeOH / DCM において精製して、(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ビス(メチル-d₃)アミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (61 mg, 0.109 mmol, 25.96% の収率) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.66 (s, 1H)、7.49 (d, J=10.9 Hz, 1H)、7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.10 (t, J=7.9 Hz, 1H)、6.74 (d, J=7.6 Hz, 1H)、6.70-6.52 (m, 1H)、6.40 (dd, J=25.3, 15.1 Hz, 1H)、4.96 (q, J=7.0 Hz, 1H)、4.24 (p, J=6.8 Hz, 1H)、3.35 (ddd, J=42.2, 13.3, 6.3 Hz, 2H)、3.08-2.95 (m, 2H)、2.88-2.76 (m, 5H)、2.68 (dt, J=14.8, 6.4 Hz, 5H)、1.39-1.07 (m, 12H)。LC-MS (ES⁺, m/z): 559.4 [(M+H)⁺]; Rt=3.99 2分。

10

20

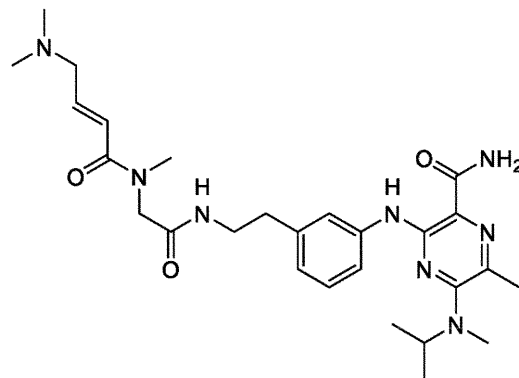
【0633】

実施例 32 (化合物 250)

(E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【化 167】

30

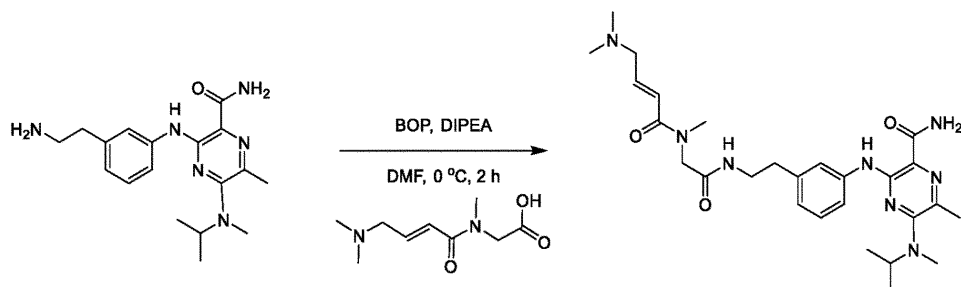


40

工程 1: (E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 1 6 8】



10

[00619] DMF (0.5 mL) 中の (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブター
 2-エノイル)-N-メチルグリシン (248.82 mg、395.88 μmol 、1.
 5 当量、TFA)、BOP (175.09 mg、395.88 μmol 、1.5 当量) の
 溶液に、次に、DMF (0.5 mL)、DIPEA (341.09 mg、2.64 mmol、
 10 当量) 中の 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(イソ
 プロピル(メチル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド (100 mg、
 263.92 μmol 、1 当量、HCl) を加え、混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LC
 MS は、反応が完了したことを示した。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex
 Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 1
 0% ~ 40%、8 分) によって精製して、(E)-3-((3-((2-((2-(4-(ジ
 メチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)ア
 ミノ)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサ
 ミド (10.95 mg、20.87 μmol 、7.91% の収率、100% の純度) を黄
 色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.11 (d, J = 1.5 Hz、1 H)、8.24-7.99 (m, 1 H)、7.79 (br s, 1 H)、7.56-7.37 (m, 3 H)、7.21 (dt, J = 3.2、7.7 Hz、1 H)、6.92-6.67 (m, 2 H)、6.64-6.48 (m, 1 H)、4.34 (td, J = 6.6、13.2 Hz、1 H)、4.03-3.94 (m, 2 H)、3.93-3.82 (m, 2 H)、3.37-3.25 (m, 2 H)、3.04 (s, 1.5 H)、2.89 (s, 3 H)、2.82-2.77 (m, 4.5 H)、2.76-2.66 (m, 5 H)、2.44 (s, 3 H)、1.20 (d, J = 6.6 Hz、6 H)。LC-MS (ES+, *m/z*): 525.3 [(M+H)⁺]; Rt = 2.170 分。HRMS: 525.3257。SFC: 100%。

20

30

【0634】

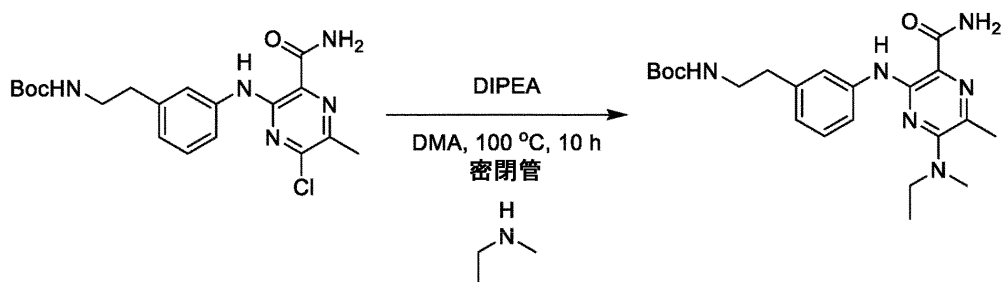
中間体 4D

(S)-5-(エチル(メチル)アミノ)-6-メチル-3-((3-((2-((2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド)

工程 1: tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

40

【化 1 6 9】



10

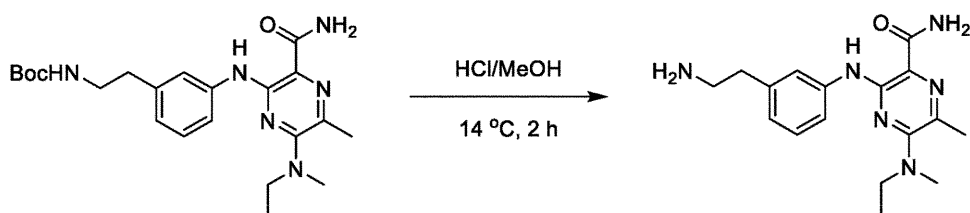
【00620】 DMA (10 mL) 中の *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート、*N*-メチルエタンアミン (1.17 g、19.71 mmol、1.69 mL、8 当量) の溶液に、DIPEA (3.18 g、24.64 mmol、4.29 mL、10 当量) を 20 °C で加えた。混合物を 100 °C で 10 時間攪拌した。LC-MS は、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合物を、水 (50 mL) に注ぎ、次に、EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (30 mL * 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1) によって精製して、表題化合物 *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (900 mg、2.10 mmol、85.24% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, *m/z*): 429.3 [(M+H)+]; Rt = 0.906 分。

20

【0635】

工程 2: 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(エチル(メチル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 7 0】



30

【00621】 HCl/MeOH (4 M、4.8 mL、10 当量) 中の *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート (900 mg、1.94 mmol、1 当量、HCl) の溶液に。混合物を 14 °C で 2 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、表題化合物 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-(エチル(メチル)アミノ)-6-メチルピラジン-2-カルボキサミド (750 mg、2.06 mmol、粗生成物) を黄色の固体として得た。

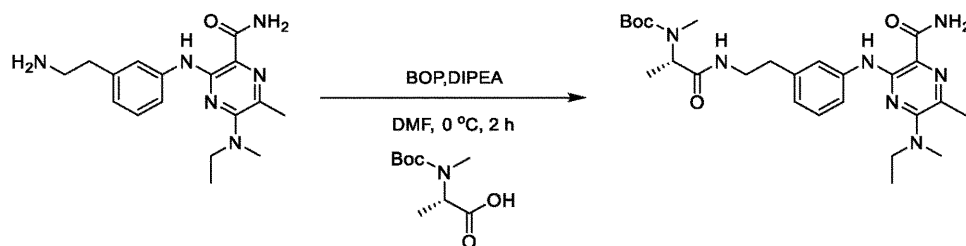
40

【0636】

工程 3: *tert*-ブチル (S)-((1-((3-((3-カルバモイル-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート

50

【化 1 7 1】



10

[00622] DMF (3 mL) 中の 3 - ((3 - (2 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (750 mg、2.06 mmol、1 当量、HCl)、N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - アラニン (459.53 mg、2.26 mmol、1.1 当量) の溶液に、BOP (1.36 g、3.08 mmol、1.5 当量) 及び DIPEA (2.66 g、20.56 mmol、3.58 mL、10 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。LC-MS は、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合物を、水 (30 mL) に注ぎ、次に、EA (3 * 30 mL) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (1 * 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 / 1) によって精製して、少量の化合物 tert - ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - (エチル (メチル) アミノ) - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (800 mg、1.56 mmol、75.77 % の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 514.3 [(M + H)⁺] ; Rt = 0.881 分。

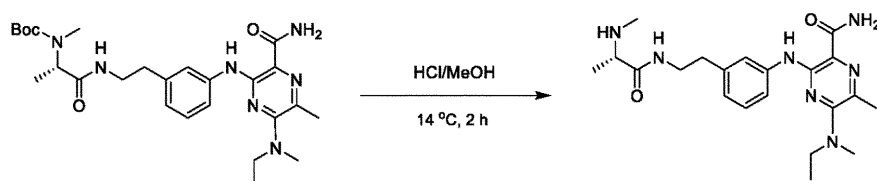
20

【 0 6 3 7 】

工程 4 : (S) - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

30

【化 1 7 2】



[00623] tert - ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 6 - (エチル (メチル) アミノ) - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (800 mg、1.56 mmol、1 当量) の溶液に、HCl / MeOH (4 M、389.38 μL、1 当量) を加えた。混合物を 14 °C で 1 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、表題化合物 (S) - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (700 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。

40

【 0 6 3 8 】

実施例 33 (化合物 252)

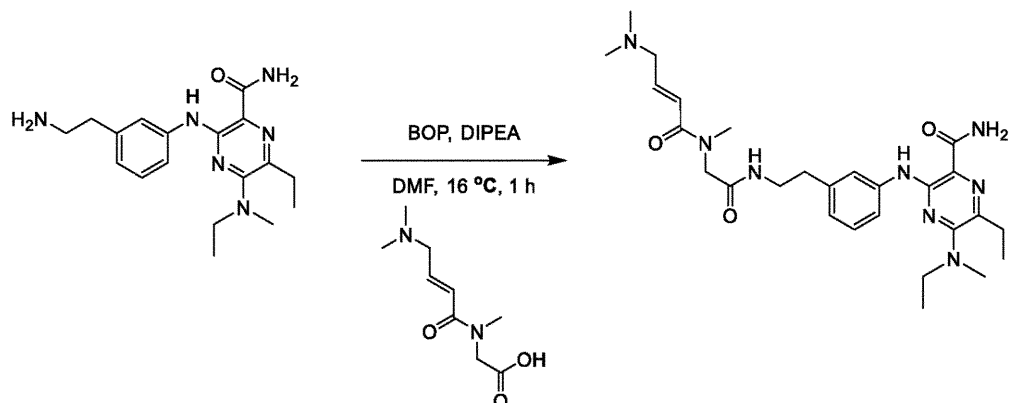
(E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブタ - 2 - エ

50

ナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : (E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 7 3】



【00624】 16 °C で D M F (1 m L) 中の 3 - ((3 - (2 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (100 m g、292.02 μ m o l、1 当量) (E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エノイル) - N - メチルグリシン (175.42 m g、438.04 μ m o l、50 % の純度、1.5 当量) B O P (193.74 m g、438.04 μ m o l、1.5 当量) の溶液に、D I P E A (377.42 m g、2.92 m m o l、508.65 μ L、10 当量) を加えた。混合物を 16 °C で 1 時間 攪拌 した。L C M S は、反応が完了したことを示した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取 H P L C カラム : P h e n o m e n e x L u n a 80 * 30 m m * 3 μ m ; 移動相 : [水 (T F A) - A C N] ; B % : 15 % ~ 45 %、8 分) によって精製して、(E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (11.6 m g、22.10 μ m o l、7.57 % の収率、99.94 % の純度) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (400 M H z、D M S O - d₆) δ = 11.17 - 11.06 (m, 1 H)、9.90 - 9.63 (m, 1 H)、8.23 - 8.00 (m, 1 H)、7.75 (b r s, 1 H)、7.59 - 7.42 (m, 3 H)、7.26 - 7.18 (m, 1 H)、6.92 - 6.68 (m, 2 H)、6.65 - 6.49 (m, 1 H)、4.04 - 3.95 (m, 2 H)、3.93 - 3.81 (m, 2 H)、3.46 (q, J = 7.0 H z、2 H)、3.36 - 3.26 (m, 2 H)、3.04 (s, 4 H)、2.82 - 2.67 (m, 12 H)、1.26 - 1.17 (m, 6 H) ; L C - M S (E S +、m / z) : 525.3 [(M + H)⁺]。R T = 2.177 分 ; H R M S (E I) : m / z [M]⁺ 実測値 : 525.3267。

【0639】

実施例 3 4 (化合物 2 5 3)

(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

10

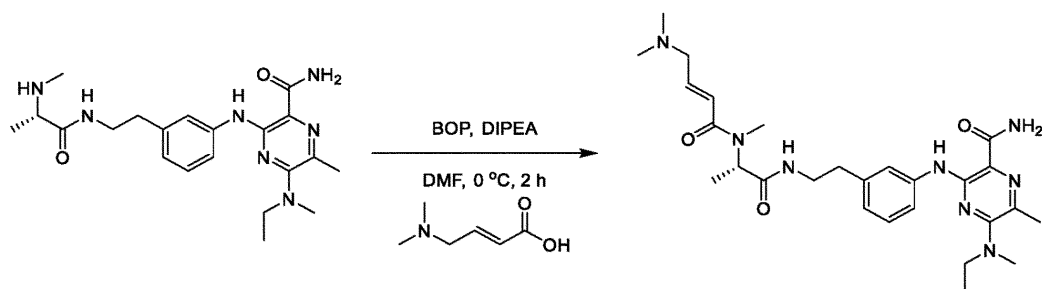
20

30

40

50

【化 1 7 4】



10

【00625】 DMF (1 mL) 中の (S) - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (130 mg、314.38 μ mol、1 当量)、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 (57.27 mg、345.82 μ mol、1.1 当量、HCl) の溶液に、BOP (208.56 mg、471.57 μ mol、1.5 当量) 及び DIPEA (406.30 mg、3.14 mmol、547.58 μ L、10 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LC-MS、HPLC は、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合物を、水 (30 mL) に注ぎ、次に、EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (30 mL * 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (TFA 条件; カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 40%、8 分) によって精製して、表題化合物 (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (10.3 mg、19.59 μ mol、6.23% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.13 - 11.09 (m, 1H)、8.11 - 7.89 (m, 1H)、7.79 (br d, J = 2.0 Hz、1H)、7.52 (br s, 1H)、7.49 - 7.43 (m, 1H)、7.40 (br s, 1H)、7.23 - 7.17 (m, 1H)、6.85 - 6.76 (m, 2H)、6.64 - 6.47 (m, 1H)、4.59 (br s, 1H)、5.00 - 4.52 (m, 1H)、3.92 - 3.80 (m, 2H)、3.50 (q, J = 7.0 Hz、2H)、3.36 - 3.24 (m, 2H)、3.08 (s, 3H)、2.89 (s, 2H)、2.80 - 2.74 (m, 6H)、2.73 - 2.66 (m, 3H)、2.47 (s, 3H)、1.29 (s, 1H)、1.28 (s, 1H)、1.31 - 1.17 (m, 4H)。LC-MS (ESI+, m/z): 525.33 [(M+H)+]; Rt = 2.131 分。HRMS (EI): m/z [M+H]⁺ 実測値: 525.3257。SFC: 97.58%。

20

30

【0640】

実施例 35 (化合物 254)

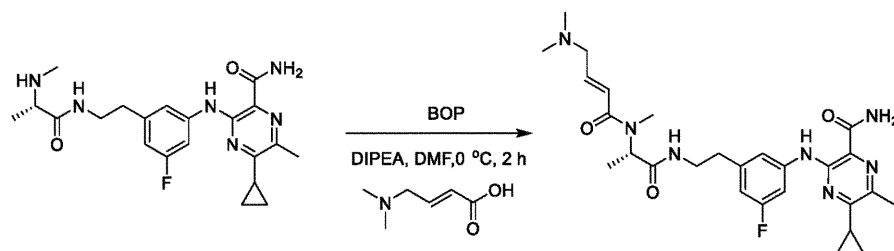
40

(S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1: (S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 1 7 5】



[00626] DMF (1 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (35.16 mg、212.32 μmol 、1.1 当量、HCl) の混合物に、DIPEA (249.46 mg、1.93 mmol、336.20 μL 、10 当量) 及び (S) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - フルオロ - 5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (80 mg、193.02 μmol 、1 当量) 及び BOP (128.05 mg、289.52 μmol 、1.5 当量) を、 N_2 下で、0°C で一度に加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、水 (20 mL) に注いだ。水性相を、酢酸エチル (100 mL * 3) で抽出した。組み合わせられた有機相を、塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC (TFA 条件) カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 30 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 30% ~ 50%、8 分によって精製して、表題化合物 (S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (11.17 mg、21.09 μmol 、10.93% の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.27 - 11.19 (m, 1H)、9.73 - 9.64 (m, 1H)、8.26 - 8.21 (m, 1H)、8.09 - 7.89 (m, 1H)、7.84 (br s, 1H)、7.63 - 7.55 (m, 1H)、7.01 - 6.97 (m, 1H)、6.84 - 6.76 (m, 1H)、6.64 - 6.47 (m, 2H)、5.01 - 4.52 (m, 1H)、3.95 - 3.81 (m, 2H)、3.32 - 3.26 (m, 2H)、2.88 (s, 2H)、2.78 - 2.74 (m, 6H)、2.72 - 2.66 (m, 3H)、2.56 (s, 3H)、2.30 - 2.24 (m, 1H)、1.28 - 1.19 (m, 3H)、1.15 (br s, 2H)、1.07 - 1.03 (m, 2H)。 ^1H NMR (400 MHz、 D_2O) δ = 7.00 (br d, J = 11.9 Hz、1H)、6.79 - 6.60 (m, 2H)、6.59 - 6.44 (m, 1H)、6.35 (br d, J = 8.9 Hz、1H)、4.90 - 4.54 (m, 1H)、3.86 - 3.73 (m, 2H)、3.46 - 3.28 (m, 2H)、2.85 - 2.79 (m, 8H)、2.72 - 2.53 (m, 3H)、2.29 (br s, 3H)、2.00 - 1.87 (m, 1H)、1.34 - 1.20 (m, 3H)、0.97 (br s, 2H)、0.79 (br s, 2H)。LC-MS (ES+、 m/z): 526.3 [(M + H) $^+$]; Rt = 2.202 分。HRMS (EI): m/z [M] $^+$ 実測値: 526.2921。

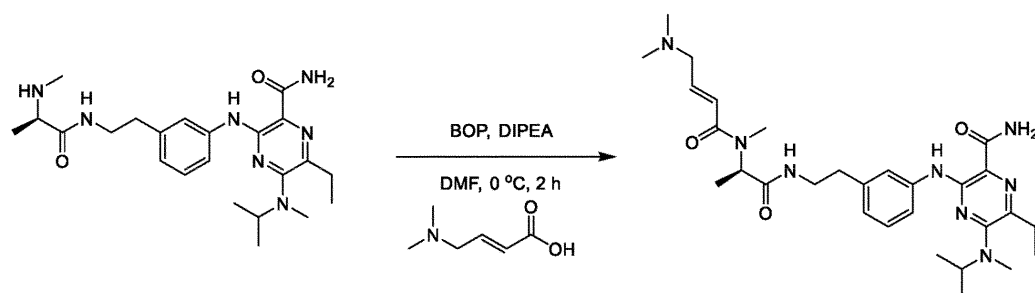
【0641】

実施例 36 (化合物 302)

(R, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 3: (R, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 -

(イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド
【化176】



10

【00627】 DMF (3 mL) 中の (E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (260.85 mg、1.58 mmol、1.5 当量、HCl)、DIPEA (1.36 g、10.50 mmol、1.83 mL、10 当量) の溶液に、次に、0°C で DMF (3 mL) 中の、(R)-6-エチル-5-(イソプロピル (メチル) アミノ)-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (500.00 mg、1.05 mmol、1 当量、HCl) の溶液を加え、次に、0°C で BOP (696.59 mg、1.58 mmol、1.5 当量) を加え、混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 25%~55%、10 分) によって精製して、(R, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル (メチル) アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (109.07 mg、193.18 μmol、18.75% の収率、99.75% の純度) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.10 (s, 1H)、8.12-7.88 (m, 1H)、7.76 (br d, J = 2.0 Hz、1H)、7.56-7.42 (m, 3H)、7.21 (br t, J = 7.8 Hz、1H)、6.87-6.74 (m, 2H)、6.67-6.45 (m, 1H)、5.02-4.53 (m, 1H)、4.25 (quind, J = 6.7、13.2 Hz、1H)、3.94-3.81 (m, 2H)、3.36-3.23 (m, 2H)、2.94-2.84 (m, 5H)、2.82-2.65 (m, 11H)、1.31-1.14 (m, 12H)。LC-MS (ES+、m/z): 553.3 [(M+H)⁺]; Rt = 2.293 分; HRMS: 553.3621。SFC: 100%

20

30

【0642】

実施例 37 (化合物 303)

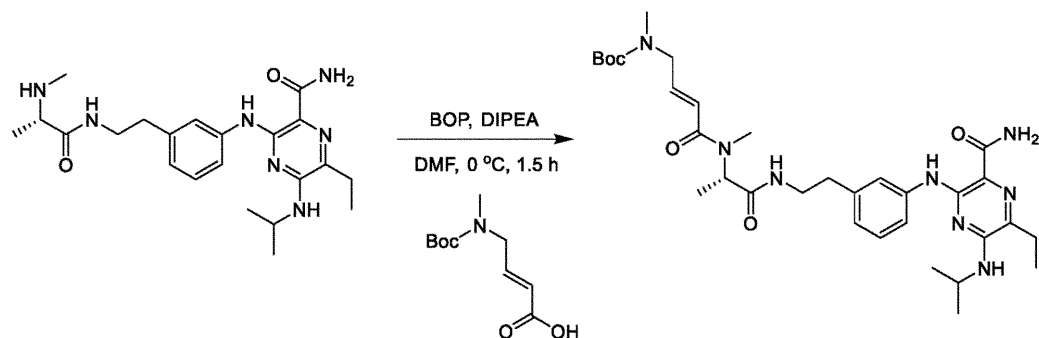
(S, E)-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)-3-((3-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

40

工程 1: tert-ブチル (S, E)-(4-((1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブター-2-エン-1-イル)(メチル)カルバメート

50

【化 1 7 7】



10

【00628】 0 °CでDMF (3 mL) 中の (E) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ブター - 2 - エン酸 (194.83 mg、905.17 μmol 、1.2 当量) の溶液に、DIPEA (974.89 mg、7.54 mmol、10 当量) 及び (S) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (350 mg、754.31 μmol 、1 当量、HCl) を加え、次に、BOP (500.42 mg、1.13 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 1.5 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。混合物を、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 : 1) によって精製して、tert - ブチル (S, E) - (4 - ((1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 4 - オキソブター - 2 - エン - 1 - イル) (メチル) カルバメート (437.5 mg、700.26 μmol 、92.83 % の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.30 - 11.25 (m, 1H)、8.16 - 7.88 (m, 1H)、7.73 (br s, 1H)、7.65 - 7.56 (m, 1H)、7.47 - 7.40 (m, 1H)、7.35 - 7.19 (m, 2H)、6.87 - 6.76 (m, 2H)、6.65 - 6.36 (m, 2H)、5.09 - 4.54 (m, 1H)、4.37 - 4.26 (m, 1H)、4.03 - 3.88 (m, 2H)、3.32 (br d, J = 7.5 Hz、2H)、2.91 - 2.79 (m, 5H)、2.76 (s, 3H)、2.65 (q, J = 7.4 Hz、2H)、1.48 - 1.42 (m, 9H)、1.35 - 1.24 (m, 12H) ; LC - MS (ES +、m/z) : 625.5 [(M + H)⁺]。RT = 0.855 分。

20

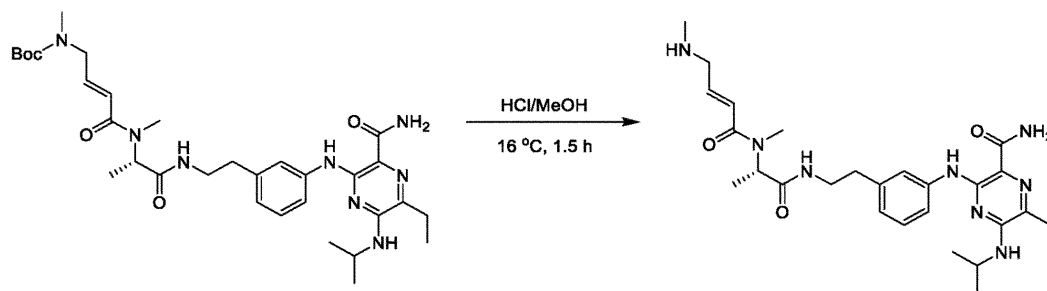
30

【0643】

工程 2 : (S, E) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (N - メチル - 4 - (メチルアミノ) ブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 1 7 8】



10

【00629】 tert-ブチル (S, E) - (4 - ((1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 4 - オキソブター 2 - エン - 1 - イル) (メチル) カルバメート (500 mg、800.29 μ mol、1 当量) 及び HCl / MeOH (4 M、30 mL、149.95 当量) の混合物を、16 °C で 1.5 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。得られた生成物を、DMF に溶解させ、ろ過して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC カラム：Phenomenex luna C18 100 * 40 mm * 3 μ m；移動相：[水 (TFA) - ACN]；B%：5% ~ 50%、8 分) によって精製して、(S, E) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (N - メチル - 4 - (メチルアミノ) ブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (90.4 mg、167.67 μ mol、20.95% の収率、97.31% の純度) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.25 - 11.19 (m, 1H)、8.79 - 8.51 (m, 2H)、8.10 - 7.88 (m, 1H)、7.64 - 7.54 (m, 2H)、7.46 - 7.37 (m, 1H)、7.28 - 7.15 (m, 2H)、6.81 - 6.69 (m, 3H)、6.63 - 6.44 (m, 1H)、4.70 (s, 1H)、4.33 - 4.19 (m, 1H)、3.79 - 3.67 (m, 2H)、3.31 - 3.24 (m, 2H)、2.93 - 2.88 (m, 2H)、2.73 (br s, 3H)、2.58 (br t, J = 7.3 Hz、5H)、1.29 - 1.17 (m, 12H)；¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 8.08 - 7.86 (m, 1H)、7.66 - 7.57 (m, 1H)、7.44 - 7.36 (m, 1H)、7.19 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.82 - 6.66 (m, 2H)、6.60 - 6.43 (m, 1H)、4.98 - 4.51 (m, 1H)、4.28 - 4.20 (m, 1H)、3.72 (br d, J = 6.5 Hz、2H)、3.36 - 3.23 (m, 2H)、2.88 (s, 2H)、2.72 - 2.64 (m, 3H)、2.58 - 2.53 (m, 5H)、1.27 - 1.15 (m, 12H)；LC-MS (ES+、m/z)：525.3 [(M+H)⁺]。RT = 2.143 分；HRMS (EI)：m/z [M+H]⁺ 実測値：525.3275。

20

30

40

【0644】

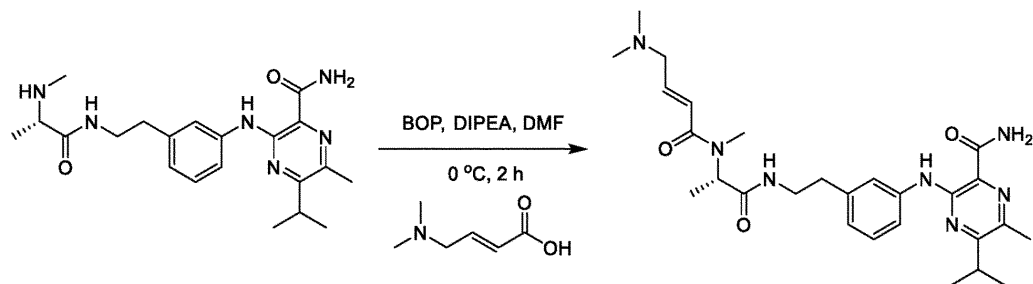
実施例 38 (化合物 305)

(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - イソプロピル - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1：(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - イソプロピル - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 1 7 9】



10

【00630】 DMF (1 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (68.54 mg、413.83 μmol 、1.5 当量、HCl) の溶液に、DIPEA (356.56 mg、2.76 mmol、480.54 μL 、10 当量)、(S) - 5 - イソプロピル - 6 - メチル - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (120 mg、275.89 μmol 、1 当量、HCl) 及び BOP (183.03 mg、413.83 μmol 、1.5 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC カラム: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 50%、8 分によって精製して、(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - イソプロピル - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (27 mg、52.95 μmol 、19.19% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.12 - 11.01 (m, 1H)、9.82 - 9.58 (m, 1H)、8.32 - 8.14 (m, 1H)、8.12 - 7.87 (m, 1H)、7.83 (br s, 1H)、7.67 - 7.56 (m, 1H)、7.56 - 7.49 (m, 1H)、7.28 - 7.19 (m, 1H)、6.87 - 6.75 (m, 2H)、6.65 - 6.45 (m, 1H)、5.04 - 4.51 (m, 1H)、3.94 - 3.79 (m, 2H)、3.34 - 3.23 (m, 3H)、2.92 - 2.87 (m, 2H)、2.80 - 2.68 (m, 9H)、2.49 - 2.47 (m, 3H)、1.30 - 1.21 (m, 9H)。(TFA 塩) LC-MS (ES+, *m/z*): 510.3 [(M+H)⁺]; R_t = 2.162 分; HRMS (EI): *m/z* [M+H]⁺ 実測値: 510.3194。

20

30

【0645】

実施例 39 (化合物 306)

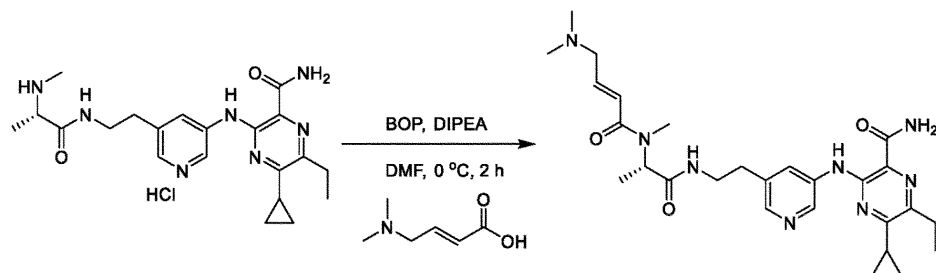
(S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((5 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1: (S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((5 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

40

50

【化 180】



10

【00631】 DMF (1 mL) 中の (S) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ((5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (50 mg、111.62 μmol 、1 当量、HCl) の溶液に、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 (17.30 mg、104.45 μmol 、9.36 e-1 当量、HCl)、BOP (59.24 mg、133.94 μmol 、1.2 当量) 及び DIPEA (72.13 mg、558.08 μmol 、97.21 μL 、5 当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LC-MS は、反応物が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、15°C で水 (50 mL) の添加によってクエンチし、次に、EtOAc (20 mL * 3) で抽出した。組み合わせられた有機層を、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 5% ~ 35%、8 分) によって精製して、(S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((5 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミドを淡黄色の固体 (44.03 mg、84.40 μmol 、75.62% の収率、100% の純度) として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.19 (s, 1H)、10.70 - 10.05 (m, 1H)、8.78 (br s, 1H)、8.19 (br s, 1H)、8.17 - 7.94 (m, 3H)、7.91 (br s, 1H)、6.86 - 6.76 (m, 1H)、6.66 - 6.46 (m, 1H)、4.97 - 4.52 (m, 1H)、3.92 - 3.84 (m, 2H)、3.36 (br d, J = 6.0 Hz、2H)、2.95 - 2.89 (m, 2H)、2.87 (s, 2H)、2.77 (br s, 8H)、2.66 (s, 1H)、2.34 - 2.26 (m, 1H)、1.30 - 1.18 (m, 6H)、1.14 - 1.04 (m, 4H)。LC-MS (ES+、m/z): 523.3 [(M+H)⁺]; Rt = 1.753 分。HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 523.3149。

20

30

【0646】

実施例 40 (化合物 307)

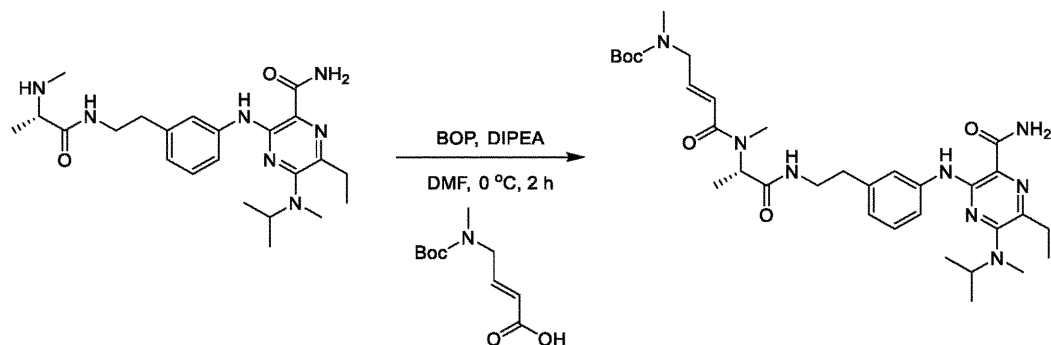
(S, E) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (N - メチル - 4 - (メチルアミノ) ブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

40

工程 1: tert-ブチル (S, E) - (4 - ((1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 4 - オキソブター - 2 - エン - 1 - イル) (メチル) カルバメート

50

【化 1 8 1】



10

[00632] DMF (2 mL) 中の γ -4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブター-2-エン酸 (189.12 mg、878.61 μ mol、1.2 当量) 及び DIPEA (946.26 mg、7.32 mmol、1.28 mL、10 当量) の溶液に、(S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (350 mg、732.17 μ mol、1 当量、HCl) を加え、次に、BOP (485.74 mg、1.10 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、水 (15 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/1) TLC (プレート 1 R_f = 0.69) によって精製して、tert-ブチル (S, E)-4-((1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブター-2-エン-1-イル)(メチル)カルバメート (400 mg、626.18 μ mol、85.52% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z): 639.5 [(M+H)⁺]; R_t = 0.827 分。

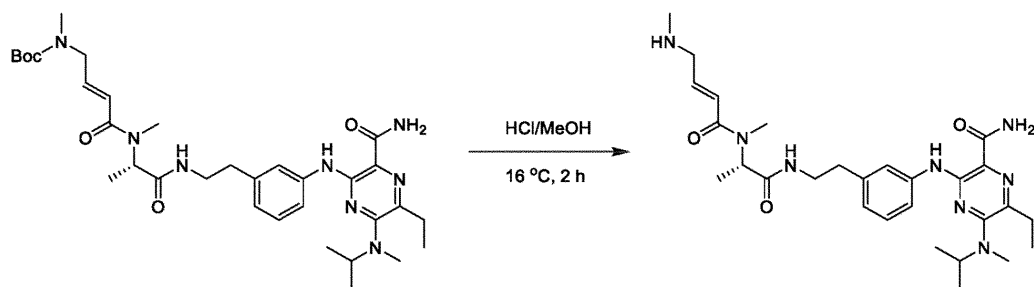
20

30

【0647】

工程 2: (S, E)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化 1 8 2】



40

[00633] tert-ブチル (S, E)-4-((1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブター-2-エン-1-イル)(メチル)カルバメート (400 mg、626.18 μ mol、1 当量) 及び HCl/MeOH (4 M、15 mL、95.82 当量) の混合物を

50

、16℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。ろ過して、ろ液を得た。粗生成物を、分取HPLCカラム：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：10%~40%、8分によって精製して、(S,E)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(N-メチル-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(101.00mg、175.61μmol、28.04%の収率、HCl)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=11.14-11.07(m, 1H)、8.74-8.46(m, 2H)、8.13-7.83(m, 1H)、7.76(br s, 1H)、7.56-7.50(m, 1H)、7.50-7.39(m, 2H)、7.25-7.14(m, 1H)、6.79(d, J=7.3Hz、1H)、6.77-6.66(m, 1H)、6.63-6.43(m, 1H)、5.02-4.51(m, 1H)、4.25(quin, J=6.6Hz、1H)、3.90-3.55(m, 2H)、3.30-3.24(m, 2H)、2.93-2.84(m, 5H)、2.78-2.63(m, 6H)、2.57(br s, 2H)、1.29-1.19(m, 12H)(TFA、塩)。¹H NMR(400MHz、D₂O) δ=8.09-7.63(m, 1H)、7.54-7.49(m, 1H)、7.46-7.40(m, 1H)、7.20(br t, J=7.7Hz、1H)、6.82-6.65(m, 2H)、6.63-6.38(m, 1H)、5.00-4.50(m, 1H)、4.24(quin, J=6.6Hz、1H)、3.82-3.59(m, 2H)、3.33-3.20(m, 2H)、2.93-2.84(m, 5H)、2.76-2.64(m, 6H)、2.56(s, 2H)、1.22-1.16(m, 12H)(TFA、塩)。LC-MS(ES+、m/z)：539.3[(M+H)+]；Rt=2.276分。HRMS(EI)：m/z[M]⁺ 実測値：539.3473。SFC：95.15%。

10

20

30

40

50

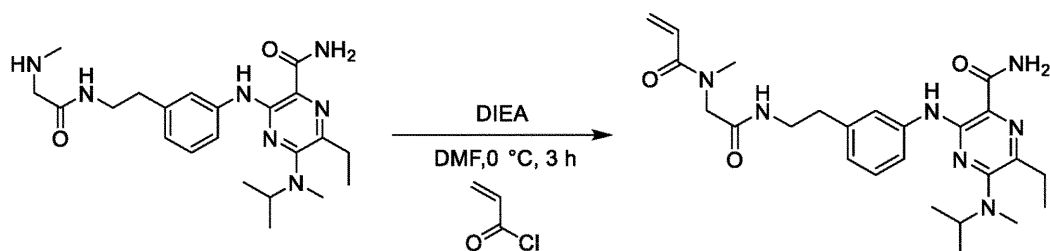
【0648】

実施例41(化合物308)

6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程3：6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化183】



【00634】DMF(3mL)中の6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(160mg、280.67μmol、1当量)の混合物に、DIEA(362.75mg、2.81mmol、10当量)を加え、次に、塩化アクリロイル(25.40mg、280.67μmol、1当量)を、N₂下で、0℃で一度に加えた。混合物を3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取HPLCカラム：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：35%~65%、8分によって精製して、6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)

− 3 − ((3 − (2 − (2 − (N − メチルアクリルアミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) ピラジン − 2 − カルボキサミド (10.22 mg、21.06 μmol、7.50% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.10 (d, J = 1.5 Hz、1H)、8.13 − 7.96 (m, 1H)、7.75 (br s, 1H)、7.56 (br d, J = 6.5 Hz、1H)、7.47 − 7.42 (m, 2H)、7.21 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.81 − 6.78 (m, 1H)、6.78 − 6.47 (m, 1H)、6.13 − 6.02 (m, 1H)、5.70 − 5.56 (m, 1H)、4.28 − 4.21 (m, 1H)、3.96 (d, J = 18.4 Hz、2H)、3.31 (br dd, J = 7.5、14.1 Hz、2H)、3.02 (s, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.81 (s, 1H)、2.73 − 2.68 (m, 4H)、1.22 − 1.19 (m, 9H)。LC-MS (ES⁺、m/z) : 482.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.637 分; HRMS (EI) : m/z [M+H]⁺ : 482.2864。

10

【0649】

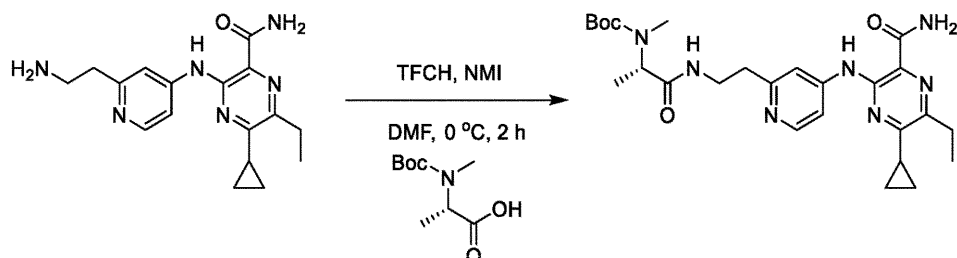
実施例 42 (化合物 310)

(S, E) − 5 − シクロプロピル − 3 − ((2 − (2 − (2 − (4 − (ジメチルアミノ) − N − メチルブタ − 2 − エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン − 4 − イル) アミノ) − 6 − エチルピラジン − 2 − カルボキサミド

工程 1 : tert-ブチル (S) − (1 − ((2 − (4 − ((3 − カルバモイル − 6 − シクロプロピル − 5 − エチルピラジン − 2 − イル) アミノ) ピリジン − 2 − イル) エチル) アミノ) − 1 − オキソプロパン − 2 − イル) (メチル) カルバメート

20

【化 184】



30

【00635】 DMF (2 mL) 中の N − (tert-ブトキシカルボニル) − N − メチル − L − アラニン (74.72 mg、367.65 μmol、1.5 当量)、NMI (201.23 mg、2.45 mmol、195.37 μL、10.0 当量) の混合物に、3 − ((2 − (2 − アミノエチル) ピリジン − 4 − イル) アミノ) − 5 − シクロプロピル − 6 − エチルピラジン − 2 − カルボキサミド (80 mg、245.10 μmol、1 当量、HCl)、次に、TCFH (82.52 mg、294.12 μmol、1.2 当量) を、0°C で加え、反応混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、H₂O (50 mL) の添加によってクエンチし、次に、DCM (20 mL × 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 TLC (SiO₂、DCM : MeOH = 10 : 1) によって精製して、tert-ブチル (S) − (1 − ((2 − (4 − ((3 − カルバモイル − 6 − シクロプロピル − 5 − エチルピラジン − 2 − イル) アミノ) ピリジン − 2 − イル) エチル) アミノ) − 1 − オキソプロパン − 2 − イル) (メチル) カルバメート (85 mg、166.14 μmol、67.78% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 512.3 [(M+H)⁺]。Rt = 0.720 分。

40

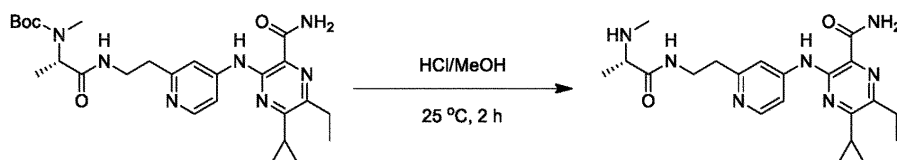
【0650】

工程 2 : (S) − 5 − シクロプロピル − 6 − エチル − 3 − ((2 − (2 − (2 − (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) ピリジン − 4 − イル) アミノ) ピラジン − 2 − カルボ

50

キサミド

【化185】



【00636】 HCl / MeOH (4 M、3 mL、72.23 当量) 中の (S) -tert-ブチル (1 - ((2 - (4 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (85 mg、166.14 μmol 、1.0 当量) の溶液を、25 °C で 2 時間撹拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(S) -5 -シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ((2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (90 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES^+ 、 m/z) : 412.3 [$(\text{M} + \text{H})^+$]。Rt = 0.568 分。

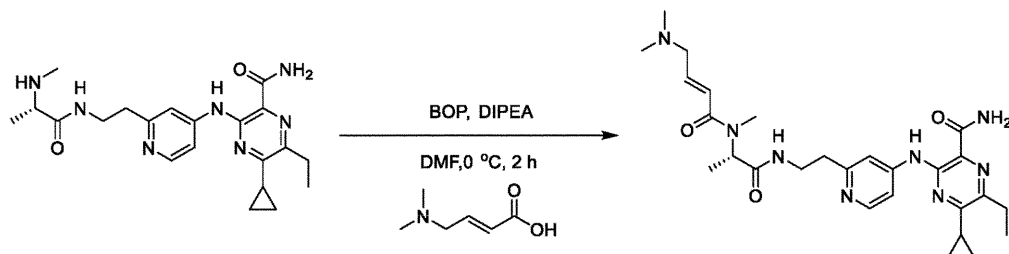
10

【0651】

工程 3 : (S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブタ - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド。

20

【化186】



30

【00637】 DMF (2 mL) 中の (S) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチル - 3 - ((2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (70 mg、156.26 μmol 、1.0 当量、HCl) 及び (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン酸 (38.82 mg、234.40 μmol 、1.5 当量、HCl)、DIPEA (201.96 mg、1.56 mmol、272.18 μL 、1.0 当量) の溶液に、BOP (103.67 mg、234.40 μmol 、1.5 当量) を 0 °C で加え、次に、反応混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、H₂O (20 mL) の添加によってクエンチし、DCM (10 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (塩基性条件カラム : Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μm ; 移動相 : [水 (NH₃H₂O + NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 10 % ~ 50 %、8 分) によって精製して、(S, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブタ - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド (13.3 mg、25.45 μmol 、16.29 % の収率、100 % の純度) を白色の固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.43 - 11.34 (m, 1 H

50

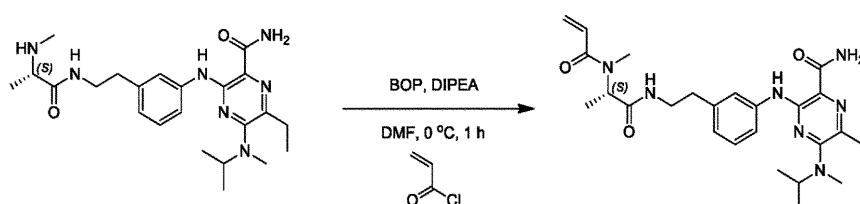
)、8.32-8.17 (m, 2H)、8.12-7.75 (m, 2H)、7.49-7.32 (m, 2H)、6.69-6.29 (m, 2H)、5.06-4.44 (m, 1H)、3.52-3.25 (m, 2H)、3.01-2.89 (m, 4H)、2.87-2.68 (m, 4H)、2.75-2.64 (m, 1H)、2.38-2.28 (m, 1H)、2.16-2.03 (m, 6H)、1.33-1.23 (m, 4H)、1.21-1.09 (m, 6H)。LC-MS (ES⁺, m/z): 523.2 [(M+H)⁺]。R_t=1.773分。HRMS (EI): m/z [M+H]⁺ 実測値: 523.3130。
【0652】

実施例43 (化合物315)

(S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程1: (S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化187】

