

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6345786号
(P6345786)

(45) 発行日 平成30年6月20日 (2018. 6. 20)

(24) 登録日 平成30年6月1日 (2018. 6. 1)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/04 (2006. 01)	C O 7 D 401/04 C S P
C O 7 D 401/14 (2006. 01)	C O 7 D 401/14
C O 7 D 417/14 (2006. 01)	C O 7 D 417/14
C O 7 D 413/14 (2006. 01)	C O 7 D 413/14
C O 7 D 471/04 (2006. 01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 A
請求項の数 36 (全 406 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2016-536548 (P2016-536548)	(73) 特許権者	515255733
(86) (22) 出願日	平成26年12月3日 (2014. 12. 3)		ファーマサイクリックス エルエルシー
(65) 公表番号	特表2016-539152 (P2016-539152A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(43) 公表日	平成28年12月15日 (2016. 12. 15)		085, サニーベイル, イースト アーク
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/068434		エス アベニュー 995
(87) 国際公開番号	W02015/084998	(74) 代理人	100082072
(87) 国際公開日	平成27年6月11日 (2015. 6. 11)		弁理士 清原 義博
審査請求日	平成28年11月9日 (2016. 11. 9)	(72) 発明者	ジア, チャオチョン, ジェイ.
(31) 優先権主張番号	61/912, 483		アメリカ合衆国 94403 カリフォル
(32) 優先日	平成25年12月5日 (2013. 12. 5)		ニア州 サンマテオ リーフウッド・コー
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	トーマス, ウィリアム, ディー.
			アメリカ合衆国 95124 カリフォル
			ニア州 サンノゼ チャーメラン・アベニ
			ュー 14803
			最終頁に続く

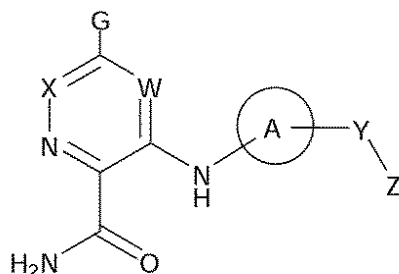
(54) 【発明の名称】 プルトン型チロシンキナーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造を有する式 (I A) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能な塩であって、

【化 1】



式 (IA)

式中：

環 A は、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

Wは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

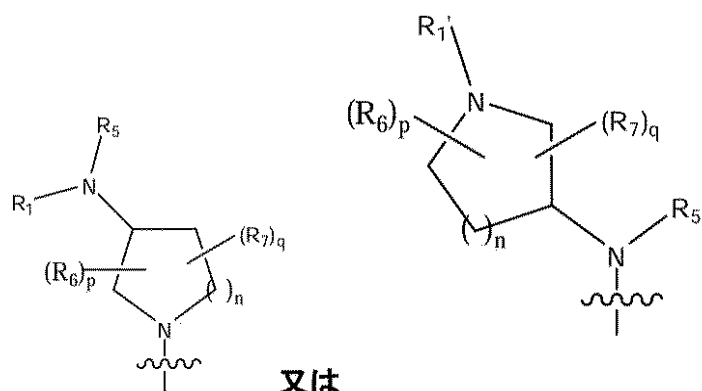
Xは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

Yは随意に存在し、存在する場合には、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンであり、

Zは随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

Gは以下であり、

【化2】



R_1 は、 $-R_4$ 、 $-CH_2R_4$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_1' は $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、 $-CN$ 、あるいはハロゲンであり、

R_3 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

R_4 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

R_5 は、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、もしくは、 R_1 と R_5 はそれらが付いている窒素原子と一緒に組み合わされて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

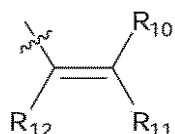
R_6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、もしくは、 R_1 と R_6 は組み合わせられて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C

$3-C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

R_9 は $-R_4$ または以下であり、

【化 3】



R_{10} は H、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L₂ はそれぞれ独立して、H、置換または非置換のC₁ - C₆ アルキル、置換または非置換のC₃ - C₆ シクロアルキル、置換または非置換のC₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₆ - C₁₂ アリール、置換または非置換のC₁ - C₁₂ ヘテロアリール、あるいは-N(R₁₃)₂ であり、

R₁₋₃ はそれぞれ独立して、H、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、C₁-C₆ ヘテロアルキル、C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₂ アリール、またはC₁-C₁₂ ヘテロアリールであり、

n は $0-3$ であり、

p は $0-3$ であり、および、

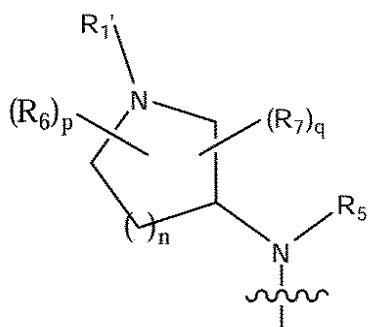
q は $0 - 3$ であり、

ただし、

i) WがNであり、R₁がH、t-Boc、または-C(O)-CH=CH₂である時、XはC-EtまたはN以外であり、および、

i i) W が N であり、 G が以下である場合、

【化 4】



XはCHまたはNであり、

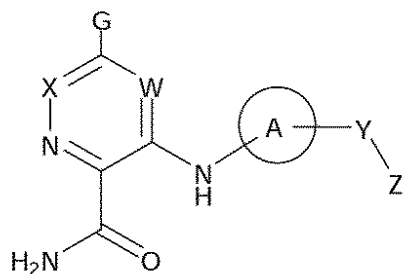
i i i) WがNであり、XがCHである場合、 R_1' は $-C(O)Me$ または $t-Boc$ 以外であり、および、

i v) n が0である場合、 p と q の各々は独立して、0、1、または2である、化合物。

【請求項2】

化合物は、以下の構造を有する式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能な塩であって、

【化5】



式 (I)

式中：

環Aは、置換または非置換のC₃－C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₆－C₁₂アリール、あるいは置換または非置換のC₁－C₁₂ヘテロアリールであり、

Wは－C(R₂)－または－N－であり、

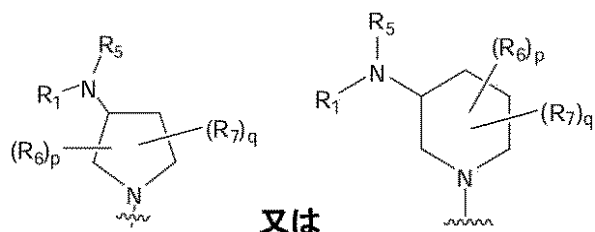
Xは－C(R₂)－または－N－であり、

Yは随意に存在し、存在する場合には、－CH₂O－、－OCH₂－、－OCH₂CH₂O－、－O－、－N(R₃)－、－C(O)－、－N(R₃)C(O)－、－C(O)N(R₃)－、－N(R₃)C(O)N(R₃)－、－S(O)－、－S(O)₂－、－N(R₃)S(O)₂－、－S(O)₂N(R₃)－、－C(=NH)－、－C(=NH)N(R₃)－、あるいは置換または非置換のC₁－C₄アルキレンであり、

Zは随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換のC₁－C₃アルキル、置換または非置換のC₃－C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₆－C₁₂アリール、あるいは置換または非置換のC₁－C₁₂ヘテロアリールであり、

Gは以下であり、

【化6】



又は

R₁は、－R₄、－CH₂R₄、－C(O)R₉、－C(O)C(O)R₉、－C(O)OR₄、－C(O)N(R₃)(R₄)、または－S(O)₂R₉であり、

R₂はそれぞれ独立して、H、－CN、またはハロゲンであり、

R₃はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換のC₁－C₄アルキルであり、

R₄はそれぞれ独立して、H、置換または非置換のC₁－C₆アルキル、置換または非置換のC₃－C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₆－C₁₂アリール、あるいは置換または非置換のC₁－C₁₂ヘテロアリールであり、

R₅は、H、置換または非置換のC₁－C₄アルキル、置換または非置換のC₃－C₆

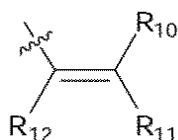
シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、もしくは、 R_1 と R_5 はそれらが付いている窒素原子と一緒に組み合されて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、もしくは、 R_1 と R_6 は組み合わされて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

R_9 は $-R_4$ または以下であり、

【化 7】



R_{10} は H 、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、または C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

p は $0-3$ であり、および、

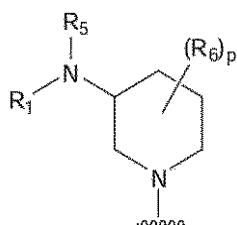
q は $0-3$ である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