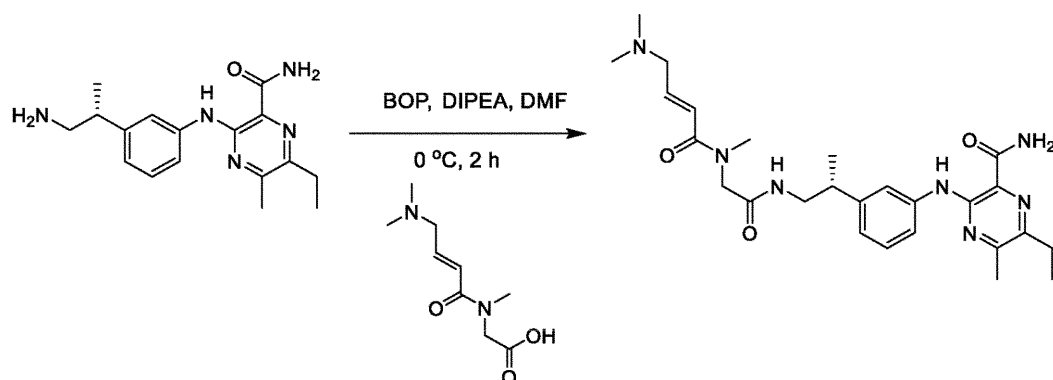


【00638】 DMF (3 mL) 中の (S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (200 mg、418.38 μmol、1当量、HCl) 及び DIPEA (270.36 mg、2.09 mmol、364.37 μL、5当量) の溶液に、プロパー-2-エノイルクロリド (45.44 mg、502.06 μmol、40.94 μL、1.2当量) を 0°C で加え、次に、混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 25%~55%、10分) によって精製して、(S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (10.92 mg、22.03 μmol、5.27% の収率、100% の純度) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ=11.10 (br s, 1H)、8.10-7.84 (m, 1H)、7.77-7.51 (m, 2H)、7.50-7.39 (m, 2H)、7.20 (t, J=7.8 Hz、1H)、6.79 (d, J=7.6 Hz、1H)、6.71 (br dd, J=10.4、16.8 Hz、1H)、6.15-6.01 (m, 1H)、5.70-5.57 (m, 1H)、4.99 (br d, J=7.2 Hz、1H)、4.25 (quin, J=6.6 Hz、1H)、3.35-3.19 (m, 2H)、2.92-2.80 (m, 5H)、2.77-2.65 (m, 5H)、1.28-1.14 (m, 12H)。LC-MS (ES⁺, m/z): 496.3 [(M+H)⁺] ; R_t=2.752分; HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 496.3052。
【0653】

実施例44 (化合物321)

(R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 4 : (R, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル
ブター 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エ
チル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド
【化 1 8 8】



【00639】 DMF (0 . 5 m L) 中の (E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター
2 - エノイル) - N - メチルグリシン (1 6 2 . 3 7 m g 、 3 4 3 . 0 0 μ m o l 、 5 0
% の純度、1 . 5 当量、H C l) の溶液に、D I P E A (3 2 9 . 9 2 m g 、 2 . 5 5 m
m o l 、 4 4 4 . 6 3 μ L 、 1 0 当量) 、 (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン -
2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド
(8 0 m g 、 2 2 8 . 6 6 μ m o l 、 1 当量、H C l) 及び B O P (1 5 1 . 7 0 m g 、
3 4 3 . 0 0 μ m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。混合物を 0 ° C で 2 時間攪拌した。L C M
S は、反応物が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分
取 H P L C カラム : W a t e r s X b r i d g e P r e p O B D C 1 8 1 5 0 * 4 0 m m * 1 0 μ m
; 移動相 : [水 (N H ₄ H C O ₃) - A C N] ; B % : 3 0 % ~ 7 0 % 、 8 分) によって
精製して、(R , E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル
ブター 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 -
エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (1 1 . 1 6 m g 、 2 2 . 3 3 μ m o
l 、 9 . 7 7 % の収率) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S
O - d ₆) δ = 1 1 . 1 1 - 1 0 . 9 8 (m , 1 H) 、 8 . 2 0 - 8 . 0 9 (m , 1 H)
、 8 . 0 9 - 7 . 8 1 (m , 2 H) 、 7 . 6 4 - 7 . 5 6 (m , 1 H) 、 7 . 5 4 - 7 .
4 8 (m , 1 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 2 0 (m , 1 H) 、 6 . 8 9 - 6 . 8 1 (m , 1 H)
、 6 . 6 4 - 6 . 2 4 (m , 2 H) 、 3 . 9 9 - 3 . 8 8 (m , 2 H) 、 3 . 2 8 - 3 .
1 8 (m , 2 H) 、 3 . 0 4 - 3 . 0 0 (m , 1 H) 、 2 . 9 9 - 2 . 9 6 (m , 1 H)
、 2 . 9 4 - 2 . 8 4 (m , 2 H) 、 2 . 8 1 - 2 . 7 0 (m , 4 H) 、 2 . 5 3 - 2 .
5 1 (m , 3 H) 、 2 . 1 7 - 2 . 0 6 (m , 6 H) 、 1 . 2 6 - 1 . 1 7 (m , 6 H)
。 L C - M S (E S + , m / z) : 4 9 6 . 3 [(M + H) ⁺] ; R t = 0 . 9 6 7 分 ;
H R M S (E I) : m / z [M] ⁺ 実測値 : 4 9 6 . 2 9 9 5 。

【 0 6 5 4 】

実施例 4 5 (化合物 3 2 2)

(S , E) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミ
ノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) -
5 - エチルニコチンアミド

工程 1 : (S , E) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメ
チルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) ア
ミノ) - 5 - エチルニコチンアミド

10

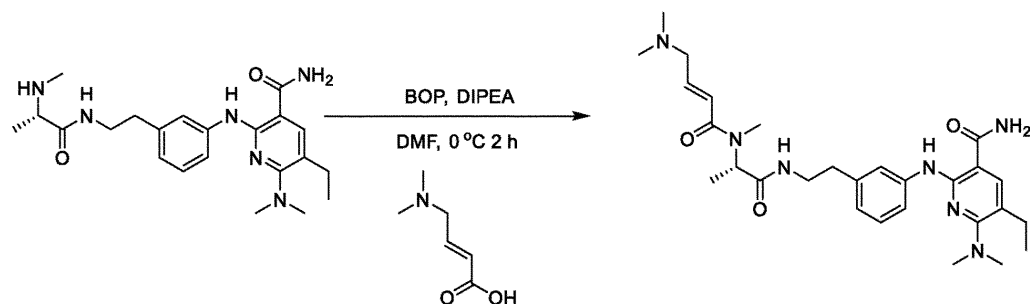
20

30

40

50

【化 1 8 9】



10

【00640】 DMF (4 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (110.66 mg、668.17 μmol 、1.5 当量、HCl) の混合物に、DIPEA (4.45 mmol、775.87 μL 、10 当量) 及び (S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - エチル - 2 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) ニコチンアミド (200 mg、445.45 μmol 、1 当量、HCl) を加え、最後に BOP (295.52 mg、668.17 μmol 、N/A 純度、1.5 当量) を、0°C で一度に加えた。混合物を、 N_2 下で、0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (TFA) : カラム : Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; 移動相 : [水 (TFA) - ACN] ; B% : 5% ~ 40%、8 分によって精製して、(S, E) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - エチルニコチンアミド (13.15 mg、25.07 μmol 、5.63% の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.40 (br s, 1H)、9.86 (br dd, J = 1.4、3.4 Hz、1H)、8.14 - 7.80 (m, 3H)、7.59 (s, 1H)、7.52 - 7.46 (m, 1H)、7.30 - 7.13 (m, 2H)、6.86 - 6.77 (m, 1H)、6.73 (d, J = 7.5 Hz、1H)、6.63 - 6.46 (m, 1H)、5.03 - 4.51 (m, 1H)、3.91 - 3.79 (m, 2H)、3.33 - 3.24 (m, 2H)、2.96 - 2.94 (m, 6H)、2.91 - 2.88 (m, 2H)、2.79 - 2.66 (m, 9H)、2.58 - 2.54 (m, 2H)、1.30 - 1.17 (m, 6H) (TFA、塩)。LC-MS (ES+、 m/z) : 524.3 [(M+H) $^+$] ; Rt = 1.951 分 ; HRMS (EI) : m/z [M+H] $^+$ 実測値 : 524.3328。

20

30

【0655】

実施例 46 (化合物 323)

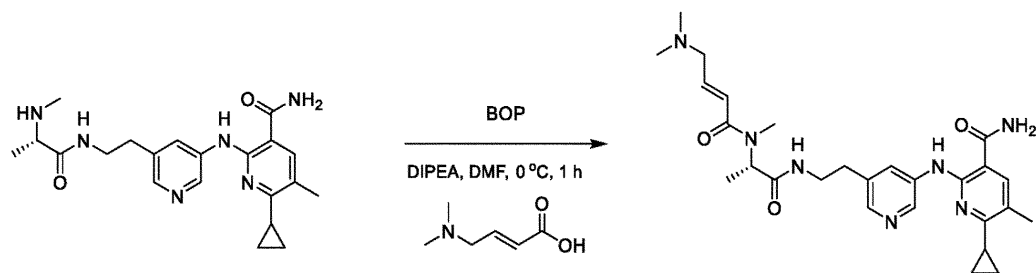
(S, E) - 6 - シクロプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - メチルニコチンアミド

工程 1 : (S, E) - 6 - シクロプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - メチルニコチンアミド

40

50

【化 190】



10

[00641] DMF (2 mL) 中の (S) - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - 2 - ((5 - (2 - (2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ニコチンアミド (122 mg、281.79 μmol 、1 当量)、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 (70.00 mg、422.69 μmol 、1.5 当量、HCl) の溶液に、DIPEA (364.19 mg、2.82 mmol、10 当量) を加え、次に、BOP (186.95 mg、422.69 μmol 、1.5 当量) を、0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。LC-MS は、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合物を、(H₂O) 10 mL でクエンチし、次に、EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (中性条件 ; カラム : Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm ; 移動相 : [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B % : 20 % ~ 50 %、8 分) によって精製して、少量の化合物 (S, E) - 6 - シクロプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - メチルニコチンアミド (11.08 mg、21.83 μmol 、7.75 % の収率) を黒褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、MeOD - d₄) δ = 8.81 - 8.75 (m, 1 H)、8.04 - 7.94 (m, 2 H)、7.87 - 7.84 (m, 1 H)、6.81 - 6.67 (m, 1 H)、6.56 - 6.43 (m, 1 H)、5.09 - 5.01 (m, 1 H)、3.58 - 3.45 (m, 2 H)、3.32 (s, 2 H)、3.14 - 3.06 (m, 2 H)、2.90 - 2.80 (m, 3 H)、2.39 (s, 3 H)、2.27 - 2.21 (m, 7 H)、1.40 - 1.29 (m, 3 H)、1.17 - 1.13 (m, 2 H)、1.10 - 1.05 (m, 2 H)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.14 (s, 1 H)、8.62 (d, J = 1.9 Hz、1 H)、8.15 - 7.88 (m, 5 H)、7.90 - 7.86 (m, 1 H)、6.65 - 6.37 (m, 2 H)、5.01 - 4.93 (m, 1 H)、3.40 - 3.32 (m, 2 H)、3.32 (s, 2 H)、3.04 - 2.92 (m, 2 H)、2.76 - 2.63 (m, 3 H)、2.32 (s, 3 H)、2.19 (br s, 7 H)、1.24 (br d, J = 6.4 Hz、3 H)、1.08 - 0.98 (m, 4 H)。LC-MS (ES+、m/z) : 508.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.750 分。HRMS (EI) : m/z [M] + 実測値 : 508.3040。

20

30

40

【0656】

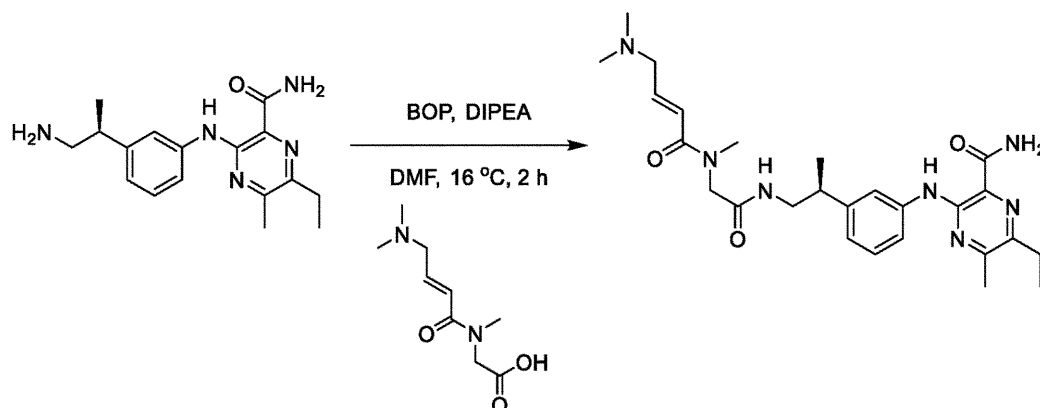
実施例 47 (化合物 324)

(S, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : (S, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 191】



10

【00642】 DMF (1 mL) 中の (E)-N-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-メチルグリシン (51.51 mg、257.25 μ mol、1.5 当量) の混合物に、DIPEA (221.64 mg、1.71 mmol、298.71 μ L、10 当量) 及び (S)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (60 mg、171.50 μ mol、1 当量、HCl) を加え、最後に BOP (113.78 mg、257.25 μ mol、1.5 当量) を 16 °C で一度に加えた。混合物を、N₂ 下で、16 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を濃縮した。残渣を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 25% ~ 55%、8 分) によって精製して、(S, E)-3-((3-(1-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド (10.42 mg、20.91 μ mol、12.19% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.05 (d, J = 5.0 Hz、1H)、8.15 (br d, J = 1.9 Hz、1H)、8.09-7.82 (m, 2H)、7.60 (br t, J = 8.3 Hz、1H)、7.55-7.51 (m, 1H)、7.24 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.85 (d, J = 7.6 Hz、1H)、6.62-6.24 (m, 2H)、3.94 (d, J = 17.9 Hz、2H)、3.28-3.18 (m, 2H)、3.02 (s, 1H)、2.99-2.95 (m, 1.5H)、2.94-2.84 (m, 2H)、2.81-2.70 (m, 3.5H)、2.51 (br s, 3H)、2.15-2.12 (m, 3H)、2.11-2.04 (m, 3H)、1.27-1.17 (m, 6H)。¹H NMR (400 MHz、MeOD-d₄) δ = 7.64-7.56 (m, 2H)、7.28-7.19 (m, 1H)、6.88 (br d, J = 7.5 Hz、1H)、6.80-6.64 (m, 1H)、6.61-6.26 (m, 1H)、4.09-3.95 (m, 2H)、3.48-3.33 (m, 2H)、3.14-2.94 (m, 5H)、2.88 (s, 1H)、2.79 (q, J = 7.5 Hz、2H)、2.53 (s, 3H)、2.28-2.18 (m, 6H)、1.32-1.26 (m, 6H)。LC-MS (ES+、m/z): 496.1 [(M+H)⁺]; Rt = 2.710 分; HRMS (EI): m/z [M+H]⁺ 実測値: 496.3041。

20

30

40

【0657】

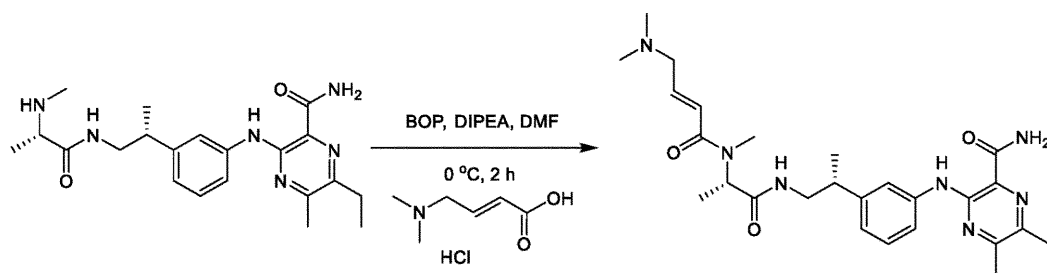
実施例 48 (化合物 326)

3-((3-((R)-1-((S)-2-((E)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: 3-((3-((R)-1-((S)-2-((E)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)プロパン-2-イル)フェニル)ア

50

ミノ) - 6 - エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド
【化 1 9 2】



10

[00643] DMF (1 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (57.11 mg、344.86 μmol 、1.5 当量、HCl) の溶液に、DIPEA (297.14 mg、2.30 mmol、400.45 μL 、10 当量)、6 - エチル - 5 - メチル - 3 - ((3 - ((R) - 1 - ((S) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (100 mg、229.91 μmol 、1 当量、HCl) を加え、次に、BOP (152.52 mg、344.86 μmol 、1.5 当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC カラム: Phenomenex luna C18 100 * 40 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 5% ~ 50%、8 分によって精製して、3 - ((3 - ((R) - 1 - ((S) - 2 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド (11.02 mg、21.62 μmol 、9.41% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.11 - 10.95 (m, 1H)、9.83 - 9.59 (m, 1H)、8.24 - 8.07 (m, 1H)、8.02 - 7.81 (m, 2H)、7.65 - 7.56 (m, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.27 - 7.18 (m, 1H)、6.85 - 6.74 (m, 2H)、6.62 - 6.43 (m, 1H)、5.00 - 4.50 (m, 1H)、3.91 - 3.77 (m, 2H)、3.28 - 3.15 (m, 2H)、2.98 - 2.86 (m, 3H)、2.78 - 2.72 (m, 8H)、2.66 - 2.61 (m, 1H)、2.53 - 2.51 (m, 3H)、1.26 - 1.17 (m, 9H)。(TFA 塩) LC-MS (ES+, m/z): 510.3 [(M+H)⁺]; Rt = 2.168 分; HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 510.3176。

20

30

【0658】

実施例 49 (化合物 327)

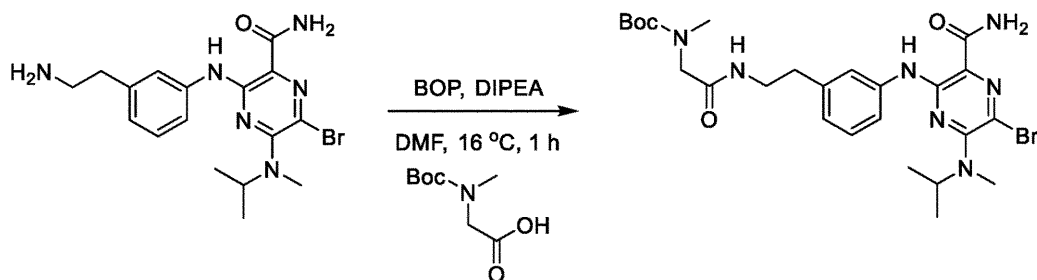
(E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (2 - ((3 - ((5 - ブロモ - 3 - カルバモイル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 2 - オキシエチル) (メチル) カルバメート

40

50

【化 1 9 3】



10

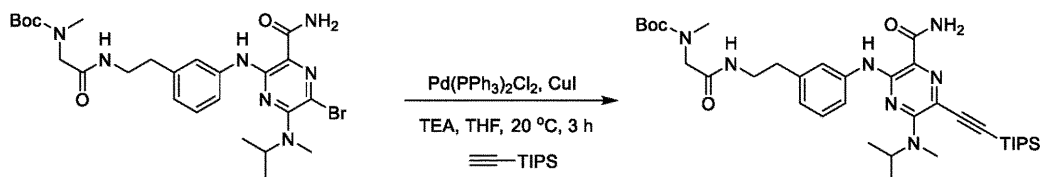
[00644] DMF (10 mL) 中の 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-ブロモ-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (1.1 g、2.70 mmol、1 当量)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (1.02 g、5.40 mmol、2 当量)、BOP (1.79 g、4.05 mmol、1.5 当量) の溶液に、DIPEA (5.24 g、40.51 mmol、7.06 mL、15 当量) を加えた。混合物を 16 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を、水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (60 mL * 2)、飽和塩水 (60 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、tert-ブチル (2-((3-((5-ブロモ-3-カルバモイル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (370 mg、639.58 μmol、65.13 % の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 578.4 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.813 分。

20

【0659】

工程 2 : tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【化 1 9 4】



30

[00645] THF (3 mL) 中の tert-ブチル (2-((3-((5-ブロモ-3-カルバモイル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (300 mg、518.58 μmol、1 当量) 及びエチニルトリイソプロピルシラン (283.73 mg、1.56 mmol、349.04 μL、3 当量) の溶液に、TEA (262.38 mg、2.59 mmol、360.90 μL、5 当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36.40 mg、51.86 μmol、0.1 当量) 及び CuI (9.88 mg、51.86 μmol、0.1 当量) を 20 °C で加えた。混合物を、N₂ 下で、20 °C で 3 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、DCM (10 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、20 °C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水 (10 mL) に注ぎ、DCM (10 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (20 mL * 2)、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石

40

50

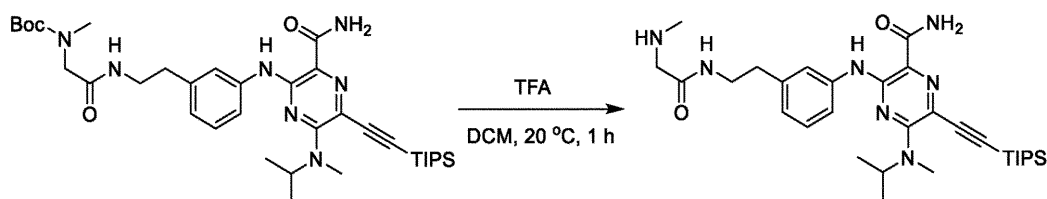
油エーテル：酢酸エチル＝１：３）によって精製して、*tert*-ブチル（２－（（３－（（３－カルバモイル－６－（イソプロピル（メチル）アミノ）－５－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェネチル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）カルバメート（２０６ｍｇ、３０２．９６μｍｏｌ、５８．４２％の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－*d*₆）δ＝１１．４５－１１．４０（*m*，１Ｈ）、７．９１（*br s*，１Ｈ）、７．６２－７．５３（*m*，３Ｈ）、７．４５－７．３８（*m*，１Ｈ）、７．３０－７．２２（*m*，１Ｈ）、６．９２－６．８６（*m*，１Ｈ）、５．２８－５．１５（*m*，１Ｈ）、３．７６－３．６６（*m*，２Ｈ）、３．３１－３．２６（*m*，２Ｈ）、３．１３－３．０８（*m*，３Ｈ）、２．７９－２．６９（*m*，５Ｈ）、１．４１－１．３１（*m*，９Ｈ）、１．２２（*d*，*J*＝６．６Ｈｚ、６Ｈ）、１．１５－１．０９（*m*，２１Ｈ）；；LC-MS（ES+、*m/z*）：６８０．４〔（*M*＋*H*）⁺〕；Rt＝１．２５０分。

10

【０６６０】

工程３：５－（イソプロピル（メチル）アミノ）－３－（（３－（２－（２－（メチルアミノ）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピラジン－２－カルボキサミド

【化１９５】



20

【００６４６】 DCM（２ｍＬ）中の*tert*-ブチル（２－（（３－（（３－カルバモイル－６－（イソプロピル（メチル）アミノ）－５－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェネチル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）カルバメート（２００ｍｇ、２９４．１３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、TFA（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、４５．９２当量）を加え、混合物を２０℃で１時間攪拌した。LCMSは、反応物が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、５－（イソプロピル（メチル）アミノ）－３－（（３－（２－（２－（メチルアミノ）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピラジン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、粗生成物）を黒褐色の油として得た。LC-MS（ES+、*m/z*）：５８０．６〔（*M*＋*H*）⁺〕；RT＝０．９１３分。

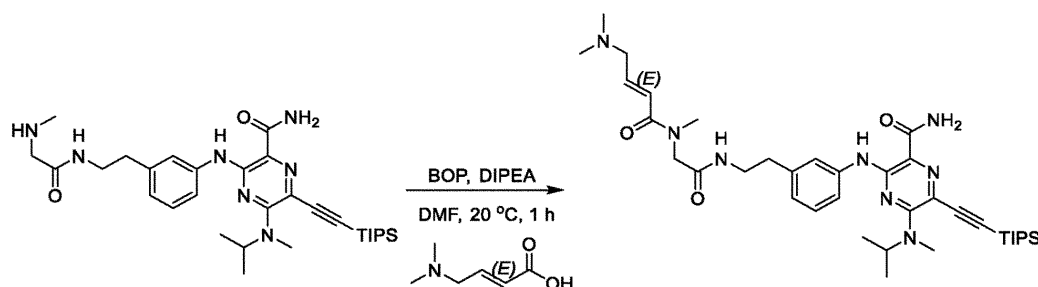
30

【０６６１】

工程４：（*E*）－３－（（３－（２－（２－（４－（ジメチルアミノ）－*N*-メチルブタ－２－エナミド）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）－５－（イソプロピル（メチル）アミノ）－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピラジン－２－カルボキサミド

40

【化１９６】



50

[00647] DMF (3 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 (85.93 mg、518.83 μmol 、1.5 当量、HCl) の溶液に、DIPEA (670.55 mg、5.19 mmol、903.70 μL 、15 当量) 及び 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (240 mg、345.88 μmol 、1 当量、TFA) を加え、次に、BOP (229.47 mg、518.83 μmol 、1.5 当量) を加えた。混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (20 mL * 2)、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) によって精製して、(E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 6 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (76 mg、109.99 μmol 、31.80 % の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.46 - 11.40 (m, 1H)、8.17 - 7.89 (m, 1H)、7.73 - 7.53 (m, 3H)、7.49 - 7.40 (m, 1H)、7.30 - 7.21 (m, 1H)、6.94 - 6.84 (m, 1H)、6.67 - 6.47 (m, 2H)、5.29 - 5.14 (m, 1H)、4.02 - 3.90 (m, 2H)、3.12 - 3.00 (m, 6H)、2.86 - 2.69 (m, 6H)、2.24 - 2.10 (m, 6H)、1.25 - 1.08 (m, 27H) ; LC-MS (ES+, m/z) : 691.4 [(M+H)+] ; RT = 0.947 分。

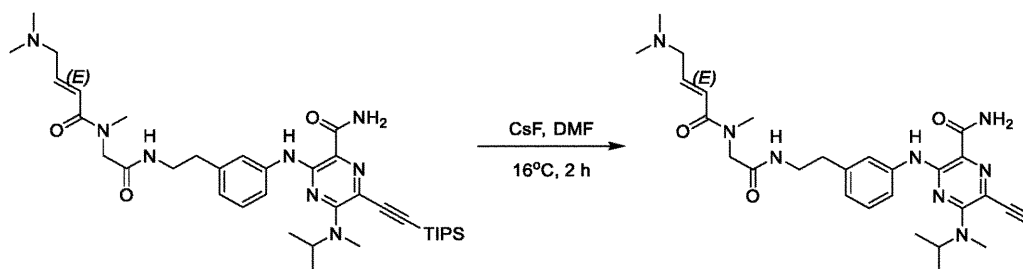
10

20

[00662]

工程 5 : (E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチニル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

[化 197]



30

[00648] DMF (1.5 mL) 中の (E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 6 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (76 mg、109.99 μmol 、1 当量) の溶液に、CsF (66.83 mg、439.95 μmol 、16.22 μL 、4 当量) を 16 °C で加え、混合物を 16 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応物が完了したことを示した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取 HPLC カラム : Waters X bridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm ; 移動相 : [水 (NH_4HCO_3) - ACN] ; B% : 30 % ~ 70 %、8 分) によって精製して、(E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチニル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (10.36 mg、19.18 μmol 、17.44 % の収率、98.97 % の純度) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、D

40

50

MSO- d_6) δ = 11.50–11.42 (m, 1H)、8.16–7.89 (m, 1H)、7.79–7.68 (m, 1H)、7.64–7.38 (m, 3H)、7.25 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.93–6.83 (m, 1H)、6.67–6.48 (m, 2H)、5.08–4.94 (m, 1H)、4.46 (s, 1H)、4.01–3.91 (m, 2H)、3.31–3.26 (m, 2H)、3.09–2.93 (m, 7H)、2.81 (s, 1H)、2.75–2.68 (m, 2H)、2.18–2.07 (m, 6H)、1.23 (d, J = 6.6 Hz、6H) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.42–11.31 (m, 1H)、8.18–7.90 (m, 1H)、7.62–7.53 (m, 1H)、7.46–7.37 (m, 1H)、7.29–7.20 (m, 1H)、6.93–6.83 (m, 1H)、6.68–6.44 (m, 2H)、5.08–4.90 (m, 1H)、4.40 (s, 1H)、4.00–3.90 (m, 2H)、3.36–3.24 (m, 2H)、3.08–2.90 (m, 7H)、2.76 (br s, 1H)、2.74–2.67 (m, 2H)、2.17–2.03 (m, 6H)、1.21 (d, J = 6.6 Hz、6H) ; LCMS (ES+、 m/z) : 535.3 [(M+H) +] ; Rt = 2.167 分 ; HRMS (EI) : m/z [M+H]⁺ 実測値 : 535.3162。

10

【0663】

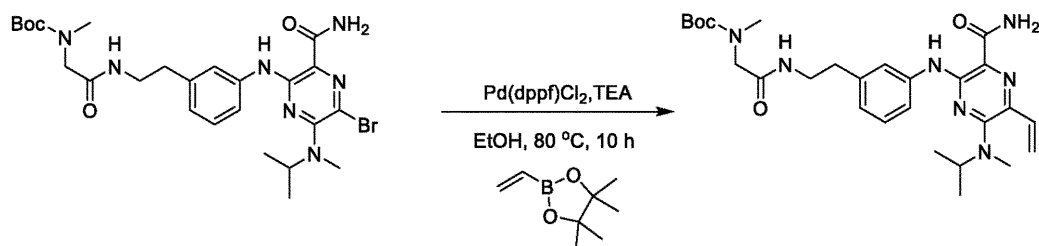
実施例 50 (化合物 328)

(E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-ビニルピラジン-2-カルボキサミド

20

工程 2 : tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-5-ビニルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル)カルバメート

【化 198】



30

【00649】 DMF (5 mL) 中の tert-ブチル (2-((3-((5-ブromo-3-カルバモイル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル)カルバメート (300 mg、518.58 μmol 、1 当量) 及び TEA (157.43 mg、1.56 mmol、216.54 μL 、3 当量) の溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (239.61 mg、1.56 mmol、263.88 μL 、3 当量) を加え、次に、Pd(dppf)Cl₂ (37.95 mg、51.86 μmol 、0.1 当量) を加えた。混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージし、次に、N₂ 雰囲気下で、80 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、EtOAc (10 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、20 °C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 TLC (PE/EA = 1/2) によって精製して、tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-5-ビニルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル)カルバメート (1

40

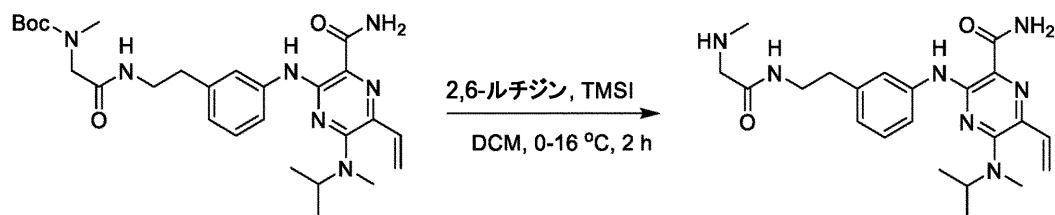
50

50 mg、285.37 μmol 、55.03%の収率)を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z): 526.5 [(M+H)⁺]; R_t =0.821分。

【0664】

工程3: 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-ビニルピラジン-2-カルボキサミド

【化199】



10

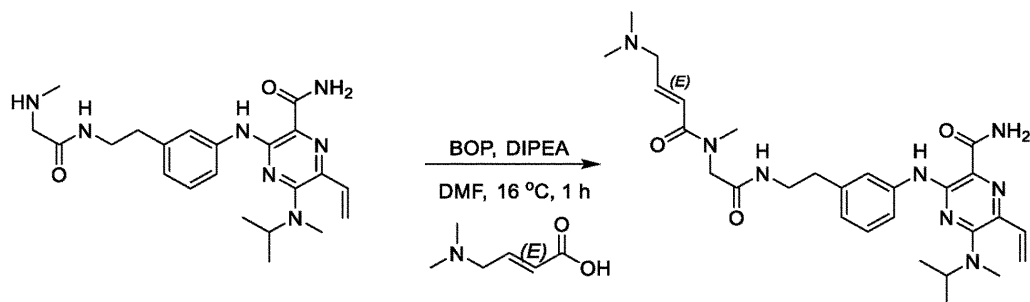
【00650】 DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-5-ビニルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (70 mg、133.17 μmol 、1当量) 及び 2,6-ルチジン (230.00 mg、2.15 mmol、250.00 μL 、16.12当量) の溶液に、TMSI (257.25 mg、1.29 mmol、175.00 μL 、9.65当量) を 0 °C で滴下して加えた。添加の後、得られた混合物を 16 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-ビニルピラジン-2-カルボキサミド (80 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z): 426.5 [(M+H)⁺]; R_t =0.605分。

20

【0665】

工程4: (E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-ビニルピラジン-2-カルボキサミド

【化200】



30

【00651】 DMF (1 mL) 中の (E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (46.70 mg、282.00 μmol 、1.5当量、HCl) の溶液に、DIPEA (242.98 mg、1.88 mmol、327.47 μL 、10当量) 及び 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-ビニルピラジン-2-カルボキサミド (80 mg、188.00 μmol 、1当量) を加え、次に、BOP (124.72 mg、282.00 μmol 、1.5当量) を加えた。混合物を 16 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。ろ過の後、ろ液を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm ; 移動相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%~60%、8分) によって精製し、SFC 分離 (カラム: ChiralPak

40

50

1H、250*30mm、10μm；移動相：[MeOH(0.1%のIPAm)]；B%：18%~18%、12分)によってさらに精製して、(E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-6-ビニルピラジン-2-カルボキサミド(6.37mg、11.77μmol、6.26%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=11.34(d, J=5.1Hz、1H)、8.18-7.89(m, 2H)、7.57(br d, J=15.8Hz、2H)、7.51-7.43(m, 1H)、7.23(t, J=7.8Hz、1H)、6.84(d, J=7.4Hz、1H)、6.68(dd, J=10.8、17.1Hz、1H)、6.61-6.55(m, 1H)、6.55-6.29(m, 1H)、6.23(dd, J=2.1、17.1Hz、1H)、5.32-5.25(m, 1H)、4.31-4.19(m, 1H)、3.95(d, J=19.4Hz、2H)、3.37-3.31(m, 2H)、3.07(br d, J=3.8Hz、1H)、3.03-2.96(m, 2H)、2.87(s, 3H)、2.81(s, 2H)、2.76-2.68(m, 2H)、2.21-2.11(m, 6H)、1.20(d, J=6.6Hz、6H)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆+D₂O) δ=11.14(d, J=8.1Hz、1H)、7.58(s, 1H)、7.44-7.39(m, 1H)、7.22(t, J=7.8Hz、1H)、6.83(d, J=7.2Hz、1H)、6.65(dd, J=10.8、17.1Hz、1H)、6.59-6.22(m, 2H)、6.13(dd, J=1.6、17.1Hz、1H)、5.32-5.26(m, 1H)、4.28-4.20(m, 1H)、3.96-3.90(m, 2H)、3.32-3.25(m, 2H)、3.07(br d, J=4.6Hz、1H)、2.98-2.94(m, 3H)、2.84(s, 3H)、2.78(s, 1H)、2.72-2.67(m, 2H)、2.17-2.06(m, 6H)、1.16(d, J=6.6Hz、6H)。LCMS(ES+、m/z)：537.3[(M+H)⁺]；Rt=2.259分；HRMS(EI)：m/z[M+H]⁺ 実測値：537.3313。

10

20

30

40

50

【0666】

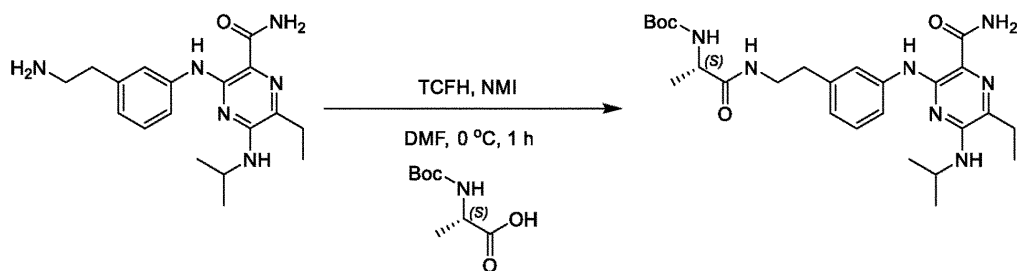
実施例51

化合物501

(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程1：tert-ブチル(S)-(1-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

【化201】



【00652】 0℃でDMF(6mL)中の(t e r t-ブトキシカルボニル)-L-アラニン(397.82mg、2.10mmol、1.2当量)、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(600mg、1.75mmol、1当量)及びNMI(1.44g、

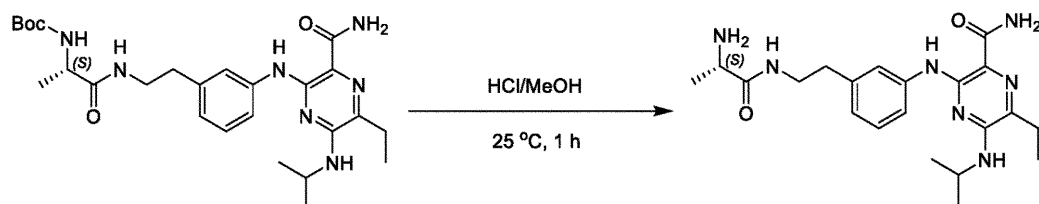
17.52 mmol、1.40 mL、10 当量) の溶液に、TCFH (737.42 mg、2.63 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を、水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (5 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィ (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (710 mg、1.38 mmol、78.89% の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.27 - 11.15 (m, 1H)、7.88 - 7.76 (m, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.55 (br d, J = 2.6 Hz、1H)、7.35 (br d, J = 8.4 Hz、1H)、7.28 - 7.14 (m, 2H)、6.89 - 6.65 (m, 3H)、4.35 - 4.20 (m, 1H)、4.06 - 3.89 (m, 1H)、3.31 (br s, 2H)、2.69 - 2.64 (m, 2H)、2.63 - 2.55 (m, 2H)、1.44 - 1.07 (m, 21H)。LCMS (ES⁺、m/z) : 514.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.762 分。

10

【0667】

工程 2 : (S) - 3 - ((3 - (2 - (2 - アミノプロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド
【化 202】

20



【00653】 tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (710 mg、1.38 mmol、1 当量) 及び HCl / MeOH (4 M、40 mL、115.75 当量) の混合物を、25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(S) - 3 - ((3 - (2 - (2 - アミノプロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (650 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.31 - 11.12 (m, 1H)、8.55 (t, J = 5.6 Hz、1H)、8.18 (br d, J = 3.9 Hz、3H)、7.62 - 7.58 (m, 1H)、7.47 - 7.43 (m, 1H)、7.29 - 7.12 (m, 2H)、6.88 - 6.73 (m, 2H)、4.33 - 4.21 (m, 1H)、3.45 (dt, J = 7.0、13.4 Hz、2H)、3.33 - 3.25 (m, 1H)、2.80 - 2.70 (m, 2H)、2.59 (q, J = 7.4 Hz、2H)、1.35 - 1.14 (m, 12H)。LCMS (ES⁺、m/z) : 414.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.565 分。

30

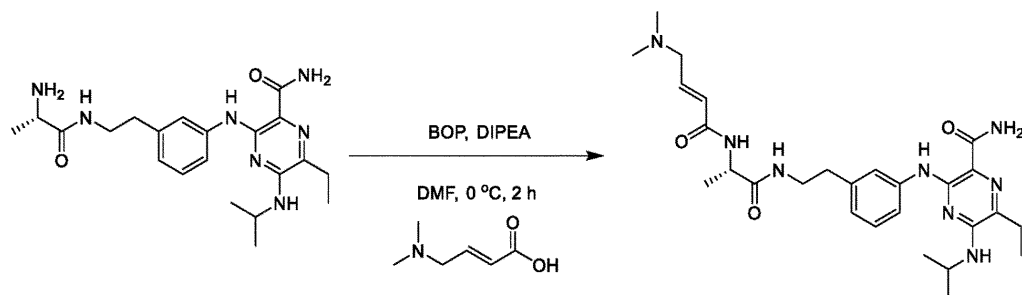
40

【0668】

工程 3 : (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 2 0 3】



10

[00654] 0℃でDMF (4 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (520.66 mg、3.14 mmol、2 当量、HCl)、(S) - 3 - ((3 - (2 - (2 - アミノプロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (650 mg、1.57 mmol、1 当量) 及び DIPEA (2.03 g、15.72 mmol、2.74 mL、10 当量) の溶液に、BOP (1.04 g、2.36 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 25%~65%、8 分) によって精製して、(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (165.87 mg、308.53 μmol、19.63% の収率、97.59% の純度) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.21 (s, 1H)、8.17-8.09 (m, 1H)、8.01-7.93 (m, 1H)、7.70-7.62 (m, 1H)、7.55 (br d, J = 2.6 Hz、1H)、7.41-7.34 (m, 1H)、7.29-7.21 (m, 1H)、7.21-7.15 (m, 1H)、6.77 (t, J = 8.1 Hz、2H)、6.60-6.50 (m, 1H)、6.17-6.07 (m, 1H)、4.37-4.20 (m, 2H)、3.31-3.18 (m, 2H)、3.02-2.91 (m, 2H)、2.71-2.65 (m, 2H)、2.62-2.56 (m, 2H)、2.17-2.10 (m, 6H)、1.28-1.16 (m, 12H)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.15-11.00 (m, 1H)、8.00-7.91 (m, 1H)、7.71-7.51 (m, 2H)、7.40-7.29 (m, 1H)、7.24-7.07 (m, 2H)、6.83-6.70 (m, 2H)、6.61 (br d, J = 1.8 Hz、1H)、6.04 (s, 1H)、4.32-4.17 (m, 2H)、3.34-3.18 (m, 2H)、2.98-2.93 (m, 2H)、2.69-2.63 (m, 2H)、2.59-2.53 (m, 2H)、2.16-2.06 (m, 6H)、1.26-1.15 (m, 12H)。LC-MS (ES+、m/z): 525.3 [(M+H)⁺]; Rt = 2.068 分。HRMS (EI): m/z (M+H)⁺ 実測値: 525.3270。

20

30

40

【0669】

実施例 52

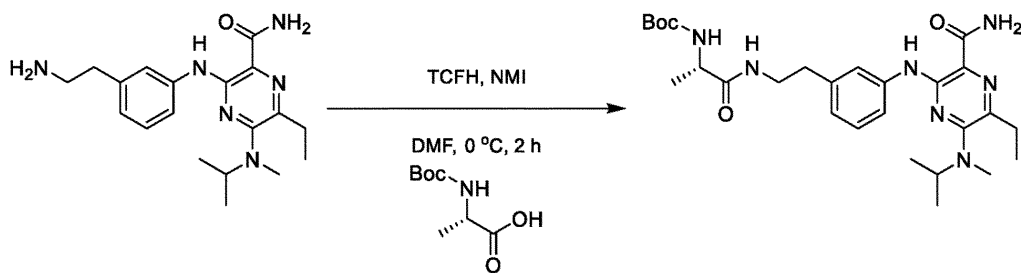
化合物 502

(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキプロパン - 2 - イル) カルバメート

50

【化 2 0 4】



10

【00655】 DMF (5 mL) 中の (tert-ブトキシカルボニル) - L - アラニン (361.15 mg、1.91 mmol、1.5 当量) の溶液に、NMI (1.04 g、12.73 mmol、1.01 mL、10 当量)、3 - ((3 - (2 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (500 mg、1.27 mmol、1 当量、HCl) を 0 °C で加え、次に、TCFH (535.56 mg、1.91 mmol、1.5 当量) を 0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。反応物を、H₂O (10 mL) に注いだ。水性相を、酢酸エチル (15 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水 (10 mL * 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 100 * 40 mm * 3 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 40% ~ 75%、8 分) によって精製して、tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (350 mg、663.31 μmol、52.13% の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.16 - 11.04 (m, 1H)、7.92 - 7.68 (m, 2H)、7.63 - 7.52 (m, 1H)、7.50 - 7.34 (m, 2H)、7.26 - 7.13 (m, 1H)、6.88 - 6.72 (m, 2H)、4.32 - 4.17 (m, 1H)、3.97 - 3.74 (m, 1H)、3.40 - 3.33 (m, 1H)、3.28 - 3.17 (m, 1H)、2.92 - 2.82 (m, 3H)、2.75 - 2.63 (m, 4H)、1.37 (s, 9H)、1.25 - 1.19 (m, 9H)、1.12 (d, J = 7.1 Hz、3H)。LC-MS (ES+, m/z): 528.4 [(M+H)+]; Rt = 0.989 分。

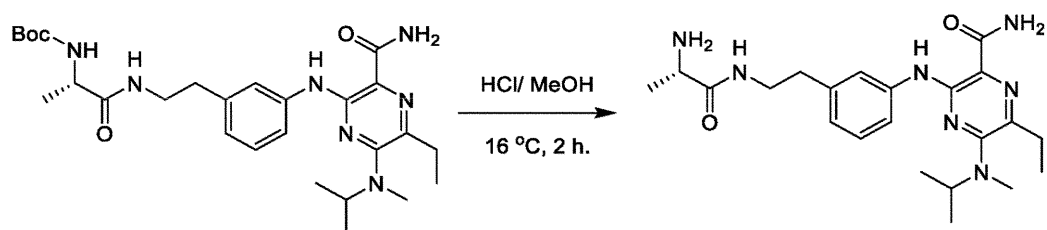
20

30

【0670】

工程 2: (S) - 3 - ((3 - (2 - (2 - アミノプロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 0 5】



40

HCl / MeOH (20 mL) 中の tert-ブチル (S) - (1 - ((3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) yrazin - 2 - イル) アミノ) フェネチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (

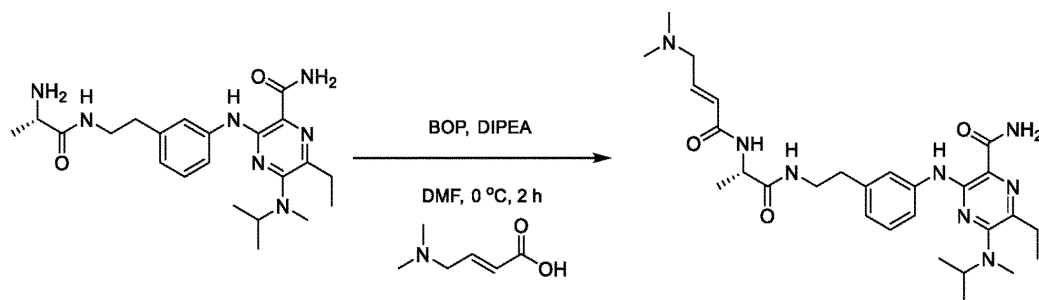
50

350 mg、663.31 μmol 、1当量)の混合物を、16℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(S)-3-((3-(2-(2-アミノプロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(307 mg、粗生成物)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.19-10.99 (m, 1H)、8.60-8.38 (m, 1H)、8.15 (br d, *J* = 3.4 Hz、3H)、7.88-7.60 (m, 1H)、7.58-7.38 (m, 3H)、7.25-7.19 (m, 1H)、6.82 (d, *J* = 7.5 Hz、1H)、4.28-4.19 (m, 1H)、3.75-3.71 (m, 1H)、3.48-3.41 (m, 1H)、3.32-3.24 (m, 1H)、2.89-2.83 (m, 3H)、2.76-2.67 (m, 4H)、1.29 (d, *J* = 6.9 Hz、3H)、1.24-1.19 (m, 9H) (HCl塩)。LC-MS (ES+, *m/z*) : 428.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.815分。

【0671】

工程3 : (S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化206】



【00656】 DMF(3 mL)中の(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸(123.14 mg、743.53 μmol 、1.5当量、HCl)の溶液に、DIPEA(640.64 mg、4.96 mmol、863.40 μL 、10当量)、(S)-3-((3-(2-(2-アミノプロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(230 mg、495.69 μmol 、1当量、HCl)を0℃で、次に、BOP(328.85 mg、743.53 μmol 、1.5当量)を0℃で加えた。混合物を0℃で2時間撹拌した。反応物を、H₂O(5 mL)に注いだ。水性相を、酢酸エチル(10 mL*3)で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水(10 mL*3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN] ; B% : 35%~75%、8分)によって精製して、(S, E)-3-((3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(55.27 mg、102.05 μmol 、20.59%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.17-11.03 (m, 1H)、8.16-8.08 (m, 1H)、8.01-7.90 (m, 1H)、7.78-7.69 (m, 1H)、7.59-7.51 (m, 1H)、7.49-7.38 (m, 2H)、7.24-7.14 (m, 1H)、6.82-6.76 (m, 1H)、6.59-6.48 (m, 1H)、6.14-6.07 (m, 1H)、4.32 (s, 2H)、3.31-3.20 (m, 2H)、2.98-2.92 (m, 2H)、2.88-2.82 (m, 3H)、2.73-2.65 (m, 4H)、2.14-2.11 (m, 6H)、1.23-1.14 (m, 12H)。LC-MS (ES+, *m/z*)

: 539.3 [(M+H)⁺]; R_t = 2.309分。HRMS (EI): m/z [M]
+ 実測値: 539.3442。

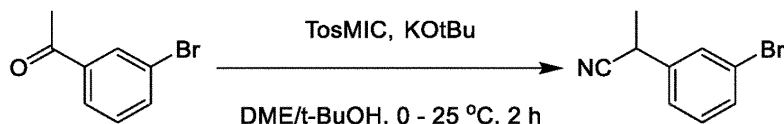
【0672】

中間体1

tert-ブチル(R)-(2-(3-(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチル
ピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート

工程1: 2-(3-ブロモフェニル)プロパンニトリル

【化207】



10

【00657】 1, 2-DME (100 mL) 中の1-(3-ブロモフェニル)エタン-
1-オン (10 g、50.24 mmol、6.62 mL、1当量) 及び1-((イソシア
ノメチル)スルホニル)-4-メチルベンゼン (11.77 g、60.29 mmol、1
.2当量) の溶液に、KOtBu (THF中1M、100.70 mL、2.00当量) 及
びt-BuOH (50 mL) を加えた。混合物を0℃で攪拌し、次に、2時間にわたって
25℃に温めた。反応物を、水 (150 mL) に注ぎ、酢酸エチル (200 mL * 3) で
抽出した。有機層を組み合わせ、水 (100 mL * 2)、飽和塩水 (100 mL * 2)
で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カ
ラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=30/1~3/1) に
よって精製した。残渣を、分取HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250 mm
* 100 mm * 10 µm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 35%~65%、
20分) によって精製して、2-(3-ブロモフェニル)プロパンニトリル (4.7 g、
22.37 mmol、44.53%の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (40
0 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.65-7.61 (m, 1H)、7.59-7.52
(m, 1H)、7.46-7.42 (m, 1H)、7.41-7.35 (m, 1H)、4
.38-4.30 (m, 1H)、1.55 (d, J = 7.3 Hz、3H)。

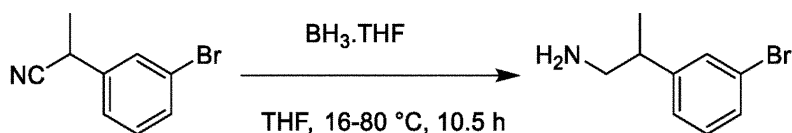
20

30

【0673】

工程2: 2-(3-ブロモフェニル)プロパン-1-アミン

【化208】



【00658】 THF (30 mL) 中の2-(3-ブロモフェニル)プロパンニトリル (11.3 g、53.79 mmol、1当量) の溶液に、0.5時間にわたって16℃でB
H₃.THF (1M、268.96 mL、5当量) を加えた。混合物を、10時間にわた
って80℃に加熱した。混合物を、MeOHにゆっくりと滴下して加え、次に、1時間に
わたって80℃に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2-(3-ブロモフェニル)
プロパン-1-アミン (13.11 g、粗生成物) を白色の油として得た。LC-MS
(ES⁺、m/z): 214.1 [(M+H)⁺]; R_t = 0.508分。

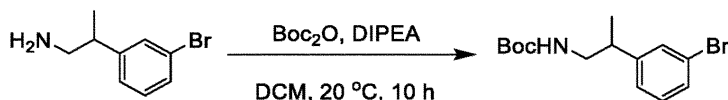
40

【0674】

工程3: tert-ブチル(2-(3-ブロモフェニル)プロピル)カルバメート

50

【化209】



【00659】 DCM (256 mL) 中の 2-(3-ブロモフェニル)プロパン-1-アミン (25.6 g、119.57 mmol、1 当量) の溶液に、Boc₂O (52.19 g、239.14 mmol、54.94 mL、2 当量) 及び DIPEA (46.36 g、358.71 mmol、62.48 mL、3 当量) を加えた。混合物を 20 °C で 10 時間攪拌した。反応物を、水 (300 mL) に注ぎ、DCM (300 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (200 mL * 2)、飽和塩水 (200 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 20 / 1 ~ 3 / 1) によって精製して、tert-ブチル (2-(3-ブロモフェニル)プロピル)カルバメート (28 g、89.11 mmol、74.53% の収率) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.44–7.34 (m, 2H)、7.30–7.18 (m, 2H)、6.90–6.81 (m, 1H)、3.15–2.98 (m, 2H)、2.94–2.81 (m, 1H)、1.34 (s, 9H)、1.15 (d, J = 7.0 Hz、3H)。LC-MS (ES+、m/z) : 258.0 [(M-56)⁺] ; Rt = 1.005 分。

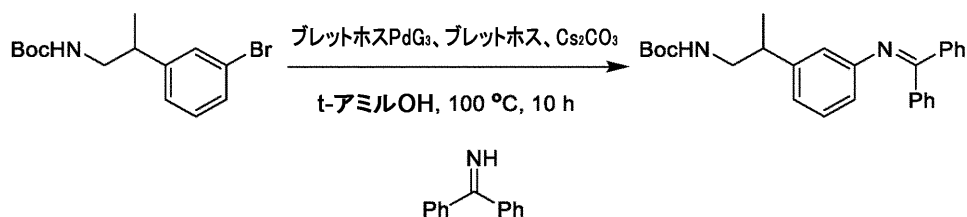
10

20

【0675】

工程 4 : tert-ブチル (2-(3-(ジフェニルメチレン)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート

【化210】



30

【00660】 t-アミルOH (60 mL) 中の tert-ブチル (2-(3-ブロモフェニル)プロピル)カルバメート (6.00 g、19.10 mmol、1 当量) 及びジフェニルメタンイミン (6.92 g、38.19 mmol、6.41 mL、2 当量) の溶液に、Cs₂CO₃ (18.66 g、57.29 mmol、3 当量)、BrettPhos (1.02 g、1.91 mmol、0.1 当量) 及び BrettPhosPdG3 (1.73 g、1.91 mmol、0.1 当量) を加えた。混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージし、次に、N₂ 雰囲気下で、100 °C で 10 時間攪拌した。反応物を、水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (60 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (50 mL * 2)、飽和塩水 (50 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、DCM (50 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、25 °C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 100 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、tert-ブチル (2-(3-(ジフェニルメチレン)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート (7.40 g、粗生成物) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+、m/z) : 415.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.086 分。

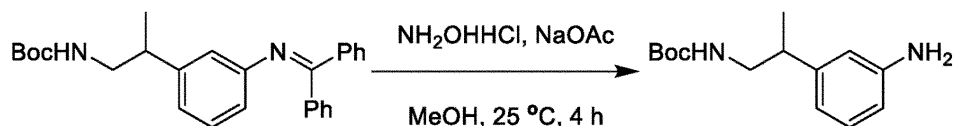
40

【0676】

工程 5 : tert-ブチル (2-(3-アミノフェニル)プロピル)カルバメート

50

【化 2 1 1】

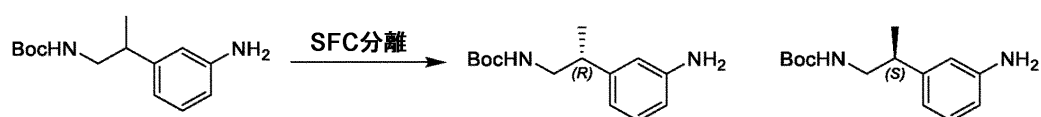


[00661] MeOH (110 mL) 中の *tert*-ブチル (2- (3- (ジフェニルメチレン) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (11.00 g、26.54 mmol、1 当量) の溶液に、NH2OH.HCl (3.32 g、47.76 mmol、1.8 当量) 及び NaOAc (5.22 g、63.69 mmol、2.4 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、MeOH を除去した。残渣を、H2O (100 mL) で希釈し、酢酸エチル 300 mL (100 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、水 (100 mL * 2)、飽和塩水 (100 mL * 2) で洗浄し、Na2SO4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 (250 * 70 mm、15 µm) ; 移動相: [水 (TFA) - ACN] ; B % : 10 % ~ 40 %、20 分) によって精製して、*tert*-ブチル (2- (3-アミノフェニル) プロピル) カルバメート (5.40 g、21.57 mmol、81.29 % の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 6.95–6.87 (m, 1H)、6.81–6.70 (m, 1H)、6.44–6.29 (m, 3H)、3.07–2.88 (m, 2H)、2.72–2.59 (m, 1H)、1.37 (s, 9H)、1.08 (d, J = 6.9 Hz、3H) (活性な N–H は検出されなかった)。LC–MS (ES+、*m/z*) : 251.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.695 分。

【0677】

工程 6 : *tert*-ブチル (R) - (2- (3-アミノフェニル) プロピル) カルバメート

【化 2 1 2】



[00662] *tert*-ブチル (2- (3-アミノフェニル) プロピル) カルバメート (10.80 g、43.14 mmol、1 当量) を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm * 50 mm、10 µm) ; 移動相: [0.1 % の NH3.H2O IPA] ; B % : 20 % ~ 20 %、4.4 分) によって分離して、*tert*-ブチル (R) - (2- (3-アミノフェニル) プロピル) カルバメート (5 g、19.97 mmol、46.30 % の収率) を得て、*tert*-ブチル (S) - (2- (3-アミノフェニル) プロピル) カルバメート (4.90 g、19.57 mmol、45.37 % の収率) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 6.91 (t, J = 7.7 Hz、1H)、6.82–6.68 (m, 1H)、6.49–6.27 (m, 3H)、3.10–2.82 (m, 2H)、2.73–2.58 (m, 1H)、1.36 (s, 9H)、1.14–1.02 (m, 3H) (活性な N–H は検出されなかった)。LC–MS (ES+、*m/z*) : 251.2 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.695 分。

【0678】

工程 7 : *tert*-ブチル (R) - (2- (3- ((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート

10

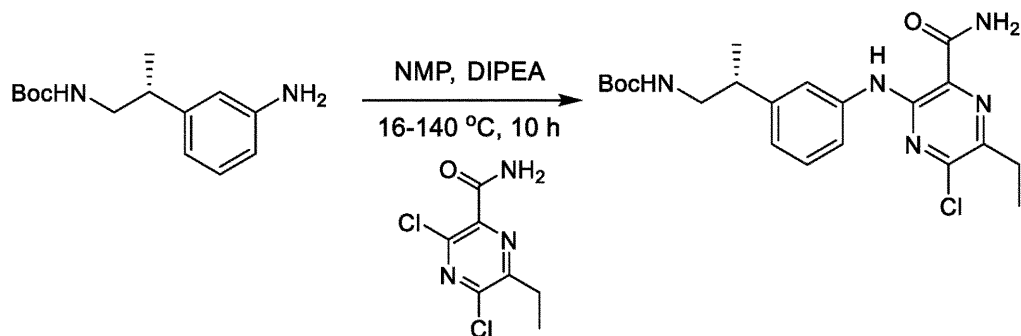
20

30

40

50

【化 2 1 3】



10

[00663] NMP (25 mL) 中の *tert*-ブチル (R) - (2 - (3 - アミノフェニル) プロピル) カルバメート (2.50 g、9.99 mmol、1 当量) 及び 3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (2.20 g、9.99 mmol、1 当量) の溶液に、DIPEA (12.91 g、99.87 mmol、17.39 mL、10 当量) を 16 °C で加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下で 10 時間にわたって 140 °C に加熱した。反応物を、水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (200 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (150 mL * 2)、飽和塩水 (150 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、分取 TLC (カラム: Welch Xtimate C18 250 * 70 mm # 10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 60% ~ 95%、20 分) によって精製して、*tert*-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (2.05 g、4.60 mmol、46.04% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMF SO - d₆) δ = 11.23 - 11.11 (m, 1H)、8.35 - 8.18 (m, 1H)、8.11 - 7.96 (m, 1H)、7.60 - 7.46 (m, 1H)、7.34 (s, 1H)、7.31 - 7.23 (m, 1H)、6.91 (d, J = 7.5 Hz、1H)、6.87 - 6.78 (m, 1H)、3.15 - 2.98 (m, 2H)、2.89 - 2.76 (m, 3H)、1.36 - 1.32 (m, 9H)、1.26 (t, J = 7.5 Hz、3H)、1.17 (d, J = 6.9 Hz、3H)。LC-MS (ES+、m/z): 378.1 [(M+H-56)⁺]; R_t = 3.120 分。HRMS (EI): m/z 実測値: 434.1916。

20

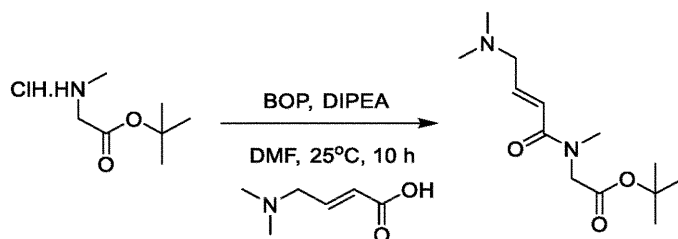
30

【0679】

中間体 2

工程 1: *tert*-ブチル (E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エノイル) - N - メチルグリシネート

【化 2 1 4】



40

[00664] DMF (5 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸 (1.52 g、9.17 mmol、2 当量、HCl) の溶液に、DIPEA (5.93 g、45.85 mmol、7.99 mL、10 当量)、*tert*-ブチル 2 - (イミノ (メ

50

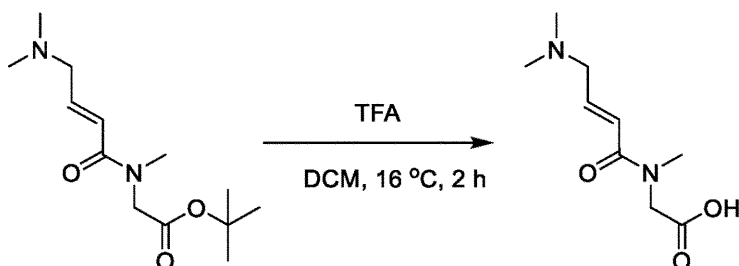
チル) - λ^5 -クロラニル (chloranelyl)) アセテート (1.00 g、4.58 mmol、1当量、HCl)、HOBt (619.49 mg、4.58 mmol、1当量) 及び EDCI (1.32 g、6.88 mmol、1.5当量) を加えた。混合物を 25℃で 10 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: C18 (250 * 50 mm * 10 μ m) ; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 15% ~ 40%、10 分) によって精製して、tert-ブチル (E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エノイル) - N-メチルグリシネート (540 mg、2.11 mmol、45.95% の収率) を茶色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 6.68 - 6.34 (m, 2H)、4.23 - 3.95 (m, 2H)、3.11 - 2.84 (m, 5H)、2.18 - 2.07 (m, 6H)、1.45 - 1.37 (m, 9H) LC-MS (ES+, m/z) : 257.1 [(M+H)⁺] ; R_t = 1.329 分。

10

【0680】

工程 2 : (E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エノイル) - N-メチルグリシン

【化 215】



20

【00665】 DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エノイル) - N-メチルグリシネート (270 mg、1.05 mmol、1当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、25.65 当量) を加えた。混合物を 16℃で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、(E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エノイル) - N-メチルグリシン (466 mg、粗生成物) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 9.97 (br d, J = 17.4 Hz、1H)、6.97 - 6.48 (m, 2H)、4.28 - 4.02 (m, 2H)、3.95 - 3.82 (m, 2H)、3.10 (s, 3H)、2.76 (br d, J = 13.4 Hz、6H)。LC-MS (ES+, m/z) : 201.1 [(M+H)⁺] ; R_t = 0.089 分。

30

【0681】

実施例 53

化合物 503

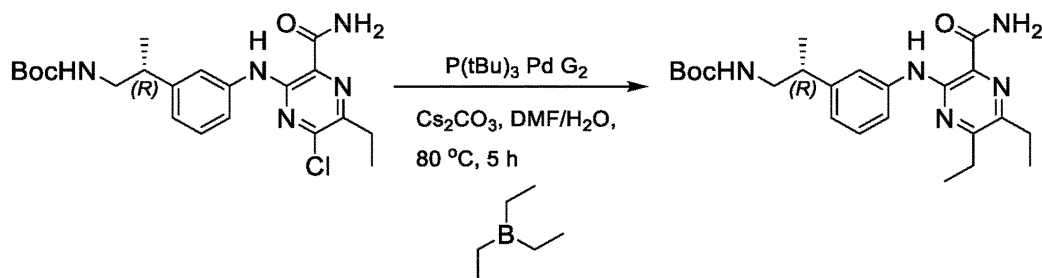
(R, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N-メチルブター-2-エナミド) アセトアミド) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 5, 6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド

40

工程 1 : tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5, 6-ジエチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート

50

【化 2 1 6】



10

[00666] DMF (5 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の *tert*-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (400 mg、921.81 μmol、1 当量)、トリエチルボラン (903.31 mg、9.22 mmol、1.33 mL、10 当量)、Cs₂CO₃ (901.03 mg、2.77 mmol、3 当量) の溶液に、P (tBu)₃ Pd G₂ (47.23 mg、92.18 μmol、0.1 当量) を加えた。混合物を、N₂ 下で、80 °C で 5 時間攪拌した。残渣を、DCM (10 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、25 °C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水 (10 mL) に注ぎ、DCM (10 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (20 mL * 2)、飽和塩水 (20 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、*tert*-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (350 mg、818.64 μmol、88.81% の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.08 (s, 1 H)、8.20 - 8.10 (m, 1 H)、7.86 (br d, J = 1.8 Hz、1 H)、7.66 - 7.48 (m, 2 H)、7.28 - 7.19 (m, 1 H)、6.89 - 6.78 (m, 2 H)、3.15 - 2.99 (m, 2 H)、2.92 - 2.80 (m, 3 H)、2.80 - 2.71 (m, 2 H)、1.36 - 1.16 (m, 18 H)。LCMS (ESI⁺、m/z) : 428.2 [(M + H)⁺] ; Rt = 0.947 分。

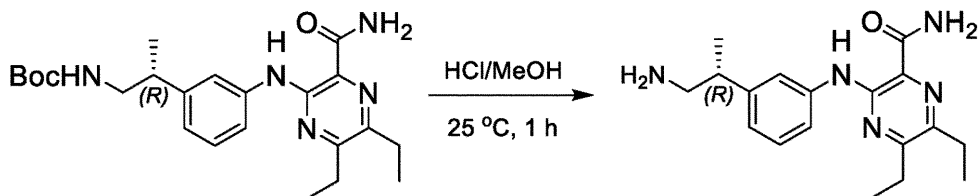
20

30

【0682】

工程 2 : (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 1 7】



40

[00667] *tert*-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (440 mg、1.03 mmol、1 当量) 及び HCl / MeOH (4 M、40 mL、155.47 当量) の混合物を、25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - カルボキサミド (350 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.12 (s, 1 H)、8.22 - 8.12 (m, 1 H)、7.90 (br d, J = 13.0 Hz、4 H)、7.74

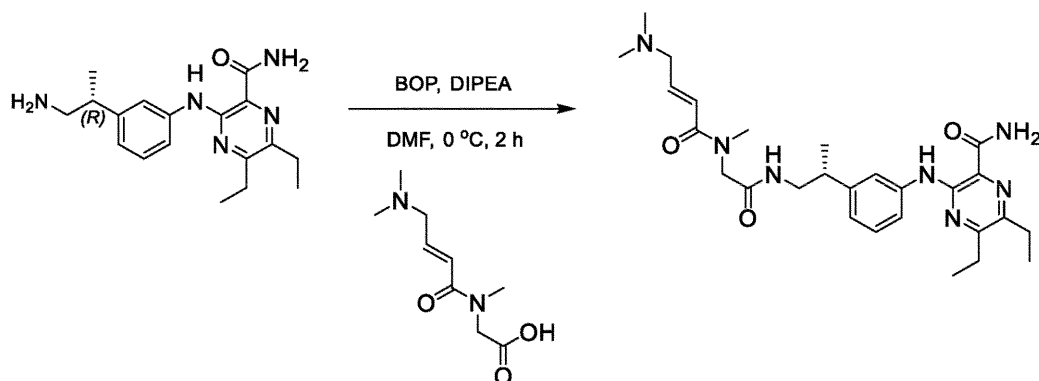
50

− 7.66 (m, 1H)、7.63−7.57 (m, 1H)、7.34−7.26 (m, 1H)、6.96−6.89 (m, 1H)、3.07−2.97 (m, 3H)、2.85 (q, J=7.4 Hz、2H)、2.76 (q, J=7.5 Hz、2H)、1.33−1.22 (m, 9H) (HCl 塩)。LCMS (ES⁺、m/z) : 328.2 [(M+H)⁺] ; Rt=0.568 分。

【0683】

工程3：(R, E)−3−((3−(1−(2−(4−(ジメチルアミノ)−N−メチルブター−2−エナミド)アセトアミド)プロパン−2−イル)フェニル)アミノ)−5, 6−ジエチルピラジン−2−カルボキサミド

【化218】



【00668】 0℃でDMF (0.5 mL) 中の (E)−N−(4−(ジメチルアミノ)ブター−2−エノイル)−N−メチルグリシン (82.54 mg、262.65 μmol、1.91 当量、TFA)、DIPEA (266.38 mg、2.06 mmol、359.01 μL、1.5 当量)、(R)−3−((3−(1−アミノプロパン−2−イル)フェニル)アミノ)−5, 6−ジエチルピラジン−2−カルボキサミド (50 mg、137.41 μmol、1 当量、HCl) の溶液に、BOP (91.16 mg、206.11 μmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm; 移動相：[水 (NH₄HCO₃)−ACN] ; B% : 15%~55%、8 分) によって精製して、(R, E)−3−((3−(1−(2−(4−(ジメチルアミノ)−N−メチルブター−2−エナミド)アセトアミド)プロパン−2−イル)フェニル)アミノ)−5, 6−ジエチルピラジン−2−カルボキサミド (20.15 mg、38.51 μmol、28.02% の収率、97.39% の純度) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ=11.13−11.07 (m, 1H)、8.19−8.12 (m, 1H)、8.10−7.83 (m, 2H)、7.66−7.61 (m, 1H)、7.59−7.51 (m, 1H)、7.28−7.21 (m, 1H)、6.87−6.82 (m, 1H)、6.28 (d, J=15.0 Hz、2H)、3.94 (d, J=17.3 Hz、2H)、3.29−3.21 (m, 2H)、3.03−2.73 (m, 10H)、2.19−2.05 (m, 6H)、1.34−1.18 (m, 9H)。LC-MS (ES⁺、m/z) : 510.3 [(M+H)⁺] ; Rt=2.149 分。HRMS (EI) : m/z [M]⁺ 実測値 : 510.3174。

【0684】

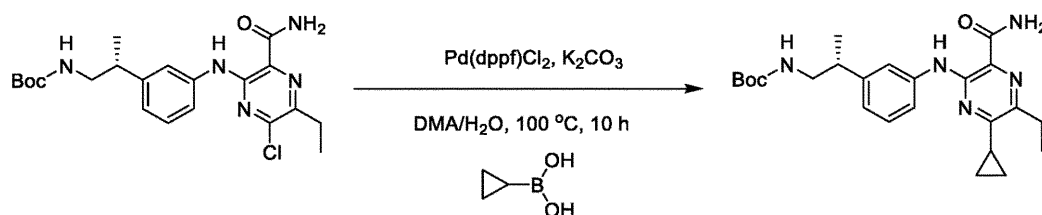
実施例 54

化合物 504

(R, E)−5−シクロプロピル−3−((3−(1−(2−(4−(ジメチルアミノ)−N−メチルブター−2−エナミド)アセトアミド)プロパン−2−イル)フェニル)アミノ)−6−エチルピラジン−2−カルボキサミド

工程1：tert−ブチル (R)−(2−(3−((3−カルバモイル−6−シクロプロ

ピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート
【化219】



[00669] DMA (10 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (400 mg、921.81 μ mol、1 当量)、シクロプロピルボロン酸 (791.81 mg、9.22 mmol、10 当量) 及び K₂CO₃ (382.20 mg、2.77 mmol、3 当量) の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (67.45 mg、92.18 μ mol、0.1 当量) を加えた。混合物を、N₂ 下で、100 °C で 10 時間攪拌した。残渣を、EtOAc (40 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、20 °C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) によって精製して、tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (320 mg、728.02 μ mol、78.98 % の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 440.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.047 分。

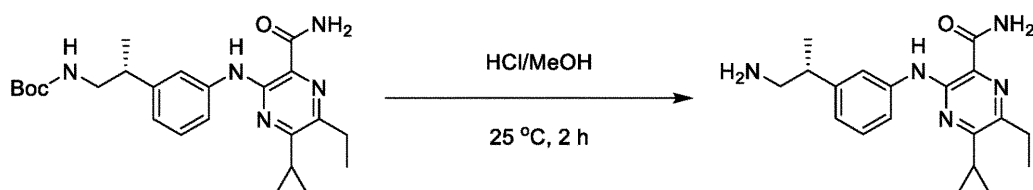
10

20

【0685】

工程 2 : (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【化220】



30

[00670] tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (400 mg、910.02 μ mol、1 当量) 及び HCl / MeOH (10 mL) の混合物を、25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド (270 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 340.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.543 分。

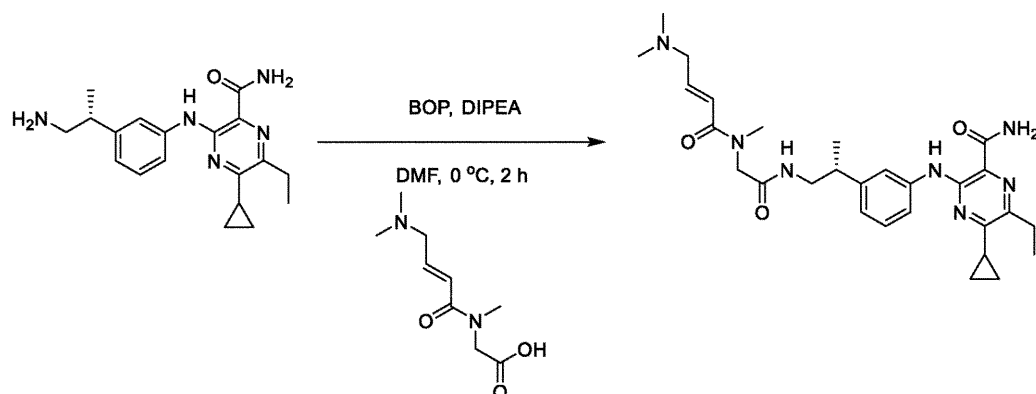
40

【0686】

工程 3 : (R, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブタ - 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

50

【化 2 2 1】



10

【00671】 DMF (1 mL) 中の (E) - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エノイル) - N - メチルグリシン (125.40 mg、399.05 μmol 、3 当量、TFA) の溶液に、DIEA (171.91 mg、1.33 mmol、231.69 μL 、10 当量) 及び (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド (50 mg、133.02 μmol 、1 当量、HCl) を加え、次に、BOP (88.25 mg、199.52 μmol 、1.5 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。ろ過して、ろ液を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 30% ~ 70%、8 分) によって精製して、(R, E) - 5 - シクロプロピル - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド (20.08 mg、37.71 μmol 、28.35% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.08 (d, J = 5.0 Hz、1 H)、8.12 (br d, J = 1.9 Hz、1 H)、8.08 - 7.84 (m, 1 H)、7.82 (br d, J = 1.9 Hz、1 H)、7.54 (br s, 1 H)、7.34 (br d, J = 8.0 Hz、1 H)、7.22 (t, J = 7.8 Hz、1 H)、6.83 (d, J = 7.5 Hz、1 H)、6.63 - 6.23 (m, 2 H)、3.93 (d, J = 16.4 Hz、2 H)、3.28 - 3.21 (m, 2 H)、3.01 (d, J = 5.1 Hz、1 H)、2.98 - 2.86 (m, 6 H)、2.77 (s, 1 H)、2.29 (br t, J = 6.2 Hz、1 H)、2.16 - 2.06 (m, 6 H)、1.29 - 1.08 (m, 10 H)。LC-MS (ES+, m/z): 522.4 [(M+H)⁺]; Rt = 2.170 分。HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 522.3186。

20

30

【0687】

実施例 55

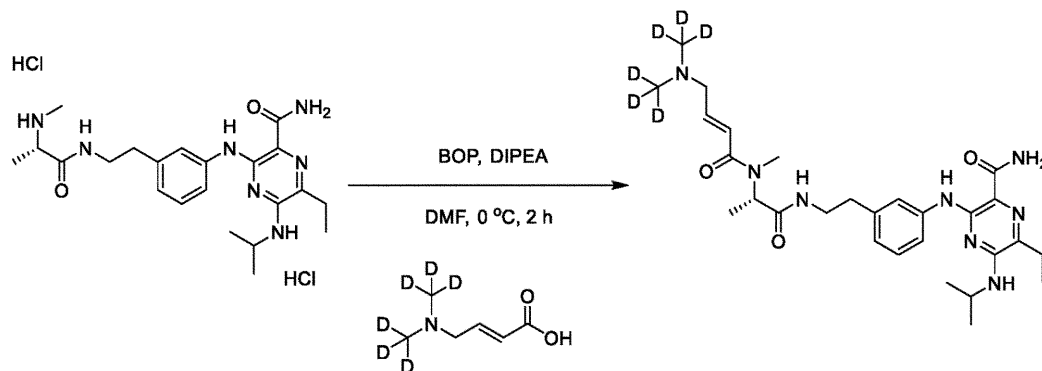
化合物 505

(S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ビス (メチル - d₃) アミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド
 工程 1: (S, E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (ビス (メチル - d₃) アミノ) - N - メチルブター - 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

40

50

【化 2 2 2】



10

【00672】 DMF (1 mL) 中の (E) - 4 - [ビス (トリジユウテリオメチル) アミノ] ブター - 2 - エン酸 (155.8 mg、0.5994 mmol、1.5 当量) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.6961 mL、3.996 mmol、10 当量) の混合物に、6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - [3 - [2 - [[(2S) - 2 - (メチルアミノ) プロパノイル] アミノ] エチル] アニリノ] ピラジン - 2 - カルボキサミド二塩酸塩 (200.0 mg、0.3996 mmol、1 当量) を加えた。混合物を、窒素下で 0 °C に冷却した。DMF (1 mL) 中のベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (265.1 mg、0.5994 mmol、1.5 当量) の溶液を、滴下して注入した。反応物を 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (30 mL) 及び NaHCO₃ (水溶液) (10 mL) で希釈し、NaHCO₃ (水溶液) (1 回)、水 (2 回) 及び塩水 (1 回) で洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料を、シリカゲルカラム、0 ~ 30 % の MeOH / EtOAc において精製して、149 mg の所望の生成物をガムとして得た。化合物を、ACN (2 mL) に溶解させ、ろ過し、ACN (2 × 1 mL) ですすぎ、水 (6 mL) を加え、凍結乾燥させて、3 - [3 - [2 - [[(2S) - 2 - [[(E) - 4 - [ビス (トリジユウテリオメチル) アミノ] ブター - 2 - エノイル] - メチル - アミノ] プロパノイル] アミノ] エチル] アニリノ] - 6 - エチル - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (134.0 mg、0.2460 mmol、61.56 % の収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.14 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.57 (d, J = 12.0 Hz、1H)、7.47 (d, J = 3.3 Hz、1H)、7.31 (d, J = 8.2 Hz、1H)、7.22 - 7.06 (m, 2H)、6.76 - 6.62 (m, 2H)、6.59 - 6.34 (m, 2H)、4.92 (q, J = 7.2 Hz、1H)、4.20 (dq, J = 13.4、6.6 Hz、1H)、3.15 - 3.35 (m, 2H)、2.97 - 2.85 (m, 2H)、2.77 (s, 2H)、2.70 - 2.57 (m, 3H)、2.52 (q, J = 7.3 Hz、2H)、1.30 - 1.00 (m, 12H)。LC - MS (ES +、m/z) : 545.4 [(M + H)⁺]

20

30

40

【0688】

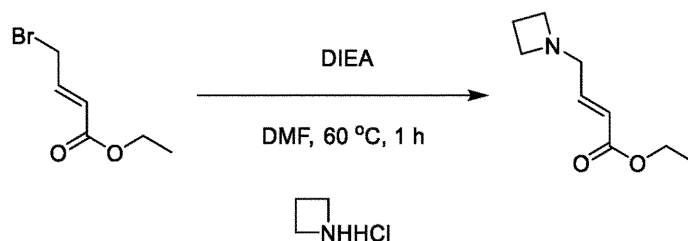
中間体 3

(E) - N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター - 2 - エノイル) - N - メチルグリシン

工程 1 : エチル (E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター - 2 - エノエート

50

【化 2 2 3】



10

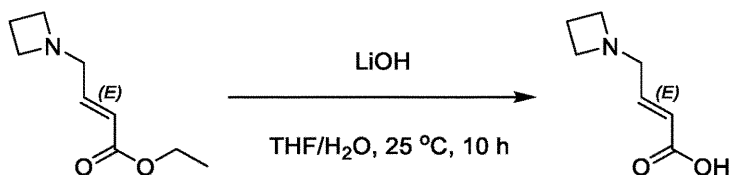
【00673】 DMF (100 mL) 中のエチル (E) - 4 - ブロモブタ - 2 - エノエート (5.00 g、25.90 mmol、3.57 mL、1 当量) 及び DIEA (10.04 g、77.70 mmol、13.53 mL、3 当量) の溶液に、アゼチジン塩酸塩 (2.42 g、25.90 mmol、1 当量) を加えた。混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。5 つの並行反応物 (parallel reaction) を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 250 * 70 mm * 10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 0 % ~ 35 %、20 分) によって精製した。混合物を、TFA を用いて pH = 2 に調整し、濃縮して、エチル (E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エノエート (16.00 g、56.49 mmol、43.62 % の収率、TFA) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 6.71 (td, J = 5.2、15.7 Hz、1H)、5.89 (td, J = 1.9、15.8 Hz、1H)、4.13 - 4.07 (m, 2H)、3.14 - 3.07 (m, 6H)、2.02 - 1.93 (m, 2H)、1.20 (t, J = 7.1 Hz、3H)。LC - MS (ES +、m/z) : 170.1 [(M + H)⁺] ; Rt = 1.879 分。

20

【0689】

工程 2 : (E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン酸

【化 2 2 4】



30

【00674】 THF (40 mL) 及び H₂O (20 mL) 中のエチル (E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エノエート (12.00 g、46.08 mmol、1 当量、0.8 TFA) の溶液に、LiOH · H₂O (3.87 g、92.15 mmol、2 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン酸 (5.50 g、粗生成物) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 6.20 (br d, J = 15.5 Hz、1H)、5.73 (d, J = 15.5 Hz、1H)、3.04 (d, J = 7.0 Hz、4H)、2.96 (dd, J = 1.1、5.9 Hz、2H)、1.93 (br d, J = 6.9 Hz、2H) (活性な COO - H は検出されなかった)。LC - MS (ES +、m/z) : 142.1 [(M + H)⁺] ; Rt = 0.210 分。

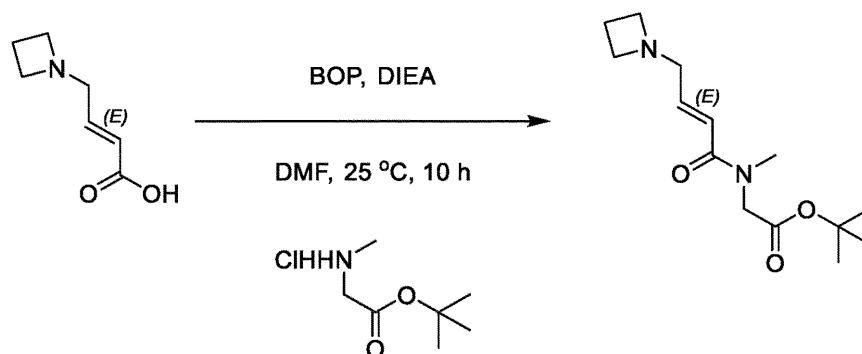
40

【0690】

工程 3 : tert - ブチル (E) - N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エノイル) - N - メチルグリシネート

50

【化 2 2 5】



10

[00675] DMF (85 mL) 中の (E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター 2 - エン酸 (5.50 g、38.96 mmol、2 当量) 及び DIEA (25.18 g、194.80 mmol、33.93 mL、10 当量) の溶液に、tert-ブチルメチルグリシネート塩酸塩 (3.54 g、19.48 mmol、1 当量) を加え、次に、BOP (12.92 g、29.22 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250 mm * 100 mm * 10 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN] ; B% : 10% ~ 40%、20 分) によって精製し、次に、飽和 NaHCO₃ (20 mL) を用いて pH = 7 に調整し、EtOAc (200 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせて、水 (200 mL * 2)、飽和塩水 (150 mL * 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、tert-ブチル (E) - N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター 2 - エノイル) - N - メチルグリシネート (1.00 g、3.73 mmol、19.13% の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 269.2 [(M+H)⁺] ; R_t = 3.385 分。

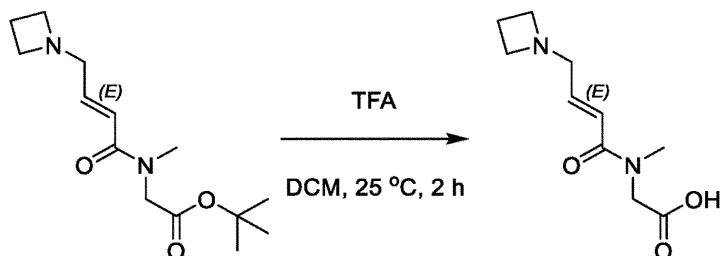
20

【0691】

工程 4 : (E) - N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター 2 - エノイル) - N - メチルグリシン

【化 2 2 6】

30



40

[00676] tert-ブチル (E) - N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター 2 - エノイル) - N - メチルグリシネート (800 mg、2.98 mmol、1 当量)、TFA (12.32 g、108.05 mmol、8.00 mL、36.24 当量) 及び DCM (16 mL) の混合物、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(E) - N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター 2 - エノイル) - N - メチルグリシン (800 mg、粗生成物、TFA) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 213.2 [(M+H)⁺] ; R_t = 0.122 分。

【0692】

実施例 56

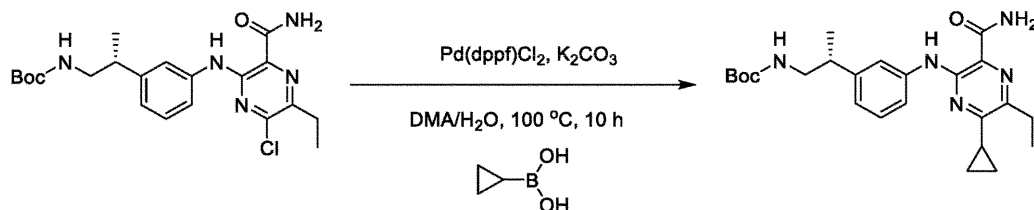
化合物 506

50

(R, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブ
 タ - 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - シク
 ロプロピル - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロ
 ピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート

【化 2 2 7】



10

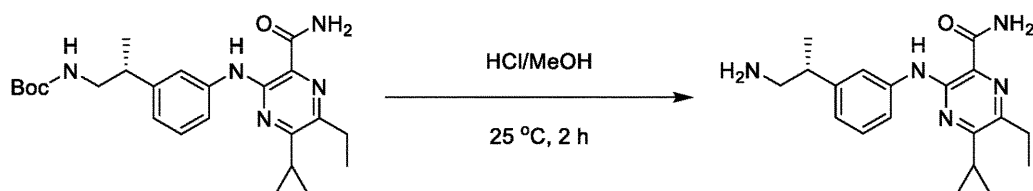
【00677】 DMA (10 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の tert-ブチル (R) -
 (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミ
 ノ) フェニル) プロピル) カルバメート (400 mg、921.81 μmol、1 当量)
 、シクロプロピルボロン酸 (791.81 mg、9.22 mmol、10 当量) 及び K₂
 CO₃ (382.20 mg、2.77 mmol、3 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (67.45 mg、92.18 μmol、0.1 当量) を加えた。混合物を、N₂ 下
 で、100 °C で 10 時間攪拌した。残渣を、EtOAc (40 mL) に溶解させ、スカベン
 ジャー (Pd) を加え、次に、25 °C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水
 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水
 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ
 過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグ
 ラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) によって精製して、tert-ブチル (R) -
 (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン -
 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (320 mg、728.02 μm
 ol、78.98% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) :
 440.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.047 分。

20

【0693】

工程 2 : (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) -
 5 - シクロプロピル - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 2 8】



40

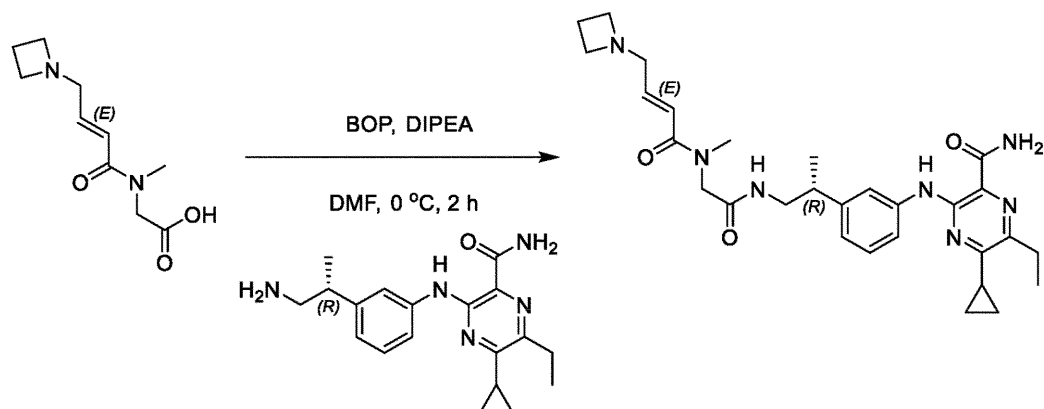
【00678】 tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 6 - シク
 ロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメ
 ト (400 mg、910.02 μmol、1 当量) 及び HCl / MeOH (10 mL、4
 M) の混合物を、25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 3 -
 ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 6
 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド (270 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体
 として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 340.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.
 543 分。

【0694】

工程 3 : (R, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N -

50

メチルブター-2-エナミド) アセトアミド) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) -
5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド
【化229】



10

【00679】 DMF (1 mL) 中の (E) - N - (4 - (アゼチジン-1-イル) ブタ
-2-エノイル) - N - メチルグリシン (347.19 mg、1.06 mmol、2 当量
、TFA) の溶液に、DIEA (687.66 mg、5.32 mmol、926.76 μ
L、10 当量) 及び (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン-2-イル) フェニル)
アミノ) - 5 - シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (200 mg
、532.06 μ mol、1 当量、HCl) を加え、次に、BOP (352.98 mg、
798.10 μ mol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。ろ過し
て、ろ液を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex C18 75 * 30
mm * 3 μ m; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 25% ~ 75%、8
分) によって精製して、(R, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (アゼチジン-1
-イル) - N - メチルブター-2-エナミド) アセトアミド) プロパン-2-イル) フェニ
ル) アミノ) - 5 - シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (89.
9 mg、160.04 μ mol、30.08% の収率) を黄色の固体として得た。¹H
NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.08 (d, J = 6.8 Hz、1H)
、8.12 (br s, 1H)、8.08 - 7.79 (m, 2H)、7.54 (br d
、J = 7.9 Hz、1H)、7.35 (br d, J = 8.0 Hz、1H)、7.23 (d
t, J = 4.3、7.8 Hz、1H)、6.83 (br dd, J = 3.7、7.3 Hz、1H)
、6.50 - 6.14 (m, 2H)、3.92 (d, J = 16.4 Hz、2H)
、3.28 - 3.20 (m, 2H)、3.14 - 3.08 (m, 3H)、3.07 - 3.
00 (m, 3H)、2.96 - 2.77 (m, 6H)、2.33 - 2.26 (m, 1H)
、1.95 (td, J = 7.0、19.8 Hz、2H)、1.27 (t, J = 7.5 Hz
、3H)、1.21 (t, J = 7.1 Hz、3H)、1.13 - 1.08 (m, 4H)
。LC-MS (ES+、m/z) : 534.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.265 分。
HRMS (EI) : m/z [M]⁺ 実測値: 534.3185。

20

30

40

【0695】

実施例 57

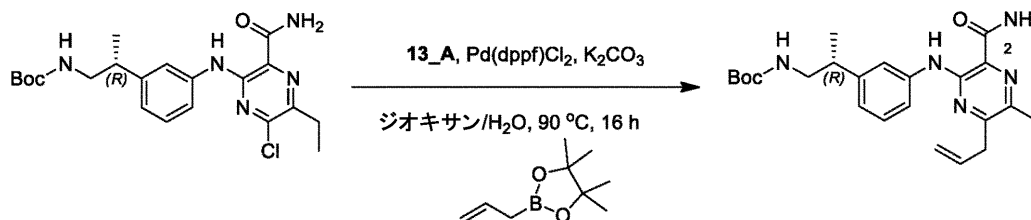
化合物 507

(R, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (アゼチジン-1-イル) - N - メチルブ
ター-2-エナミド) アセトアミド) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチ
ル-5-プロピルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((6-アリル-3-カルバモイル-5
-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート

50

【化230】

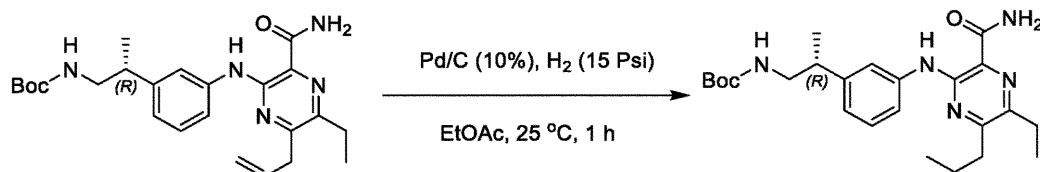


【00680】 ジオキサン（20 mL）及びH₂O（5 mL）中のtert-ブチル（R）-（2-（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロピル）カルバメート（400 mg、921.81 μmol、1当量）、2-アリル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（1.55 g、9.22 mmol、10当量）、Pd（dppf）Cl₂（67.45 mg、92.18 μmol、0.1当量）、Cs₂CO₃（901.03 mg、2.77 mmol、3当量）の混合物を、N₂下で、90 °Cで16時間撹拌した。残渣を、飽和EDTA（20 mL）に注ぎ、60分間撹拌した。水性相を、酢酸エチル（20 mL * 3）で抽出した。組み合わされた有機相を、飽和塩水（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカチオールゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 20／1～2／1）によって精製して、tert-ブチル（R）-（2-（3-（（6-アリル-3-カルバモイル-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロピル）カルバメート（300 mg、682.52 μmol、74.04%の収率）を黄色の固体として得た。LC-MS（ES+、m/z）：440.2 [(M+H)⁺]；Rt = 0.865分。

【0696】

工程2：tert-ブチル（R）-（2-（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-プロピルピラジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロピル）カルバメート

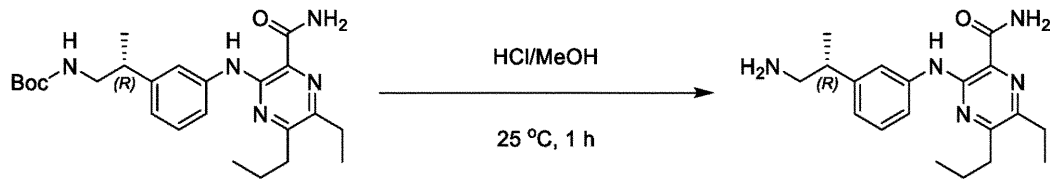
【化231】



【00681】 25 °CでEtOAc（80 mL）中のPd／C（10.0 mg、682.52 μmol、50%の純度、1当量）の懸濁液に、tert-ブチル（R）-（2-（3-（（6-アリル-3-カルバモイル-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロピル）カルバメート（300 mg、682.52 μmol、1当量）を加え、15 psiのH₂雰囲気下で、25 °Cで1時間撹拌した。混合物をろ過し、濃縮乾固させて、tert-ブチル（R）-（2-（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-プロピルピラジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロピル）カルバメート（150 mg、粗生成物）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ = 10.69（s, 1H）、7.87（br d, J = 2.6 Hz, 1H）、7.66-7.52（m, 2H）、7.28-7.21（m, 1H）、6.84（br d, J = 7.7 Hz, 1H）、5.48-5.37（m, 1H）、4.50-4.36（m, 1H）、3.53-3.40（m, 1H）、3.22-3.10（m, 1H）、2.95-2.84（m, 1H）、2.79-2.71（m, 4H）、1.90-1.81（m, 2H）、1.47-1.33（m, 9H）、1.31-1.19（m, 6H）、1.03（t, J = 7.3 Hz, 3H）。LC-MS（ES+、m/z）：442.2 [(M+H)⁺]；Rt = 2.406分。

【0697】

工程3：(R)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-プロピルピラジン-2-カルボキサミド
【化232】

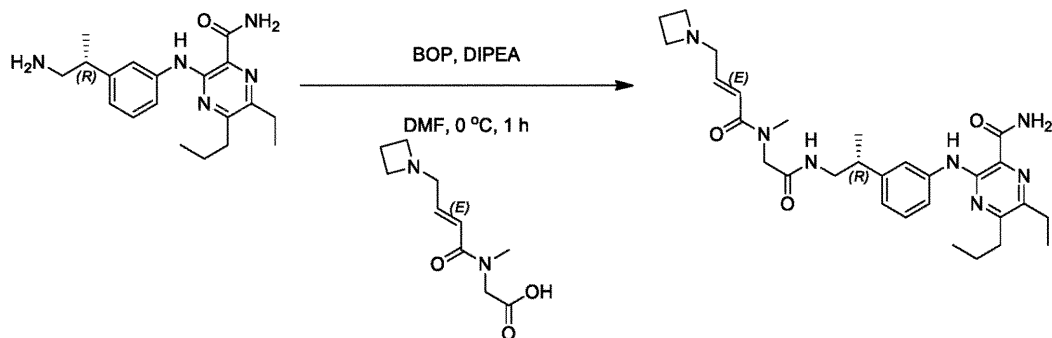


10

【00682】 tert-ブチル(R)-(2-(3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-プロピルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート(150mg、339.70 μ mol、1当量)及びHCl/MeOH(4M、20mL、235.50当量)の混合物を、25 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させて、(R)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-プロピルピラジン-2-カルボキサミド(140mg、粗生成物、HCl)を黄色の固体として得た。LC-MS(ES $^{+}$ 、m/z)：342.2[(M+H) $^{+}$]；Rt=0.585分。

【0698】

工程4：(R,E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-プロピルピラジン-2-カルボキサミド
【化233】



30

【00683】 $^{\circ}$ CでDMF(1.5mL)中の(E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エノイル)-N-メチルグリシン(193.39mg、592.73 μ mol、1.6当量、TFA)の溶液に、DIPEA(478.79mg、3.70mmol、645.27 μ L、10当量)及び(R)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-プロピルピラジン-2-カルボキサミド(140mg、370.46 μ mol、1当量、HCl)を加えた。次に、BOP(245.77mg、555.69 μ mol、1.5当量)を、0 $^{\circ}$ Cで加えた。混合物を0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。混合物をろ過した。残渣を、分取HPLC(カラム：Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30mm $\times$ 10 μ m；移動相：[水(NH₄HCO₃)-ACN]；B%：30%~60%、8分)によって精製して、(R,E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-プロピルピラジン-2-カルボキサミド(70.0mg、127.03 μ mol、34.29%の収率、97.21%の純度)を黄色の油として得た。 ^{1} H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ =11.16-11.02(m, 1H)、8.22-8.13(m, 1H)、8.11-

40

50

7.82 (m, 2H)、7.64 (br d, $J=7.4$ Hz、1H)、7.52 (br d, $J=7.9$ Hz、1H)、7.30–7.19 (m, 1H)、6.88–6.80 (m, 1H)、6.51–6.21 (m, 2H)、3.93 (d, $J=17.3$ Hz、2H)、3.26–3.19 (m, 2H)、3.16–3.08 (m, 3H)、3.07–2.96 (m, 4H)、2.94–2.87 (m, 1H)、2.83–2.69 (m, 6H)、2.04–1.88 (m, 2H)、1.82 (sxt, $J=7.4$ Hz、2H)、1.27–1.17 (m, 6H)、1.00 (t, $J=7.4$ Hz、3H)。LC-MS (ES+, m/z): 536.3 [(M+H)⁺]; $R_t=2.328$ 分。HRMS (EI): m/z [M]⁺ 実測値: 536.3325。

【0699】

10

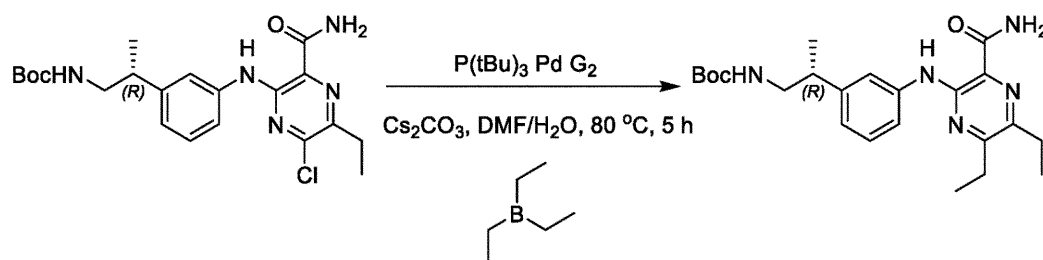
実施例 58

化合物 508

(R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-5,6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (R)-(2-(3-((3-カルバモイル-5,6-ジエチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート

【化 234】



20

【00684】 25 °CでDMF (5 mL) 及びH₂O (2 mL) 中のtert-ブチル (R)-(2-(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート (400 mg、921.81 μmol、1当量)、トリエチルボラン (903.31 mg、9.22 mmol、1.33 mL、10当量)、Cs₂CO₃ (901.03 mg、2.77 mmol、3当量)の溶液に、P(tBu)₃PdG2 (47.23 mg、92.18 μmol、0.1当量)を加えた。混合物を、N₂下で、80 °Cで5時間攪拌した。残渣を、DCM (10 mL)に溶解させ、スカベンジャー (Pd)を加え、次に、25 °Cで1時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水 (10 mL)に注ぎ、DCM (10 mL * 2)で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (20 mL * 2)、飽和塩水 (20 mL * 2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=3:1)によって精製して、tert-ブチル (R)-(2-(3-((3-カルバモイル-5,6-ジエチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート (350 mg、818.64 μmol、88.81%の収率)を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ=11.08 (s, 1H)、8.20–8.10 (m, 1H)、7.86 (br d, $J=1.8$ Hz、1H)、7.66–7.48 (m, 2H)、7.28–7.19 (m, 1H)、6.89–6.78 (m, 2H)、3.15–2.99 (m, 2H)、2.92–2.80 (m, 3H)、2.80–2.71 (m, 2H)、1.36–1.16 (m, 18H)。LCMS (ES+, m/z): 428.2 [(M+H)⁺]; $R_t=0.947$ 分。

30

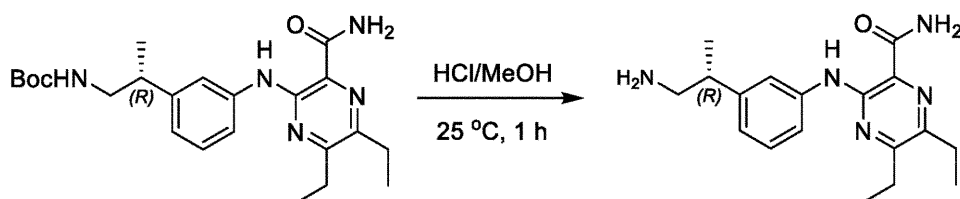
40

【0700】

工程 2: (R)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-5,6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 2 3 5】

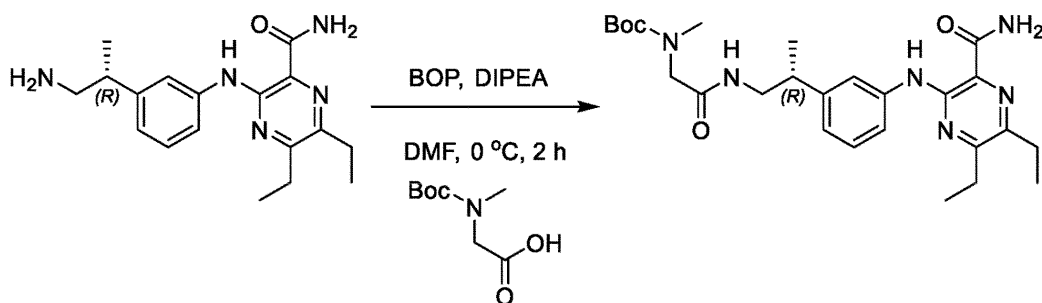


[00685] tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 , 6 - ジエチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (440 mg、1.03 mmol、1 当量) 及び HCl / MeOH (4 M、40 mL、155.47 当量) の混合物を、25 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 , 6 - ジエチルピラジン - 2 - カルボキサミド (350 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.12 (s, 1H)、8.22 - 8.12 (m, 1H)、7.90 (br d, J = 13.0 Hz、4H)、7.74 - 7.66 (m, 1H)、7.63 - 7.57 (m, 1H)、7.34 - 7.26 (m, 1H)、6.96 - 6.89 (m, 1H)、3.07 - 2.97 (m, 3H)、2.85 (q, J = 7.4 Hz、2H)、2.76 (q, J = 7.5 Hz、2H)、1.33 - 1.22 (m, 9H) (HCl 塩)。LCMS (ES+、m/z) : 328.2 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.568 分。

【0701】

工程 3 : tert-ブチル (R) - (2 - ((2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 , 6 - ジエチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート

【化 2 3 6】



[00686] 0 °C で DMF (3 mL) 中の (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 , 6 - ジエチルピラジン - 2 - カルボキサミド (230 mg、632.07 μmol、1 当量、HCl)、N - (tert-ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシン (179.39 mg、948.10 μmol、1.5 当量)、DIPEA (816.91 mg、6.32 mmol、1.10 mL、10 当量) の溶液に、BOP (419.33 mg、948.10 μmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した。混合物を、水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (5 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 3) によって精製して、tert-ブチル (R) - (2 - ((2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 , 6 - ジエチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ) - 2 - オキ

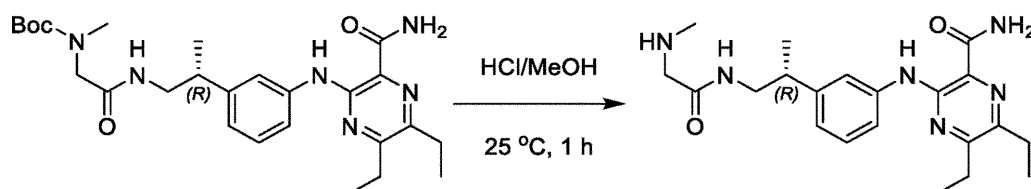
ソエチル) (メチル) カルバメート (240 mg、481.33 μmol 、76.15% の収率) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.13-11.06$ (m, 1H)、8.22-8.11 (m, 1H)、7.93-7.77 (m, 2H)、7.69-7.60 (m, 1H)、7.59-7.48 (m, 1H)、7.29-7.20 (m, 1H)、6.89-6.80 (m, 1H)、3.78-3.62 (m, 2H)、3.29-3.19 (m, 2H)、2.95-2.66 (m, 8H)、1.41-1.18 (m, 18H)。LCMS (ES+、 m/z): 499.4 [(M+H)⁺]; $R_t = 0.836$ 分。

【0702】

工程4: (R)-5,6-ジエチル-3-((3-(1-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

10

【化237】



【00687】 tert-ブチル (R)-((2-((2-(3-(3-カルバモイル-5,6-ジエチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート (240 mg、481.33 μmol 、1当量) 及び HCl/MeOH (4 M、27.69 mL、230.13 当量) の混合物を、25 °C で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R)-5,6-ジエチル-3-((3-(1-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (230 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+、 m/z): 399.4 [(M+H)⁺]; $R_t = 0.579$ 分。

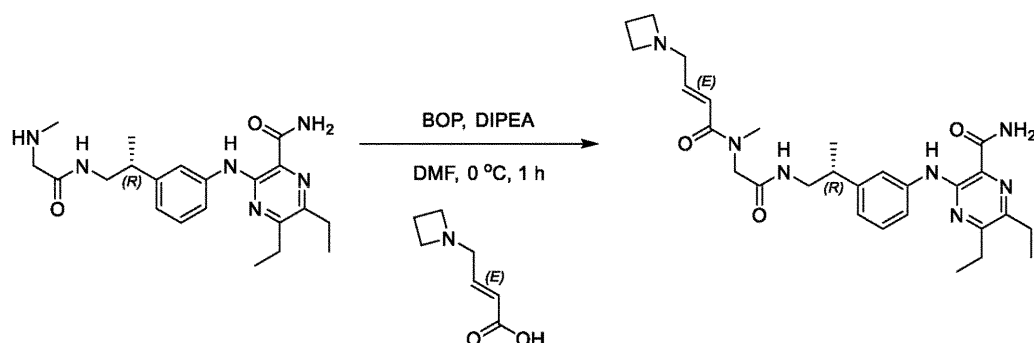
20

【0703】

工程5: (R,E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-5,6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド

30

【化238】



40

【00688】 0 °C で DMF (2 mL) 中の (R)-5,6-ジエチル-3-((3-(1-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (200 mg、459.81 μmol 、1当量、HCl)、(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン酸 (293.35 mg、1.15 mmol、2.5 当量、TFA 塩)、DIPEA (594.27 mg、4.60 mmol、800.91 μL 、10 当量) の溶液に、BOP (305.05 mg、689.72 μmol 、1.5 当量) を加えた。混合物を 0 °C で1時間攪拌した。混合物をろ過して、残

50

渣を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B%：30%~65%、8分）によって精製して、（R，E）-3-（（3-（1-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-N-メチルブタ-2-エナミド）アセトアミド）プロパン-2-イル）フェニル）アミノ）-5，6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド（30.10mg、24.75μmol、12.28%の収率、97.89%の純度）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ=11.11（d，J=6.5Hz、1H）、8.20-8.04（m，1H）、7.93-7.81（m，2H）、7.68-7.52（m，2H）、7.32-7.18（m，1H）、6.92-6.80（m，1H）、6.61-6.37（m，2H）、6.29-6.14（m，1H）、3.99-3.90（m，2H）、3.29-3.22（m，2H）、3.17-3.02（m，6H）、2.98（s，2H）、2.92-2.82（m，3H）、2.81-2.73（m，3H）、2.06-1.87（m，2H）、1.35-1.19（m，9H）（TFA塩）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆+D₂O）δ=11.01-10.92（m，1H）、7.68-7.60（m，1H）、7.51（br d，J=7.8Hz、1H）、7.30-7.20（m，1H）、6.90-6.80（m，1H）、6.58-6.36（m，2H）、3.92（br d，J=19.6Hz、2H）、3.29-3.19（m，2H）、3.16-3.09（m，3H）、3.08-2.98（m，3H）、2.95（s，2H）、2.90-2.80（m，3H）、2.78-2.71（m，3H）、2.02-1.87（m，2H）、1.32-1.16（m，9H）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆、T=273+80K）δ=11.02-10.90（m，1H）、8.06-7.90（m，1H）、7.74-7.41（m，4H）、7.30-7.20（m，1H）、6.91-6.81（m，1H）、6.66-6.10（m，2H）、3.97-3.89（m，2H）、3.29（br t，J=6.4Hz、2H）、3.20-3.10（m，5H）、3.00-2.71（m，9H）、2.06-1.91（m，2H）、1.35-1.22（m，9H）。LC-MS（ES+、m/z）：522.2 [(M+H)⁺]；Rt=2.267分。HRMS（EI）：m/z (M+H)⁺ 実測値：522.3195。

10

20

30

【0704】

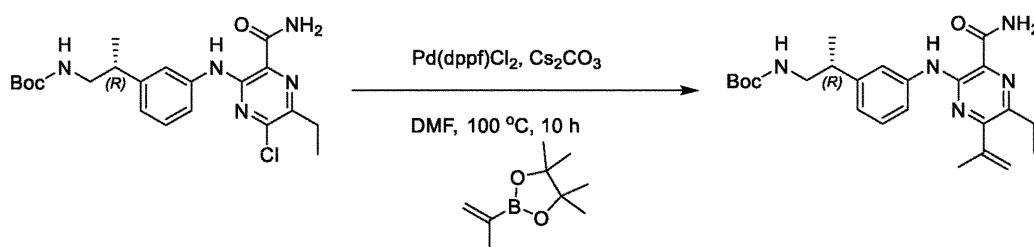
実施例59

化合物509

（R，E）-3-（（3-（1-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-N-メチルブタ-2-エナミド）アセトアミド）プロパン-2-イル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-イソプロピルピラジン-2-カルボキサミド

工程1：tert-ブチル（R）-（2-（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-（プロパー1-エン-2-イル）ピラジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロピル）カルバメート

【化239】



40

【00689】 DMF（4mL）中のtert-ブチル（R）-（2-（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロピル）カルバメート（400.00mg、921.81μmol、1当量）及び4，4，5，5-テトラメチル-2-（プロパー1-エン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラ

50

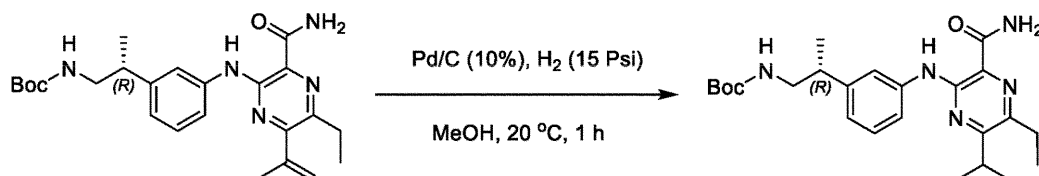
ン (774.50 mg、4.61 mmol、5 当量) の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (67.45 mg、92.18 μmol、0.1 当量) 及び Cs₂CO₃ (901.03 mg、2.77 mmol、3 当量) を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下で、100℃で10時間攪拌した。反応物を、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (15 mL * 2)、飽和塩水 (15 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、DCM (20 mL) に溶解させた。スカベンジャー (Pd) を加え、次に、25℃で1時間攪拌し、次に、ろ過した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 20 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (プロパ-1-エン-2-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (300 mg、682.52 μmol、74.04% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 440.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.053 分。

10

[0705]

工程2 : tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - イソプロピルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート

[化240]



20

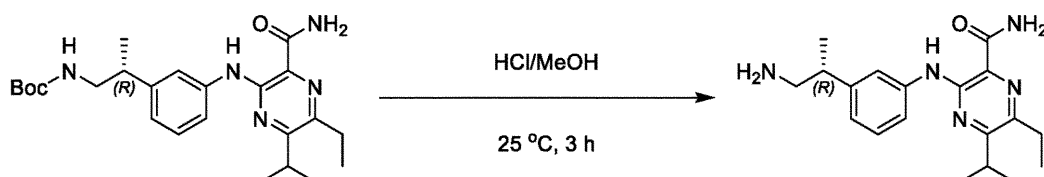
[00690] MeOH (30 mL) 中の tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (プロパ-1-エン-2-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (190 mg、432.26 μmol、1 当量) の溶液に、H₂ 雰囲気下で、Pd/C (200 mg、432.26 μmol、50% の純度、1 当量) を加えた。懸濁液を脱気し、H₂ で3回バージした。混合物を、1時間にわたって20℃で、15 Psi の H₂ 下で攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - イソプロピルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (160 mg、362.35 μmol、83.83% の収率) を黄色の油として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 442.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.067 分。

30

[0706]

工程3 : (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - イソプロピルピラジン-2 - カルボキサミド

[化241]



40

[00691] HCl / MeOH (30 mL) 中の tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - イソプロピルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (100 mg、226.47 μmol、1 当量) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、(R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - イ

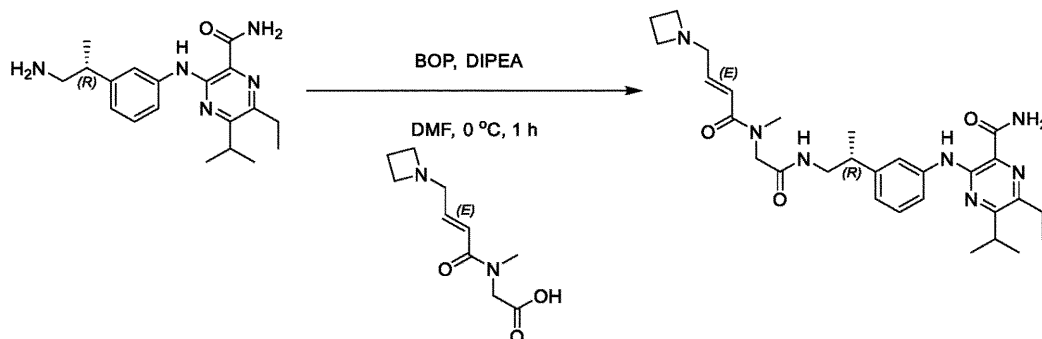
50

ソプロピルピラジン-2-カルボキサミド (100 mg、粗生成物) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 342.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.134 分。

【0707】

工程4: (R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソプロピルピラジン-2-カルボキサミド

【化242】



10

【00692】 DMF (0.5 mL) 中の (E)-N-(4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エノイル)-N-メチルグリシン (64.75 mg、198.46 μmol、1.5 当量、TFA) の溶液に、DIPEA (171.00 mg、1.32 mmol、230.45 μL、10 当量)、(R)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソプロピルピラジン-2-カルボキサミド (50 mg、132.31 μmol、1 当量、HCl) 及び BOP (87.77 mg、198.46 μmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN] ; B% : 30%~60%、8 分) によって精製して、(R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソプロピルピラジン-2-カルボキサミド (14.02 mg、25.67 μmol、19.40% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.14-11.02 (m, 1H)、8.22-8.11 (m, 1H)、8.10-7.83 (m, 2H)、7.71-7.63 (m, 1H)、7.54-7.44 (m, 1H)、7.30-7.18 (m, 1H)、6.89-6.77 (m, 1H)、6.53-6.13 (m, 2H)、3.96-3.89 (m, 2H)、3.28-3.20 (m, 3H)、3.14-3.08 (m, 3H)、3.07-3.00 (m, 3H)、2.97-2.84 (m, 3H)、2.81-2.77 (m, 3H)、2.01 (s, 2H)、1.27-1.18 (m, 12H)。LC-MS (ES+, m/z) : 536.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.323 分。HRMS (EI) : m/z [M+H]⁺ 実測値: 536.3359。

20

30

40

【0708】

実施例 60

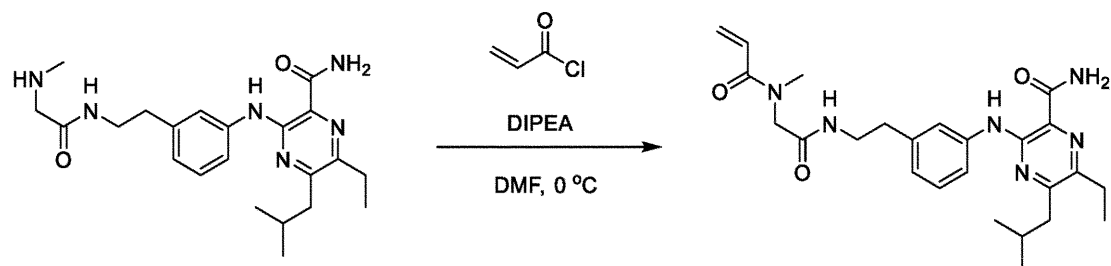
化合物 510

6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程1: 6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 2 4 3】



10

【00693】 DMF (1 mL) 中の 6-エチル-5-イソブチル-3-[3-[2-[2-(メチルアミノ)アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (97.60 mg、0.2174 mmol、1 当量) の懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3786 mL、2.174 mmol、10 当量) を加えた。混合物を 0 °C に冷却した。DMF (0.1 mL) 中の塩化アクリロイル (0.02650 mL、0.3261 mmol、1.5 当量) を、滴下して注入した。反応物を、2 時間にわたって 0 °C から室温になるまで攪拌し続けた。混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ (水溶液) (1 回)、水 (2 回)、塩水 (1 回) で洗浄した。MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、MeOH/DCM (1:1) に溶解させ、シリカゲル上に充填し、12 g のシリカゲルカラム (0~5 % の MeOH/EtOAc) によって精製して、6-エチル-5-イソブチル-3-[3-[2-[2-(メチル(プロパー-2-エノイル)アミノ)アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド (76.00 mg、0.1621 mmol、74.56 % の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 10.99 (d, J=2.5 Hz、1H)、8.10 (s、1H)、7.98 (dt, J=56.4、5.6 Hz、1H)、7.82 (d, J=2.6 Hz、1H)、7.49 (d, J=4.4 Hz、2H)、7.16 (t, J=7.9 Hz、1H)、6.80-6.73 (m、1H)、6.73-6.39 (m、1H)、6.01 (ddd, J=26.5、16.7、2.5 Hz、1H)、5.56 (ddd, J=47.1、10.4、2.5 Hz、1H)、3.90 (d, J=19.0 Hz、2H)、3.31-3.19 (m、2H)、2.85 (d, J=83.1 Hz、3H)、2.73-2.54 (m、6H)、2.18 (hept, J=6.8 Hz、1H)、1.17 (t, J=7.4 Hz、3H)、0.91 (d, J=6.6 Hz、6H)。LCMS (ES+、m/z) : 467.400 [(M+H)⁺]。

20

30

【0709】

実施例 61

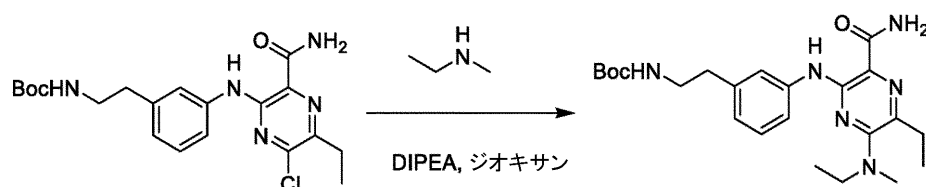
化合物 511

6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-(3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド

40

工程 1: tert-ブチル(3-(3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)カルバメート

【化 2 4 4】



50

【00694】 1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-[3-[(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチル-ピラジン-2-イル) アミノ] フェニル] エチル] カルバメート (3.465 g、8.252 mmol、1 当量) の溶液に、N-エチルメチルアミン (7.173 mL、82.52 mmol、10 当量)、続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.437 mL、8.252 mmol、1 当量) を加えた。反応混合物を、70 時間にわたって還流状態で加熱した。反応混合物を、ロータリーエバポレータにおいて濃縮した。残渣を、EtOAc (100 mL) と NaHCO₃ (50 mL) / 水 (50 mL) とに分け、次に、層を分離した。水性相を、EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせられた有機物を、水 (2 回) 及び塩水 (1 回) で洗浄した。MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、80 g のシリカゲルカラム (0~40% の EtOAc / ヘキサン) において精製して、*tert*-ブチル N-[2-[3-[[3-カルバモイル-5-エチル-6-[エチル (メチル) アミノ] ピラジン-2-イル] アミノ] フェニル] エチル] カルバメート (2.650 g、5.988 mmol、72.57% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 11.10 (s, 1H)、7.74 (d, J=3.0 Hz、1H)、7.58 (s, 1H)、7.46 (d, J=3.0 Hz、1H)、7.44-7.38 (m, 1H)、7.21 (t, J=7.8 Hz、1H)、6.89 (t, J=5.7 Hz、1H)、6.83-6.73 (m, 1H)、3.47 (q, J=7.1 Hz、2H)、3.14 (dt, J=8.2、6.1 Hz、2H)、3.05 (s, 3H)、2.74 (q, J=7.4 Hz、2H)、2.67 (dd, J=8.5、6.4 Hz、2H)、1.37 (s, 9H)、1.22 (dt, J=12.2、7.2 Hz、6H)。LCMS (ES+、m/z) : 443.304 [(M+H)⁺]。

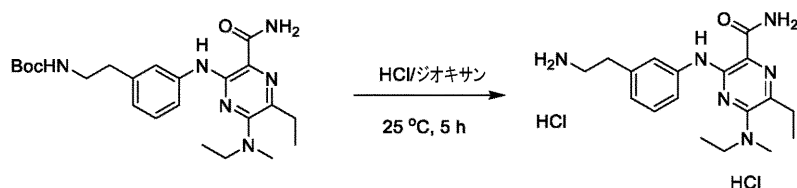
10

20

【0710】

工程 2 : 3-((3-(2-アミノエチル) フェニル) アミノ)-6-エチル-5-(エチル (メチル) アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド

【化 245】



30

【00695】 1, 4-ジオキサン (15 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-[3-[[3-カルバモイル-5-エチル-6-[エチル (メチル) アミノ] ピラジン-2-イル] アミノ] フェニル] エチル] カルバメート (2.650 g、5.988 mmol、1 当量) の溶液に、ジオキサン中 4 N の HCl (15 mL、10 当量) を周囲温度で加えた。反応混合物を 5 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (30 mL) で希釈し、ろ過し、EtOAc で (3 回) すすぎ、減圧下で乾燥させて、3-[3-(2-アミノエチル) アニリノ]-6-エチル-5-[エチル (メチル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (2.440 g、5.874 mmol、98.10% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 11.13 (s, 1H)、8.07 (s, 3H)、7.74 (s, 1H)、7.63-7.38 (m, 3H)、7.30-7.21 (m, 1H)、6.90-6.83 (m, 1H)、3.45 (q, J=7.1 Hz、2H)、3.11-2.95 (m, 5H)、2.87 (dd, J=9.7、6.2 Hz、2H)、2.73 (q, J=7.3 Hz、2H)、1.21 (dt, J=11.9、7.2 Hz、6H)。LCMS (ES+、m/z) : 343.230 [(M+H)⁺]。

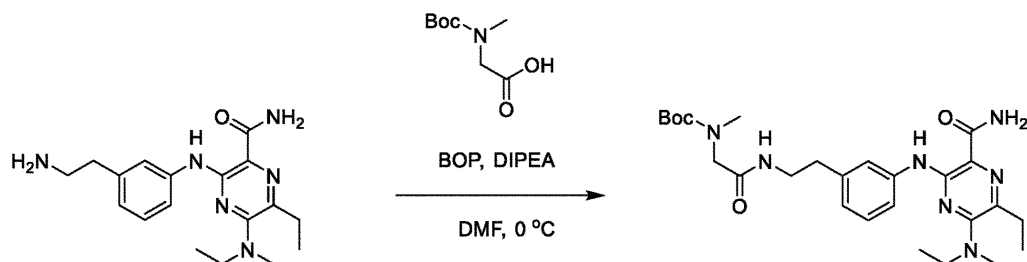
40

【0711】

工程 3 : *tert*-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エ

50

チル（メチル）アミノ）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）カルバメート
 【化２４６】



10

【00696】 0 °CでDMF（1 mL）中の2－[tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ] 酢酸（273.3 mg、1.445 mmol、1.2当量）及び3－[3－（2－アミノエチル）アニリノ]－6－エチル－5－[エチル（メチル）アミノ]ピラジン－2－カルボキサミド二塩酸塩（500.0 mg、1.204 mmol、1.0当量）の溶液に、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（2.097 mL、12.04 mmol、1.0当量）、続いてDMF（2 mL）中のベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（638.9 mg、1.445 mmol、1.2当量）の溶液を滴下して注入した。反応物を、1時間にわたって0 °Cから室温になるまで攪拌した。反応混合物を、EtOAc（60 mL）で希釈し、NaHCO₃（水溶液）（1回）、水（2回）、塩水（1回）で洗浄した。MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料を、40 gのシリカゲルカラム（0～100%のEtOAc／ヘキサン）において精製して、tert－ブチルN－[2－[2－[3－[3－カルバモイル－5－エチル－6－[エチル（メチル）アミノ]ピラジン－2－イル）アミノ]フェニル]エチルアミノ]－2－オキソエチル]－N－メチルカルバメート（537.0 mg、1.046 mmol、86.85%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO）δ 11.11（s，1H）、7.91（s，1H）、7.73（d，J＝3.0 Hz、1H）、7.60（s，1H）、7.44（dd，J＝11.2、5.6 Hz、2H）、7.22（t，J＝7.8 Hz、1H）、6.81（d，J＝7.5 Hz、1H）、3.72（d，J＝14.5 Hz、2H）、3.46（q，J＝7.0 Hz、2H）、3.32（s，2H）、3.05（s，3H）、2.77（s，3H）、2.73（dd，J＝12.6、5.2 Hz、4H）、1.37（d，J＝27.3 Hz、9H）、1.22（dt，J＝12.7、7.2 Hz、6H）。LCMS（ES+、m/z）：514.400 [(M+H)⁺]。

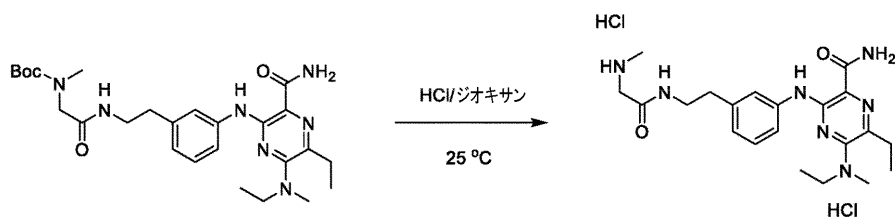
20

30

【0712】

工程４：6－エチル－5－（エチル（メチル）アミノ）－3－（（3－（2－（2－（メチルアミノ）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン－2－カルボキサミド
 【化２４７】

40



【00697】 室温でジオキサン（3 mL）中のtert－ブチルN－[2－[2－[3－[3－カルバモイル－5－エチル－6－[エチル（メチル）アミノ]ピラジン－2－イル）アミノ]フェニル]エチルアミノ]－2－オキソエチル]－N－メチルカルバ

50

メート (520.0 mg、1.012 mmol、1 当量) の溶液に、ジオキサン中 4 N の HCl (3.0 mL、12 当量) を滴下して加えた。反応物を、2 時間攪拌した。溶媒をデカントした。残渣を、MTBE/EtOAc/MeOH (1:2:2) で研和し、ろ過し、EtOAc で (5 回) すすいで、減圧下で乾燥させて、6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[2-(メチルアミノ)アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (442.0 mg、0.9086 mmol、89.75% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 11.04 (s, 1H)、8.85 (s, 2H)、8.55 (t, J = 5.6 Hz、1H)、7.67 (s, 1H)、7.51 (t, J = 2.0 Hz、1H)、7.40 (dd, J = 8.0、2.2 Hz、2H)、7.16 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.77 (d, J = 7.5 Hz、1H)、3.57 (t, J = 5.8 Hz、2H)、3.39 (q, J = 7.0 Hz、2H)、3.31 (q, J = 6.8 Hz、2H)、3.10 (s, 1H)、2.98 (s, 3H)、2.66 (dd, J = 8.6、6.6 Hz、4H)、1.14 (dt, J = 11.4、7.2 Hz、6H)。LCMS (ES⁺、m/z): 414.300 [(M+H)⁺]。

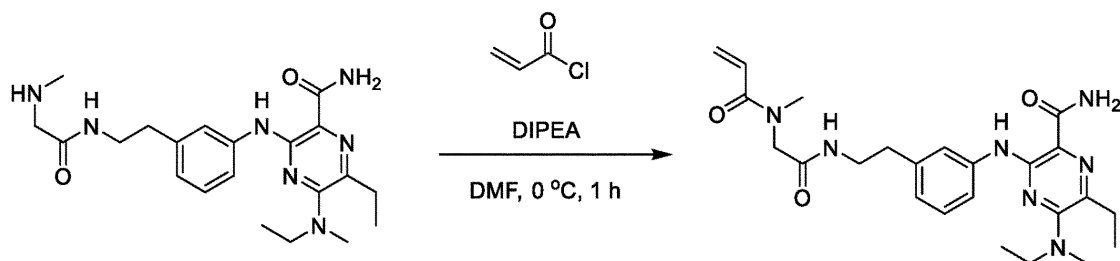
10

【0713】

工程 5: 6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-(3-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

20

【化248】



30

【00698】 0 °C で DMF 中の 6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[2-(メチルアミノ)アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (100.0 mg、0.2056 mmol、1 当量) の懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3581 mL、2.056 mmol、10 当量) を加えた。次に、塩化アクリロイル (0.01840 mL、0.2261 mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を 0 °C で 45 分間攪拌した。さらなる塩化アクリロイル (10.0 μL) を加え、さらに 30 分間続けた。反応混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ (水溶液) (1 回)、水 (2 回)、塩水 (1 回) で洗浄した。MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、MeOH/DCM (1:1) に溶解させ、シリカゲル上に充填し、12 g のシリカゲルカラム (0~5% の MeOH/EtOAc) によって精製して、6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[2-[2-(メチル(プロパー-2-エノイル)アミノ)アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド (69.00 mg、0.1468 mmol、71.43% の収率) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 11.04 (d, J = 2.0 Hz、1H)、7.98 (dt, J = 55.5、5.6 Hz、1H)、7.67 (d, J = 3.0 Hz、1H)、7.50 (dt, J = 8.8、2.0 Hz、1H)、7.43-7.31 (m, 2H)、7.14 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.76-6.71 (m, 1H)、6.71-6.39 (m, 1H)、6.01 (ddd, J = 26.2、16.7、2.5 Hz、1H)、5.57 (ddd, J = 46.5、10.4、2.5 Hz、1H)、3.90 (d, J = 18

40

50

. 7 Hz、2 H)、3.39 (q, J=7.0 Hz、2 H)、3.22 (d, J=7.8 Hz、2 H)、2.97 (s, 3 H)、2.85 (d, J=83.8 Hz、3 H)、2.70–2.57 (m, 4 H)、1.14 (dt, J=12.9、7.2 Hz、6 H)。LCMS (ES+, m/z): 468.300 [(M+H)⁺]。

【0714】

実施例 62

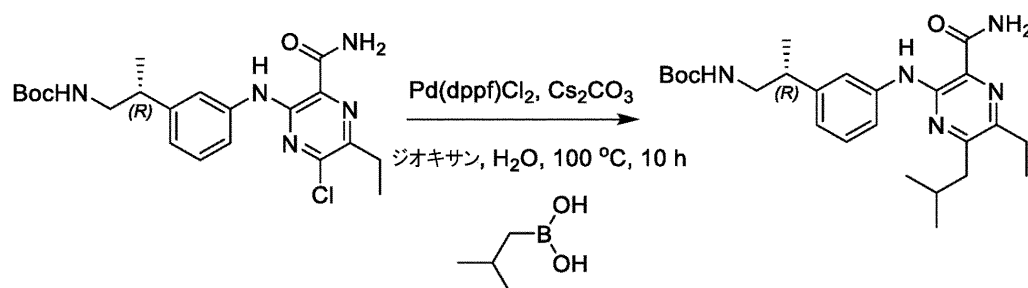
化合物 512

(R)-6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(1-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

10

工程 1: tert-ブチル (R)-(2-(3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート

【化 249】



20

【00699】 ジオキサン (2.5 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の tert-ブチル (R)-(2-(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート (250 mg、576.13 μmol、1 当量)、イソブチルボロン酸 (587.30 mg、5.76 mmol、10 当量) 及び Cs₂CO₃ (563.14 mg、1.73 mmol、3 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (42.16 mg、57.61 μmol、0.1 当量) を加えた。混合物を、N₂ 下で、100 °C で 10 時間攪拌した。混合物を、水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (5 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 2:1) によって精製して、tert-ブチル (R)-(2-(3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート (160 mg、351.19 μmol、60.96% の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.08–11.02 (m, 1 H)、8.16 (br s, 1 H)、7.92–7.82 (m, 1 H)、7.70–7.62 (m, 1 H)、7.49–7.41 (m, 1 H)、7.27–7.18 (m, 1 H)、6.83 (br d, J=7.0 Hz、2 H)、3.16–2.99 (m, 2 H)、2.91–2.81 (m, 1 H)、2.76 (q, J=7.5 Hz、2 H)、2.68 (d, J=7.1 Hz、2 H)、2.32–2.21 (m, 1 H)、1.39–1.31 (m, 9 H)、1.24 (t, J=7.4 Hz、3 H)、1.18 (br d, J=6.9 Hz、3 H)、1.03–0.94 (m, 6 H)。LCMS (ES+, m/z): 456.2 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.002 分。

30

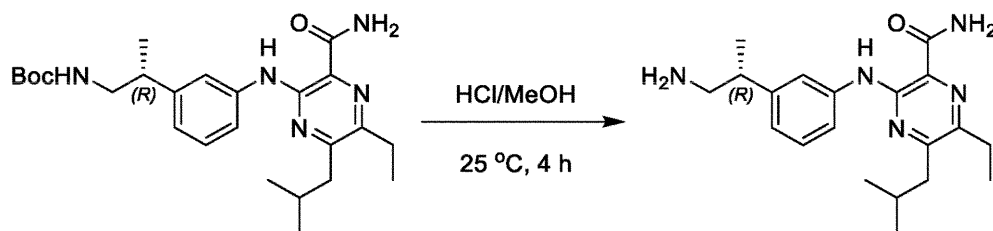
40

【0715】

工程 2: (R)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化250】



10

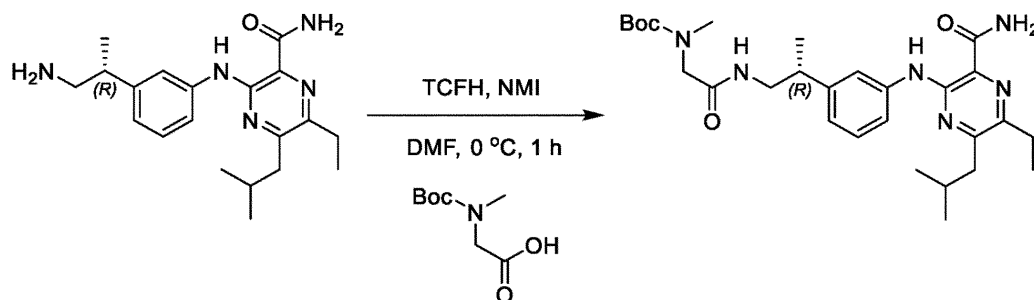
【00700】 tert-ブチル (R) - (2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - イソブチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (180 mg、395.09 μmol 、1 当量) 及び HCl / MeOH (4 M、25 mL、253.11 当量) の混合物を、25 °C で 4 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - イソブチルピラジン - 2 - カルボキサミド (160 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+, m/z) : 356.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.635 分。

【0716】

工程 3 : tert-ブチル (R) - (2 - ((2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - イソブチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート

20

【化251】



30

【00701】 DMF (2.5 mL) 中の (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - イソブチルピラジン - 2 - カルボキサミド (270 mg、688.89 μmol 、1 当量、HCl)、N - (tert-ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシン (260.69 mg、1.38 mmol、2 当量) の溶液に、NMI (565.60 mg、6.89 mmol、549.13 μL 、10 当量) を 0 °C で加え、次に、TCFH (289.93 mg、1.03 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 1 時間撹拌した。混合物を、水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (5 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、tert-ブチル (R) - (2 - ((2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - イソブチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート (300 mg、569.62 μmol 、82.69% の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.15 - 11.09 (m, 1 H)、8.28 - 8.16 (m, 1 H)、7.98 - 7.82 (m, 2 H)、7.73 (br s, 1 H)、7.57 - 7.47 (m, 1 H)、7.34 - 7.25 (m, 1 H)、6.94 - 6.87 (m, 1 H)、3.