G は以下である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【化 8】



10

20

30

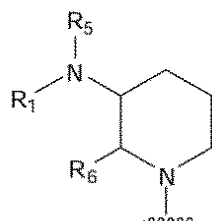
40

50

【請求項 4】

G は以下である、請求項 3 に記載の化合物。

【化 9】

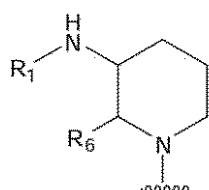


10

【請求項 5】

G は以下である、請求項 4 に記載の化合物。

【化 10】

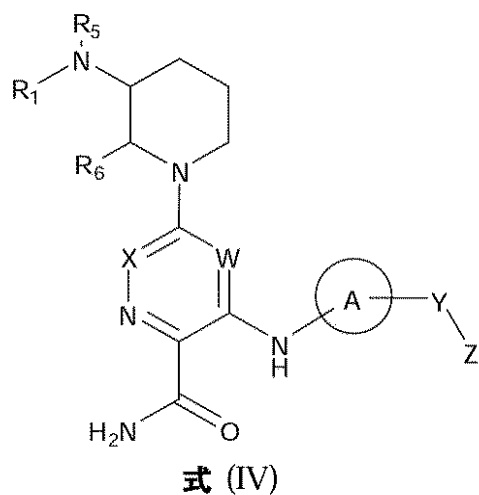


20

【請求項 6】

化合物は以下の構造を有する式 (IV) の化合物であり、

【化 11】



30

式中、A、W、X、Y、Z、R₁、R₅、および R₆ は、請求項 2 のとおりである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 7】

R₆ は Me である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

環 A は置換または非置換の C₆ - C₁₂ アリールである、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 9】

環 A はフェニルである、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 10】

Y は存在しないか、-CH₂O-、-OCH₂-、-O-、-N(R₃)-、-C(O

50

) -、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、あるいは置換または非置換のC₁-C₄アルキレンである、請求項1乃至9のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項11】

Yは存在しないか、-C(O)-、または-C(O)N(R₃)-である、請求項1乃至9のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項12】

Zは置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₆-C₁₂アリール、あるいは置換または非置換のC₁-C₁₂ヘテロアリールである、請求項1乃至11のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項13】

10

R₁は-C(O)R₉である、請求項1乃至12のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項14】

R₉は-R₄であり、R₄は置換または非置換のC₆-C₁₂アリール、あるいは置換または非置換のC₁-C₁₂ヘテロアリールである、請求項1乃至13のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項15】

環Aは置換または非置換のC₁-C₁₂ヘテロアリールである、請求項1乃至7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項16】

環Aはピリジル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、またはイソキサゾリルである、請求項15に記載の化合物。

20

【請求項17】

Yは存在しないか、-CH₂O-、-OCH₂-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、あるいは置換または非置換のC₁-C₄アルキレンである、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

Yは存在しないか、-C(O)-、または-C(O)N(R₃)-である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

Zは置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₆-C₁₂アリール、あるいは置換または非置換のC₁-C₁₂ヘテロアリールである、請求項18に記載の化合物。

30

【請求項20】

R₁は-C(O)R₉である、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R₉は-R₄であり、R₄は置換または非置換のC₆-C₁₂アリール、あるいは置換または非置換のC₁-C₁₂ヘテロアリールである、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

Xは-C(H)-である、請求項1乃至21のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項23】

40

Xは-N-である、請求項1乃至21のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項24】

Wは-C(H)-である、請求項1乃至23のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項25】

Wは-N-である、請求項1乃至23のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項26】

請求項1乃至25のいずれか1つの治療上有効な量の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項27】

経口投与、非経口投与、頬側投与、経鼻投与、局所投与、または直腸投与から選択され

50

る投与経路のために処方される、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

自己免疫疾患または疾病を処置するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 つの治療上有効な量の化合物の使用。

【請求項 29】

自己免疫疾患は関節リウマチまたは狼瘡から選択される、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

異種免疫性の疾患または疾病を処置するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 つの治療上有効な量の化合物の使用。

【請求項 31】

癌を処置するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 つの治療上有効な量の化合物の使用。

【請求項 32】

癌は B 細胞増殖性疾患である、請求項 31 に記載の使用。

【請求項 33】

B 細胞増殖性疾患は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、または慢性リンパ性白血病である、請求項 32 に記載の使用。

【請求項 34】

肥満細胞症を処置するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 つの治療上有効な量の化合物の使用。

【請求項 35】

骨粗鬆症または骨吸収障害を処置するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 つの治療上有効な量の化合物の使用。

【請求項 36】

炎症性疾患または疾病を処置するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 つの治療上有効な量の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<相互参照>

本出願は、2013 年 12 月 5 日に提出された米国仮出願第 61/912,483 号の利益を主張するものであり、当該文献は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書には、化合物、そのような化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬物、ならびにチロシンキナーゼの活性を阻害するためにこうした化合物と組成物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0003】

非受容体チロシンキナーゼの Tec ファミリーのメンバーであるブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) は、T リンパ球とナチュラルキラー細胞以外のすべての造血細胞タイプ中で発現される重要なシグナル伝達酵素である。Btk は、細胞表面 B 細胞受容体 (BCR) 刺激を下流の細胞内の応答に結びつける B 細胞シグナル伝達経路において必要不可欠な役割を果たす。

【0004】

Btk は、B 細胞の発達、活性化、シグナル伝達、および生存の重要なレギュレーターである (非特許文献 1)。加えて、Btk は、多くの他の造血細胞シグナル伝達経路、例えば、マクロファージ中の Toll 様受容体およびサイトカイン受容体 (TLR) 媒介性の TNF- α 産生、マスト細胞中の IgE 受容体 (Fc ϵ s1R1) シグナル伝達、B 血統リンパ球系細胞における Fas/APO-1 の阻害、およびコラーゲンに刺激された血小板凝集においてある役割を果たす。例えば、非特許文献 2、非特許文献 3、非特

10

20

30

40

50

許文献4、非特許文献5、および非特許文献6を参照。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288

【非特許文献2】C. A. Jeffries, et al., (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264

10

【非特許文献3】N. J. Horwood, et al., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611

【非特許文献4】Iwaki et al. (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261-40270

【非特許文献5】Vassilev et al. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646-1656

【非特許文献6】Quek et al. (1998), Current Biology 8(20):1137-1140

【発明の概要】

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) の阻害剤が本明細書に記載されている。さらに、Btkの不可逆的な阻害剤が本明細書に記載されている。さらに、Btkの可逆的な阻害剤が本明細書に記載されている。さらに、Btk上でシステイン残基と共有結合を形成するBtkの不可逆的な阻害剤が記載されている。さらに、本明細書では他のチロシンキナーゼの不可逆的な阻害剤も記載されており、他のチロシンキナーゼは、不可逆的な阻害剤 (こうしたチロシンキナーゼは「Btkチロシンキナーゼシステイン同族体」と呼ばれる) と共有結合を形成することができるシステイン残基 (システイン481残基を含む) を有することにより、Btkとホモロジーを共有する。

30

【0007】

さらに、本明細書では、こうした可逆的または不可逆的な阻害剤を合成する方法、疾患 (Btkの不可逆的な阻害が患者に治療上の利点を与える疾患を含む) の処置でこうした可逆的または不可逆的な阻害剤を使用する方法も記載されている。さらに、Btkの可逆的または不可逆的な阻害剤を含む医薬製剤が記載されている。

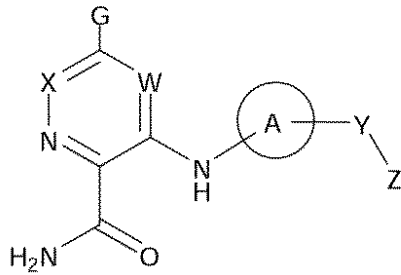
【0008】

1つの態様では、以下の構造を有する式 (IA) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能なプロドラッグが本明細書で提供され、

【0009】

40

【化 1】



式 (IA);

10

式中：

環 A は、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

W は $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

X は $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

Y は随意に存在し、存在する場合には、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレンであり、

20

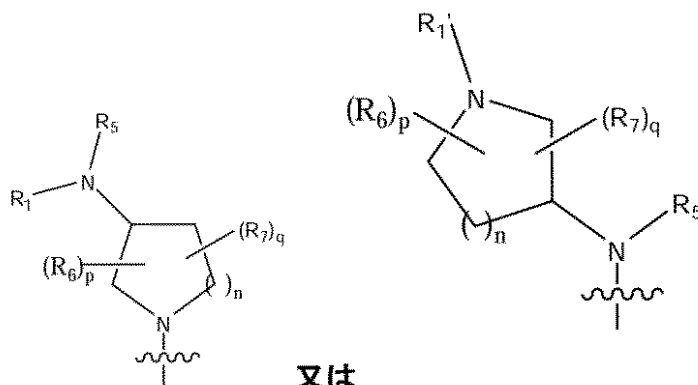
Z は随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換の $C_1 - C_3$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

G は以下であり、

【0010】

【化 2】

30



又は

;

40

R_1 は、 $-R_4$ 、 $-CH_2R_4$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_1' は $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CN$ 、あるいはハロゲンであり、

R_3 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R_4 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非

50

置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

R_5 は、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、もしくは、 R_1 と R_5 はそれらが付いている窒素原子と一緒に組み合されて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

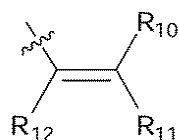
R_6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、もしくは、 R_1 と R_6 は組み合わされて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