40

50

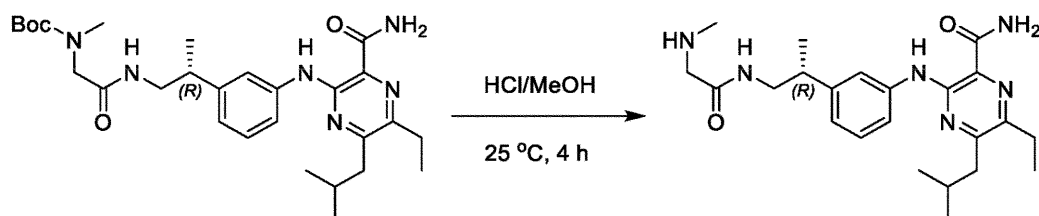
8.3-8.69 (m, 2H)、3.30 (br s, 2H)、3.01-2.89 (m, 1H)、2.86-2.78 (m, 5H)、2.75-2.71 (m, 2H)、2.38-2.26 (m, 1H)、1.46-1.24 (m, 15H)、1.08-0.99 (m, 6H)。LC-MS (ES+, m/z): 527.3 [(M+H)⁺]; Rt=0.916分。

【0717】

工程4: (R)-6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(1-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化252】

10



【00702】 tert-ブチル (R)-((2-((2-(3-(3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (180 mg、341.77 μmol、1当量) 及び HCl/MeOH (4 M、25 mL、292.59 当量) の混合物を、25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R)-6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(1-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (185 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+, m/z): 427.3 [(M+H)⁺]; Rt=0.709分。

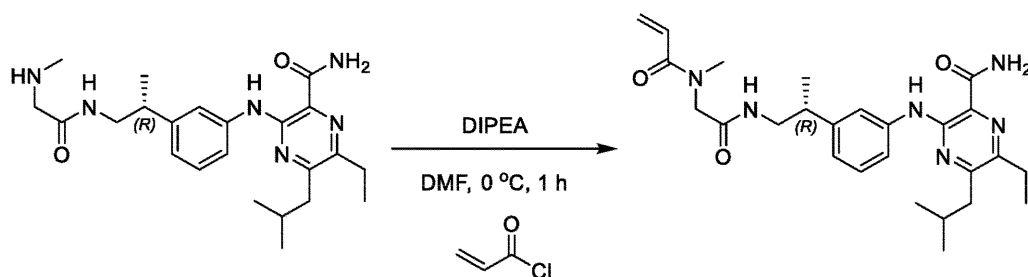
20

【0718】

工程5: (R)-6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(1-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

30

【化253】



40

【00703】 0 °C で DMF (4 mL) 中の (R)-6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(1-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (370 mg、799.11 μmol、1 当量、HCl) 及び DIPEA (619.68 mg、4.79 mmol、835.14 μL、6 当量) の溶液に、塩化アクリロイル (86.79 mg、958.93 μmol、78.19 μL、1.2 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 35% ~ 65%、8 分) によ

50

って精製して、(R)-6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(1-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (72.26 mg、149.53 μ mol、18.71%の収率、99.45%の純度)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.11–11.03 (m, 1H)、8.23–8.12 (m, 1H)、8.10–7.81 (m, 2H)、7.71–7.59 (m, 1H)、7.55–7.43 (m, 1H)、7.29–7.19 (m, 1H)、6.89–6.40 (m, 2H)、6.16–5.97 (m, 1H)、5.74–5.51 (m, 1H)、4.01–3.90 (m, 2H)、3.29–3.20 (m, 2H)、3.04–2.96 (m, 1H)、2.94–2.85 (m, 1H)、2.82 (br s, 4H)、2.70–2.64 (m, 2H)、2.32–2.20 (m, 1H)、1.29–1.16 (m, 6H)、1.02–0.93 (m, 6H)。LC-MS (ES+、 m/z) : 481.3 [(M+H) $^+$] ; Rt = 2.757分。HRMS (EI) : m/z [M+H] $^+$ 実測値 : 481.2929。

10

【0719】

実施例63

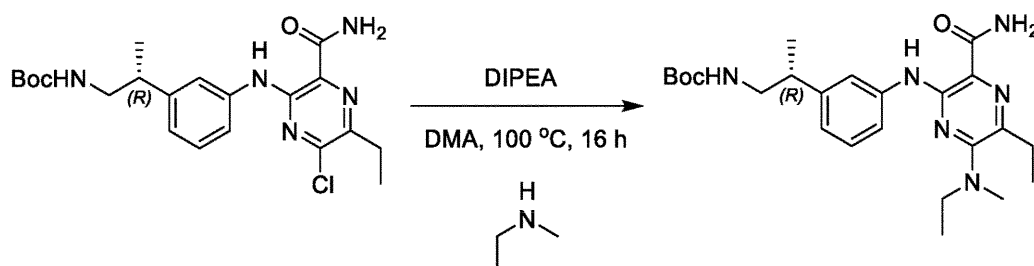
化合物513

(R)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((3-(1-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

20

工程1 : tert-ブチル(R)-(2-(3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート

【化254】



30

【00704】 tert-ブチル(R)-(2-(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート (500 mg、1.15 mmol、1当量) DIPEA (743.15 mg、5.75 mmol、1.00 mL、5当量) N-メチルエタンアミン (1.36 g、23.00 mmol、1.98 mL、20当量) 及びDMA (5 mL)の混合物を、密閉管中で、100 °Cで16時間攪拌した。反応物を、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1) によって精製して、tert-ブチル(R)-(2-(3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート (450 mg、969.82 μ mol、84.33%の収率、98.4%の純度)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 11.11 (s, 1H)、7.74 (br d, J = 2.5 Hz、1H)、7.57 (s, 1H)、7.46 (br d, J = 2.4 Hz、1H)、7.39 (br d, J = 7.8 Hz、1H)、7.21 (t, J = 7.8 Hz、1H)、6.87–6.76 (m, 2H)、3.46 (q, J = 7.0 Hz、2H)、3.14–2.94 (m, 5H)、2.87–2.79

40

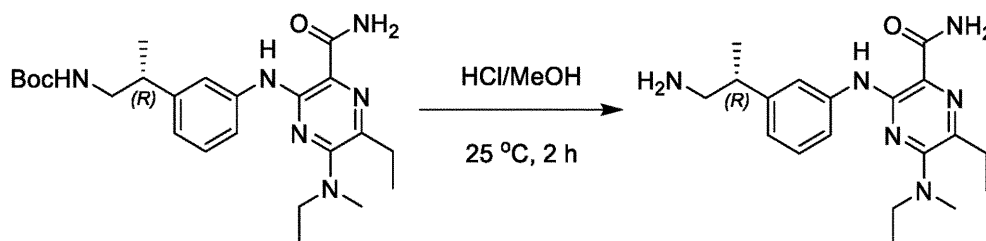
50

(m, 1H)、2.73 (q, J=7.3 Hz、2H)、1.39–1.29 (m, 9H)、1.27–1.14 (m, 10H)。LCMS (ES+、m/z): 457.2 [(M+H)⁺]; Rt=0.944分。

【 0 7 2 0 】

工程 2 : (R) - 3 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 5 5】

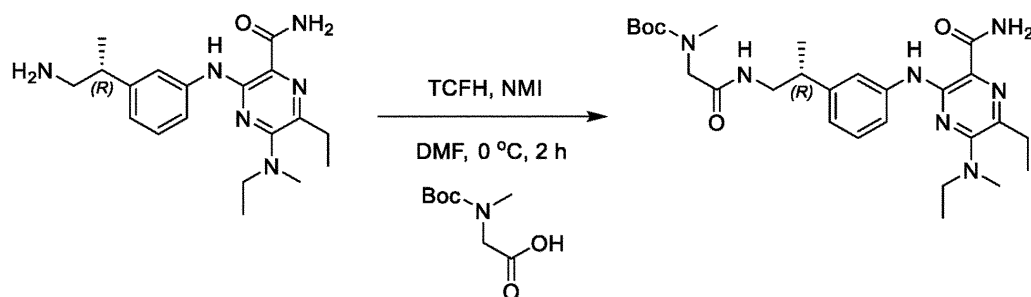


[00705] tert-ブチル(R)-(2-(3-(3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート(450mg、985.59μmol、1当量)HCl/MeOH(4M、30mL、121.75当量)の混合物を、25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、3(R)-3-(3-(1-アミノプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(400mg、粗生成物、HCl)を黄色の固体として得た。LCMS(ES⁺、m/z):357.1[(M+H)⁺];Rt=0.598分。

【 0 7 2 1 】

工程 3 : t e r t - ブチル (R) - (2 - ((2 - (3 - ((3 - カルバモイル - 5 - エチル - 6 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート

【化 2 5 6】



[00706] 0℃でDMF（10mL）中のN-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチルグリシン（288.92mg、1.53mmol、1.5当量）、NMI（835.82mg、10.18mmol、811.48μL、10当量）の溶液に、（R）-3-（（3-（1-アミノプロパン-2-イル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-（エチル（メチル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（400mg、1.02mmol、1当量、HCl）を加え、次に、TCFH（428.45mg、1.53mmol、1.5当量）を加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応物を、水（30mL）に注ぎ、EtOAc（25mL*2）で抽出した。有機層を組み合わせ、水（10mL*2）、飽和塩水（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc=2／1）によって精製して、tert-ブチル（R）-（2-（（2-（3

10

20

30

40

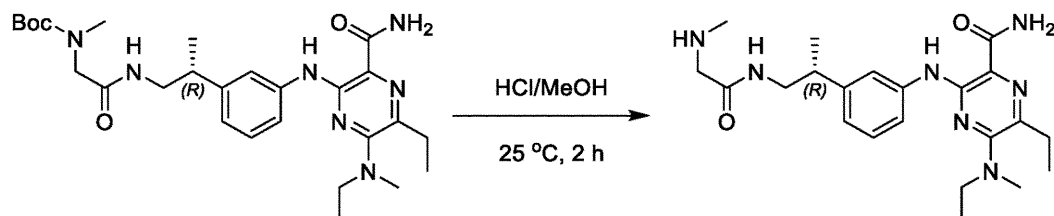
50

－（（３－カルバモイル－５－エチル－６－（エチル（メチル）アミノ）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）カルバメート（４５０ｍｇ、７８２．２１μｍｏｌ、７６．８４％の収率、９１．７２％の純度）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋、 m/z ）：５２８．４〔（ $M+H$ ）⁺〕； $R_t=0.852$ 分。

【０７２２】

工程４：（Ｒ）－６－エチル－５－（エチル（メチル）アミノ）－３－（（３－（１－（２－（メチルアミノ）アセトアミド）プロパン－２－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド

【化２５７】

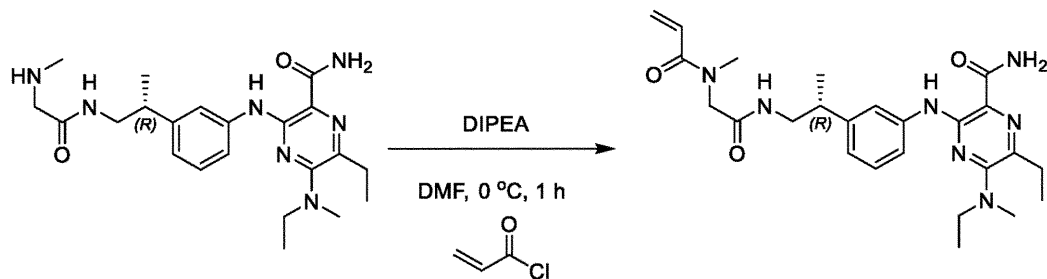


【００７０７】 *tert*-ブチル（Ｒ）－（２－（（２－（３－（（３－カルバモイル－５－エチル－６－（エチル（メチル）アミノ）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロピル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）カルバメート（４５０ｍｇ、８５２．８３μｍｏｌ、１当量） $HCl/MeOH$ （４Ｍ、２７．００ｍＬ、１２６．６４当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、（Ｒ）－６－エチル－５－（エチル（メチル）アミノ）－３－（（３－（１－（２－（メチルアミノ）アセトアミド）プロパン－２－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド（４００ｍｇ、粗生成物、 HCl ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋、 m/z ）：４２８．４〔（ $M+H$ ）⁺〕； $R_t=0.582$ 分。

【０７２３】

工程５：（Ｒ）－６－エチル－５－（エチル（メチル）アミノ）－３－（（３－（１－（２－（*N*-メチルアクリルアミド）アセトアミド）プロパン－２－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド

【化２５８】



【００７０８】 ０℃でＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－６－エチル－５－（エチル（メチル）アミノ）－３－（（３－（１－（２－（メチルアミノ）アセトアミド）プロパン－２－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド（３５０ｍｇ、７５４．３１μｍｏｌ、１当量、 HCl ）、 $DIPEA$ （４８７．４４ｍｇ、３．７７μｍｍｏｌ、６５６．９３μＬ、５当量）の溶液に、塩化アクリロイル（７５．１０ｍｇ、８２９．７４μｍｏｌ、６７．６６μＬ、１．１当量）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Luna C 18 75*30mm*3μm；移動相：〔水（ TFA ）－ ACN 〕； $B\%$ ：３０％～６０

10

20

30

40

50

%、8分)によって精製して、(R)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((3-(1-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(76.04mg、157.89 μ mol、20.93%の収率、100%の純度)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ =11.13(s, 1H)、8.09-7.85(m, 1H)、7.74(br s, 1H)、7.58(br d, J=6.9Hz、1H)、7.51-7.37(m, 2H)、7.22(t, J=7.8Hz、1H)、6.88-6.80(m, 1H)、6.79-6.39(m, 1H)、6.16-5.97(m, 1H)、5.73-5.48(m, 1H)、3.95(d, J=14.6Hz、2H)、3.31(br s, 2H)、3.27-3.20(m, 2H)、3.09-2.97(m, 5H)、2.89(td, J=7.6、15.5Hz、1H)、2.81-2.70(m, 3H)、1.25-1.16(m, 9H); HRMS(EI): m/z [M+H]⁺ 実測値: 482.2856。LC-MS(ES⁺、m/z): 482.3 [(M+H)⁺]; R_t=2.605分。

10

[0724]

実施例64

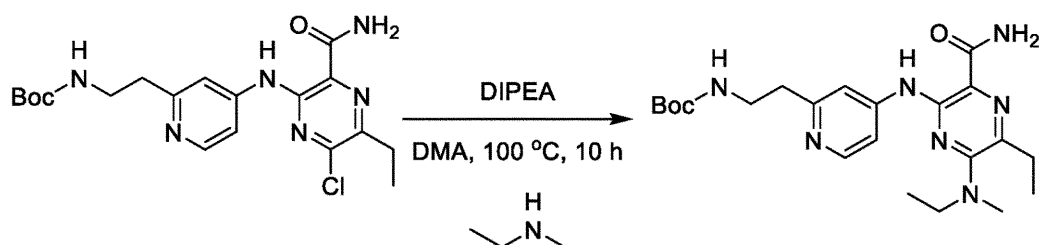
化合物515

6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

20

工程1: tert-ブチル(2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート

[化259]



30

[00709] DMA(3mL)中のtert-ブチル(2-(4-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート(500mg、1.19mmol、1当量)、N-メチルエタンアミン(1.40g、23.76mmol、2.04mL、20当量)、DIPEA(767.65mg、5.94mmol、1.03mL、5当量)の混合物を、10時間にわたって100°Cに加熱した。混合物を、水(60mL)に注ぎ、EtOAc(60mL*2)で抽出した。有機層を、水(40mL*2)、飽和塩水(40mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)によって精製して、tert-ブチル(2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート(400mg、901.83 μ mol、75.91%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ =11.06(br s, 1H)、8.25(d, J=5.8Hz、1H)、7.62-7.49(m, 2H)、7.39(br d, J=3.3Hz、1H)、5.29-5.24(m, 1H)、5.20-5.12(m, 1H)、3.46(q, J=7.0Hz、4H)、3.05(s, 3H)、2.86(br t, J=5.9Hz、2H)、2.70(q, J=7.3Hz、2H)、1.35(s, 9H)

40

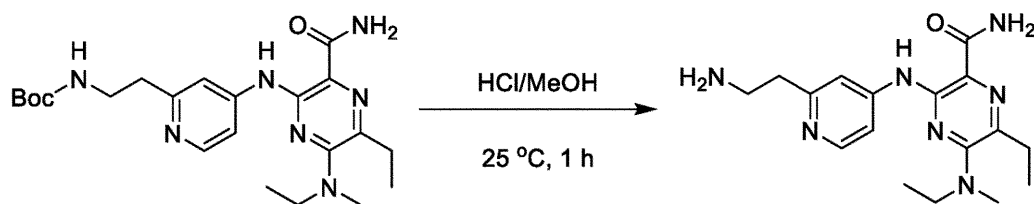
50

、1.22 (dt, $J=4.3, 7.2$ Hz, 6H)。LC-MS (ES+, m/z): 444.4 [(M+H)⁺]; Rt=0.390分。

【0725】

工程2: 3-((2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化260】



10

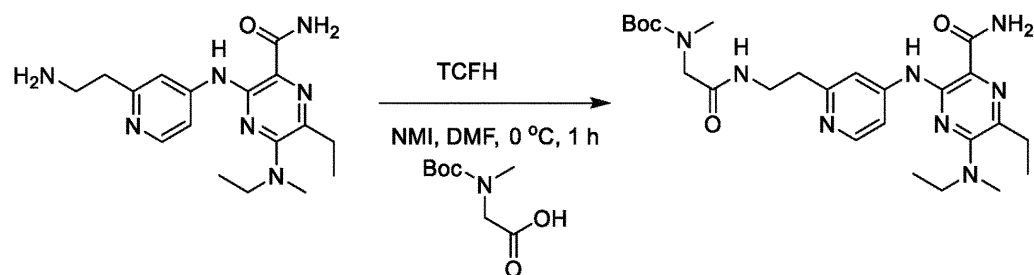
【00710】tert-ブチル(2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート(400mg、901.83 μ mol、1当量)、HCl/MeOH(4M、26.67mL、118.28当量)の混合物を、25°Cで1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させて、3-((2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(400mg、粗生成物、HCl)を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z): 344.3 [(M+H)⁺]; Rt=0.320分。

20

【0726】

工程3: tert-ブチル(2-((2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【化261】



30

【00711】0°CでDMF(5mL)中のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(398.45mg、2.11mmol、2当量)、NMI(864.51mg、10.53mmol、839.33 μ L、10当量)の溶液に、3-((2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(400mg、1.05mmol、1当量、HCl)を加え、次に、TCFH(443.15mg、1.58mmol、1.5当量)を、0°Cで加えた。混合物を0°Cで1時間攪拌した。混合物を、水(60mL)に注ぎ、EtOAc(60mL*2)で抽出した。有機層を組み合わせ、水(40mL*2)、飽和塩水(40mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)によって精製して、tert-ブチル(2-((2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート(400mg、777.27 μ mol、73.82%の収率)を黄色の油として得た。LC-M

40

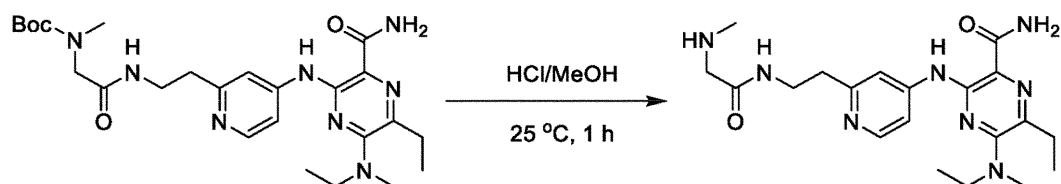
50

S (ES+, m/z) : 515.3 [(M+H)⁺] ; R_t = 0.399分。

【0727】

工程4：6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化262】



10

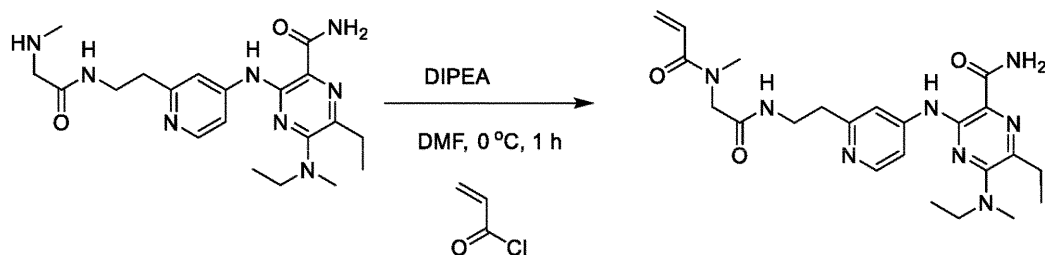
【00712】 tert-ブチル(2-((2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート(400mg、777.27 μmol、1当量)、HCl/MeOH(4M、30.00mL、154.39当量)の混合物を、25 °Cで1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させて、6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(400mg、粗生成物、HCl)を黄色の油として得た。LC-MS(ES+, m/z) : 415.3 [(M+H)⁺] ; R_t = 0.319分。

20

【0728】

工程5：6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化263】



30

【00713】 0 °CでDCM(10mL)中の6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(200mg、410.32 μmol、1当量、2HCl)、DIPEA(549.20mg、4.25mmol、740.16 μL、10.36当量)の溶液に、塩化アクリロイル(37.14mg、410.32 μmol、33.34 μL、1当量)を加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物をろ過し、次に、分取HPLC(カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μm；移動相：[A：H₂O(10mMのNH₄HCO₃)；B：ACN]；B%：5.00%~35.00%、8.00分)によって精製して、6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(N-メチルアクリルアミド)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(37.25mg、79.50 μmol、19.38%の収率、100%の純度)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ = 11.42(s, 1H)、8.24(d, J = 5.5 Hz、1H)、8.17-7.88(m, 1H)、

40

50

7.80 (br d, $J=0.7$ Hz, 1H)、7.63–7.48 (m, 2H)、7.47–7.34 (m, 1H)、6.81–6.42 (m, 1H)、6.14–5.95 (m, 1H)、5.71–5.48 (m, 1H)、3.92 (d, $J=19.1$ Hz, 2H)、3.51–3.35 (m, 4H)、3.05 (s, 3H)、2.99 (s, 1.5H)、2.80–2.69 (m, 5.5H)、1.23–1.16 (m, 6H)。LC-MS (ES+, m/z): 469.2 [(M+H)⁺]; Rt=2.006分。HRMS (EI): m/z (M+H)⁺ 実測値: 469.2668。

【0729】

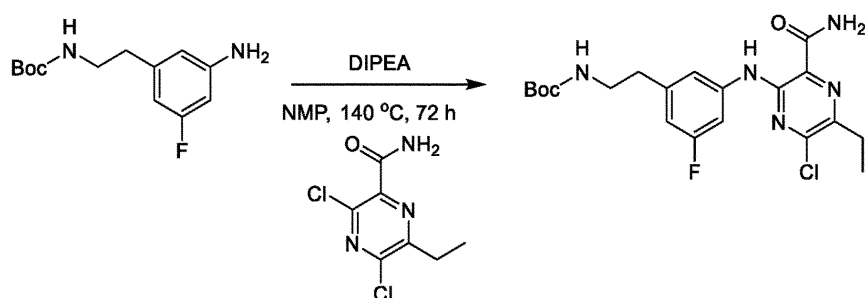
実施例65

化合物516

(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1: tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)カルバメート

【化264】



【00714】 NMP (20 mL) 中の tert-ブチル(3-アミノ-5-フルオロフェネチル)カルバメート (2.00 g、7.86 mmol、1当量) 及び 3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (1.73 g、7.86 mmol、1当量) の溶液に、DIPEA (40.66 g、314.59 mmol、54.80 mL、40当量) を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下で、140 °C で72時間撹拌した。反応混合物を、H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (150 mL * 3) で抽出した。有機相を分離し、水 (200 mL * 2)、飽和塩水 (100 mL * 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~1/5) によって精製して、tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)カルバメート (1.40 g、3.20 mmol、40.65%の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMFSO-d₆) δ=11.42–11.30 (m, 1H)、8.37–8.26 (m, 1H)、8.18–8.04 (m, 1H)、7.71–7.60 (m, 1H)、7.04–6.95 (m, 1H)、6.93–6.85 (m, 1H)、6.75–6.69 (m, 1H)、3.18–3.14 (m, 2H)、2.86–2.80 (m, 2H)、2.72–2.67 (m, 2H)、1.36–1.33 (m, 9H)、1.26 (t, $J=7.6$ Hz、3H)。LC-MS (ES+, m/z): 382.2 [(M+H-56)⁺]; Rt=0.897分。

【0730】

工程2: tert-ブチル(3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)カルバメート

10

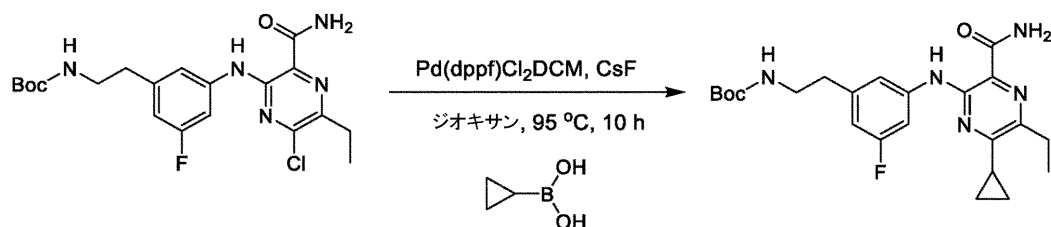
20

30

40

50

【化 2 6 5】



[00715] ジオキサン (10 mL) 中の *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)カルバメート (500.00 mg、1.14 mmol、1 当量) 及びシクロプロピルボロン酸 (490.40 mg、5.71 mmol、5 当量) の溶液に、CsF (607.07 mg、4.00 mmol、147.53 μ L、3.5 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (93.25 mg、114.18 μ mol、0.1 当量) を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下で、95 °C で 10 時間攪拌した。反応物を、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (80 mL × 2)、飽和塩水 (60 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、DCM (30 mL) に溶解させた。スカベンジャー (Pd) を加え、次に、25 °C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 1/5) によって精製して、*tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)カルバメート (310 mg、698.96 μ mol、61.21% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.28–11.18 (m, 1H)、8.27–8.09 (m, 1H)、7.97–7.83 (m, 1H)、7.65–7.52 (m, 1H)、7.07–6.95 (m, 1H)、6.94–6.82 (m, 1H)、6.69–6.58 (m, 1H)、3.20–3.10 (m, 2H)、2.97–2.86 (m, 2H)、2.70–2.65 (m, 2H)、2.34–2.28 (m, 1H)、1.37–1.31 (m, 9H)、1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.16–1.10 (m, 2H)、1.09–1.02 (m, 2H)。LC-MS (ES+, m/z) : 444.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.623 分。

10

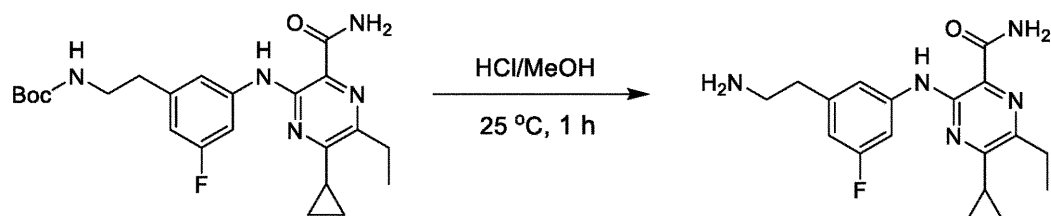
20

30

【0731】

工程 3 : 3-((3-((2-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化 2 6 6】



40

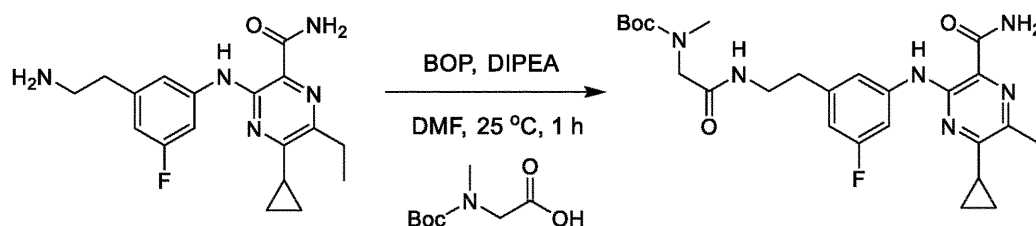
[00716] HCl/MeOH (40 mL) 中の *tert*-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)カルバメート (300.00 mg、676.42 μ mol、1 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージし、次に、混合物を、N₂ 雰囲気下で、25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3-((3-((2-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (249 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 344.2 [(M+H-56)⁺] ; Rt = 0.407 分。

50

【0732】

工程4: *tert*-ブチル(2-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【化267】



10

【00717】 DMF (3 mL) 中の *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-メチルグリシン (248.05 mg、1.31 mmol、2 当量) の溶液に、DIPEA (847.20 mg、6.56 mmol、1.14 mL、10 当量)、3-((3-((2-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (249 mg、655.51 μ mol、1 当量、HCl) 及び BOP (434.88 mg、983.26 μ mol、1.5 当量) を加えた。混合物を 25°C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、H₂O (20 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (35 mL * 2)、飽和塩水 (30 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 1/1) によって精製して、*tert*-ブチル(2-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (320 mg、621.85 μ mol、94.87% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 11.26–11.20 (m, 1 H)、8.21–8.12 (m, 1 H)、7.95–7.85 (m, 2 H)、7.64–7.53 (m, 1 H)、7.07–6.98 (m, 1 H)、6.71–6.59 (m, 1 H)、3.74–3.65 (m, 2 H)、2.96–2.85 (m, 3 H)、2.78–2.66 (m, 6 H)、2.34–2.29 (m, 1 H)、1.38 (s, 3 H)、1.33–1.23 (m, 9 H)、1.15–1.10 (m, 2 H)、1.09–1.03 (m, 2 H)。LC-MS (ES+, *m/z*): 515.3 [(M+H)⁺]; Rt = 0.571 分。

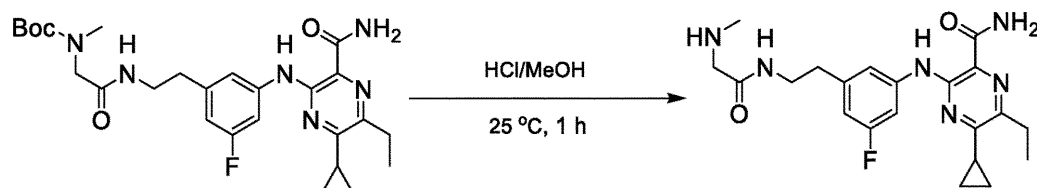
20

30

【0733】

工程5: 5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-フルオロ-5-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化268】



40

【00718】 HCl/MeOH (40 mL、4 M) 中の *tert*-ブチル(2-((3-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロフェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (320 mg、621.85 μ mol、1 当量) の混合物を、25°C で 1 時間攪拌した。反

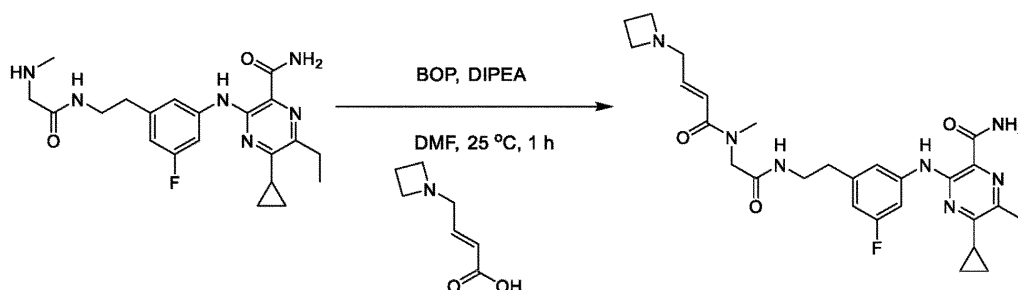
50

応混合物を減圧下で濃縮して、5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-フルオロ-5-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(300mg、粗生成物、HCl)を黄色の固体として得た。LC-MS(ES+, m/z): 415.3 [(M+H)+]; Rt=0.408分。

【0734】

工程6: (E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化269】



【00719】 DMF(1.5mL)中の(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン酸(254.66mg、997.92μmol、3当量、TFA)の溶液に、DIPEA(429.92mg、3.33mmol、579.40μL、10当量)、5-シクロプロピル-6-エチル-3-((3-フルオロ-5-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(150mg、332.64μmol、1当量、HCl)及びBOP(220.68mg、498.96μmol、1.5当量)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC(カラム: 2_Phenomenex Gemini C18 75*40mm*3μm; 移動相: [H₂O(0.05%のNH₃H₂O+10mMのNH₄HCO₃)-ACN]; 勾配: 8.0分間にわたって30%~55%のB)によって精製して、(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド(37.32mg、69.42μmol、20.87%の収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=11.25-11.18(m, 1H)、8.17-8.12(m, 1H)、8.11-7.88(m, 1H)、7.87-7.84(m, 1H)、7.65-7.51(m, 1H)、7.03-6.95(m, 1H)、6.68-6.57(m, 1H)、6.48-6.13(m, 2H)、3.95-3.83(m, 2H)、3.36-3.30(m, 2H)、3.11-3.05(m, 3H)、3.03-2.94(m, 5H)、2.92-2.84(m, 2H)、2.80-2.74(m, 1H)、2.72-2.63(m, 2H)、2.32-2.24(m, 1H)、1.98-1.83(m, 2H)、1.24(t, J=7.5Hz, 3H)、1.13-1.00(m, 4H)。LC-MS(ES+, m/z): 538.3 [(M+H)+]; Rt=2.892分。HRMS(EI): m/z [M+H]⁺ 実測値: 548.2975。

【0735】

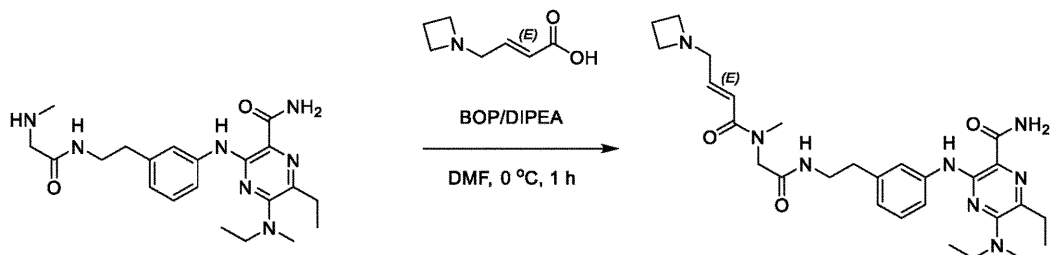
実施例66

化合物516A

(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程1: (E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチ

ルブター-2-エナミド) アセトアミド) エチル) フェニル) アミノ) - 6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド
【化270】



10

【00720】 ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(181.84mg、0.4112mmol、2当量)を、0°CでDMF(0.60mL)中の(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸(104.92mg、0.4112mmol、2当量)、6-エチル-5-[エチル(メチル)アミノ]-3-[3-[2-[[2-(メチルアミノ)アセチル]アミノ]エチル]アニリノ]ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩(100.0mg、0.2056mmol、1当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(318.82mg、2.4669mmol、0.4297mL 12当量)の溶液に加えた。反応物を1時間撹拌した。反応物を、EtOAc(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(水溶液)(1回)、水(2回)、塩水で洗浄した。MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。(B/A)=5~95%のACN及び0.1%のTFA/水及び0.1%のTFAで溶離される、Gemini 10uM NX-C18 110A 150×30mmにおける分取HPLC(Gilson)によって精製した。純粋な画分を組み合わせ、NaHCO₃(水溶液)によってpH=10に調整し、EtOAcで(3回)抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。1:1のACN/水(1mL)に溶解させ、凍結乾燥させて、(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(30.0mg、0.05230mmol、25.43%の収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 11.12(d, J=6.9Hz、1H)、8.13(t, J=5.5Hz、0.5H)、7.94(t, J=5.7Hz、0.5H)、7.73(d, J=3.1Hz、1H)、7.57(s, 1H)、7.51-7.39(m, 2H)、7.21(td, J=7.9、4.0Hz、1H)、6.80(d, J=7.6Hz、1H)、6.50-6.19(m, 2H)、3.94(d, J=19.1Hz、2H)、3.45(q, J=7.0Hz、2H)、3.27(t, J=7.1Hz、2H)、3.17-3.09(m, 3H)、3.09-2.97(m, 7H)、2.84-2.64(m, 6H)、1.95(dp, J=21.0、7.0Hz、2H)、1.21(dt, J=12.5、7.2Hz、6H)。LC-MS(ES+、m/z): 537.400[(M+H)⁺]。

20

30

40

【0736】

実施例67

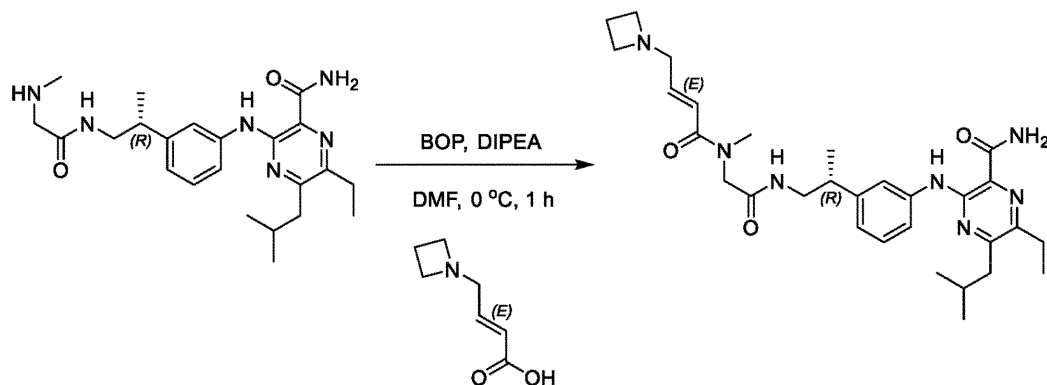
化合物517

(R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1: (R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 2 7 1】



10

【00721】 0℃でDMF（2.5 mL）中の（R）-6-エチル-5-イソブチル-3-（（3-（1-（2-（メチルアミノ）アセトアミド）プロパン-2-イル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（230 mg、496.74 μmol、1当量、HCl）、（E）-4-（アゼチジン-1-イル）ブタ-2-エン酸（316.91 mg、1.24 mmol、2.5当量、TFA）、DIPEA（642.01 mg、4.97 mmol、865.24 μL、10当量）の溶液に、BOP（329.55 mg、745.12 μmol、1.5当量）を加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm；移動相：[水（TFA）-ACN]；B%：20%~50%、8分）によって精製して、（R,E）-3-（（3-（1-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-N-メチルブタ-2-エナミド）アセトアミド）プロパン-2-イル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド（66.07 mg、114.96 μmol、23.14%の収率、95.65%の純度）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ=11.08（d, J=2.4 Hz、1H）、9.99-9.78（m, 1H）、8.19（br s, 1H）、8.17-7.95（m, 1H）、7.93-7.84（m, 1H）、7.69-7.60（m, 1H）、7.57-7.44（m, 1H）、7.30-7.19（m, 1H）、6.91-6.74（m, 1H）、6.69-6.57（m, 1H）、6.52-6.35（m, 1H）、4.22-3.86（m, 8H）、3.28-3.21（m, 2H）、3.04-3.00（m, 1H）、2.94-2.84（m, 1H）、2.81-2.72（m, 4H）、2.69-2.66（m, 2H）、2.38-2.21（m, 3H）、1.27-1.19（m, 6H）、0.98（d, J=6.5 Hz、6H）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ=7.67（br d, J=8.9 Hz、1H）、7.46-7.37（m, 1H）、7.28-7.19（m, 1H）、6.89-6.71（m, 2H）、6.47-6.31（m, 1H）、4.16-4.02（m, 2H）、3.94-3.82（m, 6H）、3.28-3.17（m, 2H）、3.00-2.95（m, 2H）、2.91-2.81（m, 1H）、2.76-2.69（m, 3H）、2.64（d, J=7.0 Hz、2H）、2.31（br s, 2H）、2.22（td, J=6.7、13.5 Hz、1H）、1.23-1.14（m, 6H）、0.97-0.90（m, 6H）（TFA塩）。LC-MS（ES+、m/z）：550.3 [（M+H）⁺]；Rt=1.979分。HRMS（EI）：m/z [M+H]⁺ 実測値：550.3502。

20

30

40

【0737】

実施例 68

化合物 518

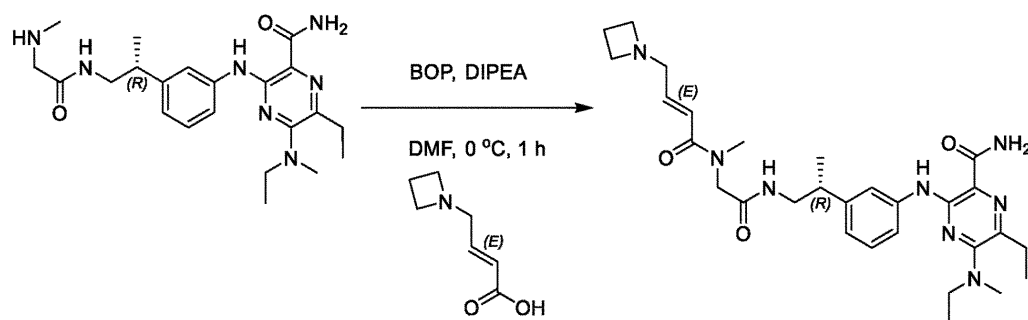
（R,E）-3-（（3-（1-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-N-メチルブタ-2-エナミド）アセトアミド）プロパン-2-イル）フェニル）アミノ）-6-エチ

50

ル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

工程1: (R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化272】



【00722】 0℃でDMF(3mL)中の(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン酸(481.23mg、1.89mmol、2.5当量、TFA)の溶液に、DIPEA(974.89mg、7.54mmol、1.31mL、10当量)、(R)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)-3-((3-(1-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(350mg、754.31μmol、1当量、HCl)、次に、BOP(500.42mg、1.13mmol、1.5当量)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC(カラム:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm;移動相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B%:30%~60%、8分)によって精製して、(R, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-(エチル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(140mg、244.56μmol、32.42%の収率、96.2%の純度)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=11.21-11.05(m, 1H)、8.12-7.80(m, 1H)、7.79-7.66(m, 1H)、7.63-7.52(m, 1H)、7.51-7.32(m, 2H)、7.27-7.16(m, 1H)、6.86-6.77(m, 1H)、6.58-6.14(m, 2H)、3.99-3.86(m, 2H)、3.49-3.40(m, 2H)、3.27-3.19(m, 2H)、3.15-3.08(m, 3H)、3.07-2.97(m, 6H)、2.96(s, 1.5H)、2.88(dt, J=4.0、7.1Hz、1H)、2.79-2.69(m, 3.5H)、2.02-1.89(m, 2H)、1.24-1.16(m, 9H)。LC-MS(ES⁺、m/z):551.3[(M+H)⁺];Rt=2.274分。HRMS(EI):m/z[M+H]⁺ 実測値:551.3468。

【0738】

実施例69

化合物519

(S, E)-3-((3-(1-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-5,6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド

工程1:tert-ブチル(S)-(2-(3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロピル)カルバメート

10

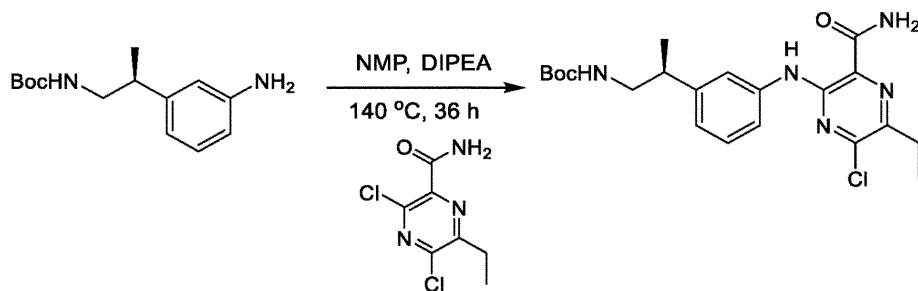
20

30

40

50

【化 2 7 3】



10

【00723】 NMP (20 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (2 - (3 - アミノフェニル) プロピル) カルバメート (2.00 g、7.99 mmol、1 当量) 及び 3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (1.76 g、7.99 mmol、1 当量) の溶液に、DIPEA (10.33 g、79.89 mmol、13.92 mL、10 当量) を加えた。混合物を 140 °C に加熱し、N₂ 雰囲気下で 36 時間撹拌した。反応物を、水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (60 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせて、水 (80 mL * 2)、飽和塩水 (80 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、*tert*-ブチル (S) - (2 - (3 - ((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (2.3 g、5.30 mmol、66.34 % の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.21–11.11 (m, 1H)、8.32–8.19 (m, 1H)、8.09–7.98 (m, 1H)、7.59–7.47 (m, 1H)、7.41–7.22 (m, 2H)、6.95–6.78 (m, 2H)、3.15–2.99 (m, 2H)、2.89–2.78 (m, 3H)、1.34 (s, 9H)、1.26 (t, J = 7.5 Hz、3H)、1.17 (d, J = 6.9 Hz、3H)。LC-MS (ES+、m/z) : 378.2 [(M+H-56)⁺] ; Rt = 0.909 分。

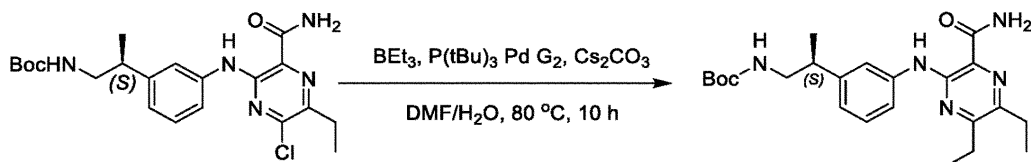
20

【0739】

30

工程 2 : *tert*-ブチル (S) - (2 - (3 - ((3-カルバモイル-5,6-ジエチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート

【化 2 7 4】



【00724】 DMF (5 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (500 mg、1.06 mmol、1 当量、HCl) 及びトリエチルボラン (1 M、10.63 mL、10 当量) の溶液に、P(tBu)₃PdG2 (54.47 mg、106.29 μmol、0.1 当量) 及び Cs₂CO₃ (1.04 g、3.19 mmol、3 当量) を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下で 10 時間にわたって 80 °C に加熱した。反応物を、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせて、水 (15 mL * 2)、飽和塩水 (15 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、DCM (20 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、25 °C で 1 時間撹拌し、次に、ろ過した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、*tert*-ブチル (S) - (2 - (3 -

40

50

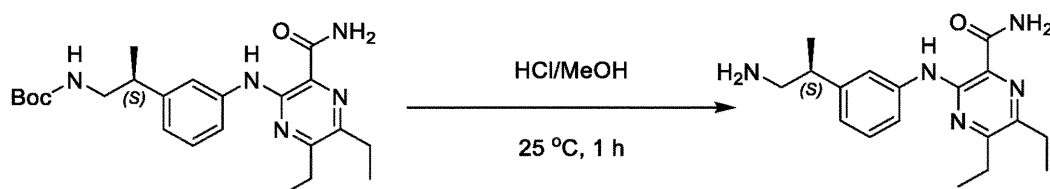
((3-カルバモイル-5, 6-ジエチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (350 mg、818.64 μmol 、77.02%の収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 11.15-11.00$ (m, 1H)、8.21-8.05 (m, 1H)、7.90-7.51 (m, 4H)、7.32-7.19 (m, 1H)、6.82 (br d, $J = 7.3$ Hz、1H)、3.08-2.99 (m, 2H)、2.88-2.71 (m, 5H)、1.39-1.07 (m, 18H)。LC-MS (ES+、 m/z) : 428.4 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.919分。

【0740】

工程3 : (S)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-5, 6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド

10

【化275】



【00725】 HCl/MeOH (20 mL、4 M) 中のtert-ブチル (S)- (2-((3-((3-カルバモイル-5, 6-ジエチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) カルバメート (330 mg、771.86 μmol 、1当量) の混合物を、 N_2 雰囲気下で、25 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(S)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-5, 6-ジエチルピラジン-2-カルボキサミド (320 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 11.22-11.00$ (m, 1H)、8.21-8.11 (m, 1H)、7.97 (br s, 2H)、7.87 (br s, 1H)、7.73-7.65 (m, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.29 (br t, $J = 7.8$ Hz、1H)、6.92 (br d, $J = 7.5$ Hz、1H)、3.08-2.95 (m, 3H)、2.84 (q, $J = 7.3$ Hz、2H)、2.75 (q, $J = 7.5$ Hz、2H)、1.34-1.20 (m, 9H)。LC-MS (ES+、 m/z) : 328.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.598分。

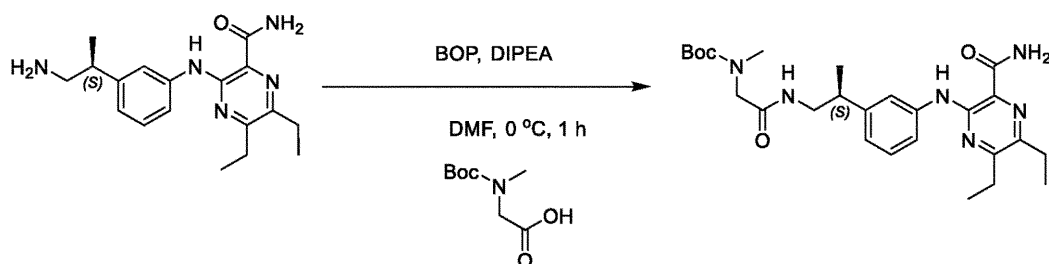
20

30

【0741】

工程4 : tert-ブチル (S)- (2-((2-((2-(3-((3-カルバモイル-5, 6-ジエチルピラジン-2-イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート

【化276】



40

【00726】 DMF (3 mL) 中のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (243.35 mg、1.29 mmol、1.5当量) の溶液に、DIPEA (1.11 g、8.57 mmol、1.49 mL、10当量)、(S)-3-((3-(1-アミノプロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-5, 6-ジエチルピラジン-2-

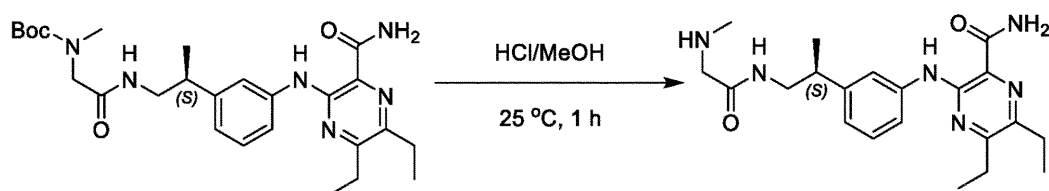
50

カルボキサミド (312 mg、857.42 μmol 、1当量、HCl) を 0℃ で加え、次に、BOP (568.83 mg、1.29 mmol、1.5当量) を、0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応物を、水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、tert-ブチル (S) - (2 - ((2 - (3 - (3 - カルバモイル - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ) - 2 - オキシエチル) (メチル) カルバメート (320 mg、641.78 μmol 、74.85% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 499.4 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.827 分。

10

【0742】

工程 5 : (S) - 5, 6 - ジエチル - 3 - ((3 - (1 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド
【化 277】



20

【00727】 HCl / MeOH (20 mL、4 M) 中の tert-ブチル (S) - (2 - ((2 - (3 - (3 - カルバモイル - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロピル) アミノ) - 2 - オキシエチル) (メチル) カルバメート (310 mg、621.72 μmol 、1当量) の混合物を、25℃ で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(S) - 5, 6 - ジエチル - 3 - ((3 - (1 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (320 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.13 - 11.04 (m, 1H)、8.89 - 8.72 (m, 2H)、8.54 - 8.45 (m, 1H)、8.21 - 8.11 (m, 1H)、7.92 - 7.82 (m, 1H)、7.68 - 7.61 (m, 1H)、7.60 - 7.53 (m, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.19 - 7.13 (m, 1H)、6.90 - 6.83 (m, 1H)、3.67 - 3.55 (m, 1H)、3.43 - 3.22 (m, 3H)、2.91 - 2.80 (m, 3H)、2.78 - 2.71 (m, 2H)、1.31 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、1.27 - 1.21 (m, 6H)。LC-MS (ES+, m/z) : 399.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.572 分。

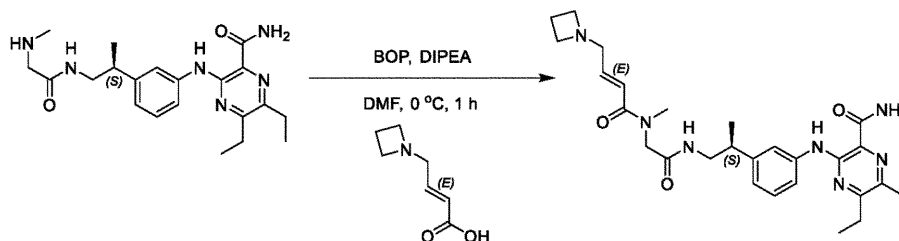
30

【0743】

工程 6 : (S, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブタ - 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - カルボキサミド

40

【化 2 7 8】



10

DMF (3 mL) 中の (E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター - 2 - エン酸 (396.02 mg、1.55 mmol、2.5 当量、TFA) の溶液に、DIPEA (802.27 mg、6.21 mmol、1.08 mL、10 当量)、(S) - 5, 6 - ジエチル - 3 - ((3 - (1 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (270 mg、620.74 μ mol、1 当量、HCl) を 0°C で加え、BOP (411.82 mg、931.12 μ mol、1.5 当量) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B% : 30% ~ 70%、8 分) によって精製して、(S, E) - 3 - ((3 - (1 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5, 6 - ジエチルピラジン - 2 - カルボキサミド (159.54 mg、302.10 μ mol、48.67% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.14 - 11.05 (m, 1H)、8.21 - 8.10 (m, 1H)、8.09 - 7.81 (m, 2H)、7.67 - 7.59 (m, 1H)、7.58 - 7.50 (m, 1H)、7.28 - 7.19 (m, 1H)、6.88 - 6.80 (m, 1H)、6.52 - 6.15 (m, 2H)、4.00 - 3.85 (m, 2H)、3.27 - 3.20 (m, 2H)、3.15 - 3.08 (m, 3H)、3.07 - 2.98 (m, 3H)、2.96 (s, 1.5H)、2.92 - 2.81 (m, 3H)、2.79 - 2.71 (m, 3.5H)、2.01 - 1.88 (m, 2H)、1.31 (t, J = 7.4 Hz、3H)、1.26 - 1.17 (m, 6H)。LC-MS (ES+, m/z) : 522.3 [(M+H)⁺]; R_t = 2.248 分。HRMS (EI) : m/z [M+H]⁺ 実測値 : 522.3185。

20

30

【0744】

実施例 70

化合物 520

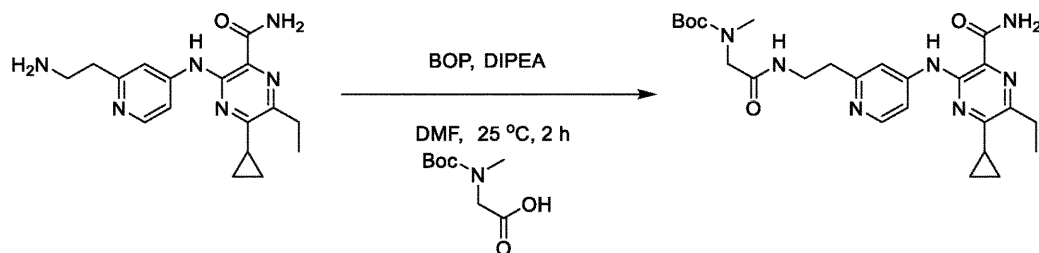
(E) - 3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブター - 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : tert - ブチル (2 - ((2 - (4 - ((3 - カルバモイル - 6 - シクロプロピル - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート

40

50

【化 2 7 9】



10

【00728】 DMF (12 mL) 中の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (521.72 mg、2.76 mmol、1.5 当量) の溶液に、DIPEA (2.38 g、18.38 mmol、3.20 mL、10 当量)、tert-ブチル (2-((2-(4-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート (600 mg、1.84 mmol、1 当量) 及び BOP (1.22 g、2.76 mmol、1.5 当量) を 25 °C で加えた。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (20 mL) の添加によってクエンチし、次に、DCM (20 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM : MeOH = 20 : 1) によって精製して、tert-ブチル (2-((2-(4-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート (722 mg、1.45 mmol、78.93% の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 498.3 [(M+H)⁺]。Rt = 0.627 分。

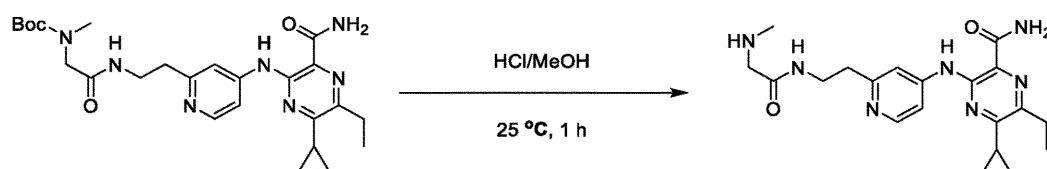
20

【0745】

工程 2 : 5-シクロプロピル-6-エチル-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ) アセトアミド) エチル) ピリジン-4-イル) アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド

【化 2 8 0】

30



【00729】 HCl / MeOH (4 M、20 mL、722.3 当量) 中の tert-ブチル (2-((2-(4-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート (722 mg、1.45 mmol、1.0 当量) の溶液を、25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、5-シクロプロピル-6-エチル-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ) アセトアミド) エチル) ピリジン-4-イル) アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (600 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z) : 398.2 [(M+H)⁺]。Rt = 0.953 分。

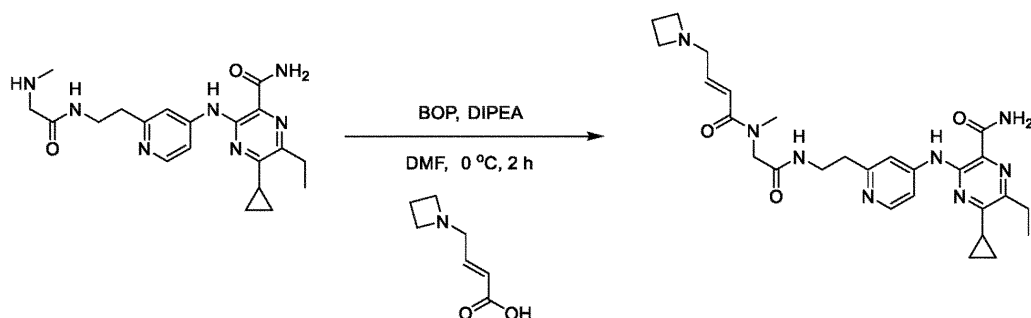
40

【0746】

工程 3 : (E)-3-((2-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド) アセトアミド) エチル) ピリジン-4-イル) アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 2 8 1】



10

【00730】 0 °CでDMF（8 mL）中の（E）－4－（アゼチジン－1－イル）ブタ－2－エン酸（882.13 mg、3.46 mmol、2.5当量、TFA）の溶液に、DIPEA（1.79 g、13.83 mmol、2.41 mL、10当量）及び5－シクロプロピル－6－エチル－3－（（2－（2－（2－（メチルアミノ）アセトアミド）エチル）ピリジン－4－イル）アミノ）ピラジン－2－カルボキサミド（600 mg、1.38 mmol、1当量、HCl）を加え、次に、BOP（917.31 mg、2.07 mmol、1.5当量）を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで2時間攪拌した。混合物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge BEH C18 250*70 mm*10 µm；移動相：[水（NH₄HCO₃）－ACN]；B%：25%～55%、20分）によって精製して、（E）－3－（（2－（2－（2－（4－（アゼチジン－1－イル）－N－メチルブタ－2－エナミド）アセトアミド）エチル）ピリジン－4－イル）アミノ）－5－シクロプロピル－6－エチルピラジン－2－カルボキサミド（44.11 mg、84.72 µmol、6.13%の収率、98.94%の純度）を黄色の固体として得た、¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ=11.39（br d, J=6.88 Hz、1 H）、8.33–8.19（m, 2 H）、8.17–7.92（m, 2 H）、7.45（br dd, J=10.57、6.07 Hz、2 H）、6.59–6.17（m, 2 H）、4.01–3.83（m, 2 H）、3.51–3.41（m, 2 H）、3.15–2.99（m, 7 H）、2.98–2.78（m, 6 H）、2.38–2.30（m, 1 H）、2.02–1.86（m, 2 H）、1.29（t, J=7.50 Hz、3 H）、1.20–1.08（m, 4 H）。LC-MS（ES+、m/z）：521.3 [(M+H)⁺]。R_t=2.471分。HRMS（EI）：m/z [M+H]⁺ 実測値：521.3025。

20

30

【0747】

実施例 7 1

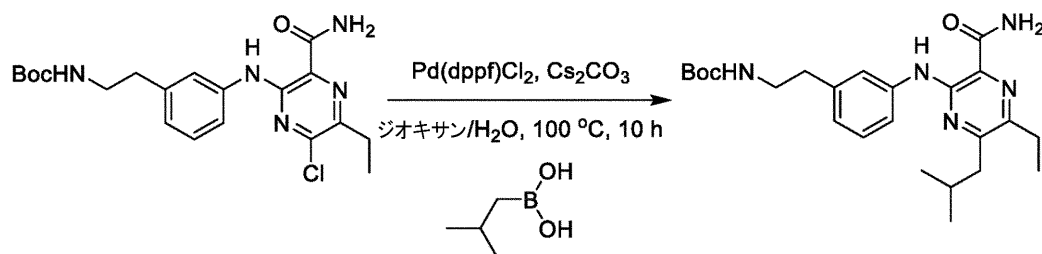
化合物 601

（E）－3－（（3－（2－（2－（4－（アゼチジン－1－イル）－N－メチルブタ－2－エナミド）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）－6－エチル－5－イソブチルピラジン－2－カルボキサミド

工程 1：tert-ブチル（3－（（3－カルバモイル－5－エチル－6－イソブチルピラジン－2－イル）アミノ）フェネチル）カルバメート

40

【化 2 8 2】



50

【00731】 ジオキサン（5 mL）及びH₂O（1 mL）中のtert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（500 mg、1.19 mmol、1当量）、イソブチルボロン酸（1.21 g、11.91 mmol、10当量）、Cs₂CO₃（1.16 g、3.57 mmol、3当量）の溶液に、Pd（dppf）Cl₂（87.13 mg、119.07 μmol、0.1当量）を加えた。混合物を、N₂下で、100℃で10時間攪拌した。残渣を、DCM（20 mL）に溶解させ、スカベンジャー（Pd）を加え、次に、25℃で1時間攪拌し、次に、ろ過した。混合物を、水（60 mL）に注ぎ、DCM（60 mL×2）で抽出した。有機層を組み合わせ、水（40 mL×2）、飽和塩水（40 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）によって精製して、tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（300 mg、679.40 μmol、57.06%の収率）を黄色の固体として得た。LCMS（ES⁺、m/z）：442.3 [(M+H)⁺]；R_t=0.949分。

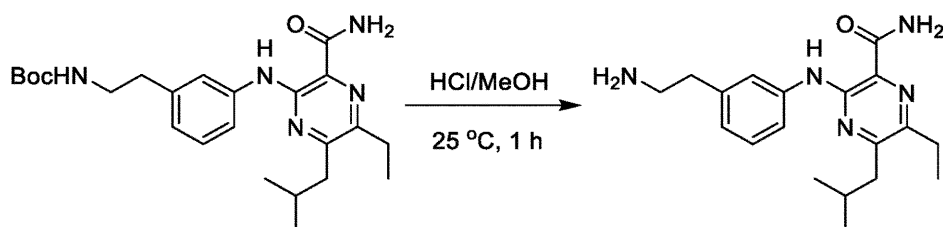
10

【0748】

工程2：3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

【化283】

20



【00732】 tert-ブチル（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）カルバメート（300 mg、679.40 μmol、1当量）及びHCl/MeOH（4 M、16.9 mL、100当量）の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3-（（3-（2-アミノエチル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド（170 mg、粗生成物）を黄色の油として得た。LCMS（ES⁺、m/z）：342.3 [(M+H)⁺]；R_t=0.618分。

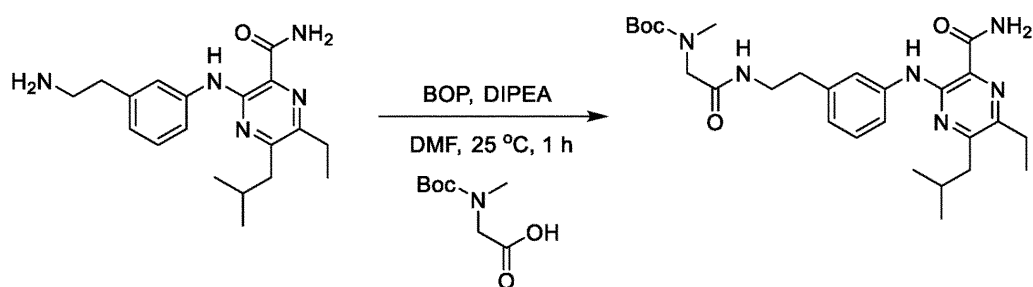
30

【0749】

工程3：tert-ブチル（2-（（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-2-オキソエチル）（メチル）カルバメート

【化284】

40



50

[00733] 25℃でDMF (2 mL) 中の3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド (170 mg、449.84 μmol 、1当量、HCl)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (170.23 mg、899.68 μmol 、2当量)、DIPEA (581.39 mg、4.50 mmol、783.54 μL 、10当量)の溶液に、BOP (298.43 mg、674.76 μmol 、1.5当量)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (10 mL * 2)、飽和塩水 (10 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル=3：1) によって精製して、tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル)カルバメート (200 mg、390.14 μmol 、86.73%の収率)を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.14–10.99 (m, 1H)、8.23–8.12 (m, 1H)、8.00–7.84 (m, 2H)、7.66–7.45 (m, 2H)、7.28–7.19 (m, 1H)、6.89–6.78 (m, 1H)、3.80–3.64 (m, 2H)、3.22–3.12 (m, 1H)、2.83–2.64 (m, 10H)、2.30–2.20 (m, 1H)、1.24 (br t, J = 7.5 Hz、12H)、1.06–0.92 (m, 6H)。LC-MS (ES+、m/z) : 513.5 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.870分。

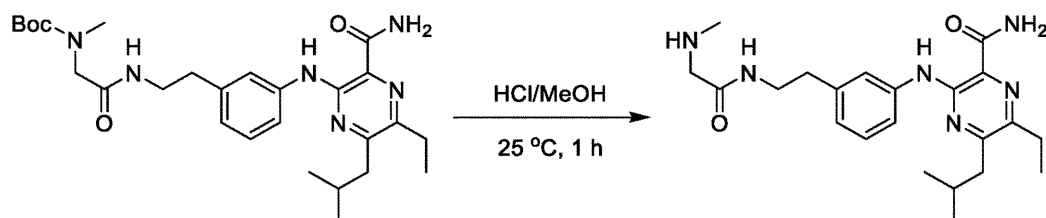
10

20

[0750]

工程4：6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

[化285]



30

[00734] tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル)カルバメート (200 mg、390.14 μmol 、1当量) 及び HCl/MeOH (4 M、20 mL、205.06 当量) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、6-エチル-5-イソブチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (180 mg、粗生成物)を黄色の固体として得た。LCMS (ES+、m/z) : 413.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.654分。

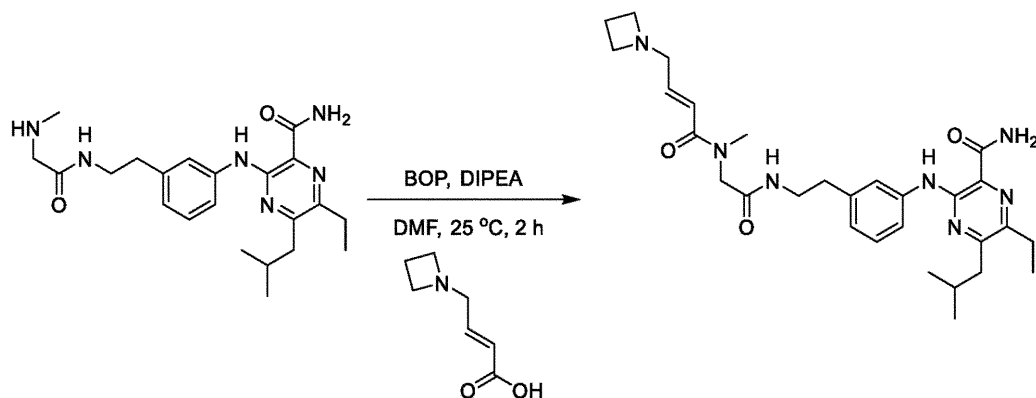
[0751]

工程5：(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

40

50

【化 2 8 6】



10

[00735] 25℃でDMF (1 mL) 中の6-エチル-5-イソブチル-3-((3-((2-((2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (110 mg、245.00 μmol、1当量、HCl)、(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン酸 (218.82 mg、857.48 μmol、3.5当量、TFA)、DIPEA (316.64 mg、2.45 mmol、426.74 μL、10当量) の溶液に、BOP (162.54 mg、367.49 μmol、1.5当量) を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 35%~65%、8分) によって精製して、(E)-3-((3-((2-((2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド (60.70 mg、111.12 μmol、45.35%の収率、98.06%の純度) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.07 (d, J = 6.9 Hz、1H)、8.23-7.82 (m, 3H)、7.57 (br d, J = 6.9 Hz、2H)、7.24 (dt, J = 4.2、7.9 Hz、1H)、6.84 (br d, J = 7.4 Hz、1H)、6.61-6.12 (m, 2H)、3.95 (d, J = 18.8 Hz、2H)、3.32-3.26 (m, 2H)、3.17-3.02 (m, 6H)、3.02-2.98 (m, 2H)、2.85-2.80 (m, 1H)、2.78-2.66 (m, 6H)、2.25 (td, J = 6.9、13.7 Hz、1H)、2.03-1.90 (m, 2H)、1.24 (t, J = 7.5 Hz、3H)、0.98 (d, J = 6.6 Hz、6H); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 10.86-10.78 (m, 1H)、7.60-7.53 (m, 1H)、7.48 (br d, J = 8.3 Hz、1H)、7.22 (dt, J = 3.3、7.8 Hz、1H)、6.83 (br d, J = 7.3 Hz、1H)、6.13 (br d, J = 15.3 Hz、2H)、3.96-3.88 (m, 2H)、3.31 (td, J = 7.4、17.8 Hz、2H)、3.16-2.98 (m, 6H)、2.98-2.94 (m, 2H)、2.80 (br s, 1H)、2.74-2.62 (m, 6H)、2.23-2.14 (m, 1H)、2.02-1.85 (m, 2H)、1.19 (t, J = 7.4 Hz、3H)、0.95-0.91 (m, 6H)。LC-MS (ES+、m/z): 536.4 [(M+H)⁺]; Rt = 2.336分。HRMS (EI): m/z (M+H)⁺ 実測値: 536.3323。

20

30

40

【0752】

実施例 72

化合物 602

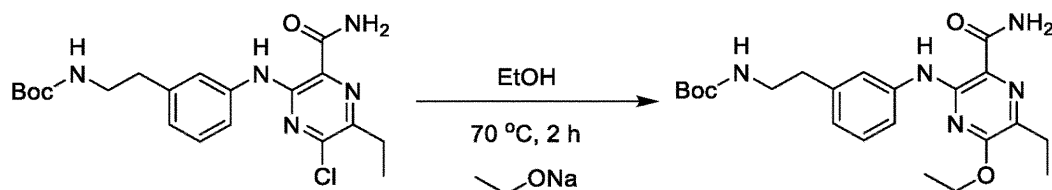
(E)-3-((3-((2-((2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-エトキシ-6-エチル

50

ピラジン-2-カルボキサミド

工程1: tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-エトキシ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート

【化287】



10

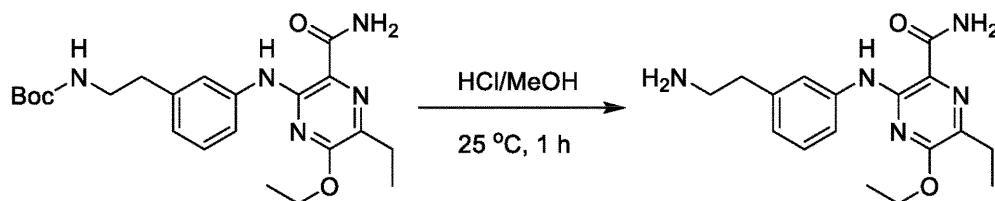
【00736】 EtOH (6 mL) 中の tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (600 mg、1.43 mmol、1 当量) の溶液に、EtONa (486.18 mg、7.14 mmol、5 当量) を加えた。混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (60 mL) に注ぎ、EtOAc (60 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (40 mL * 2)、飽和塩水 (40 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1) によって精製して、tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-エトキシ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (440 mg、1.02 mmol、71.69% の収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.27 (s, 1H)、7.88 (br s, 1H)、7.68–7.56 (m, 2H)、7.43–7.33 (m, 1H)、7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.93–6.80 (m, 2H)、4.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.20–3.10 (m, 2H)、2.74–2.62 (m, 4H)、1.45–1.36 (m, 12H)、1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS (ES+, m/z): 430.3 [(M+H)⁺]; Rt = 0.911 分。

20

【0753】

工程2: 3-((3-((2-アミノエチル) フェニル) アミノ)-5-エトキシ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化288】



30

【00737】 tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-エトキシ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (340 mg、791.60 μmol、1 当量) 及び HCl/MeOH (4 M、20 mL、101.06 当量) の混合物を、25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3-((3-((2-アミノエチル) フェニル) アミノ)-5-エトキシ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (310 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+, m/z): 330.2 [(M+H)⁺]; Rt = 0.598 分。

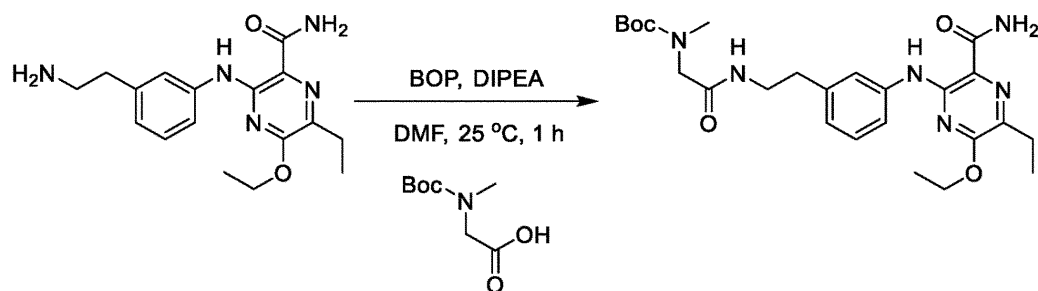
40

【0754】

工程3: tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-6-エトキシ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート

50

【化 2 8 9】



10

【00738】 25 °CでDMF (4 mL) 中の3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-5-エトキシ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (350 mg、956.66 μmol 、1当量、HCl)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (362.02 mg、1.91 mmol、2当量)、DIPEA (1.24 g、9.57 mmol、1.67 mL、10当量) の溶液に、BOP (634.67 mg、1.43 mmol、1.5当量) を加えた。混合物を25 °Cで1時間攪拌した。混合物を、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (50 mL * 2)、飽和塩水 (50 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル=2：1) によって精製して、tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-6-エトキシ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート (350 mg、699.18 μmol 、73.09%の収率) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 501.4 [(M+H)⁺] ; Rt=0.819分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ =11.38-11.28 (m, 1H)、8.04-7.89 (m, 2H)、7.73-7.61 (m, 2H)、7.46 (br d, J=8.1 Hz、1H)、7.30 (t, J=7.8 Hz、1H)、6.95-6.86 (m, 1H)、4.56-4.46 (m, 2H)、3.82-3.72 (m, 2H)、3.38-3.33 (m, 2H)、2.85-2.68 (m, 7H)、1.50-1.34 (m, 12H)、1.27 (t, J=7.5 Hz、3H)。

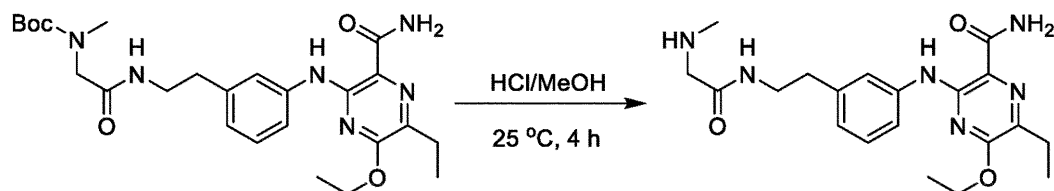
20

30

【0755】

工程4：5-エトキシ-6-エチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化 2 9 0】



40

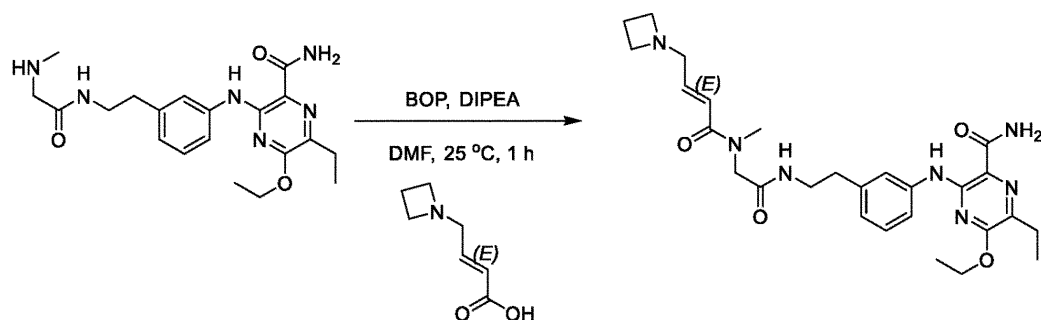
【00739】 tert-ブチル (2-((3-((3-カルバモイル-6-エトキシ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート (350 mg、699.18 μmol 、1当量) 及び HCl/MeOH (4 M、20 mL、114.42 当量) の混合物を、25 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、5-エトキシ-6-エチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (280 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LCMS (ES⁺、m/z) : 401.3 [(M+H)⁺] ; Rt=0.609分。

50

【0756】

工程5：(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-エトキシ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化291】



10

[00740] 25 °CでDMF (2.5 mL) 中の5-エトキシ-6-エチル-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (280 mg、640.83 μ mol、1当量、HCl)、(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン酸 (490.60 mg、1.92 mmol、3当量、TFA)、DIPEA (1.24 g、9.61 mmol、1.67 mL、15当量)の溶液に、BOP (566.85 mg、1.28 mmol、2当量)を加えた。混合物を25 °Cで1時間攪拌した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μ m; 移動相：[水 (NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 30% ~ 60%、8分) によって精製して、(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-5-エトキシ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (69.94 mg、131.75 μ mol、20.56%の収率、98.64%の純度)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.32-11.25 (m, 1H)、8.21-7.83 (m, 2H)、7.69-7.54 (m, 2H)、7.50-7.37 (m, 1H)、7.31-7.19 (m, 1H)、6.91-6.81 (m, 1H)、6.23 (br d, J = 15.1 Hz, 2H)、4.51-4.41 (m, 2H)、3.95 (d, J = 19.6 Hz, 2H)、3.32-3.25 (m, 2H)、3.17-3.03 (m, 6H)、3.02-2.99 (m, 2H)、2.84-2.78 (m, 1H)、2.74-2.64 (m, 4H)、2.04-1.87 (m, 2H)、1.45-1.37 (m, 3H)、1.26-1.18 (m, 3H); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.15-10.98 (m, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.44-7.35 (m, 1H)、7.29-7.19 (m, 1H)、6.90-6.80 (m, 1H)、6.55-6.08 (m, 2H)、4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.98-3.91 (m, 2H)、3.36-3.23 (m, 2H)、3.18-2.99 (m, 6H)、2.99-2.94 (m, 2H)、2.82-2.75 (m, 1H)、2.73-2.61 (m, 4H)、2.03-1.86 (m, 2H)、1.40-1.32 (m, 3H)、1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LC-MS (ES+, m/z) : 524.3 [(M+H)⁺]; Rt = 2.226分。HRMS (EI) : m/z (M+H)⁺ 実測値 : 524.2995。

20

30

40

【0757】

実施例73

化合物603

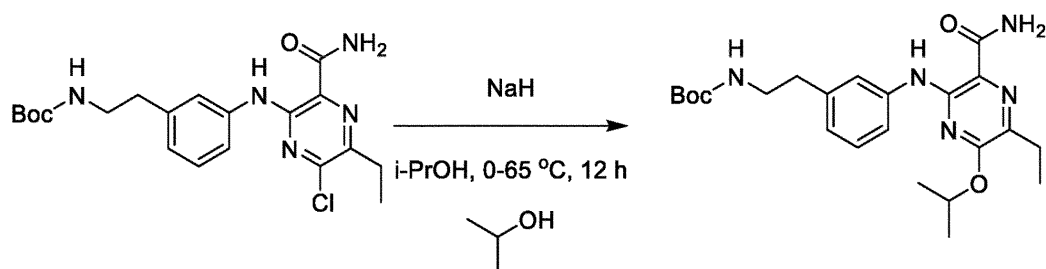
(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソプロ

50

ボキシピラジン-2-カルボキサミド

工程1: tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソプロポキシピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート

【化292】



10

【00741】 2-メチルプロパン-1-オール (8.02 g、108.20 mmol、10 mL、45.46 当量) の溶液に、NaH (2 g、50.00 mmol、60%の純度、21 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 0.5 時間攪拌した。2-メチルプロパン-1-オール (50 mL) 中の tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (1 g、2.38 mmol、1 当量) を、0 °C で加えた。混合物を 65 °C で 12 時間攪拌した。残渣を、H₂O (20 mL) で希釈した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2-メチルプロパン-1-オール (50 mL) を除去した。残渣を、EtOAc 20 mL で希釈し、EtOAc 30 mL (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせられた有機層を、飽和塩水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 4/1) によって精製して、tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソプロポキシピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (0.53 g、1.19 mmol、50.18%の収率) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.31-11.26 (m, 1H)、7.91-7.86 (m, 1H)、7.66-7.61 (m, 2H)、7.33-7.20 (m, 2H)、6.96-6.90 (m, 1H)、6.86-6.81 (m, 1H)、5.33-5.24 (m, 1H)、3.17-3.09 (m, 2H)、2.70-2.60 (m, 4H)、1.40 (d, J = 6.14 Hz、6H)、1.36 (s, 9H)、1.20 (t, J = 7.45 Hz、3H)。LC-MS (ES+、m/z) : 466.2 [(M+Na)⁺] ; Rt = 2.273 分。

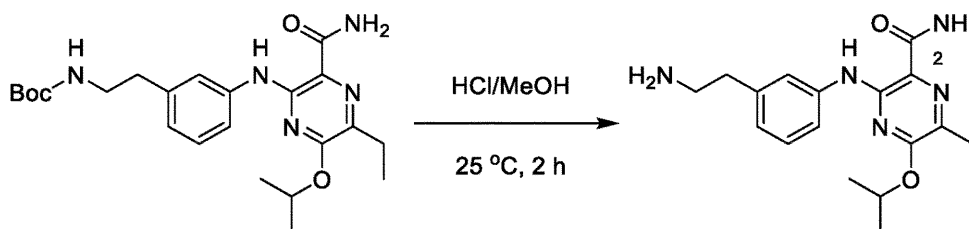
20

30

【0758】

工程2: 3-((3-((2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソプロポキシピラジン-2-カルボキサミド

【化293】



40

【00742】 tert-ブチル (3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソプロポキシピラジン-2-イル) アミノ) フェネチル) カルバメート (430 mg、969

50

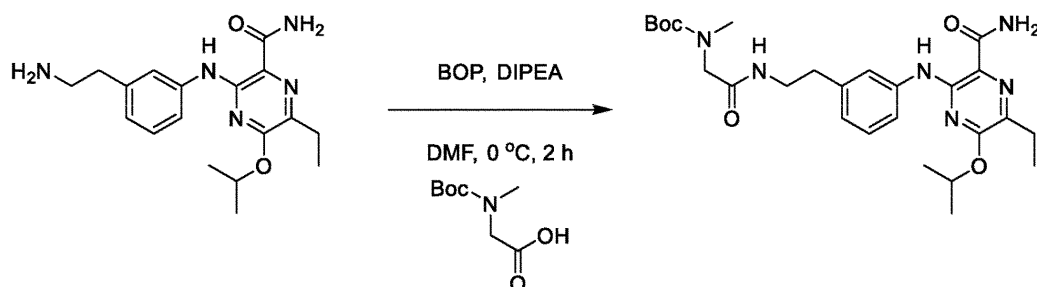
・48 μmol 、1当量)の溶液に、 HCl/MeOH (4M、40mL、165.04当量)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去して、3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソプロポキシピラジン-2-カルボキサミド (410mg、粗生成物)を淡黄色の固体として得た。LC-MS (ES+, m/z): 344.2 [(M+H)⁺]; Rt=1.560分。

【0759】

工程3: tert-ブチル(2-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソプロポキシピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

10

【化294】



20

【00743】DMF (6mL)中のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (272.72mg、1.44mmol、1.5当量)の溶液に、DIPEA (1.24g、9.61mmol、1.67mL、10当量)及び3-((3-(2-アミノエチル)フェニル)アミノ)-6-エチル-5-イソプロポキシピラジン-2-カルボキサミド (330mg、960.92 μmol 、1当量)及びBOP (637.49mg、1.44mmol、1.5当量)を加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (50mL)及び水 (50mL)で希釈し、EtOAc (50mL*3)で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水30mLで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM:MeOH=15:1)によって精製して、tert-ブチル(2-((3-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソプロポキシピラジン-2-イル)アミノ)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (500mg、粗生成物)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ =11.31-11.25 (m, 1H)、7.96-7.93 (m, 1H)、7.90-7.85 (m, 1H)、7.66-7.59 (m, 2H)、7.38-7.20 (m, 2H)、6.88-6.82 (m, 1H)、5.34-5.23 (m, 1H)、2.89 (s, 3H)、2.78-2.72 (m, 6H)、2.68-2.61 (m, 2H)、1.39 (d, J=6.14Hz, 9H)、1.32 (s, 4H)、1.22-1.15 (m, 5H)。LC-MS (ES+, m/z): 515.3 [(M+H)⁺]; Rt=2.225分。

30

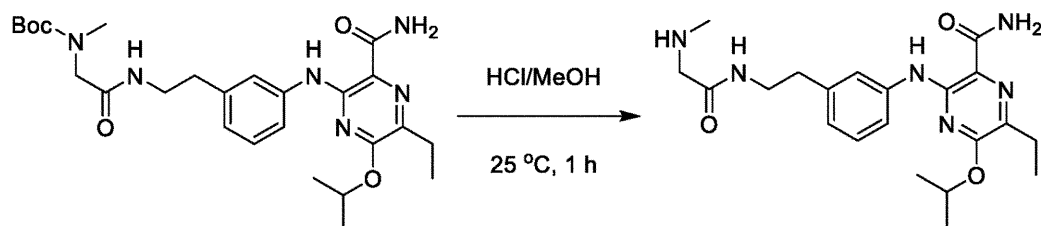
40

【0760】

工程4: 6-エチル-5-イソプロポキシ-3-((3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 2 9 5】



10

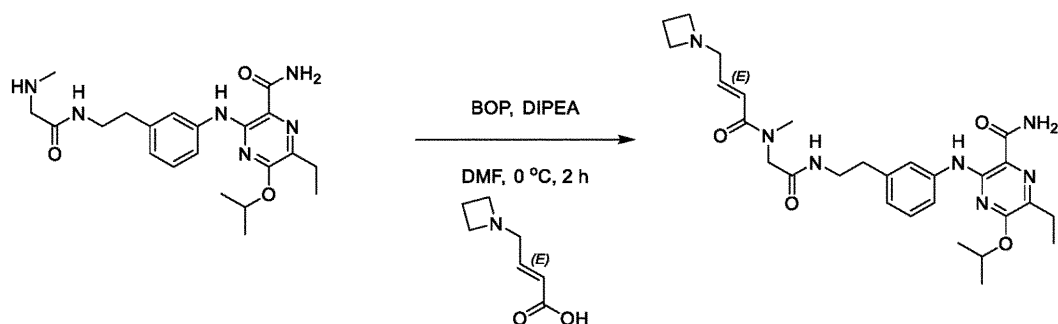
【00744】 *tert*-ブチル（2-（（3-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-イソプロポキシピラジン-2-イル）アミノ）フェネチル）アミノ）-2-オキソエチル）（メチル）カルバメート（500 mg、621.84 μmol 、1当量）の溶液に、HCl/MeOH（4 M、40 mL、115.32 当量）を加えた。混合物を25 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去して、6-エチル-5-イソプロポキシ-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（500 mg、粗生成物）を淡黄色の固体として得た。LC-MS（ES+、 m/z ）：415.3 [(M+H)⁺]；Rt=0.688分。

20

【0761】

工程5：（E）-3-（（3-（2-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-N-メチルブター-2-エナミド）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-イソプロポキシピラジン-2-カルボキサミド

【化 2 9 6】



30

【00745】 DMF（4 mL）中の（E）-4-（アゼチジン-1-イル）ブター-2-エン酸（636.62 mg、2.49 mmol、2.5当量、TFA）の溶液に、DIPEA（1.29 g、9.98 mmol、1.74 mL、10当量）、6-エチル-5-イソプロポキシ-3-（（3-（2-（2-（メチルアミノ）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（450 mg、997.87 μmol 、1当量、HCl）及びBOP（662.01 mg、1.50 mmol、1.5当量）を加えた。混合物を0 °Cで2時間攪拌した。残渣を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm ；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B%：30%~70%、8分）によって精製して、（E）-3-（（3-（2-（2-（4-（アゼチジン-1-イル）-N-メチルブター-2-エナミド）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）-6-エチル-5-イソプロポキシピラジン-2-カルボキサミド（61.55 mg、114.48 μmol 、11.47%の収率、100%の純度）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ =10.97-10.87（m, 1H）、7.70-7.60（m, 1H）、7.58-7.47（m, 2H）、7.26-7.21（m, 1H）、6.89-6.75（m, 2H）、6.42

40

50

− 6.34 (m, 1H)、5.39−5.26 (m, 2H)、4.04−3.94 (m, 2H)、3.62−3.49 (m, 2H)、3.28−3.15 (m, 5H)、3.11 (s, 2H)、3.03−2.92 (m, 1H)、2.85−2.77 (m, 2H)、2.72 (q, J=7.42 Hz, 2H)、2.17−2.06 (m, 2H)、1.60 (br s, 2H)、1.45 (d, J=6.25 Hz, 6H)、1.25 (t, J=7.44 Hz, 3H)。LC-MS (ES+, m/z) : 538.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.956 分。HRMS (EI) : m/z [M+H]⁺ 実測値 : 538.3119。

【0762】

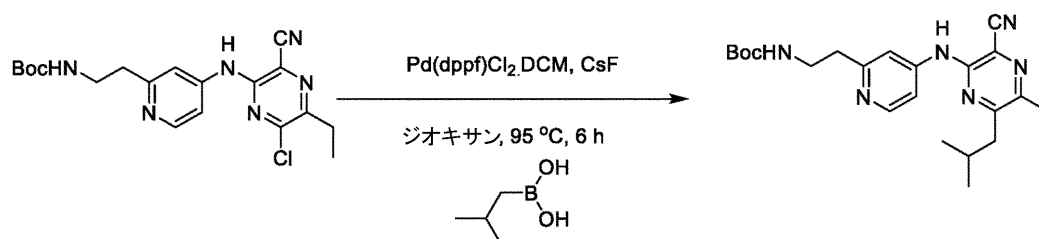
実施例 74

化合物 604

(E)-3-((2-((2-((2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

工程 1 : tert-ブチル(2-(4-((3-シアノ-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート

【化297】



【00746】 ジオキサン (18 mL) 中の tert-ブチル(2-(4-((6-クロロ-3-シアノ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート (1.00 g、1.74 mmol、1 当量)、イソブチルボロン酸 (885.60 mg、8.69 mmol、5 当量)、CsF (923.74 mg、6.08 mmol、224.48 μL、3.5 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (141.89 mg、173.75 μmol、0.1 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージし、次に、混合物を、N₂ 雰囲気下で、95°C で 6 時間攪拌した。残渣を、DCM (20 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、25°C で 1 時間攪拌し、次に、ろ過した。残渣を、EtOAc (80 mL) と水 (40 mL) とに分け、次に、分離した。水性相を、EtOAc (40 mL * 3) で抽出した。組み合わせられた有機物を、飽和塩水 (40 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル(2-(4-((3-シアノ-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート (500 mg、1.18 mmol、67.78% の収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+, m/z) : 425.2 [(M+H)⁺] ; Rt = 1.443 分。

【0763】

工程 2 : tert-ブチル(2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート

10

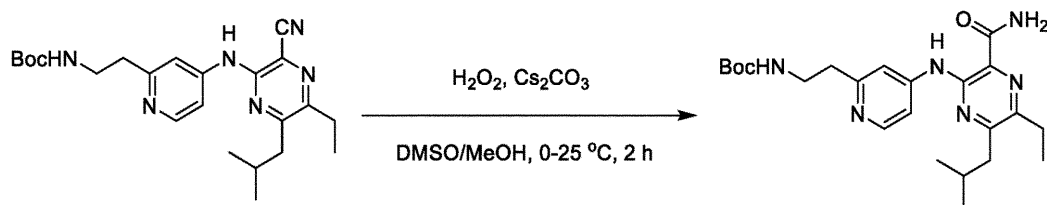
20

30

40

50

【化 2 9 8】



【00747】 MeOH (4 mL) 及び DMSO (0.4 mL) 中の *tert*-ブチル (2-((4-((3-シアノ-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート (500 mg、1.18 mmol、1 当量) の溶液に、Cs₂CO₃ (767.47 mg、2.36 mmol、2 当量) 及び H₂O₂ (620 mg、5.47 mmol、525.42 µL、30% の純度、4.64 当量) を 0 °C で加えた。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (15 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (15 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和 Na₂S₂O₃ (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル (2-((4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート (500 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LCMS (ES⁺、m/z) : 443.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.709 分。