R_9 は $-R_4$ または以下であり、

【0011】

【化3】



R_{10} はH、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、または C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

n は0-3であり、

p は0-3であり、および、

q は0-3であり、

ただし、

i) W がNであり、 R_1 がH、 $t-Boc$ 、または $-C(O)-CH=CH_2$ である時、 X は $C-Et$ またはN以外であり、および、

ii) W がNであり、 G が以下である場合、

【0012】

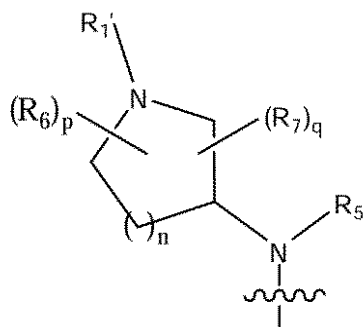
10

20

30

40

【化 4】



10

XはCHまたはNであり、

i i i) WがNであり、XがCHである場合、 R_1' は $-C(O)Me$ または $t-Boc$ 以外であり、および、

i v) nが0である場合、pとqの各々は独立して、0、1、または2である。

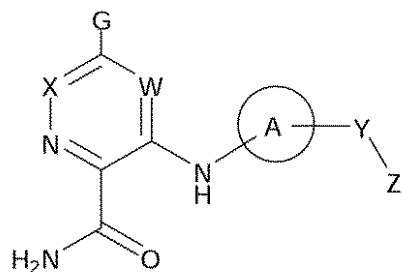
【0013】

別の態様では、以下の構造を有する式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能なプロドラッグが本明細書で提供され、

【0014】

20

【化 5】



式 (I);

30

式中：

環Aは、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

Wは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

Xは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

Yは随意に存在し、存在する場合には、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンであり、

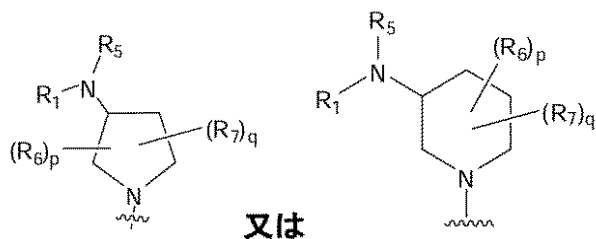
Zは随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

Gは以下であり、

【0015】

40

【化 6】



R_1 は、 $-R_4$ 、 $-CH_2R_4$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、 10

R_2 はそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、またはハロゲンであり、

R_3 はそれぞれ独立して、 H 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

R_4 はそれぞれ独立して、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

R_5 は、 H 、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、もしくは、 R_1 と R_5 はそれらが付いている窒素原子と一緒に組み合されて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、 20

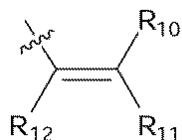
R_6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、もしくは、 R_1 と R_6 は組み合わされて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、 30

R_9 は $-R_4$ または以下であり、

【0016】

【化 7】



R_{10} は H 、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換 40 50

または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、または C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

p は $0-3$ であり、および、

q は $0-3$ である。

【0017】

1つの実施形態では、環Aが置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、環Aがフェニルである式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、Yが存在せず、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンである、式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、Yが存在せず、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)N(R_3)-$ である、式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、Zが置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである、式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 が $-C(O)R_9$ である式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_9 が $-R_4$ であり、 R_4 が置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである、式 (IA) または (I) の化合物がある。

【0018】

別の実施形態では、環Aが置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、環Aがピリジルである式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、Yが存在せず、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンである、式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、Yが存在せず、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)N(R_3)-$ である、式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、Zが置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである、式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 が $-C(O)R_9$ である式 (IA) または (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_9 が $-R_4$ であり、 R_4 が置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである、式 (IA) または (I) の化合物がある。

【0019】

前述の実施形態のさらなる実施形態では、Xが $-C(H)-$ である式 (IA) または (I) の化合物がある。前述の実施形態のさらなる実施形態では、Xが $-N-$ である式 (IA) または (I) の化合物がある。前述の実施形態のさらなる実施形態では、Wが $-C(H)-$ である式 (IA) または (I) の化合物がある。前述の実施形態のさらなる実施形態では、Wが $-N-$ である式 (IA) または (I) の化合物がある。

【0020】

別の態様では、治療上有効な量の式 (IA) または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグ、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物がある。1つの実施形態において、式 (IA) または (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを含む医薬組成物は、経口投与、非経口投与、頬側投与、経鼻投与、局所投与、または直腸投与から選択される投与経路のために処方される。

10

20

30

40

50

【0021】

別の態様において、治療上有効な量の式（I A）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを患者に投与する工程を含む、自己免疫疾患または疾病を処置する方法がある。1つの実施形態では、自己免疫疾患は関節リウマチまたは狼瘡から選択される。さらなる態様において、治療上有効な量の式（I A）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを患者に投与する工程を含む、異種免疫性の疾患または疾病を処置する方法がある。また別の実施形態では、治療上有効な量の式（I A）または（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを患者に投与する工程を含む、癌を処置する方法がある。1つの実施形態では、癌はB細胞増殖性疾患である。別の実施形態では、B細胞増殖性疾患は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、または慢性リンパ性白血病である。

10

【0022】

またさらなる態様において、治療上有効な量の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを患者に投与する工程を含む、肥満細胞症を処置する方法がある。

【0023】

別の態様では、治療上有効な量の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを投与する工程を含む、骨粗鬆症または骨吸収障害を処置する方法がある。

20

【0024】

さらなる態様において、治療上有効な量の式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを患者に投与する工程を含む、炎症性疾患または疾病を処置する方法がある。

【0025】

様々な変数について上に記載された基のいずれの組み合わせも本明細書で企図されている。本明細書で提供される化合物上の置換基および置換パターンが、本明細書に明記される化合物と同様に、化学的に安定していて、技術分野において既知の技術によって合成され得る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。

30

【0026】

さらなる態様では、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物の少なくとも1つ、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を含む、医薬組成物が提供される。ある実施形態では、薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、および／または結合剤を含む組成物が本明細書で提供される。

【0027】

チロシンキナーゼ活性により調節されるか、あるいはさもなければその影響を受ける疾患、障害、または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または緩和に有効な量を送達する、本明細書で提供される有効濃度の化合物の1つ以上、あるいはその薬学的に有効な誘導体を含む、適切な経路と手段による投与のために処方される医薬組成物が提供される。有効な量と濃度は、本明細書で開示される疾患、障害、または疾病のいずれかの症状のいずれかを緩和するために効果的である。

40

【0028】

ある実施形態では、以下を含む医薬組成物が本明細書で提供される：i）生理学的に許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤；および、ii）本明細書で提供される1つ以上の化合物。

【0029】

1つの態様では、本明細書で提供される化合物の投与により患者を処置する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、Btkなどのチロシンキナーゼの活性

50

を阻害するか、あるいはB t kなどのチロシンキナーゼの阻害から利益を受けるであろう患者の疾患、障害、または疾病を処置する方法が本明細書で提供され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物のいずれかの少なくとも1つ、あるいは薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を患者に投与する工程を含む。

【0030】

別の態様において、ブルトン型チロシンキナーゼ（B t k）活性を阻害するための、あるいはブルトン型チロシンキナーゼ（B t k）活性の阻害から利益を得るであろう疾患、障害、または疾病の処置のための本明細書に開示される化合物の使用が本明細書で提供される。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物はヒトに投与される。

【0032】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は経口で投与される。

【0033】

他の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、チロシンキナーゼ活性の阻害のための薬物の処方に使用される。他のいくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ（B t k）活性の阻害のための薬物の処方に使用される。

【0034】

パッケージ材料、パッケージング材料内のB t kなどのチロシンキナーゼの活性を阻害するために有効な化合物または組成物またはその薬学的に許容可能な誘導体、および、化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物がチロシンキナーゼの活性の阻害のために使用されるということを示すラベルが提供される。

20

【0035】

さらなる態様において、治療上有効な量の式（I A）、（I）、（I a）、（I I）、（I I I）、（I V）、（V a）－（V h）、または（V I a）－（V I b）の構造を有する少なくとも1つの化合物を含む組成物を被検体に投与することにより、被検体のブルトン型チロシンキナーゼを阻害する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、被検体は自己免疫疾患、例えば、炎症性腸感染、関節炎、狼瘡、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スティル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オルド（O r d）甲状腺炎、グレーブス病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン＝バレー症候群、急性散在性脳脊髄膜炎、アジソン病、眼球クローススミオクロースス症候群、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、小児脂肪便症、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経異常症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経ミオトニー、強皮症、または外陰部痛に苦しんでいる。

30

40

【0036】

他の実施形態では、必要としている被検体は、異種免疫疾患または疾病、例えば、移植片対宿主疾患、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー、1型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、または疾患に苦しんでいる。

【0037】

ある実施形態では、必要としている被検体は、炎症性疾患、例えば、喘息、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、腸炎、上顎炎、副睾丸炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、汗腺膿瘍、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、

50

心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、または外陰部炎に苦しんでいる。

【0038】

さらなる実施形態では、必要としている被検体は癌に苦しんでいる。1つの実施形態では、癌は、B細胞増殖性障害、例えば、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性のリンパ球性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、脾臓周辺帯リンパ腫、プラスマ細胞骨髄腫、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、縦隔の（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、原発性体腔性リンパ腫、パーキットリンパ腫／白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、被検体が癌に苦しんでいる場合、抗癌薬剤は前述の化合物の1つに加えて被検体に投与される。1つの実施形態では、抗癌薬剤はマイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、UO126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマニン、またはLY294002である。

10

【0039】

さらなる実施形態において、必要としている被検体は血栓塞栓障害、例えば、心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞、大動脈冠動脈バイパス後の再狭窄、脳卒中、一時的な虚血、周辺の動脈の閉塞性障害、肺塞栓症、または深部静脈血栓症に苦しんでいる。

20

【0040】

さらなる態様において、治療上有効な量の式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の構造を有する少なくとも1つの化合物を含む組成物を必要としている被検体に投与することにより自己免疫疾患を処置する方法が本明細書で提供される。1つの実施形態では、自己免疫疾患は関節炎である。別の実施形態では、自己免疫疾患は狼瘡である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、炎症性の腸疾患（クローン病と潰瘍性大腸炎を含む）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スティル病、若年性関節炎、狼瘡、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、O r dの甲状腺炎、グレーブス病シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン＝バレー症候群、急性散在性脳脊髄膜炎、アジソン病、強直性脊椎炎、眼球クローヌスミオクローヌス症候群、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、小児脂肪便症、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経異常症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経ミオトニー、強皮症、または外陰部痛である。

30

【0041】

さらなる態様において、治療上有効な量の式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の構造を有する少なくとも1つの化合物を含む組成物を必要としている被検体に投与することにより異種免疫疾患または疾病を処置する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、異種免疫疾患または疾患は、移植片対宿主疾患、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー、1型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、またはアトピー性皮膚炎である。

40

【0042】

さらなる態様において、治療上有効な量の式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の構造を有する少なくとも1つの化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投

50

与することにより炎症性疾患を処置する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、喘息、炎症性腸感染（クローン病と潰瘍性大腸炎を含む）、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、腸炎、上顎炎、副睾丸炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、汗腺膿瘍、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、または外陰部炎である。

【0043】

また別の態様において、治療上有効な量の式（IA）、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（Va）－（Vh）、または式（Via）－（Vib）の構造を有する少なくとも1つの化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投与することにより癌を処置する方法が本明細書で提供される。1つの実施形態では、癌は、B細胞増殖性障害、例えば、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性のリンパ球性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、脾臓周辺帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、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、縦隔の（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、原発性体腔性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、被検体が癌に苦しんでいる場合、抗癌薬剤は前述の化合物の1つに加えて被検体に投与される。1つの実施形態では、抗癌薬剤はマイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマニン、またはLY294002である。

【0044】

別の態様において、治療上有効な量の式（IA）、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（Va）－（Vh）、または式（Via）－（Vib）の構造を有する少なくとも1つの化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投与することにより血栓塞栓障害を処置する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、血栓塞栓障害は心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞、大動脈冠動脈バイパス後の再狭窄、脳卒中、一時的な虚血、周辺の動脈の閉塞性障害、肺塞栓症、または深部静脈血栓症である。

【0045】

さらなる態様において、ブルトン型チロシンキナーゼと共有結合を形成する治療上有効な量の化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投与することにより自己免疫疾患を処置する方法が本明細書で提供される。1つの実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼの活性化形態と共有結合を形成する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、それが共有結合するブルトン型チロシンキナーゼを不可逆的に阻害する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ上のシステイン残基と共有結合を形成する。

【0046】

さらなる態様において、ブルトン型チロシンキナーゼと共有結合を形成する治療上有効な量の化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投与することにより異種免疫疾患または疾病を処置する方法が本明細書で提供される。1つの実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼの活性化形態と共有結合を形成する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、それが共有結合するブルトン型チロシンキナーゼを不可逆的に阻害する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ上のシステイン残基と共有結合を形成する。

【0047】

さらなる態様において、ブルトン型チロシンキナーゼと共有結合を形成する治療上有効な量の化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投与することにより炎症性疾患を処置する方法が本明細書で提供される。1つの実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼの活性化形態と共有結合を形成する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、それが共有結合するブルトン型チロシンキナーゼを不可逆的に阻害する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ上のシステイン残基と共有結合を形成する。また別の態様において、ブルトン型チロシンキナーゼと共有結合を形成する治療上有効な量の化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投与することにより癌を処置する方法が本明細書で提供される。1つの実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼの活性化形態と共有結合を形成する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、それが共有結合するブルトン型チロシンキナーゼを不可逆的に阻害する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ上のシステイン残基と共有結合を形成する。

10

【0048】

別の態様において、ブルトン型チロシンキナーゼと共有結合を形成する治療上有効な量の化合物を含む組成物を、必要としている被検体に投与することにより血栓塞栓障害を処置する方法が本明細書で提供される。1つの実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼの活性化形態と共有結合を形成する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、それが共有結合するブルトン型チロシンキナーゼを不可逆的に阻害する。さらなるまたは代替的な実施形態では、化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ上のシステイン残基と共有結合を形成する。

20

【0049】

別の態様において、哺乳動物においてBtkまたは他のチロシンキナーゼの活性を不可逆的に阻害することを含む調整する方法があり、他のチロシンキナーゼは本明細書に記載される少なくとも1つの不可逆的な阻害剤と共有結合を形成することができるシステイン残基（システイン481残基を含む）を有することによりBtkとホモロジーを共有し、該方法は、有効な量の式（IA）、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（Va）－（Vh）、または式（Via）－（Vib）の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。別の態様において、哺乳動物においてBtkの活性を可逆的にまたは不可逆的に阻害することを含む調整する方法があり、該方法は、有効な量の式（IA）、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（Va）－（Vh）、または式（Via）－（Vib）の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。別の態様において、Btk依存性またはBtk媒介性の疾病または疾患を処置する方法があり、該方法は、有効な量の式（IA）、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（Va）－（Vh）、または式（Via）－（Vib）の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。

30

【0050】

別の態様において、炎症を処置する方法があり、該方法は、有効な量の式（IA）、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（Va）－（Vh）、または式（Via）－（Vib）の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。

40

【0051】

さらなる態様は、癌を処置する方法であり、該方法は、有効な量の式（IA）、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（Va）－（Vh）、または式（Via）－（Vib）の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。癌の種類は、膵臓癌、およびその他の固形または血液腫瘍などを含むが、これらに限定されない。

【0052】

50

別の態様において、呼吸器疾患を処置する方法であり、該方法は、有効な量の式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。この態様のさらなる実施形態において、呼吸器疾患は、喘息である。この態様のさらなる実施形態では、呼吸器疾患は、限定されないが、成人呼吸窮迫症候群とアレルギー性（外因性）喘息、非アレルギー性（内因性）喘息、急性の重度の喘息、慢性の喘息、臨床的な喘息、夜間性喘息、アレルゲン誘発性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘発喘息、等炭酸ガス性 (i s o c a p n i c) の過呼吸、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業喘息、ステロイド抵抗性喘息、および季節性喘息を含む。

10

【0053】

別の態様において、関節リウマチと変形性関節症を予防する方法であり、該方法は、有効な量の式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。

【0054】

別の態様において、皮膚の炎症反応を処置する方法であり、該方法は、有効な量の式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) の構造を有する少なくとも1つの化合物を少なくとも一度哺乳動物に投与する工程を含む。このような皮膚の炎症反応は、一例として、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、じん麻疹、酒さ、および癬痕を含む。別の態様において、皮膚、関節、あるいは他の組織または器官中の乾癬の病変を減らす方法があり、該方法は、有効な量の式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) の構造を有する第1の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。

20

【0055】

別の態様において、哺乳動物の炎症性疾患または疾病を処置するための薬物の製造における式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) の化合物の使用であり、B t kまたは他のチロシンキナーゼの活性は疾患または症状の病状および／または症状の原因であり、他のチロシンキナーゼは、本明細書に記載の少なくとも1つの不可逆的な阻害剤と共有結合を形成することができるシステイン残基（システイン481残基を含む）を有することにより、B t kとホモロジーを共有する。この態様の1つの実施形態では、チロシンキナーゼ・タンパク質はB t kである。この態様の別のまたはさらなる実施形態では、炎症性疾患または疾病は呼吸器系の疾患、心臓血管の疾患、または増殖性の疾患である。

30

【0056】

前述の態様のいずれかにおいて、投与が腸内、非経口、またはその両方であるさらなる実施形態があり、(a) 有効な量の化合物は哺乳動物に全身的に投与される；(b) 有効な量の化合物は、哺乳動物に経口で投与される；(c) 有効な量の化合物は、哺乳動物に静脈内に投与される；(d) 有効な量の化合物は、吸入によって投与される；(e) 有効な量の化合物は、経鼻投与によって投与される；あるいは、(f) 有効な量の化合物は哺乳動物へ注入により投与される；(g) 有効な量の化合物は、哺乳動物に局所的に（皮膚に）投与される；(h) 有効な量の化合物は、経眼投与によって投与される；あるいは、(i) 有効な量の化合物は、哺乳動物に直腸投与される。

40

【0057】

前述の態様のいずれかにおいて、(i) 化合物が哺乳動物に一度投与される；(i i) 化合物が1日の間に哺乳動物に複数回投与される；(i i i) 化合物が哺乳動物に頻繁に投与される；あるいは、(i v) 化合物が哺乳動物に継続的に投与される、さらなる実施形態を含む有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態がある。

【0058】

50

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態があり、こうした実施形態は、(i) 化合物が単回投与で投与される；(ii) 複数回投与の間隔が6時間ごとである、(iii) 化合物は8時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む。さらなるまたは代替的な実施形態において、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。休薬日の長さは2日から1年まで変動する場合がある。