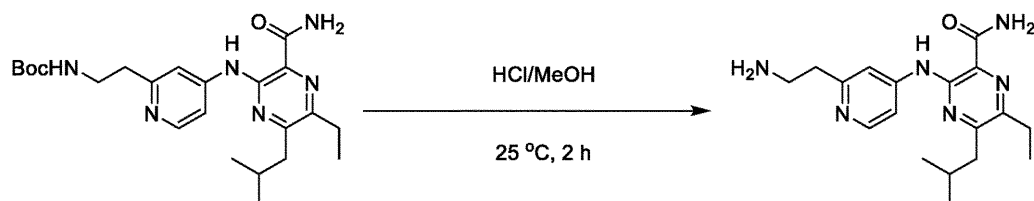
10

20

【0764】

工程 3 : 3-((2-((2-アミノエチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

【化 2 9 9】



30

tert-ブチル (2-((4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート (500 mg、1.13 mmol、1 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、40 mL、141.62 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去して、3-((2-((2-アミノエチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド (400 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、m/z) : 343.2 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.554 分。

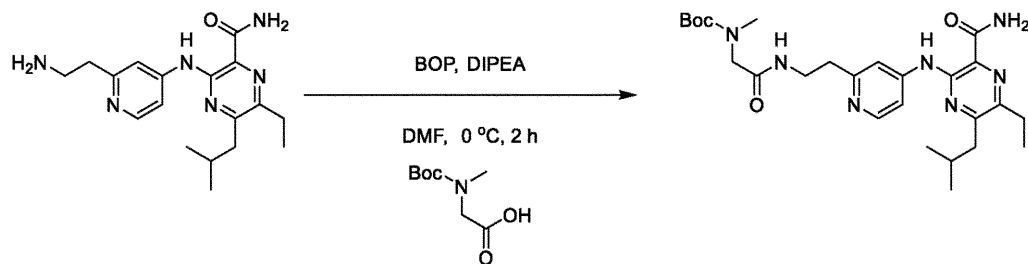
【0765】

40

工程 4 : *tert*-ブチル (2-((2-((4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート

50

【化 3 0 0】



10

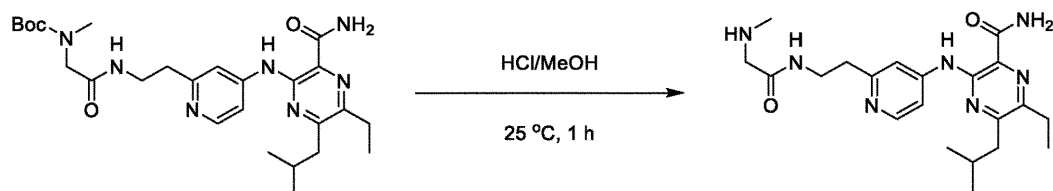
[00748] DMF (3 mL) 中の *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-メチルグリシン (331.52 mg、1.75 mmol、1.5 当量) の溶液に、DIPEA (1.51 g、11.68 mmol、2.03 mL、10 当量)、3-((2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド (400 mg、1.17 mmol、1 当量、HCl) 及び BOP (774.94 mg、1.75 mmol、1.5 当量) を 0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、EtOAc (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 TLC (SiO₂、DCM : MeOH = 10 : 1、0.5 % の Et₃N) によって精製して、*tert*-ブチル (2-((2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (450 mg、876.12 µmol、75.00 % の収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ES⁺、*m/z*) : 514.3 [(*M*+*H*)⁺] ; *R*_t = 0.686 分。

20

【0766】

工程 5 : 6-エチル-5-イソブチル-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

【化 3 0 1】



30

[00749] *tert*-ブチル (2-((2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-イソブチルピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート (450 mg、876.12 µmol、1 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、40 mL、182.62 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去して、6-エチル-5-イソブチル-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (400 mg、粗生成物、HCl) を黄色の固体として得た。LC-MS (ES⁺、*m/z*) : 414.3 [(*M*+*H*)⁺] ; *R*_t = 0.549 分。

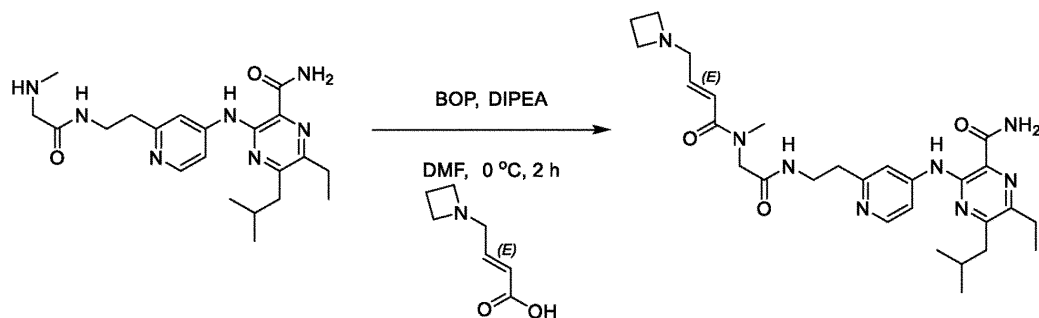
40

【0767】

工程 6 : (E)-3-((2-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-*N*-メチルブター-2-エナミド)アセトアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-イソブチルピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 3 0 2】



10

【00750】 DMF (5 mL) 中の (E) - 4 - (アゼチジン - 1 - イル) ブター 2 - エン酸 (567.12 mg、2.22 mmol、2.5 当量、TFA) の溶液に、DIPEA (1.15 g、8.89 mmol、1.55 mL、10 当量) 及び 6 - エチル - 5 - イソブチル - 3 - ((2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (400 mg、888.94 μ mol、1 当量、HCl) 及び BOP (589.74 mg、1.33 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。残渣を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 5% ~ 35%、8 分) によって精製した。残渣を、DCM 15 mL 及び飽和 Na_2CO_3 水溶液 15 mL で希釈し、DCM 30 mL (10 mL * 3) で抽出した。組み合わせられた有機層を、飽和塩水 (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、(E) - 3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブター 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - イソブチルピラジン - 2 - カルボキサミド (103.16 mg、190.19 μ mol、21.39% の収率、98.94% の純度) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ = 11.05 (br s, 1H)、8.33 - 8.26 (m, 1H)、7.96 - 7.89 (m, 1H)、7.67 - 7.49 (m, 2H)、7.41 - 7.34 (m, 1H)、6.87 - 6.72 (m, 1H)、6.47 - 6.16 (m, 1H)、5.71 (s, 1H)、4.11 - 4.00 (m, 2H)、3.74 - 3.62 (m, 2H)、3.29 - 3.23 (m, 2H)、3.23 - 3.16 (m, 2H)、3.16 - 3.11 (m, 3H)、3.11 - 2.97 (m, 2H)、2.94 - 2.88 (m, 2H)、2.80 (q, J = 7.42 Hz、2H)、2.73 (d, J = 7.00 Hz、2H)、2.36 - 2.26 (m, 1H)、2.14 - 2.01 (m, 2H)、1.29 (d, J = 7.44 Hz、3H)、1.05 (d, J = 6.63 Hz、6H); HRMS (EI): m/z [M+H] $^+$ 実測値: 537.3302。LCMS (ESI): 537.3 [(M+H) $^+$]; Rt = 1.894 分;

20

30

【0768】

実施例 75

40

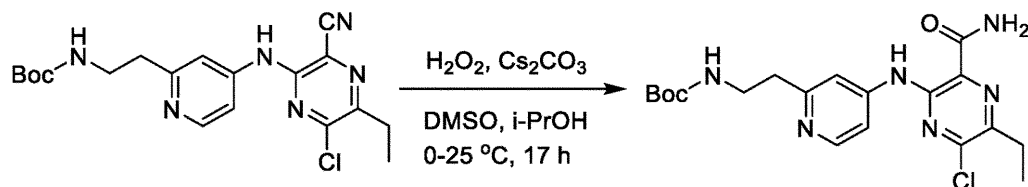
化合物 605

(S, E) - 3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) プロパンアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1: tert-ブチル (2 - (4 - ((3 - カルバモイル - 6 - クロロ - 5 - エチルピラジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) エチル) カルバメート

50

【化 3 0 3】



【00751】 0℃でDMSO（5mL）及びi-PrOH（20mL）中のtert-ブチル（2-（4-（（6-クロロ-3-シアノ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）エチル）カルバメート（1.8g、4.47mmol、1当量）の溶液に、Cs₂CO₃（5.82g、17.87mmol、4当量）及びH₂O₂（8.11g、71.49mmol、6.87mL、30%の純度、16当量）を加えた。混合物を25℃に温め、17時間攪拌した。反応混合物を、H₂O（100mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（100mL*2）で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和Na₂S₂O₃（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝5：1）によって精製して、tert-ブチル（2-（4-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）エチル）カルバメート（750mg、1.78mmol、19.94%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ＝11.56－11.46（m, 1H）、8.42－8.31（m, 2H）、8.20－8.13（m, 1H）、7.66－7.58（m, 1H）、7.37－7.30（m, 1H）、6.93－6.80（m, 1H）、3.31－3.25（m, 2H）、2.90－2.79（m, 4H）、1.38－1.35（m, 9H）、1.31－1.25（m, 3H）。LCMS（ES+、m/z）：421.3 [(M+H)⁺]；Rt＝0.543分。

10

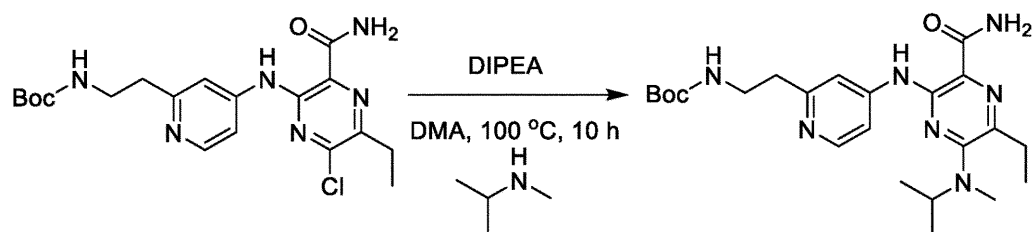
20

【0769】

工程2：tert-ブチル（2-（4-（（3-カルバモイル-5-エチル-6-（イソプロピル（メチル）アミノ）ピラジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）エチル）カルバメート

30

【化 3 0 4】



40

【00752】 DMA（3mL）中のtert-ブチル（2-（4-（（3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）エチル）カルバメート（300mg、712.77μmol、1当量）、N-メチルプロパン-2-アミン（521.30mg、7.13mmol、742.59μL、10当量）の溶液に、DIPEA（1.84g、14.26mmol、2.48mL、20当量）を加えた。混合物を100℃で10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を、水（50mL）に注ぎ、EtOAc（530mL*2）で抽出した。有機層を組み合わせ、水（50mL*2）、飽和塩水（50mL*2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝5：1）によって精製して、tert-

50

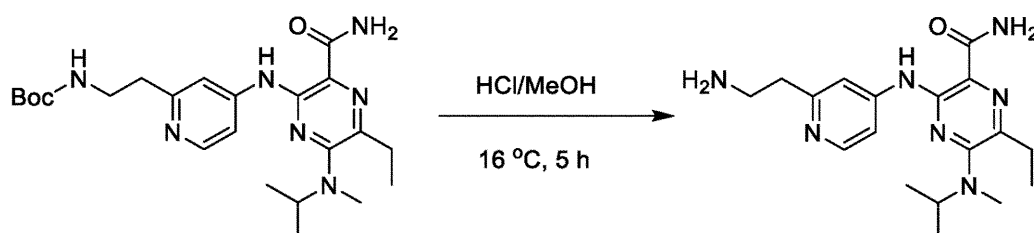
tert-ブチル (2- (4- ((3-カルバモイル-5-エチル-6- (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) エチル) カルバメート (210 mg、458.95 μmol 、64.39%の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.52–11.47 (m, 1H)、8.37–8.28 (m, 1H)、7.94–7.85 (m, 1H)、7.70–7.56 (m, 2H)、7.51–7.41 (m, 1H)、6.96–6.85 (m, 1H)、4.41–4.29 (m, 1H)、3.34–3.28 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.86–2.77 (m, 4H)、1.41 (s, 9H)、1.34–1.25 (m, 9H)。LCMS (ES+、m/z) : 458.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.635分。

10

【0770】

工程3: tert-ブチル (2- (4- ((3-カルバモイル-5-エチル-6- (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) エチル) カルバメート

【化305】



20

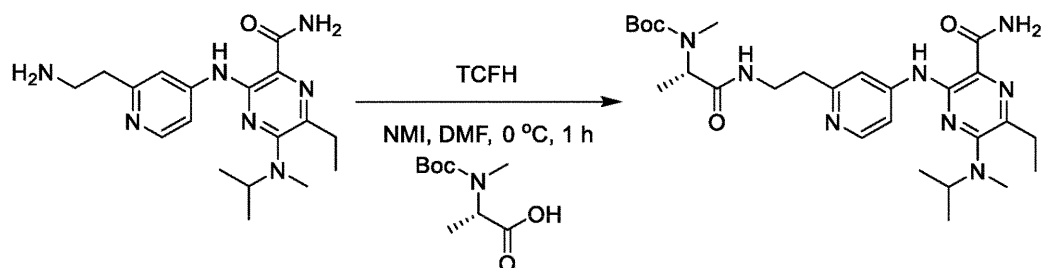
【00753】 tert-ブチル (2- (4- ((3-カルバモイル-5-エチル-6- (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) エチル) カルバメート (210 mg、458.95 μmol 、1当量) 及び HCl/MeOH (4 M、25 mL、217.89当量) の混合物を、16 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3- ((2- (2-アミノエチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -6-エチル-5- (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (200 mg、粗生成物) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+、m/z) : 358.3 [(M+H)⁺] ; Rt = 0.331分。

30

【0771】

工程4: tert-ブチル (S) - (1- ((2- (4- ((3-カルバモイル-5-エチル-6- (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) エチル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート

【化306】



40

【00754】 0 °CでDMF (2 mL) 中の3- ((2- (2-アミノエチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -6-エチル-5- (イソプロピル (メチル) アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (200 mg、559.52 μmol 、1当量)、N- (tert-ブトキシカルボニル) -N-メチル-L-アラニン (170.57 mg、839.27 μmol)

50

mol、1.5当量)、NMI(459.38mg、5.60mmol、446.00μL、10当量)の溶液に、TCFH(235.48mg、839.27μmol、1.5当量)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を、水(40mL)に注ぎ、EtOAc(50mL*2)で抽出した。有機層を組み合わせ、水(40mL*2)、飽和塩水(40mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製して、tert-ブチル(S)-(1-((2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート(200mg、368.55μmol、65.87%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=11.60-11.44(m, 1H)、8.37-8.30(m, 1H)、7.92(br d, J=2.1Hz、2H)、7.69(br d, J=2.3Hz、1H)、7.63(s, 1H)、7.54-7.44(m, 1H)、4.37-4.31(m, 1H)、3.44(br s, 2H)、2.96-2.94(m, 2H)、2.90-2.74(m, 9H)、1.41(br s, 9H)、1.34-1.20(m, 12H)。LC-MS(ES+、m/z):543.3[(M+H)⁺]; Rt=0.422分。

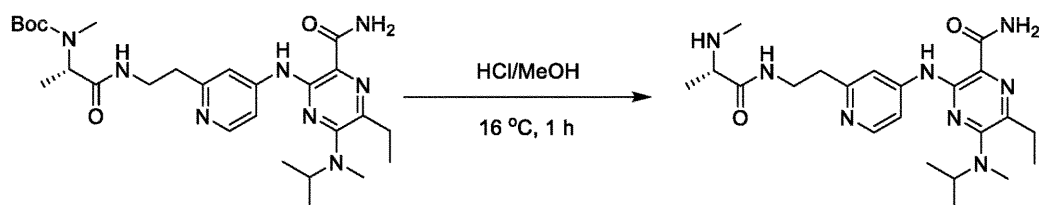
10

【0772】

工程5:(S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

20

【化307】



30

【00755】 tert-ブチル(S)-(1-((2-(4-((3-カルバモイル-5-エチル-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート(200mg、368.55μmol、1当量)及びHCl/MeOH(4M、20mL、217.07当量)の混合物を、16℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(S)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-((2-(2-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(210mg、粗生成物)を黄色の固体として得た。LCMS(ES+、m/z):443.4[(M+H)⁺]; Rt=0.331分。

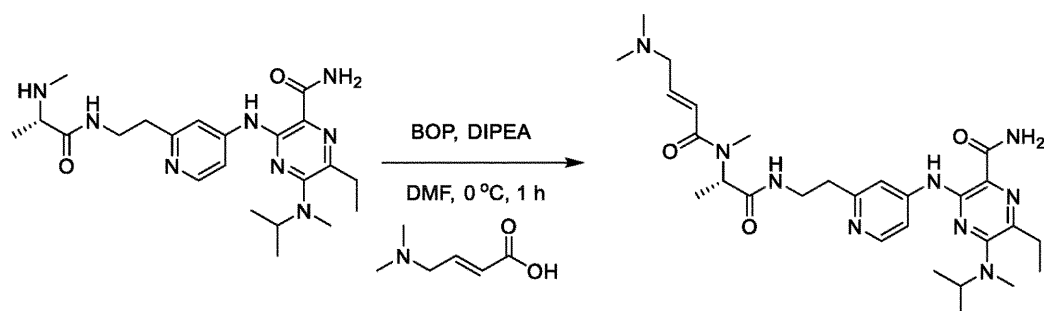
40

【0773】

工程6:(S,E)-3-((2-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチルブタ-2-エナミド)プロパンアミド)エチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6-エチル-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 3 0 8】



10

【00756】 0℃でDMF（2mL）中の（S）-6-エチル-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-3-（（2-（2-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）エチル）ピリジン-4-イル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（210mg、438.40μmol、1当量、HCl）、（E）-4-（ジメチルアミノ）ブタ-2-エン酸（108.91mg、657.60μmol、1.5当量、HCl）、DIPEA（566.60mg、4.38mmol、763.61μL、10当量）の溶液に、BOP（290.84mg、657.60μmol、1.5当量）を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物をろ過して、残渣を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B%：25%～55%、8分）によって精製して、（S，E）-3-（（2-（2-（2-（4-（ジメチルアミノ）-N-メチルブタ-2-エナミド）プロパンアミド）エチル）ピリジン-4-イル）アミノ）-6-エチル-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド（51.85mg、87.50μmol、19.96%の収率、93.44%の純度）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ=11.50-11.42（m，1H）、8.20（s，1H）、7.85（br d，J=2.1Hz、2H）、7.66-7.58（m，1H）、7.57-7.50（m，1H）、7.48-7.42（m，1H）、6.67-6.35（m，2H）、5.06-4.49（m，1H）、4.37-4.20（m，1H）、3.53-3.36（m，2H）、3.06-2.69（m，12H）、2.23-1.99（m，6H）、1.30-1.15（m，12H）；HRMS（EI）：m/z（M+H）⁺ 実測値：554.3552。LC-MS（ES+、m/z）：554.3 [（M+H）⁺]；R_t=1.919分。

20

30

【0774】

実施例 76

化合物 606

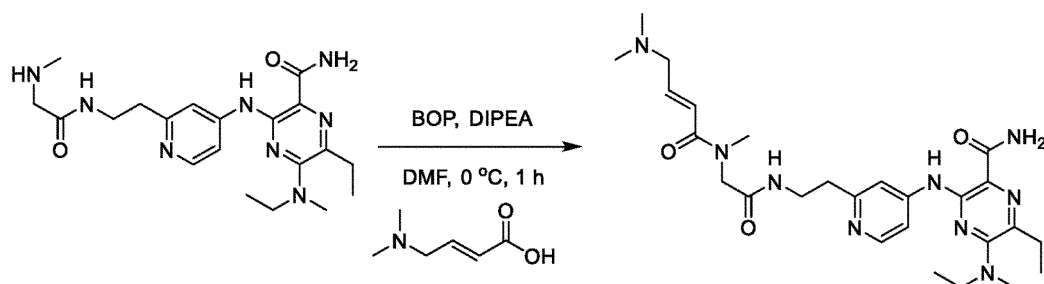
（E）-3-（（2-（2-（2-（4-（ジメチルアミノ）-N-メチルブタ-2-エナミド）アセトアミド）エチル）ピリジン-4-イル）アミノ）-6-エチル-5-（エチル（メチル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

40

工程1：（E）-3-（（2-（2-（2-（4-（ジメチルアミノ）-N-メチルブタ-2-エナミド）アセトアミド）エチル）ピリジン-4-イル）アミノ）-6-エチル-5-（エチル（メチル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

50

【化 3 0 9】



10

【00757】 DMF (2 mL) 中の (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エン酸 (101.93 mg、615.48 μmol 、1.5 当量、HCl) の溶液に、DIPEA (530.31 mg、4.10 mmol、10 当量)、6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) - 3 - ((2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (200 mg、410.32 μmol 、1 当量、2 HCl) を 0 °C で、及び次に、BOP (272.21 mg、615.48 μmol 、1.5 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過して、残渣を得た。残渣を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B% : 25% ~ 55%、8 分) によって精製して、(E) - 3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルブター 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - エチル - 5 - (エチル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (40.68 mg、76.74 μmol 、18.7% の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ = 11.47 - 11.41 (m, 1 H)、8.30 - 8.23 (m, 1 H)、7.95 (t, J = 5.4 Hz、1 H)、7.85 - 7.79 (m, 1 H)、7.60 - 7.51 (m, 2 H)、7.48 - 7.40 (m, 1 H)、6.62 - 6.25 (m, 2 H)、3.98 - 3.90 (m, 2 H)、3.51 - 3.38 (m, 4 H)、3.09 - 3.05 (m, 3 H)、3.03 - 3.00 (m, 3 H)、2.92 - 2.88 (m, 1 H)、2.82 - 2.73 (m, 5 H)、2.14 - 2.05 (m, 6 H)、1.22 (dt, J = 4.6、7.1 Hz、6 H)。LC - MS (ES +、m/z) : 526.3 [(M + H)⁺]; R_t = 1.795 分。HRMS (EI) : m/z [M + H]⁺ 実測値 : 526.3239。

20

30

【0775】

実施例 77

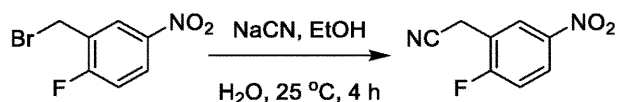
化合物 607

(E) - 3 - ((3 - (2 - (2 - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルブター 2 - エナミド) アセトアミド) エチル) - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボキサミド

工程 1 : 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) アセトニトリル

40

【化 3 1 0】



【00758】 25 °C で H₂O (20 mL) 中で NaCN (2.450 g、49.99 mmol、1.95 当量) の溶液に、EtOH (90 mL) 中の 2 - (プロモメチル) - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (6 g、25.64 mmol、1 当量) の混合物を滴下して加えた。混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示し

50

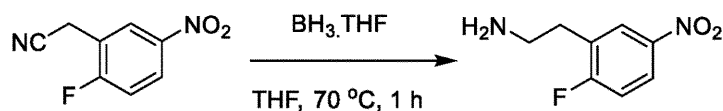
た。混合物を、2 NのNaOH (40 mL) でクエンチした。混合物を、H₂O (300 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL * 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、飽和塩水 (130 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) アセトニトリル (3 g、16.65 mmol、64.96%の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.44 (dd, J = 2.9、6.4 Hz、1H)、8.34 (td, J = 3.7、8.9 Hz、1H)、7.62 (t, J = 9.1 Hz、1H)、4.26 (s, 2H)。LCMS (ES+、m/z) : 214.2 [(M+H)⁺] ; Rt = 2.095分。

10

【0776】

工程2：2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) エタン - 1 - アミン

【化311】



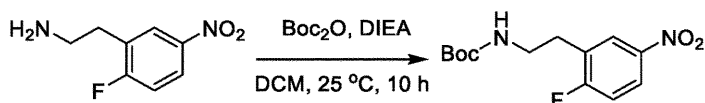
【00759】 THF (50 mL) 中の2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) アセトニトリル (3 g、16.65 mmol、1当量) の溶液に、BH₃.THF (1 M、69.00 mL、4.14当量) を滴下して加えた。混合物を、2時間にわたって70 °Cで還流させた。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を、MeOH (100 mL) に滴下して加え、次に、1時間にわたって70 °Cで還流させ、次に、濃縮乾固させて、2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) エタン - 1 - アミン (3 g、粗生成物) を黄色の油として得た。

20

【0777】

工程3：tert - ブチル (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェネチル) カルバメート

【化312】



30

【00760】 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) エタン - 1 - アミン (3 g、16.29 mmol、1当量)、Boc₂O (7.11 g、32.58 mmol、7.48 mL、2当量)、DIPEA (10.53 g、81.45 mmol、14.19 mL、5当量) 及びDCM (60 mL) の混合物を、25 °Cで10時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮乾固させ、次に、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、tert - ブチル (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェネチル) カルバメート (2 g、7.04 mmol、43.19%の収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 8.15 - 8.00 (m, 2H)、7.11 (t, J = 9.1 Hz、1H)、4.54 (br s, 1H)、3.34 (q, J = 6.2 Hz、2H)、2.87 (br t, J = 6.7 Hz、2H)、1.34 (s, 9H)。LC-MS (ES+、m/z) : 485.2 [(M+H-100)⁺] ; Rt = 0.527分。

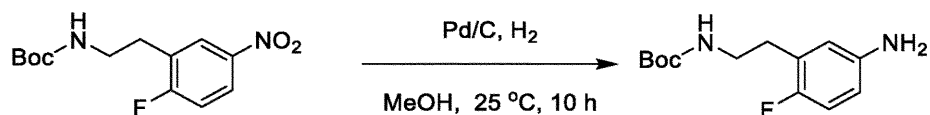
40

【0778】

工程4：tert - ブチル (5 - アミノ - 2 - フルオロフェネチル) カルバメート

50

【化 3 1 3】



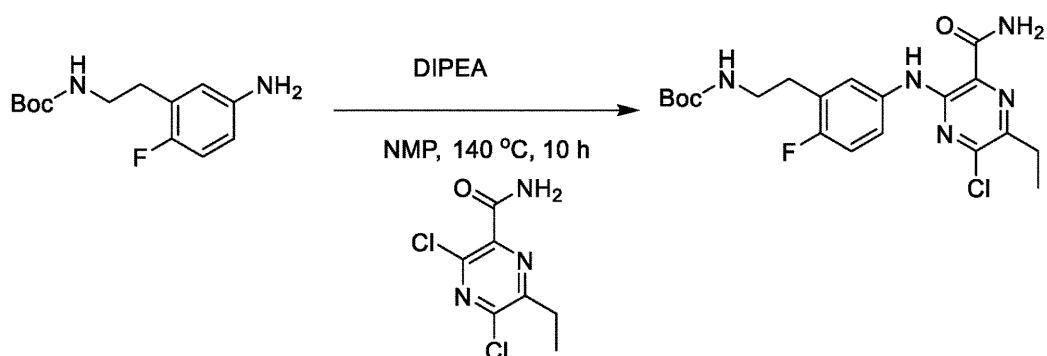
【00761】 MeOH (100 mL) 中の *tert*-ブチル (2-フルオロ-5-ニトロフェネチル) カルバメート (2 g、7.04 mmol、1 当量)、Pd/C (200 mg、7.04 mmol、50% の純度、1 当量) の溶液を、50 psi の H₂ 下で、25 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物をろ過し、濃縮乾固させて、*tert*-ブチル (5-アミノ-2-フルオロフェネチル) カルバメート (1.5 g、粗生成物) を黄色の油として得た。LCMS (ES+, m/z) : 155.3 [(M+H-100)⁺] ; Rt = 0.319 分 ;

10

【0779】

工程 5 : *tert*-ブチル (5-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ)-2-フルオロフェネチル) カルバメート

【化 3 1 4】



20

【00762】 *tert*-ブチル (5-アミノ-2-フルオロフェネチル) カルバメート (500 mg、1.97 mmol、1 当量)、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (519.20 mg、2.36 mmol、1.2 当量)、DIPEA (7.42 g、57.41 mmol、10.00 mL、29.20 当量) 及び NMP (40 mL) の混合物を、140 °C で 10 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を、水 (150 mL) に注ぎ、EtOAc (150 mL * 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (80 mL * 2)、飽和塩水 (80 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、*tert*-ブチル (5-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ)-2-フルオロフェネチル) カルバメート (500 mg、1.14 mmol、58.07% の収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+, m/z) : 460.2 [(M+Na)⁺] ; Rt = 0.619 分 ;

30

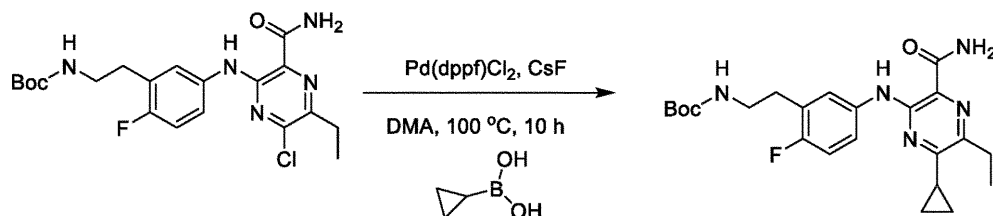
40

【0780】

工程 6 : *tert*-ブチル (5-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル) アミノ)-2-フルオロフェネチル) カルバメート

50

【化 3 1 5】



[00763] tert-ブチル (5-((3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチル
 ピラジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェネチル)カルバメート (500 mg、
 1.14 mmol、1 当量)、シクロプロピルボロン酸 (980.80 mg、11.42
 mmol、10 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (83.55 mg、114.18 μmol、0.1 当量)、CsF (867.24 mg、5.71 mmol、210.75 μL、
 5 当量)、DMA (2 mL) の混合物を、N₂ 下で、100 °C で 10 時間撹拌した。LC
 MS は、反応が完了したことを示した。混合物を、水 (40 mL) に注ぎ、EtOAc (40 mL * 2) で抽出した。有機層を、水 (80 mL * 2)、飽和塩水 (80 mL * 2)
 で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM (30 mL) に溶解させ、スカベンジャー (Pd) を加え、次に、25 °C で 1 時間撹拌し、次
 に、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18
 75 * 30 mm * 3 μm; 移動相: [H₂O (0.1% の TFA) - ACN]; 勾配: 8
 .0 分間にわたって 60% ~ 97% の B) によって精製して、tert-ブチル (5-
 (3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ)-
 2-フルオロフェネチル)カルバメート (58 mg、130.77 μmol、11.45
 % の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 1
 0.48 (br s, 1H)、7.79 (br s, 1H)、7.44-7.31 (m, 2H)、6.90 (br t, J = 9.3 Hz、1H)、5.42 (br dd, J = 1
 .8、2.9 Hz、1H)、4.61-4.43 (m, 1H)、3.34 (br d, J = 4.1 Hz、2H)、2.96-2.65 (m, 4H)、2.12-2.02 (m, 1
 H)、1.34 (br s, 9H)、1.24 (br t, J = 7.5 Hz、3H)、0
 .84-0.75 (m, 4H)。LC-MS (ES+、m/z): 444.3 [(M+H)
)⁺]; Rt = 2.216 分;

10

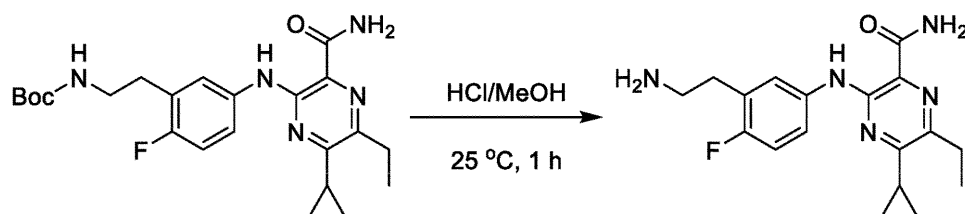
20

30

【0781】

工程 7: 3-((3-((2-アミノエチル)-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-シ
 クロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

【化 3 1 6】



40

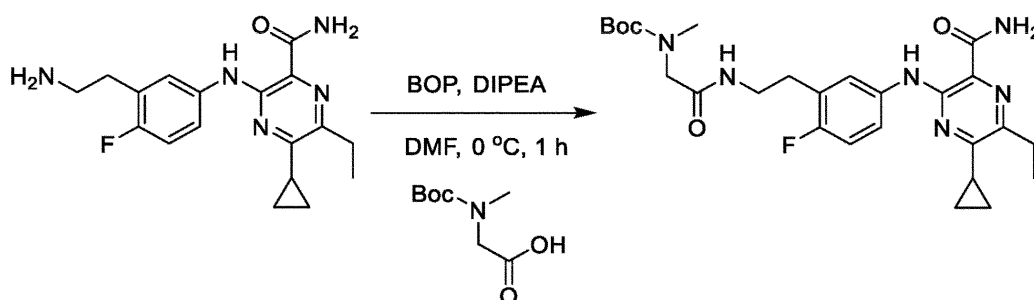
[00764] tert-ブチル (5-((3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5
 -エチルピラジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェネチル)カルバメート (95
 mg、214.20 μmol、1 当量)、HCl/MeOH (4 M、47.50 mL、8
 87.03 当量) の混合物を、25 °C で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したこ
 とを示した。混合物を濃縮して、3-((3-((2-アミノエチル)-4-フルオロフェ
 ニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (85
 mg、粗生成物、HCl) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+、m/z): 344
 .3 [(M+H)⁺]; Rt = 0.400 分;

50

【0782】

工程8：tert-ブチル（5-（（3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）-2-フルオロフェネチル）カルバメート

【化317】



10

[00765] 0 °CでDMF（2 mL）中の3-（（3-（2-アミノエチル）-4-フルオロフェニル）アミノ）-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（85 mg、223.77 μmol 、1当量、HCl）、N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチルグリシン（63.51 mg、335.65 μmol 、1.5当量）、DIPEA（289.20 mg、2.24 mmol、389.76 μL 、10当量）の混合物に、BOP（148.45 mg、335.65 μmol 、1.5当量）を加えた。混合物を0 °Cで1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を、水（40 mL）に注ぎ、EtOAc（40 mL * 2）で抽出した。有機層を組み合わせ、水（40 mL * 2）、飽和塩水（40 mL * 2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 2）によって精製して、tert-ブチル（2-（（5-（（3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）-2-フルオロフェネチル）アミノ）-2-オキソエチル）（メチル）カルバメート（85 mg、165.18 μmol 、73.82%の収率）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ = 10.54（s, 1H）、7.76（br d, J = 1.0 Hz、1H）、7.53-7.43（m, 1H）、7.39-7.30（m, 1H）、6.90（br t, J = 9.1 Hz、1H）、6.21-5.85（m, 1H）、5.32（br s, 1H）、3.76（s, 2H）、3.50（q, J = 6.0 Hz、2H）、2.91-2.73（m, 7H）、2.13-2.02（m, 1H）、1.34（s, 9H）、1.24（t, J = 7.5 Hz、3H）、1.09（br dd, J = 2.6、4.5 Hz、2H）、1.05-0.99（m, 2H）；LC-MS（ES+、m/z）：515.2 [(M+H)⁺]；Rt = 0.584分；

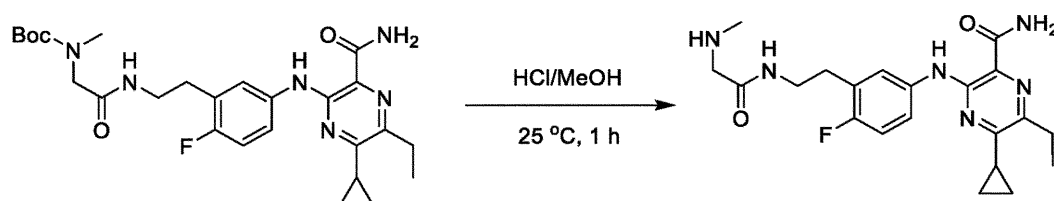
20

30

【0783】

工程9：5-シクロプロピル-6-エチル-3-（（4-フルオロ-3-（2-（2-（メチルアミノ）アセトアミド）エチル）フェニル）アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド

【化318】



40

[00766] tert-ブチル（2-（（5-（（3-カルバモイル-6-シクロプロピル-5-エチルピラジン-2-イル）アミノ）-2-フルオロフェネチル）アミノ）-

50

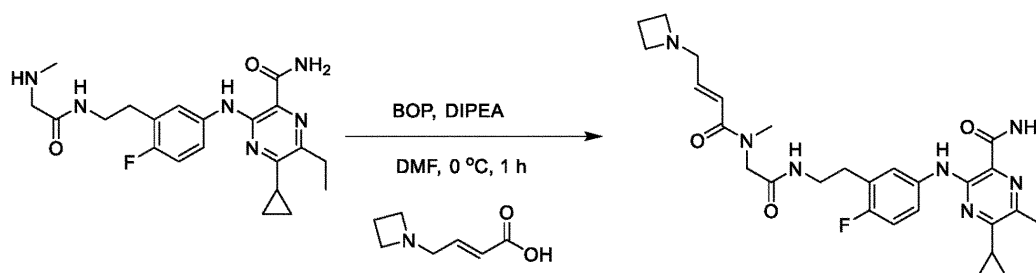
2-オキソエチル) (メチル) カルバメート (85 mg、165.18 μmol 、1当量)、 HCl/MeOH (4M、28.33 mL、686.12当量) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、5-シクロプロピル-6-エチル-3-((4-フルオロ-3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (80 mg、粗生成物、 HCl) を黄色の油として得た。LC-MS (ES+, m/z): 415.2 [(M+H)⁺]; R_t = 0.422分;

【0784】

工程10: (E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド

10

【化319】



20

【00767】 0℃でDMF (0.8 mL) 中の5-シクロプロピル-6-エチル-3-((4-フルオロ-3-(2-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)エチル)フェニル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (80 mg、177.41 μmol 、1当量、 HCl)、(E)-4-(アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン酸 (362.18 mg、1.42 mmol、8当量、TFA)、DIPEA (356.16 mg、2.76 mmol、480.00 μL 、15.53当量) の溶液に、BOP (117.70 mg、266.11 μmol 、1.5当量) を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物をろ過した。粗生成物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 移動相: [H₂O (10 mMのNH₄HCO₃)-ACN]; 勾配: 8.0分間にわたって20%~50%のB) によって精製して、(E)-3-((3-(2-(2-(4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルブタ-2-エナミド)アセトアミド)エチル)-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-シクロプロピル-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド (26.84 mg、49.92 μmol 、28.14%の収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.03-10.92 (m, 1H)、8.22-7.92 (m, 2H)、7.87-7.77 (m, 1H)、7.54-7.36 (m, 2H)、7.17-7.04 (m, 1H)、6.52 (s, 2H)、4.00-3.83 (m, 2H)、3.28 (br s, 2H)、3.17-2.94 (m, 7H)、2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、2.81-2.68 (m, 4H)、2.31-2.23 (m, 1H)、2.01-1.87 (m, 2H)、1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.12-1.01 (m, 4H)。LC-MS (ES+, m/z): 538.2 [(M+H)⁺]; R_t = 2.284分、HRMS (EI): m/z [M+H]⁺ 実測値: 538.2981。

30

40

【0785】

さらなる例示的な化合物

【00768】 比較例化合物C-1、C-2、及びC-3は、それぞれの内容が参照により本明細書に援用される公開された文献 (例えばAR 110273、国際公開第2012/053606号、国際公開第2010/128659号、米国特許第8,969,3

50

36号、及び米国特許第9,487,491号)に記載される一般的な方法及び手順と一致している方法及び手順を用いることによって調製されるか又は調製され得る。

【0786】

【00769】 本明細書に記載される一般的な方法及び手順を用いて、容易に入手可能な出発材料から調製されたか又は調製され得る代表的な化合物は、表2A及び2Bに示される。

【0787】

実施例B1

FLT3のインビトロ阻害活性

【00770】 増殖阻害効果を、ヒトAML細胞株MOLM-13 (AddexBio: C0003003) 及びMV-4-11 (ATCC: CRL-9591)、及びCML細胞株K-562 (ATCC: CRL-3343) において調べた。MOLM-13は、FLT3-ITD突然変異に対してヘテロ接合性である一方、MV-4-11は、FLT3-ITDに対してホモ接合性である (Quentmeier H, et al., Leukemia. 17(1):120-4)。K562は、FLT3突然変異を有さない。細胞を、10%の熱不活性化FBS (ThermoFisherカタログ番号A31605) 及び1%のPen-Strep (ThermoFisherカタログ番号10378016) が補充されたRPMI-1640培地 (ThermoFisherカタログ番号61870036) 中で維持し、5%のCO₂とともに、加湿されたインキュベータ中で、37℃で培養した。細胞株を、培養フラスコに付着させることによって成長させ、細胞を、70%~80%の範囲の密集度に維持した。

【0788】

【00771】 ATPが、全ての代謝的に活性な細胞中に存在し、細胞生存及び増殖のマーカーであると見なされる。代謝細胞活性を、供給業者の実験のための勧告に従って、加えられるUltraGlo (登録商標) 組み換えルシフェラーゼとのATPの反応による発光の生成に基づいたATP監視システム (Kawano et al., 2016, PLOS One, 8;11(7):e0158888) であるCellTiter-Gloキット (Promegaカタログ番号G7572) を用いて決定した。アッセイは、96ウェルプレートフォーマットに基づいていた。

【0789】

【00772】 試験化合物を、DMSO (Sigmaカタログ番号D8418; ≥99.9%の純度) に10mMで溶解させ、-20℃で貯蔵した。8つの濃度の試験化合物を、選択された細胞株において並行して、個々の試験ごとにデュプリケートで評価した。ギルテリチニブ及びFF-10101を、対照化合物として使用し、8つの濃度で、デュプリケートで試験した。100%の増殖が、非処理細胞 (0.2%のDMSO) によって表される。

【0790】

【00773】 実験当日に、細胞を、細胞生存分析装置NucleoCounter (Chemometec NC-200) を用いて定量し、新鮮な培地で希釈して、200µLの培地当たり約10,000個の細胞の細胞密度を得た。200µLの細胞懸濁液を、96ウェルプレート中のウェルに加えた。

【0791】

【00774】 細胞を播種してから2時間後、所望の濃度の化合物を、分配される各化合物間で振とうしながらD300e化合物ディスペンサ (Life Sciences Tecan D300) を用いて加えた。アッセイプレートを、5%のCO₂とともに、加湿されたインキュベータ中で、37℃でインキュベートした。

【0792】

【00775】 4日目 (化合物の添加から約96時間後) に、アッセイプレートを、約15分間にわたって室温で平衡させ、次に、40µL/ウェルのPromega CellTiterGlo (登録商標) 試薬を加えた。内容物を、オービタルシェーカーで5分間混合して、細胞溶解を促進し、次に、暗所で、室温でさらに10分間インキュベートして、発光信号を安定させた。発光を、96ウェルプレートについての発光の標準的なプロトコルを用いて、GloMax GM300プレートリーダー (Promega) を用いることによって読み取った。

【0793】

【00776】 データを、0.2%のDMSO（ビヒクル）陰性対照と比較した阻害の%として表し、以下のように計算した：阻害% = $100 - [(RLU_{\text{サンプル}}) \times 100 / (RLU_{\text{平均対照}})]$ 、式中、*が、0.2%のDMSOについての平均を示す。

【0794】

【00777】 結果を、GraphPad (Prism) によって分析し、IC₅₀ 値を、4パラメータロジスティック方程式を用いて、非線形回帰によって計算した。T4日目（4日）に測定されたIC₅₀ 値が、以下の表2Aに報告される：***** ≤ 1 nM、***** 1 ~ 10 nM、*** 10 ~ 100 nM、** 100 ~ 500 nM、* > 500 nM。

【0795】

【00778】 図1、2a、2b、3a、3b、4a、4b、5a、及び5bは、様々な細胞株における代表的な化合物の細胞ベースの活性を示す。

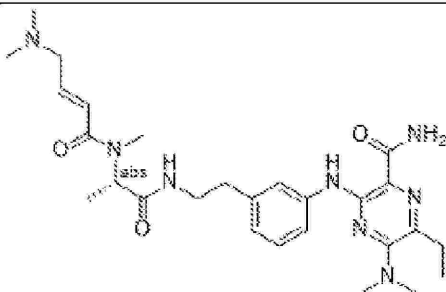
【0796】

【00779】 本開示の化合物は、以下のIC₅₀（4日）値を示した。

【0797】

【表17】

表2A: 代表的な化合物及びそれらのIC₅₀ 値

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
137		524.66	*****	*****	*

【0798】

10

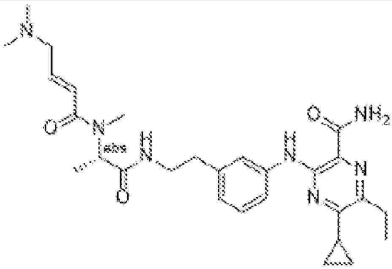
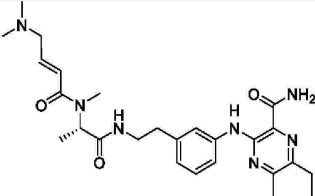
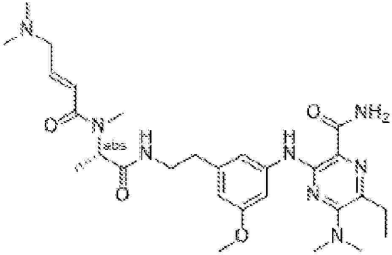
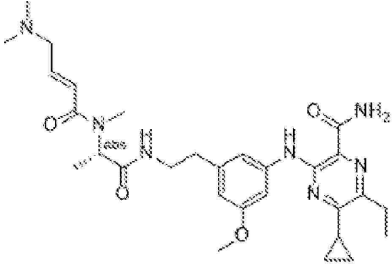
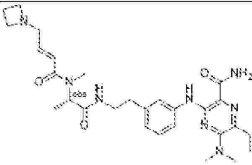
20

30

40

50

【表 1 8】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
138		521.65	****	*****	*
142A		495.63	****	****	*
143		554.68	*****	*****	*
144		551.68	*****	*****	*
156		536.67	*****	*****	*

【 0 7 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 19】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
158		542.65	*****	*****	*
159		539.64	****	*****	*
160		479.57	***	*****	*
162		542.65	**	***	*
163		513.61	****	*****	*
164		501.65	***	*****	*

10

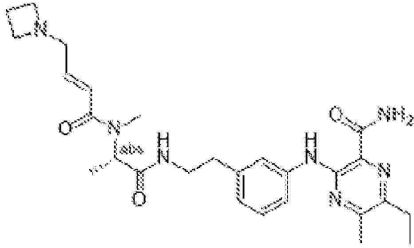
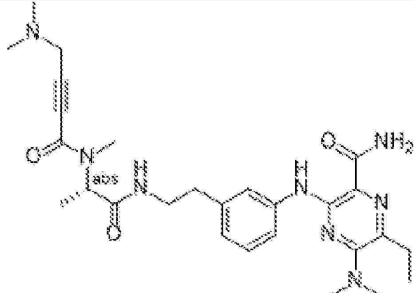
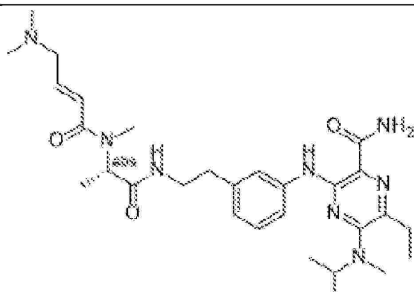
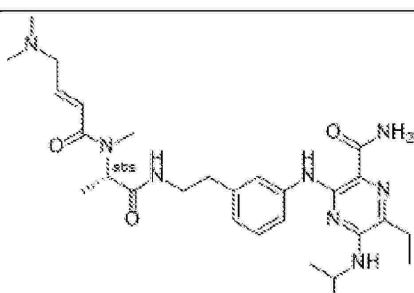
20