【0059】

癌を含む増殖性疾患の処置を含む前述の態様のいずれかにおいて、アレムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ（ペグ化またはペグ化していない）、ベバシズマブ、セツキシマブ、シスプラチンなどの白金ベースの化合物、クラドリピン、ダウノルビシン／ドキソルビシン／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、パクリタキセル（商標）、タキソール、テモゾロミド、チオグアニン、あるいはホルモン（抗エストロゲン薬、抗アンドロゲン薬、またはゴナドトロピン放出ホルモンアナログ）、 α インターフェロンなどのインターフェロン、ブスルファンまたはメルファランまた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、イリノテカンまたはトポテカンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、ゲフィチニブまたはイマチニブのようなチロシンキナーゼ阻害剤、あるいはアロプリノール、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うした治療により引き起こされる兆候または症状を処置する薬剤を含む医薬品のクラスからなる群から選択される少なくとも1つの追加の薬剤を投与することを含むさらなる実施形態がある。

【0060】

Btk 依存性またはチロシンキナーゼ媒介性の疾患または疾病の予防または処置を含む前述の態様のいずれかにおいて、チロシンキナーゼ遺伝子ハプロタイプについてスクリーニングすることにより患者を識別する工程を含むさらなる実施形態がある。さらなるまたは代替的な実施形態において、チロシンキナーゼ遺伝子ハプロタイプはチロシンキナーゼ経路遺伝子であり、一方で、別のさらなるまたは代替的な実施形態において、チロシンキナーゼ遺伝子ハプロタイプはBtkハプロタイプである。

【0061】

さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)の化合物はブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)の可逆的な阻害剤であり、一方で、別のさらなるまたは代替的な実施形態において、こうした可逆的な阻害剤はBtkに選択的である。さらなるまたは代替的な実施形態でも、こうした阻害剤は酵素アッセイにおいて10mMより低いIC₅₀を有する。1つの実施形態では、Btkの可逆的な阻害剤は1mM未満の、別の実施形態では0.25mM未満のIC₅₀を有する。

【0062】

さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)の化合物は、ItkよりもBtkに選択的な可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)の化合物は、LckよりもBtkに選択的な可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)の化合物は、ABLよりもBtkに選択的な可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)

) - (Vh)、または(VIa) - (VIb)の化合物は、EGFRよりもBtkに選択的な可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または(VIa) - (VIb)の化合物は、LynよりもBtkに選択的な可逆的な阻害剤である。

【0063】

さらなるまたは代替的な実施形態において、可逆的なBtk阻害剤はEGFRの阻害剤でもある。

【0064】

さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va) - (Vh)、または式(VIa) - (VIb)の化合物はブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)の不可逆的な阻害剤であり、一方で、別のさらなるまたは代替的な実施形態において、こうした不可逆的な阻害剤はBtkに選択的である。さらなるまたは代替的な実施形態でも、こうした阻害剤は酵素アッセイにおいて10microMより低いIC₅₀を有する。1つの実施形態では、Btkの不可逆的な阻害剤は1microM未満の、別の実施形態では0.25microM未満のIC₅₀を有する。

【0065】

さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va) - (Vh)、または式(VIa) - (VIb)の化合物は、ItkよりもBtkに選択的な不可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va) - (Vh)、または式(VIa) - (VIb)の化合物は、LckよりもBtkに選択的な不可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va) - (Vh)、または式(VIa) - (VIb)の化合物は、ABLよりもBtkに選択的な不可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va) - (Vh)、または式(VIa) - (VIb)の化合物は、CMEFよりもBtkに選択的な不可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va) - (Vh)、または式(VIa) - (VIb)の化合物は、EGFRよりもBtkに選択的な不可逆的な阻害剤である。さらなるまたは代替的な実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va) - (Vh)、または式(VIa) - (VIb)の化合物は、LynよりもBtkに選択的な不可逆的な阻害剤である。

【0066】

さらなるまたは代替的な実施形態では、不可逆的なBtk阻害剤はEGFRの阻害剤でもある。

【0067】

本明細書に記載される方法と組成物の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明白になる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と変更がこの詳細な記載から当業者に明らかとなるため、詳細な記載と特定の例は特定の実施形態を示しつつ、例示目的として与えられるに過ぎないことを理解されたい。本明細書で使用される段落の表題は、組織化する目的のみのため、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍、説明書、および論文を含む、出願で引用されるすべての文献または文献の一部は、いかなる目的のためにそのまま引用されることによって明確に組み込まれる。

【0068】

特定の化学用語

特段の定めのない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語と科学用語は、主題が

10

20

30

40

50

属する技術分野の当業者により一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書の用語に複数の定義がある場合、この項の定義が優先される。URLあるいは他のそのような識別子またはアドレスが言及される場合、こうした識別子は変わる場合があり、インターネット上の特定の情報は現れたり消えたりすることがあるが、同等な情報をインターネット検索により発見できることが理解される。こうしたことに対する言及は、そのような情報のアベイラビリティと公的な普及を証拠づけるものである。

【0069】

前述の一般的な記載と以下の詳細な記載は典型的で説明的なものに過ぎず、任意の主題に限定されるものではないことが理解されよう。本出願では、単数の使用は、特別に別記しない限り、複数を含む。明細書および添付の請求項内で用いられる通り、単数形「a」、「an」、および「the」は、その文脈が明確に他のことを定めていない限り、複数の指示対象を含む。本出願において、「または」の使用は特に明記しない限り、「および／または」を意味する。さらに、用語「含んでいる (including)」の使用は、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含まれる (included)」といった他の形態と同じく、限定的なものではない。

【0070】

本明細書で使用される段落の表題は、組織化する目的のみのためで、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍、説明書、および論文を含む、出願で引用されるすべての文献または文献の一部は、いかなる目的のためにそのまま引用されることによって明確に組み込まれる。

【0071】

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を含む参考文献で見られることもある。特に指示がない限り、当業者の考え得る範囲内で、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学の従来の方法が、使用される。特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載されている、分析化学、有機合成化学、医薬品化学、薬化学について用いられる命名法、およびこれらの検査法と技術は当業者に既知のものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬剤の調整、処方、および、送達、ならびに、患者の処置に用いられ得る。標準的な技術は、組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、および、組織の培養と形質転換（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。反応および精製の技術は、例えば、メーカーの仕様書のキットを用いて、または、当該技術で一般に遂行されるように、または、本明細書に記載されるように、行うことができる。前述の技術および手順は、一般に、当該技術分野で公知の従来の方法で、および、本明細書にわたって引用および議論される様々な一般的でより具体的な参考文献で記載されるように、行うことができる。

【0072】

本明細書に記載される方法と組成物は、本明細書に記載の特定の方法、プロトコル、細胞株、コンストラクト、および、試薬に限定されず、そのようなものとして変動することがあることが理解されよう。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみについて記述することを目的としており、添付された請求項によってのみ限定される本明細書に記載の方法と組成物の範囲を制限することは意図していないということも理解されよう。

【0073】

本明細書で言及されるすべての公報と特許は、例えば、本明細書に記載の方法、組成物、および化合物に関連して使用されることもある公報に記載されるコンストラクトと方法を記載および開示する目的のために、全体として引用により本明細書に組み込まれる。本明細書で議論された出版物は、本出願の出願日より前に開示するためだけに提供される。本明細書のいずれも、本明細書に記載の発明者が先の発明によって、または、それ以外

の理由で、そのような開示に先行することができないという承認として解釈されてはならない。

【0074】

「アルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1～15の炭素原子（例えば C_1-C_{15} アルキル）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルキルは1～13の炭素原子（例えば C_1-C_{13} アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～8の炭素原子（例えば C_1-C_8 アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～15の炭素原子（例えば C_5-C_{15} アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～8の炭素原子（例えば C_5-C_8 アルキル）を含む。アルキルは単結合により分子の残りに付けられ、例えば、メチル（Me）、エチル（Et）、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、などである。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキル基は以下の置換基で随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （*t*は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （*t*は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （*t*は1または2である）；ここで、 R^a はそれぞれ独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0075】

アルキル基は1～6つの炭素原子を有する「低級アルキル」でもあり得る。

【0076】

本明細書で使用されるように、 C_1-C_x は C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x を含む。

【0077】

「アルケニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含み、および、2～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルケニルは、2～8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは、2～4の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合、例えば、エテニル（即ち、ビニル）、プロプ-1-エニル（即ちアリル）、but-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどにより、分子の残りに付けられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルケニル基は、以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （*t*は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （*t*は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （*t*は1または2である）；ここで、 R^a はそれぞれ独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0078】

「アルキニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を有し、2～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルキニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは2～4の炭素原子を含む。アルキニルは単結合によって分子の残りに付けられ、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。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキニル基は、以下の置換基の1つ以上

によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0079】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、および1～12の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖または分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指し、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に、および単結合を介してラジカル基に付けられる。分子の残りおよびラジカル基へのアルキレン鎖の付着部位は、アルキレン鎖における1つの炭素を介する、または鎖内の任意の2-炭素を介するものであり得る。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキレン鎖は、以下の置換基によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0080】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含み、および2～12の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖または分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指し、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、二重結合または単結合を介して分子の残りに、および二重結合または単結合を介してラジカル基に付けられる。分子の残りとはラジカル基に対するアルケニレン鎖の付着点は、鎖内の1つの炭素または任意の2つの炭素を介し得る。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルケニレン鎖は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール（随意に1つ以上のハロ基で置換される）、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、別段の定めのない限り、上記の置換基の各々は非置換型である。

【0081】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族単環式または多環式の炭化水素環系から生じるラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素および、6乃至18の炭素原子環からの炭素のみを含み、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、ヒュッケルの理論に従って環状の非局在化した $(4n+2)$ π -電子系を含む。アリール基は限定されないが、フェニル、フルオレニル、およびナフチルなどの基を含む。本明細書において具体的に別段の定

10

20

30

40

50

10

20

20

30

30

40

40

ケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接的な結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、ここで、上記置換基のそれぞれは別段の定めのない限り、非置換型である。

【0086】

「ハロ」または「ハロゲン」はブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【0087】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」、および「ハロアルコキシ」は、少なくとも1つの水素がハロゲン原子と取り替えられるアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルコキシの構造を含んでいる。2つ以上の水素原子がハロゲン原子と取り替えられる特定の実施形態では、ハロゲン原子はすべて互いに同じである。2つ以上の水素原子がハロゲン原子に置き換えられる他の実施形態では、ハロゲン原子は、互いに、すべてが同じではない。

【0088】

「フルオロアルキル」は上に定義されるようなアルキルラジカルを指し、上に定義されるように1つ以上のフルオロラジカルによって置換され、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。フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上で定義されるように随意に置換される。

【0089】

本明細書で使用されるように、用語「非芳香族複素環」、「ヘテロシクロアルキル」、または「ヘテロ脂環式」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族環を指す。「非芳香族複素環」または「ヘテロシクロアルキル」基は、窒素、酸素、およ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。ラジカルはアリールまたはヘテロアリールで縮合されることがある。ヘテロシクロアルキル環は3、4、5、6、7、8、9、または9を超える原子により形成可能である。ヘテロシクロアルキル環は、随意に置換される。特定の実施形態では、非芳香族の複素環は、例えば、酸素とチオを含有する基のような、1またはそれ以上のカルボニル基またはチオカルボニル基を包含している。ヘテロシクロアルキルの例としては、限定されないが、ラクタム、ラクトン、環状のイミド、環状のチオイミド、環状のカルバマート、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-ジオキササン、1, 4-ジオキシン、1, 4-ジオキササン、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、ジオキソピペラジン、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

10

20

30

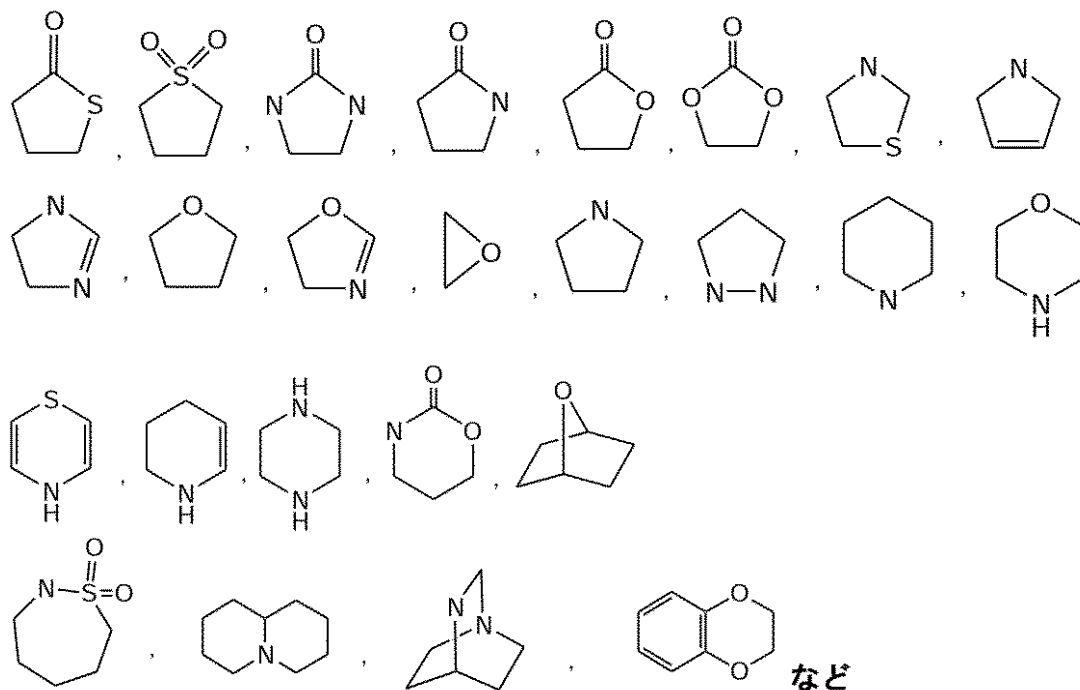
40

50

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-ジオキソール、1, 3-ジオキソラン、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、および1, 3-オキサチオランが挙げられる。非芳香族複素環としても表される、ヘテロシクロアルキル基の説明的な例は、以下を含む。

【0090】

【化8】



10

20

ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類および少糖類を含む、炭水化物の環形状もすべて含んでいる。構造によっては、ヘテロシクロアルキル基はモノラジカルまたはジラジカル（つまり、ヘテロシクロアルキレン基）になりえる。

30

【0091】

「ヘテロアリール」は、1～17の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6つのヘテロ原子を含む3-乃至18-員の芳香族環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書で使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、四環式の環系であり、環系中の環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、つまり、ヒュッケル理論に従って、環状の非局在化された $(4n+2)$ π 電子系を含む。ヘテロアリールは、融合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおけるヘテロ原子は、随意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに付けられる。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、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-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、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、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキソリル、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、ベンゾトリアゾリル、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[

40

50

1, 2-c] ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、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、イソチアゾリル、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、イソキサゾリル、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-オキソアゼピニル、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、チアジアゾリル、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 (pridiny l)、およびチオフェニル (すなわち、チエニル) が挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (tは1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2である)、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合であるか、あるいは直鎖または分枝鎖のアルケレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルケレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基の各々が非置換型である。

【0092】

「N-ヘテロアリール」は少なくとも1つの窒素を含む上で定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの付着点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【0093】

「C-ヘテロアリール」は上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの付着点はヘテロアリールラジカルの炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【0094】

「ヘテロアリーールアルキル」は式 $-R^{\circ}-$ ヘテロアリーールのラジカルを指し、 R° は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリーールは、窒素含有ヘテロアリーールである場合、窒素原子でアルキルラジカルに随意に付けられる。ヘテロアリーールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリーールアルキルラジカルのヘテロアリーール部分は、ヘテロアリーール基について上に定義されるように随意に置換される。

【0095】

「スルファニル」は $-S-$ ラジカルを指す。

【0096】

「スルフィニル」は $-S(=O)-$ ラジカルを指す。

10

【0097】

「スルホニル」は $-S(=O)_2-$ ラジカルを指す。

【0098】

「アミノ」は $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0099】

「シアノ」は $-CN$ ラジカルを指す。

【0100】

「ニトロ」は $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0101】

「オキサ」は $-O-$ ラジカルを指す。

20

【0102】

「オキソ (Ox o)」は $=O$ ラジカルを指す。

【0103】

「イミノ」は $=NH$ ラジカルを指す。

【0104】

「チオキソ」は $=S$ ラジカルを指す。

【0105】

「アルコキシ」基は (アルキル) $O-$ 基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0106】

「アリーールオキシ」基は (アリーール) $O-$ 基を指し、アリーールは本明細書で定義される通りである。

30

【0107】

「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、本明細書に定義されるようなアルキルラジカルを意味する。非限定的なシクロアルキルアルキル基は、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を含む。

【0108】

本明細書で使用されるように、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および「ヘテロアルキニル」との用語は、1つ以上の骨格鎖原子がヘテロ原子である随意に置換されるアルキル、アルケニル、およびアルキニルのラジカルを含み、例えば、酸素、窒素、硫黄、シリコン、リン、またはこれらのその組み合わせである。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の内部に、あるいはヘテロアルキル基が分子の残りに付く位置に置かれることもある。例としては、限定されないが、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられる。加えて、最大で2つのヘテロ原子が連続することがあり、一例として $-CH_2NH-O$

40

50

CH_3 、および $-\text{CH}_2\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などである。

【0109】

用語「ヘテロ原子」は炭素または水素以外の原子を指す。ヘテロ原子は、典型的には酸素、硫黄、窒素、シリコン、およびリンの中から独立して選択されるが、これらの原子に制限されない。2つ以上のヘテロ原子が存在する実施形態では、2つ以上のヘテロ原子は、互いに全て同じであり得る。あるいは、2つ以上のヘテロ原子のうちのいくつかまたは全ては、他のものと各々異なるものであり得る。