30

40

【 0 8 0 0 】

【表 2 0】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
202		507.63	****	****	*
203		522.64	****	*****	*
204		552.71	*****	*****	*
205		538.68	*****	*****	*

【 0 8 0 1】

10

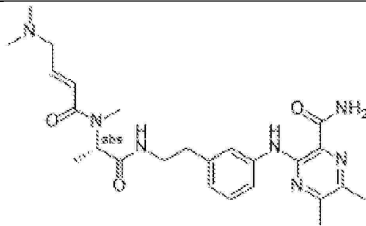
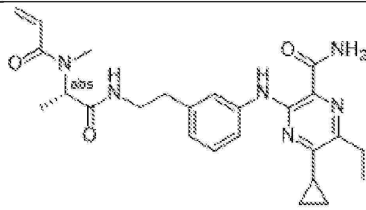
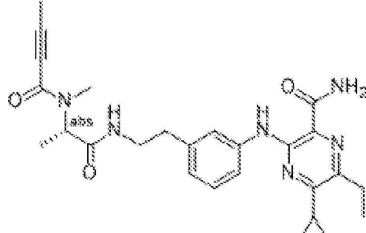
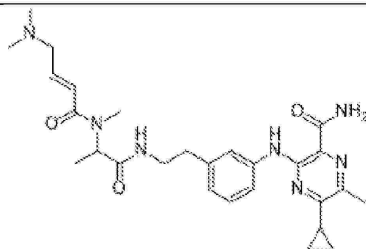
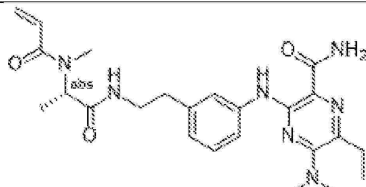
20

30

40

50

【表 2 1】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
207		481.59	***	***	*
208		464.56	***	****	*
209		476.57	***	****	*
211		507.63	***	****	*
213		467.56	****	*****	*

【 0 8 0 2 】

10

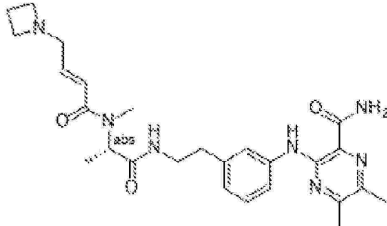
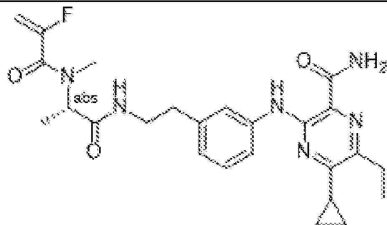
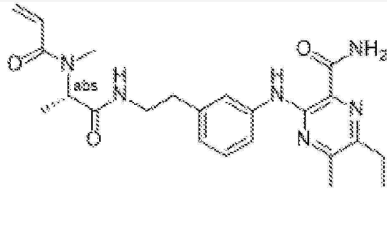
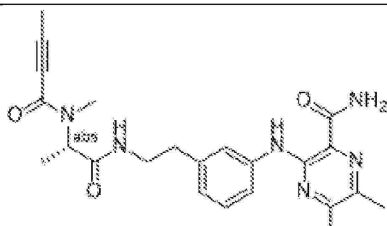
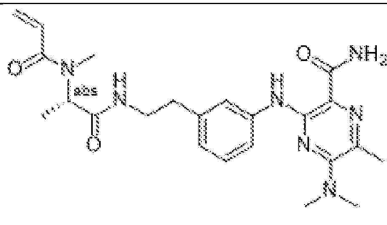
20

30

40

50

【表 2 2】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
214		493.6	***	***	*
215		482.55	*	*	*
216		438.52	***	***	*
217		465.55	***	***	*
218		453.54	***	****	*

【0803】

10

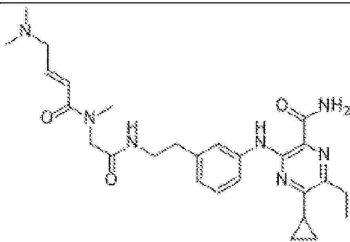
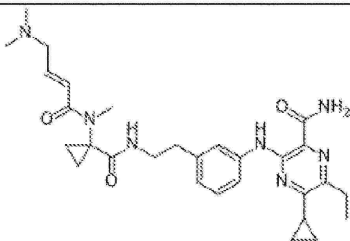
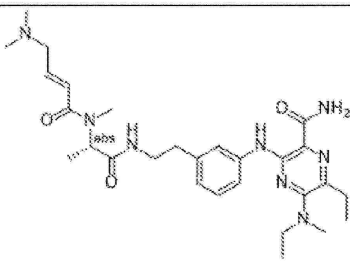
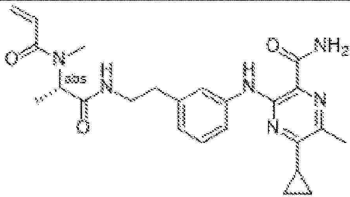
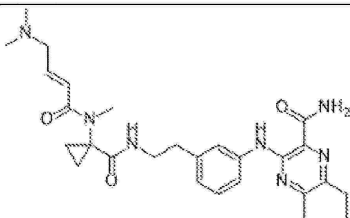
20

30

40

50

【表 2 3】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
219		507.63	*****	*****	*
220		533.67	***	*****	*
221		538.68	*****	*****	*
222		450.53	***	***	*
223		507.63	***	*****	*

【 0 8 0 4 】

10

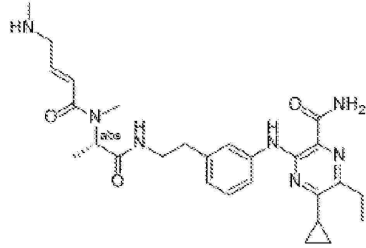
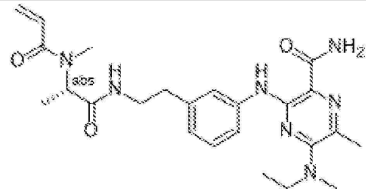
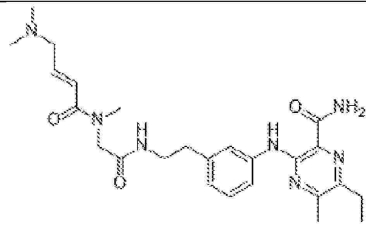
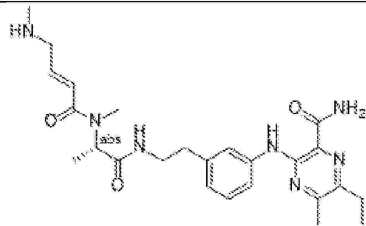
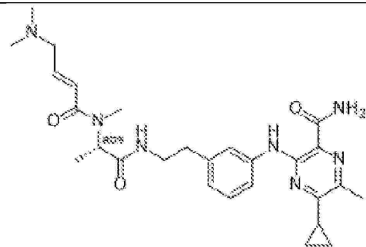
20

30

40

50

【表 2 4】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
224		507.63	****	*****	*
225		467.56	***	*****	*
226		481.59	****	*****	*
227		481.59	****	*****	*
228		507.63	****	*****	*

【0805】

10

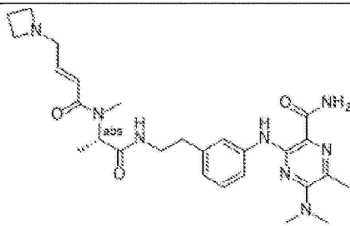
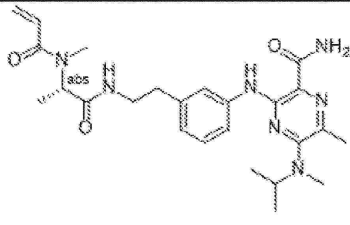
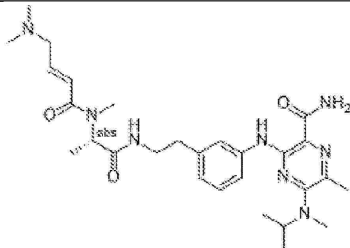
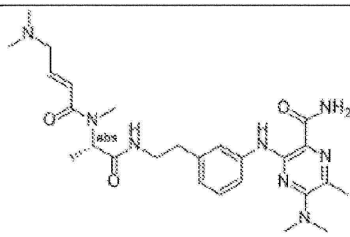
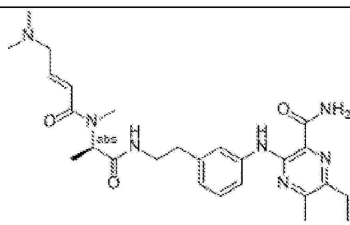
20

30

40

50

【表 2 5】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
230		522.64	****	*****	*
231		481.59	***	****	*
232		538.68	****	*****	*
233		510.63	****	*****	*
234		495.62	*	***	*

【0806】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
236		464.56	***	***	*
237		467.58	***	****	*
238		424.5	*	*	*
239		528.62	***	****	*
240		525.62	*	***	*

【0807】

10

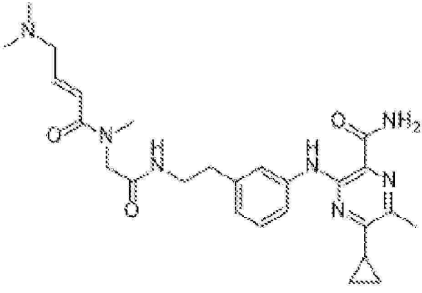
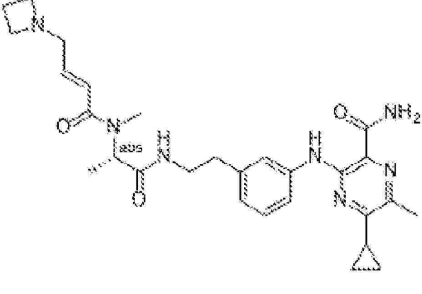
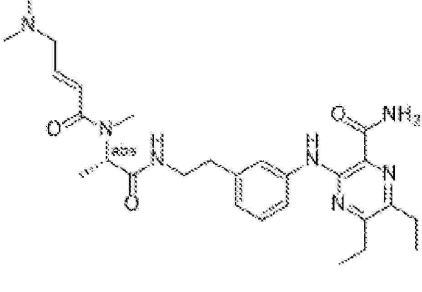
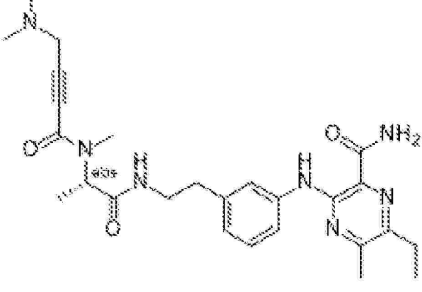
20

30

40

50

【表 2 7】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
241		493.6	****	****	*
242		519.64	****	****	*
243		509.64	****	*****	*
244		493.6	****	*****	*

【0808】

10

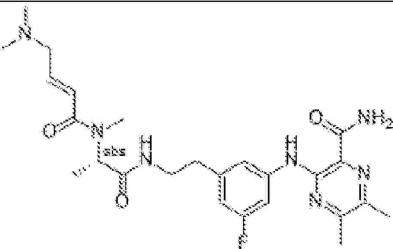
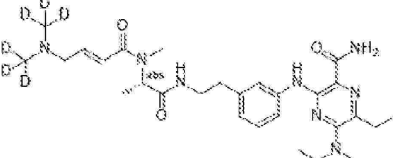
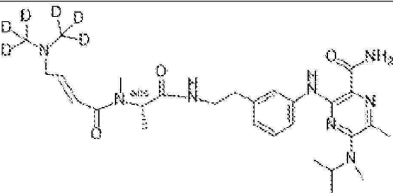
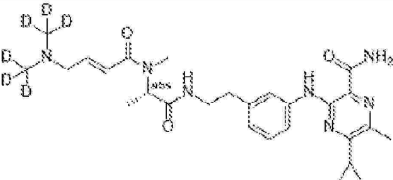
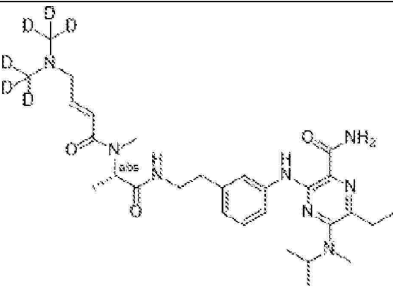
20

30

40

50

【表 2 8】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
245		499.58	***	*****	*
246		544.72	*****	*****	*
247		544.72	****	*****	*
248		513.66	****	*****	*
249		558.75	*****	*****	*

【 0 8 0 9 】

10

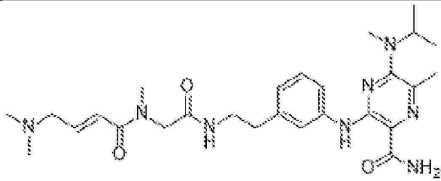
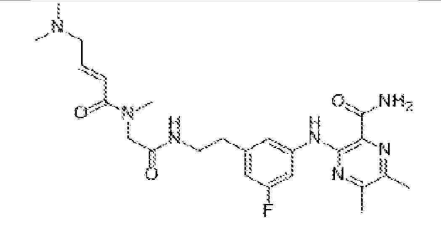
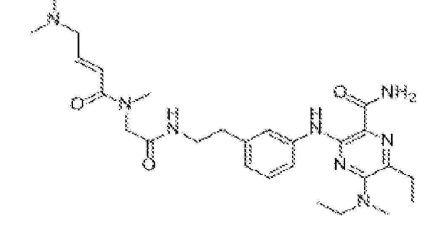
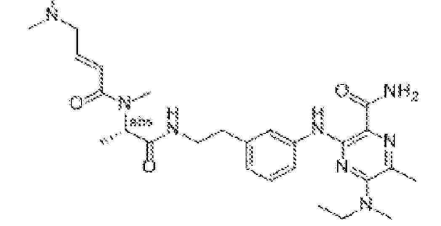
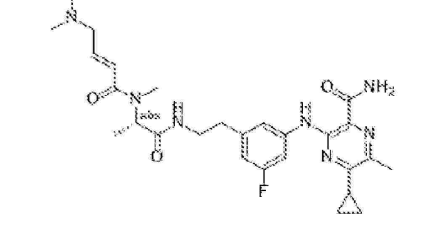
20

30

40

50

【表 2 9】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
250		524.66	****	*****	*
251		485.55	***	*****	*
252		524.66	*****	*****	*
253		524.66	****	*****	*
254		525.62	****	*****	*

【 0 8 1 0 】

10

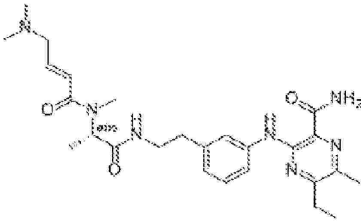
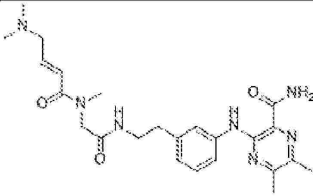
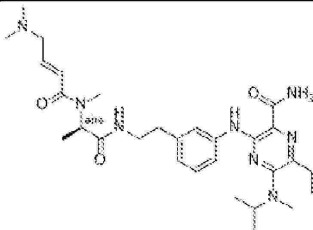
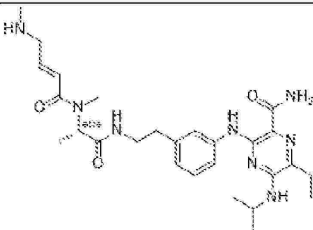
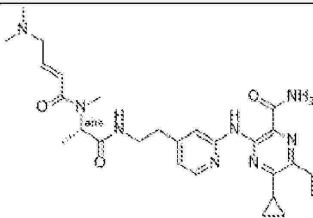
20

30

40

50

【表 3 0】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
255		495.62	***	****	*
301		467.56	***	***	*
302		552.71	****	*****	*
303		524.66	*****	*****	*
304		522.64	**	**	*

【 0 8 1 1 】

10

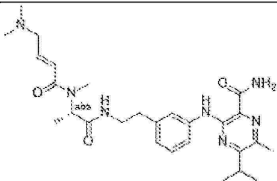
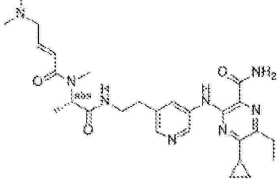
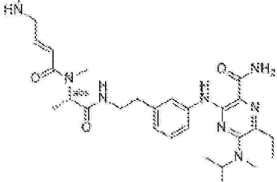
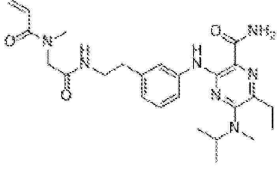
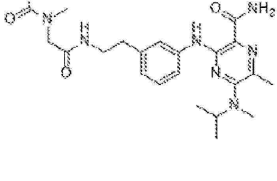
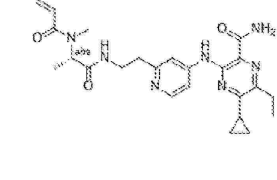
20

30

40

50

【表 3 1】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
305		509.64	****	****	*
306		522.64	****	****	*
307		538.68	*****	*****	*
308		481.59	****	****	*
309		467.56	**	****	*
310		522.64	****	*****	*

【 0 8 1 2 】

10

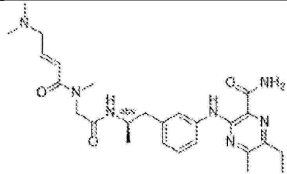
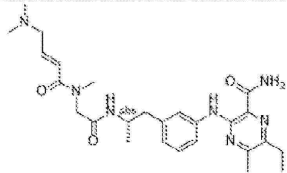
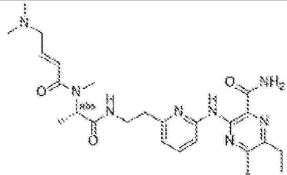
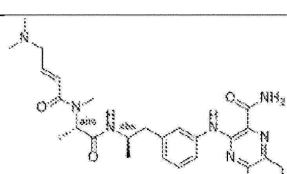
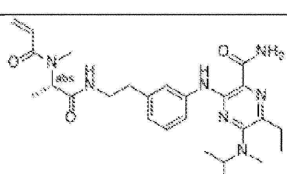
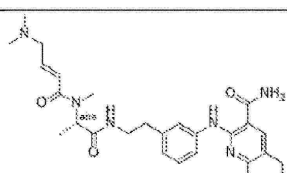
20

30

40

50

【表 3 2】

化合物ID	構造	MW	MOLM- 13	MV- 4:11	K- 562
311		495.62	**	***	*
312		495.62	**	***	*
313		522.64	**	***	*
314		509.64	**	***	*
315		495.62	****	****	*
316		520.67	**	***	*

【 0 8 1 3 】

10

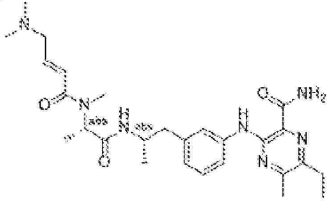
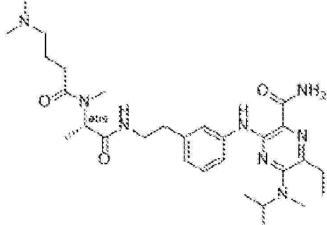
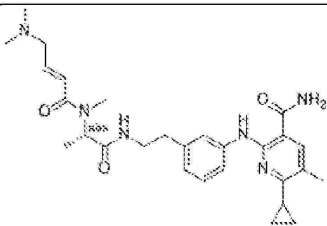
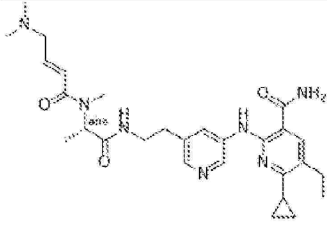
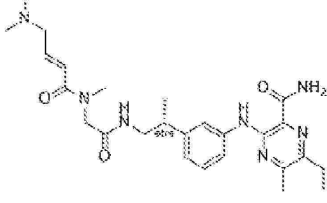
20

30

40

50

【表 3 3】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
317		509.64	***	****	*
318		554.73	***	****	*
319		506.64	***	***	*
320		521.65	**	***	*
321		495.62	****	****	*

【 0 8 1 4 】

10

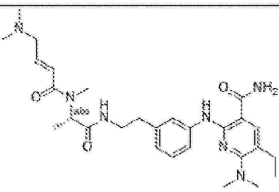
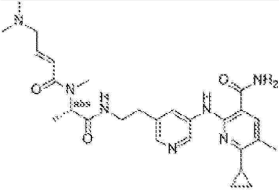
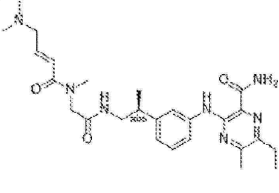
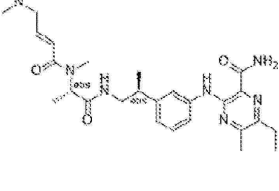
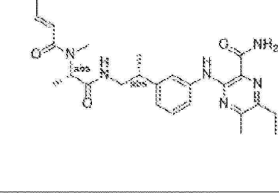
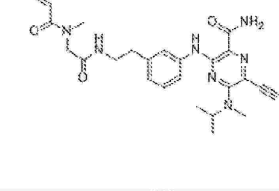
20

30

40

50

【表 3 4】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
322		523.67	**	***	*
323		507.63	**	***	*
324		495.62	**	***	*
325		509.64	**	**	*
326		509.64	*	*	*
327		534.65	****	***	*

【 0 8 1 5 】

10

20

30

40

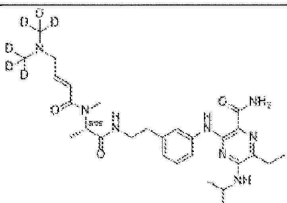
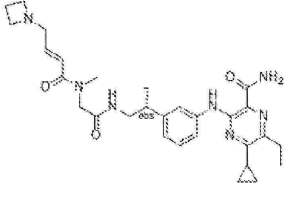
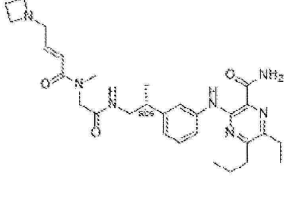
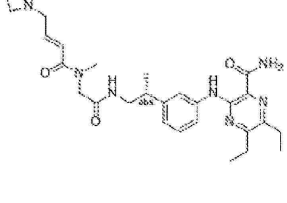
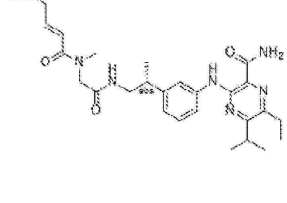
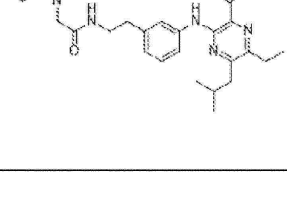
50

【表 3 5】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
328		536.67	***	*****	*
501		524.66	*****	*****	*
502		538.68	*****	*****	*
503		509.64	*****	*****	*
504		521.65	*****	*****	*

【 0 8 1 6 】

【表 3 6】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
505		544.72			*
506		533.67	*****	****	*
507		535.68	*****	****	*
508		521.65	*	*	*
509		535.68	*****	****	*
510		466.58	***	***	*

【 0 8 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
511		467.56	*****	****	*
512		480.6	*	***	*
513		481.59	*****	***	*
515		468.56	*****	*****	*
516		537.64	*****	*****	*
516A		536.67	*****	*****	*

【 0 8 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

化合物ID	構造	MW	MOLM- 13	MV- 4:11	K- 562
517		549.71	****	*****	*
518		550.7	*****	*****	*
519		521.65	***	*****	*
520		520.63	****	*****	*
601		535.68	****	*****	*
602		523.63	****	*****	*

10

20

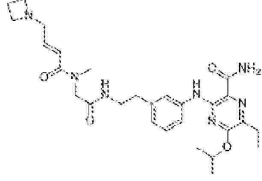
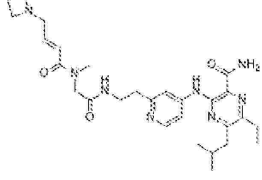
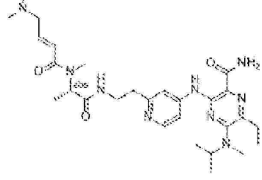
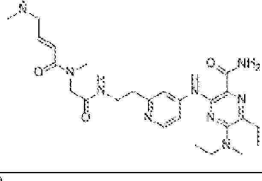
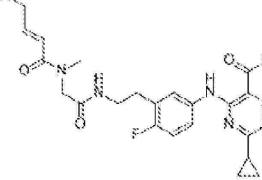
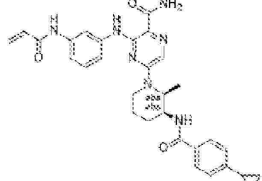
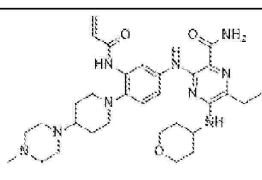
30

40

【 0 8 1 9 】

50

【表 3 9】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
603		537.65	****	*****	*
604		536.67	****	*****	*
605		553.7	*****	*****	*
606		525.65	****	*****	*
607		537.63	****	*****	*
C-1		539.63	*	*	*
C-2		591.75	***	*****	***

【 0 8 2 0 】

10

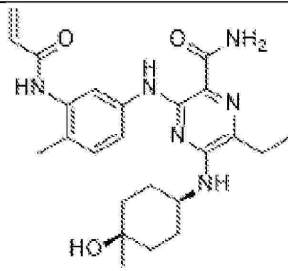
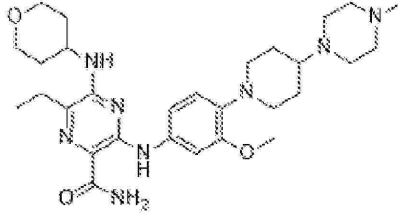
20

30

40

50

【表 4 0】

化合物ID	構造	MW	MOLM-13	MV-4:11	K-562
C-3		452.55	*	*	*
ギルテリチニブ		552.71	****	****	**

10

【0821】

実施例 B 2

20

WT FLT3 及び FLT3-ITD 生化学的アッセイ

【00780】 ハイスループット 384 ウェル Lance Ultra TR-FRET ベースのキナーゼアッセイが、WT FLT3 及び FLT3-ITD 酵素について設定され、ULight 標識ペプチド（ドナー）及び Eu コンジュゲート抗体で標識された FLT3 タンパク質（アクセプター）（WuXi Aptec）を用いた。TR-FRET の原理は、フルオロフォアが互いにごく近接している場合（約 100 Å）に生じるドナーフルオロフォアとアクセプターフルオロフォアとの間のエネルギー転移に基づいている。組み換え WT FLT3（#PR4666C、分子量 48.6 kDa）を、Invitrogen から購入し、FLT3-ITD（FLT3-ITD-W51、#F-12-12CG-10、分子量 76 kDa）を、Signalchem から購入した。WT FLT3 酵素アッセイのための最適なアッセイ条件は、以下のとおりであった：0.5 nM の FLT3 タンパク質、50 nM の ULight-JAK-1（Tyr1023）基質ペプチド（PerkinElmer #TRF0121）、100 μM の ATP、60 分間の反応時間。FLT3-ITD 酵素アッセイのための最適なアッセイ条件は、以下のとおりであった：0.0625 nM の FLT3-ITD タンパク質、50 nM の ULight-JAK-1（Tyr1023）基質ペプチド、50 μM の ATP、90 分間の反応時間。簡潔に述べると、11 回の用量の 3 倍連続希釈液を、試験化合物及び対照化合物のために調製し、100 ナノリットルを、384 ウェルアッセイプレートに適切なウェルに移した。5 マイクロリットルの 2×酵素／ペプチドを、アッセイウェル中に加え、アッセイプレートを、1000 rpm で約 30 秒間遠心分離し、密閉フィルムで密閉し、23 °C で 30 分間インキュベートした。アッセイ緩衝液は、50 mM の HEPES（pH 7.5）、1 mM の EDTA、0.01 % の Brij-35、10 mM の MgCl₂ 及び 2 mM の DTT を含んでいた。次に、5 μl の 2×ATP 混合物を、アッセイウェル中に加え、プレートを、1000 rpm で約 30 秒間遠心分離し、密閉フィルムで密閉し、23 °C で適切な期間にわたってインキュベートした。アッセイインキュベーション（WT FLT3 について 30 分間及び FLT3-ITD について 60 分間）の後、10 μl の 2×検出混合物（Eu-W1024 抗ホスホチロシン（PT66）2 nM 及び EDTA 10 mM）を、アッセイウェルに加え、アッセイプレートを、1000 rpm で約 1 分間遠心分離し、密閉フィルムで密閉し、23 °C で 60 分間インキュベートした。アッセイプレートを、2 つの波長（665 / 615）で Perkin Elmer Envision リーダーにおいて読み取り、615 nm 対 665 nm の比率を計算した。

30

40

50

【0822】

【00781】 データを、ビヒクル対照と比べた阻害の%として表し、以下のように計算した：（100%の阻害－ウェルデータ）／（100%の阻害－0%の阻害）＊100。

【0823】

【00782】 結果を、log [化合物濃度] に対する阻害%としてXLFIT5によって分析し、IC₅₀値を、4パラメータロジスティック方程式を用いて、非線形回帰によって計算した。フィット＝（A＋（（B－A）／（1＋（（C／x）^D））））。Res＝（y－フィット）。測定される相対IC₅₀値が、以下の表2B中に報告される：****≤0.1nM、****0.101～0.200nM、***0.201～0.500nM、**0.501～1.000nM、*>1nM。

10

【0824】

【00783】 図2c、2d、3c、3d、4c、4d、5c、及び5dは、FLT3－WT、及びFLT3－ITD酵素における代表的な化合物の生化学的活性を示す。

【0825】

【00784】 本開示の化合物は、以下のIC₅₀値を示した。

【0826】

【表41】

表2B: 代表的な化合物及びそれらのIC₅₀値

20

化合物ID	FLT3 WT IC ₅₀	FLT3 ITD IC ₅₀
137	**	***
138	***	***
143	****	****
144	***	***
156	***	***
158	****	****
159	**	***
203	**	***
204	****	****
205	****	****
213	**	****
221	**	****
232	**	**
239	**	****
241	*	***
250	***	***
252	***	****

化合物ID	FLT3 WT IC ₅₀	FLT3 ITD IC ₅₀
253	**	***
254	**	**
302	*	*
303	***	***
305	*	*
306	**	*
307	***	***
308	***	****
310	**	**
315	*	**
321	**	*
327	**	***
328	***	***
501	**	**
502	****	***
503	***	**
506	****	***

30

40

50

【 0 8 2 7 】

【表 4 2】

化合物ID	FLT3 WT IC ₅₀	FLT3 ITD IC ₅₀
507	***	***
508	**	**
509	***	**
510	*	*
511	***	*****
513	**	***
515	**	*****
516	***	*****
516A	**	*****
517	**	**
518	***	*****

化合物ID	FLT3 WT IC ₅₀	FLT3 ITD IC ₅₀
519	*	*
520	*	**
601	*	**
602	***	***
603	***	***
605	***	***
606	**	***
C-1	*	*
C-2	**	**
C-3	*	*
ギルテリチニブ	*	**

10

20

【 0 8 2 8 】

実施例 B 3

F L T 3 突然変異体アッセイ

【00785】 複数の F L T 3 キナーゼ阻害剤は、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギザルチニブ（A C 2 2 0）及びギルテリチニブを含め、承認されているか又は開発中かのいずれかで、現在、臨床の場にある。良好な効力、生存利益にもかかわらず、これらの標的化 F L T 3 阻害剤の単剤療法は、治療により発生した耐性によって制限され、したがって再発及び全生存不良につながる（Smith CC et al. Nature. 2012;485(7397):260-U153、Smith et al. Blood. 2017;130(1):48-58）。T K Dにおける後天性突然変異及び F 6 9 1 L「ゲートキーパー」突然変異は、現在最も利用されている F L T 3 阻害剤に対する耐性を与える（Eguchi et al. Biomedicines. 2020;8(8):245；Smith CC et al. Cancer Discov.2015;5(6):668-79）。したがって、これらの薬物耐性突然変異を克服し得る薬物は、選択的利益を与え、非常に望ましい。

30

【 0 8 2 9 】

【00786】 F L T 3 活性化突然変異に対する化合物の活性を、ヒト F L T 3 - I T D、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Y又は F L T 3 - I T D - F 6 9 1 Lを安定的に発現する B a / F 3 細胞株（マウスプロ B 細胞株）を用いて評価した。簡潔に述べると、ヒト F L T 3 - I T D / F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Y / F L T 3 - I T D - D 6 9 1 L 発現プラスミドを、レンチウイルスパッケージングプラスミドで 2 9 3 F T 細胞中にトランスフェクトして、レンチウイルスを生成した。収集された上清を、P E G 8 0 0 0 とともに濃縮し、それを用いて、ポリブレンを含む無血清培地中で、1 ~ 5 M O I で B a / F 3 細胞を感染させた。感染された B a / F 3 細胞を、ピューロマイシンの存在下で選択し、生存細胞を、シーケンシング及び／又はタンパク質検出アッセイによって確認した。活性化キナーゼの構成的発現は、B a / F 3 細胞を I L - 3 非依存性成長に形質転換して、それらが I L - 3 の非存在下で培養されるのを可能にする。このように生成された形質転換細胞株を、空气中 5 % の C O ₂ の雰囲気中 3 7 ° C で、I L - 3 の非存在下で、培養培地（9 0 % の R P M I 1 6 4 0 + 1 0 % の熱不活性化 F B S + 1 × P e n - S t r e p / 抗生物質

40

50

ー抗真菌剤) 中で維持し、慣例どおりに継代培養した。化合物試験に使用するために、指数増殖期の細胞を収集し、計数し、必要とされる細胞密度で再度懸濁させた。細胞生存アッセイを、96ウェルアッセイプレートにおいて行い、ウェル当たり90 μLの細胞懸濁液を播種した。試験化合物及びアッセイ対照の連続希釈液を、アッセイのために新たに調製した。9点の3倍連続希釈液を、100%のDMSO(400倍ストック) 中で調製し、続いて、細胞培養培地中で希釈して、10倍ストックを得た。10マイクロリットルの10倍ストック連続希釈液を、アッセイプレート中の適切なウェル(条件当たりトリPLICATEのウェル) に加えた。アッセイにおける最終的なDMSO濃度は、0.25%であった。アッセイプレートを、5%のCO₂とともに、加湿されたインキュベータ中で、37℃で3日間インキュベートした。3日間の最後に、細胞生存を、製造業者のプロトコルに従って、Promega CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay Kit (Promega-G7573) を用いて評価し、生細胞中のATP分子によって生成された発光信号を、2104 Envisionプレートリーダー(PerkinElmer) を用いて測定した。

10

【0830】

[00787] 試験化合物の阻害率(IR) を、下式によって決定した： $IR(\%) = (1 - (RLU_{化合物} - RLU_{blank}) / (RLU_{対照} - RLU_{blank})) * 100\%$ 。様々な用量の化合物の阻害を、Excelファイルにおいて計算し、用量反応を、GraphPad Prismを用いて分析して、ボトム、トップ及びIC₅₀などの関連パラメータを評価した。GraphPad PrismによるIC₅₀分析のために、以下の方程式を用いて、曲線をフィットさせた： $Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{-(\log IC_{50} - X) * \text{ヒル勾配}})$

20

【0831】

[00788] 本明細書において提供される代表的な化合物は、ヒトFLT3-ITD突然変異を安定的に発現する操作Ba/F3細胞株に対して試験されるとき、強力な抗白血病活性(IC₅₀ < 10 nM) を示し、上位の化合物は、ギルテリチニブより高い効力を示す(表2C)。また、化合物を、TKD突然変異、FLT3-ITD-D835Y、又はゲートキーパー突然変異、FLT3-ITD-F691Lを安定的に発現するBa/F3細胞株に対して試験した。公開されたデータと一致して、FLT3-ITD-D835Y及びFLT3-ITD-F691L突然変異体は、FLT3-ITDと比較して、ギルテリチニブに対する低下した感受性(IC₅₀の50~100倍の増加)を示した。ギルテリチニブは、FLT3-ITD及びFLT3-ITD-D835Y突然変異体に対して高い活性を保持したが、FLT3ゲートキーパー突然変異FLT3-ITD-F691Lに対して活性が低かった(FLT3-ITDと比べて、IC₅₀の約15倍の増加)。比較すると、本明細書において提供されるいくつかの代表的な化合物のプロファイルは、それらが両方の突然変異体に対して良好な活性(IC₅₀の<10倍の変化)を保持する点で突出している。FLT3-ITD-F691Lが、本発明の化合物の大部分に対して感受性が高かったことは特に注目すべきである。結論として、本発明の代表的な化合物は、TKD突然変異D835Y並びにゲートキーパー突然変異F691Lの両方を阻害する能力を考慮すると、優れたプロファイルを示す。

30

【0832】

[00789] 3日目(3日)に測定されたIC₅₀値が、以下の表2C中に報告される：
***** ≤ 1 nM、**** 1~10 nM、*** 10~100 nM、** 100~500 nM、* > 500 nM。

40

【0833】

[00790] 本開示の化合物は、以下のIC₅₀(3日)値を示した。

【0834】

50

【表 4 3】

表2C: 代表的な化合物及びそれらの相対IC₅₀値

化合物ID	Ba/F3-FLT3-ITD	Ba/F3-FLT3-ITD-D835Y	Ba/F3-FLT3-ITD-F691L
ギルテリチニブ	****	***	***
AC220(キザルチニブ)	****	**	**
204	****	****	****
205	*****	****	****
219	****	***	****
232	****	***	****
250	****	***	****
252	*****	****	****
307	****	***	***
310	****	***	***
504	****	***	****
506	****	***	****
507	****	***	****
508	****	***	****
516	****	***	***
516A	****	***	****
518	****	***	****
602	****	***	****
603	****	***	***
605	****	***	***

10

20

30

ギルテリチニブ-FLT3突然変異を有する再発性又は難治性急性骨髄性白血病(AML)に罹患した成人患者の治療のために承認された公知のFLT3阻害剤。

キザルチニブ-急性骨髄性白血病の治療のために現在開発中の公知のFLT3阻害剤。

【0835】

実施例 B 4 : 医薬組成物

【00791】 後述される組成物は、例示のために、式 (I) の化合物とともに提供される。

【0836】

実施例 B 2 a : 非経口組成物

【00792】 注入による投与に好適な非経口医薬組成物を調製するために、100mgの、式 (I) の化合物の水溶性塩を、DMSOに溶解させ、次に、10mLの0.9%の滅菌生理食塩水と混合する。混合物を、注入による投与に好適な投与量単位の形態に組み込む。

【0837】

実施例 B 2 b : 経口組成物

40

50

【00793】 経口送達用の医薬組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、750mgのデンプンと混合する。混合物を、経口投与に好適な、ハードゼラチンカプセルなどの、経口投与量単位に組み込む。

【0838】

実施例B2c：舌下（ハードロゼンジ）組成物

【00794】 ハードロゼンジなどの口腔送達用の医薬組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物と、420mgの粉砂糖との混合物を、1.6mLのライトコーンシロップ、2.4mLの蒸留水、及び0.42mLのミント抽出物と混合する。混合物を穏やかに混合し、型に注いで、口腔投与に好適なロゼンジを形成する。

【0839】

実施例B2d：吸入組成物

【00795】 吸入送達用の医薬組成物を調製するために、20mgの式(I)の化合物を、50mgの無水クエン酸及び100mLの0.9%の塩化ナトリウム溶液と混合する。混合物を、吸入投与に好適な、噴霧器などの、吸入送達ユニットに組み込む。

【0840】

実施例B2e：直腸用ゲル組成物

【00796】 直腸送達用の医薬組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、2.5gのメチルセルロース（1500mPa）、100mgのメチルパラペン、5gのグリセロール及び100mLの精製水と混合する。次に、得られたゲル混合物を、直腸投与に好適な、シリンジなどの直腸送達ユニットに組み込む。

【0841】

実施例B2f：局所ゲル組成物

【00797】 医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピル及び100mLの精製アルコールUSPと混合する。次に、得られたゲル混合物を、局所投与に好適な、チューブなどの容器に組み込む。

【0842】

実施例B2g：眼内用溶液組成物

【00798】 医薬用の眼内用溶液組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、100mLの精製水中で0.9gのNaClと混合し、0.2ミクロンのフィルタを用いてろ過する。次に、得られた等張溶液を、眼内投与に好適な、点眼容器などの、眼内送達ユニットに組み込む。

【0843】

【00799】 本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示目的のものであるに過ぎず、それを考慮した様々な変更又は変形が、当業者に示唆され、本出願の趣旨及び範囲並びに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきであることが理解される。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために全体が参照により本明細書に援用される。

【0844】

【00800】 本出願において示され、記載される、本明細書において提供される化合物の化学名の少なくともいくつかは、市販の化学命名ソフトウェアプログラムの使用によって自動化ベースで作成されている場合があり、独立して検証されていない。示された化学名及び示された構造が異なる場合、示された構造が優先される。不斉中心が構造中に存在するが、特定の立体化学が不斉中心について示されない化学構造において、キラル構造に関連する両方の鏡像異性体が、構造によって包含される。

10

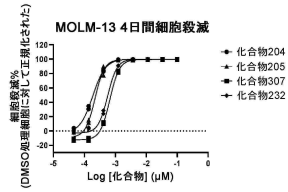
20

30

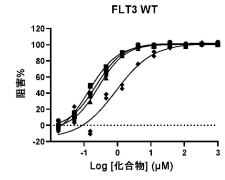
40

50

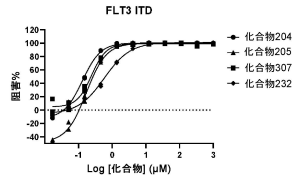
【図 3 b】



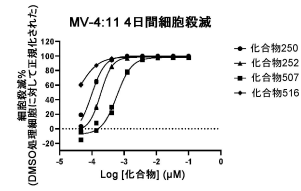
【図 3 c】



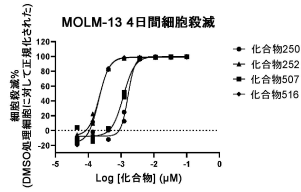
【図 3 d】



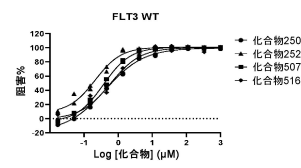
【図 4 a】



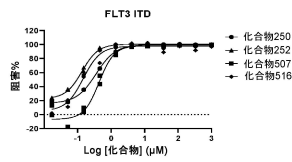
【図 4 b】



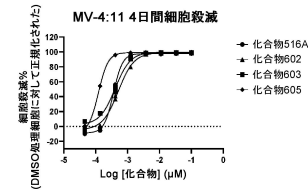
【図 4 c】



【図 4 d】



【図 5 a】



10

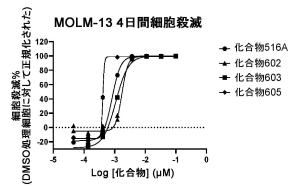
20

30

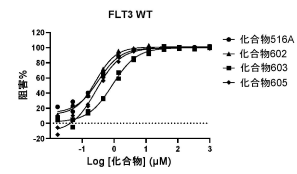
40

50

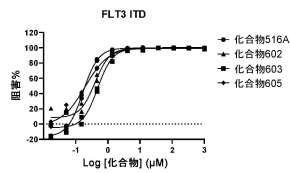
【図 5 b】



【図 5 c】



【図 5 d】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/054270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D241/26 A61K31/4965 A61K31/498 A61P35/00 C07D403/12
C07D403/14 C07D241/20 A61K31/497

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 428 508 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 14 March 2012 (2012-03-14) see the compounds of claim 1 and all examples as inhibitors of FLT3 for use in treating cancer	1-50
A	CN 106 083 821 A (MEDCHEMEXPRESS CHINA CO LTD) 9 November 2016 (2016-11-09) see compound A as FLT3 inhibitor	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2023

Date of mailing of the international search report

11/04/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/054270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2428508	A1	14-03-2012	
		AU 2010245545 A1	03-11-2011
		BR PI1011838 A2	06-02-2018
		CA 2760061 A1	11-11-2010
		CN 102421761 A	18-04-2012
		CY 1117546 T1	26-04-2017
		CY 1120367 T1	10-07-2019
		DK 2428508 T3	01-02-2016
		DK 3009428 T3	26-03-2018
		EP 2428508 A1	14-03-2012
		EP 3009428 A1	20-04-2016
		ES 2559230 T3	11-02-2016
		ES 2667706 T3	14-05-2018
		HK 1219105 A1	24-03-2017
		HR P20151435 T1	25-03-2016
		HR P20180368 T1	06-04-2018
		HU E026647 T2	28-07-2016
		HU E038515 T2	29-10-2018
		HU S2000005 I1	30-03-2020
		IL 216132 A	29-10-2015
		JP 5364159 B2	11-12-2013
		JP WO2010128659 A1	01-11-2012
		KR 20120007523 A	20-01-2012
		LT 3009428 T	10-04-2018
		LT PA2020002 I1	10-02-2020
		LU C00147 I1	10-02-2020
		NL 301028 I1	22-01-2020
		NO 2020001 I1	16-01-2020
		NO 3009428 T3	21-07-2018
		PL 2428508 T3	31-05-2016
		PL 3009428 T3	31-07-2018
		PT 2428508 E	29-02-2016
		PT 3009428 T	02-04-2018
		RU 2011149799 A	20-06-2013
		SI 2428508 T1	29-04-2016
		SI 3009428 T1	30-04-2018
		SM T201600075 B	29-04-2016
		TW 201105326 A	16-02-2011
		US 2012040968 A1	16-02-2012
		US 2014371196 A1	18-12-2014
		WO 2010128659 A1	11-11-2010
		ZA 201108642 B	27-02-2013
CN 106083821	A	09-11-2016	NONE

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
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

(32)優先日 令和4年5月17日(2022.5.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/US2022/040953

(32)優先日 令和4年8月19日(2022.8.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/386,772

(32)優先日 令和4年12月9日(2022.12.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,T J,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

2. プルロニック

(72)発明者 スペランディオ, デイヴィッド

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
9 0 0 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内

(72)発明者 バトラー, トーマス

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
9 0 0 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内

(72)発明者 キルシュベルク, トルステン エー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
9 0 0 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内

(72)発明者 ワン, シャオドン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
9 0 0 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内

(72)発明者 リン, ナン・ホン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
9 0 0 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内

(72)発明者 アンガッシュ, ソロモン ビー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
9 0 0 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内

(72)発明者 スクワイアーズ, ニール ハワード

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
9 0 0 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内

(72)発明者 ウパサニ, ラヴィーन्द्रラ ビー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 3 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード

900 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内
(72)発明者 ファン, トウ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94063 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
900 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内
(72)発明者 パーマー, ジェームズ ティー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94063 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
900 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内
(72)発明者 アダム, アムナ トリニティータージュマン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94063 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
900 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内
(72)発明者 スー, ヨンリ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94063 レッドウッド シティ ミドルフィールド ロード
900 フォース フロア バイオメア フュージョン, インコーポレイテッド内
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 GA07 GA08 MA01 MA04 MA52 MA55
MA57 MA59 MA60 NA14 ZB26 ZB27 ZC20