【0110】

「結合」または「単結合」との用語は、2つの原子間、あるいは結合により連結した原子がより大きな下部構造の一部であると考えられる際の2つの部分間の化学結合を指す。

10

【0111】

「イソシアナト」基は $-\text{NCO}$ 基を指す。

【0112】

「イソチオシアナト」基は $-\text{NCS}$ 基を指す。

【0113】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された、化学物質としばしば認識される。

【0114】

「チオアルコキシ」または「アルキルチオ」基は $-\text{S}-$ アルキル基を指す。

【0115】

20

「アルキルチオアルキル」基は $-\text{S}-$ アルキル基で置換されたアルキル基を指す。

【0116】

本明細書で使用されるように、用語「 $\text{O}-$ カルボキシ」または「アシルオキシ」は、式 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ の基を指す。

【0117】

「カルボキシ」は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ラジカルを意味する。

【0118】

本明細書で使用されるように、用語「アセチル」は式 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ の基を指す。

【0119】

「アシル」は基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ を指す。

30

【0120】

本明細書で使用されるように、用語「トリハロメタンスルホニル」は式 $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2-$ の基を指し、 X はハロゲンである。

【0121】

「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、本明細書に定義されるようなアルキルラジカルを意味する。

【0122】

本明細書で使用されるように、用語「 $\text{N}-$ スルホンアミド」または「スルホニルアミノ」は式 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ の基を指す。

【0123】

40

本明細書で使用されるように、用語「 $\text{O}-$ カルバミル」は式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$ の基を指す。

【0124】

本明細書で使用されるように、用語「 $\text{N}-$ カルバミル」は式 $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$ の基を指す。

【0125】

本明細書で使用されるように、用語「 $\text{O}-$ チオカルバミル」は式 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ の基を指す。

【0126】

本明細書で使用されるように、「 $\text{N}-$ チオカルバミル」は式 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$ の

50

基を指す。

【0127】

本明細書で使用されるように、用語「C-アミド」は式 $-C(=O)NR_2$ の基を指す。

【0128】

「アミノカルボニル」は $-CONH_2$ ラジカルを指す。

【0129】

本明細書で使用されるように、用語「N-アミド」は式 $RC(=O)NH-$ の基を指す。

【0130】

本明細書で使用されるように、単独で、かつ数の指定を伴わずに現れる置換基「R」は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素により結合した）、および非芳香族複素環（環炭素により結合した）の中から選択される置換基を指す。

【0131】

「ヒドロキシアルキル」は少なくとも1つの水酸基で置換される、本明細書に定義されるようなアルキルラジカルを指す。ヒドロキシアルキルの非限定的な例は、限定されないが、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、および、2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピルを含む。

【0132】

「アルコキシアルキル」は本明細書で定義されるように、アルコキシ基で置換される本明細書で定義されるようなアルキルラジカルを指す。

【0133】

「アルケニルオキシ」基は（アルケニル）O-基を指し、アルケニルは本明細書に定義される通りである。

【0134】

用語「アルキルアミン」は $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、xとyは、x=1、y=1、およびx=2、y=0の中から選択される。x=2の場合、付いているN原子とともに取り込まれるアルキル基は、随意に環状の環構造を形成することができる。

【0135】

「アルキルアミノアルキル」は本明細書で定義されるように、アルキルアミンで置換される本明細書で定義されるようなアルキルラジカルを指す。

【0136】

「アミド」は、式 $-C(O)NHR$ または $-NHC(O)R$ を含む化学部分であり、Rはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合）、およびヘテロ脂環式（環炭素によって結合）の中から選択される。アミド部分は、アミノ酸またはペプチド分子と、本明細書に記載されている化合物との間に結合を形成してもよく、その結果としてプロドラッグを形成する。本明細書に記載される化合物上の任意のアミンまたはカルボキシルの側鎖がアミノ化され得る。そのようなアミドを作る手順および特定の基は、当業者には知られており、および、そのまま引用することで本明細書に組み込まれる文献「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」等の参考文献で容易に見つけることができる。

【0137】

用語「エステル」は式 $-COOR$ を含む化学部分を指し、Rはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合）、およびヘテロ脂環式（環炭素に

10

20

30

40

50

よって結合)の中から選択される。本明細書に記載の化合物上の任意のヒドロキシまたはカルボキシル側鎖は、エステル化され得る。前記エステルを作る手順および特定の基は、当業者には知られており、および、そのまま引用することで本明細書に組み込まれる文献「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」等の参考文献で容易に見つけることができる。

【0138】

本明細書で使用されるように、「環」との用語は任意の共有結合で閉じた構造を指す。環は例えば、炭素環（例えばアリールとシクロアルキル）、複素環（例えばヘテロアリールと非芳香族複素環）、芳香族（例えばアリールとヘテロアリール）、および非芳香族（例えばシクロアルキルと非芳香族複素環）を含んでいる。環は、随意に置換され得る。環は、単環式または多環式でもよい。

10

【0139】

本明細書で使用されるように、用語「環系」は1つの、または1を超える環を指す。

【0140】

用語「員環」は任意の環状構造包含することができる。用語「員」は、環を構成する骨格原子の数を示すことを意味している。したがって、例えば、シクロヘキシル、ピリジン、ピラン、およびチオピランは6員環であり、シクロペンチル、ピロール、フラン、およびチオフェンは5員環である。

20

【0141】

用語「縮合した」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。

【0142】

用語「随意に置換された」または「置換された」とは、参照される基がアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、アシル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、ハロアルコキシ、一置換および二置換のアミノ基を含むアミノ、ならびにそのN-オキシドと誘導体から個々に独立して選択される1つ以上の追加の基で置換されることがあることを意味し、あるいは、「随意に置換された」または「置換された」とは、 $-L_s R_s$ であってもよく、それぞれの L_s は、単結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-(置換または非置換のC_1-C_6アルキル)-$ 、あるいは $-(置換または非置換のC_2-C_6アルケニル)-$ から独立して選択され；および、 R_s はそれぞれ、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアルキルから独立して選択される。上記置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に公知であり、上記の「Greene and Wuts」などの引用文献において見られ得る。

30

40

【0143】

用語「求核分子」または「求核の」は電子の豊富な化合物またはその部分を指す。求核分子の一例としては、限定されないが、例えば、Btkのシステイン481などの、ある分子のシステイン残基が挙げられる。

【0144】

用語「求電子」または「求電子性の」とは、電子の貧弱なまたは電子の不十分な分子、あるいはその部分を指す。求電子の例としては、限定されないが、マイケル受容体部分が挙げられる。

【0145】

「許容可能な」または「薬学的に許容可能な」との用語は、製剤、組成物、または成分

50

に関して、本明細書で使用されるように、処置されている被検体の一般的な健康に持続的な有害な影響のないことを意味するか、あるいは化合物の生物学的活性または特性を抑制せず、および比較的無毒である。

【0146】

本明細書で使用されるように、用語「アゴニスト」とは、その存在が、例えば B t k などのタンパク質の天然リガンドの存在に起因する生物学的活性と同じタンパク質の生物学的活性をもたらす化合物を指す。

【0147】

本明細書で使用されるように、用語「部分アゴニスト」とは、その存在が、タンパク質の天然リガンドの存在に起因するのと同じタイプであるが規模の小さなタンパク質の生物学的活性をもたらす化合物を指す。

10

【0148】

本明細書で使用されるように、用語「アンタゴニスト」とは、その存在がタンパク質の生物学的活性の規模の減少をもたらす化合物を指す。ある実施形態では、アンタゴニストの存在は、例えば B t k などのタンパク質の生物学的活性の完全な阻害をもたらす。特定の実施形態では、アンタゴニストは、阻害剤である。

【0149】

本明細書で使用されるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による特定の疾患、障害、または疾病の症状の「改善」とは、化合物または組成物の投与に起因または関連し得る、永続的または一時的であれ、長期的または短期的であれ、重症度の低下、発症の遅れ、進行の遅れ、あるいは持続期間の短縮を指す。

20

【0150】

「バイオアベイラビリティ」とは、研究されている動物または人間の体循環に送達される、投薬された式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) の化合物のいずれかの化合物といった、本明細書で開示される化合物の重量パーセントを指す。静脈内に投与時の薬物の完全な曝露 ($AUC_{(0-\infty)}$) は一般に 100% 生物が利用可能である (F%) と定義される。「経口のバイオアベイラビリティ」とは、式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) のいずれかの化合物といった本明細書で開示される化合物が、静脈内注射と比較して、医薬組成物が経口で摂取される際に全身循環へと吸収される程度を指す。

30

【0151】

「血漿濃度」は、被検体の血液の血漿成分中における、式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) のいずれかの化合物といった、本明細書で開示される化合物の濃度を指す。式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) のいずれかの化合物の血漿濃度は、代謝に関する変動および／または他の治療剤との起こり得る相互作用によって被検体間で著しく変わることがある。本明細書で開示される化合物 1 つの実施形態に従って、式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) のいずれかの化合物の血漿濃度は、被検体毎に変動することがある。同様に、最大血漿濃度 (C_{max})、または最大血漿濃度 (T_{max}) に達する時間、または血漿濃度時間曲線 ($AUC_{(0-\infty)}$) の下の総面積などの値は、被検体毎に変わることがある。この変動により、式 (I A)、式 (I)、式 (I a)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V)、式 (V a) - (V h)、または式 (V I a) - (V I b) のいずれかの「治療上有効な量」の化合物を構成するのに必要な量は、被検体毎に変わることがある。

40

【0152】

本明細書で開示されるように、用語「ブルトン型チロシンキナーゼ」は、例えば、米国特許第 6, 326, 469 号 (GenBank Accession No. NP_00

50

0052)で開示されるように、ヒトからのブルトン型チロシンキナーゼを指す。

【0153】

用語「ブルトン型チロシンキナーゼ同族体」は、本明細書で使用されるように、ブルトン型チロシンキナーゼのオルソログ、例えば、マウス (GenBank Accession No. AAB47246)、イヌ (GenBank Accession No. XP_549139)、ラット (GenBank Accession No. NP_001007799)、ニワトリ (GenBank Accession No. NP_989564)、またはゼブラフィッシュ (GenBank Accession No. XP_698117)、およびブルトン型チロシンキナーゼの1つ以上の基質に対するキナーゼ活性を示す前述の任意の融合タンパク質 (例えば、アミノ酸配列「AVLESEEEELYS SARQ」を有するペプチド基質) からのオルソログを指す。

10

【0154】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含することを意味するとともに、同じまたは異なる経路によって、あるいは同じまたは様々な時間に薬剤が投与される処置レジメンを含むことを意図している。

【0155】

「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する十分な量の投与されている薬剤または化合物を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、または原因が減少および／または軽減され得るか、あるいは、生物系の任意の他の所望の変化がもたらされ得る。例えば、治療用途で「有効な量」は、過度の有害な副作用を生じずに、疾患症状を臨床的に十分に減らすのに必要な組成物 (本明細書に開示した化合物を含む) の量である。任意の個々のケースにおける適切な「有効な量」は、用量漸増研究などの技術を使用して決定されることがある。用語「治療上有効な量」は、例えば、予防に有効な量を含む。本明細書に開示した化合物の「有効な量」は、過度の有害な副作用を生じずに、望ましい薬理学的効果または治療の向上を達成するのに有効な量である。「有効な量」または「治療上有効な量」は、式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、または式 (Via) - (Vib) のいずれかの化合物の代謝、被検体の年齢、体重、全身状態、処置されている疾患、処置されている疾病の重症度、および執刀医の判断のばらつきにより、被検体ごとに変動する可能性があることが理解されている。一例において、治療上有効な量は、限定されないが段階的線量増加臨床試験を含む型通りの実験作業によって決定されることがある。

20

30

【0156】

用語「増強する」または「増強している」は、効能または継続時間のいずれかの増加または延長を意味する。一例として、治療剤の効果を「増強する」とは、疾患、障害、または疾病の処置中に治療剤の効果を、効能または継続時間のいずれかにおいて増加または延長させる能力を指す。「増強する有効な量」とは、本明細書で使用されるように、疾患、障害、または疾病の処置において治療剤の効果を増強する適切な量を指す。患者に使用されるとき、こうした使用に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度と経過、以前の治療、患者の健康状態、および医薬品に対する反応、ならびに治療する医師の判断によって変わる。

40

【0157】

本明細書で使用されるような用語「同族システイン (homologous cysteine)」は、本明細書で定義されるように、ブルトン型チロシンキナーゼのシステイン481に同族な配列位置で見られるシステイン残基を指す。例えば、システイン482はブルトン型チロシンキナーゼのラットオルソログの同族システインであり、システイン479はニワトリのオルソログの同族システインであり、および、システイン481はゼブラフィッシュのオルソログ中の同族システインである。別の例において、ブルトンチロシンに関連する Tec キナーゼファミリーである TXK の同族システインは、システイン350である。

50

【0158】

「同一の」との用語は、本明細書で使用されるように、同じである2つ以上の配列または部分配列を指す。加えて、「実質的に同一」との用語は、本明細書で使用されるように、比較窓、あるいは、比較アルゴリズムを使用するか手動のアライメントと目視検査によって測定されるような指定された領域で、最大対応について比較かつアラインする際に同じである配列単位の割合を有する2つ以上の配列を指す。ほんの一例として、配列単位が指定された領域で約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一か、約90%同一、または約95%同一である場合、2つ以上の配列は「実質的に同一」であることもある。こうしたパーセントは2つ以上の配列の「パーセント同一性」を記載するものである。配列の同一性は、少なくとも約75-100の配列単位の長さである領域に、約50の配列単位の長さである領域に、あるいは特定せずに配列全体にわたって存在し得る。この定義はさらにテスト配列の補体を指す。ほんの一例として、アミノ酸残基が同じである場合、2つ以上のポリペプチド配列は同一であり、その一方でアミノ酸残基が約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、または約95%同一である場合、2つ以上のポリペプチド配列は指定された領域で「実質的に同一」である。同一性は、少なくとも約75-100のアミノ酸の長さの領域、約50のアミノ酸の長さである領域、あるいは、特定せずにポリペプチド配列の配列全体にわたって存在し得る。加えて、ほんの一例として、核酸残基が同じである場合に2つ以上のポリヌクレオチド配列は同一であり、その一方で核酸残基が約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、または約95%同一である場合に、2つ以上のポリヌクレオチド配列は指定された領域で「実質的に同一」である。同一性は、少なくとも約75-100の拡散の長さの領域、約50の拡散の長さである領域、あるいは、特定せずにポリヌクレオチド配列の配列全体にわたって存在し得る。

10

20

【0159】

「阻害する」、「阻害すること」、またはキナーゼの「阻害剤」との用語は、本明細書で使用されるように、酵素のホスホトランスフェラーゼ活性の阻害を指す。

【0160】

用語「不可逆的な阻害剤」は、本明細書で使用されるように、標的タンパク質（例えばキナーゼ）との接触後にタンパク質との、またはタンパク質内部での新しい共有結合の形成を引き起こす化合物を指し、それによって不可逆的な阻害剤のその後の存在または不在にかかわらず、標的タンパク質の生物学的活性（例えばホスホトランスフェラーゼ活性）の1つ以上は減少または消滅する。対照的に、標的タンパク質との接触した可逆的な阻害剤化合物は、タンパク質とのまたはタンパク質内部での新しい共有結合の形成を引き起こさず、したがって、標的タンパク質と結合したり、標的タンパク質から分離したりすることが可能である。

30

【0161】

用語「不可逆的なBtk阻害剤」は、本明細書で使用されるように、Btkのアミノ酸残基と共有結合を形成することができるBtkの阻害剤を指す。1つの実施形態では、Btkの不可逆的な阻害剤は、Btkのシステイン残基との共有結合を形成することができ、特定の実施形態では、不可逆的な阻害剤は、Btkのシステイン481残基（またはその同族体）、あるいは別のチロシンキナーゼの同族の対応する位置にあるシステイン残基との共有結合を形成することができる。

40

【0162】

用語「分離した」とは、本明細書で使用されるように、所望の成分を興味対象ではない成分から切り離しかつ除去することを指す。分離した物質は乾燥状態または半乾燥状態であるか、あるいは限定されないが水溶液を含む溶液中にあり得る。分離した成分は均質の状態であり得るか、あるいは、分離した成分は、追加の薬学的に許容可能な担体および／または賦形剤を含む医薬組成物の一部であり得る。ほんの一例として、核酸またはタンパク質は、こうした核酸またはタンパク質が自然な状態で関連している細胞成分の少なくと

50

も一部を含まない場合に、あるいは核酸またはタンパク質がインビボまたはインビトロでのその濃度よりも大きなレベルに濃縮されている場合に、「分離し」ている。同様に一例として、遺伝子は、遺伝子に隣接するとともに所望の遺伝子以外のタンパク質をコード化するオープン・リーディング・フレームから分けられているときに、分離している。

【0163】

本明細書で開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝される際に形成されるその化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書で用いられるように、用語「代謝」は、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（加水分解反応、および、酸化反応のような酵素によって触媒された反応などを含むが、これらに限定されない）の全体を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらす。例えば、チトクローム P 450 は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジン 2 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、および遊離スルフヒ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。代謝についてのさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996) から得られる。本明細書で開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与と宿主から採取した組織サンプルの解析により、あるいは、肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーションと得られた化合物の分析のいずれかによって、同定される。両方の方法が当該技術では周知である。いくつかの実施形態では、化合物の代謝物は、酸化のプロセスによって形成され、対応するヒドロキシ包含化合物に相当する。いくつかの実施形態では、化合物は薬理学的に活性な代謝物に代謝される。

【0164】

用語「修飾する」は、本明細書で使用されるように、標的の活性を変えるために標的に直接的または間接的に相互作用することを意味し、例えば、ほんの一例として、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、または標的の活性を拡大することを含む。

【0165】

本明細書で使用されるように、用語「修飾物質」は分子の活性を変化させる化合物を指す。例えば、修飾物質は、修飾物質の不在下での分子の特定の活性の大きさと比較して、該活性の大きさを増大または減少させ得る。特定の実施形態では、修飾物質は、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。ある実施形態では、阻害剤は分子の 1 つ以上の活性を完全に防ぐ。特定の実施形態では、修飾物質は、分子の 1 つの活性の大きさを増加させる活性化体である。ある実施形態では、修飾物質の存在は、修飾物質がない状態では生じない活性をもたらす。

【0166】

用語「予防的に有効な量」とは、本明細書で使用されるように、処置されている疾患、障害、または疾病の症状の 1 つ以上をある程度まで軽減する、患者に適用された組成物の量を指す。こうした予防的な適用では、このような量は患者の容態、体重などに依存することがある。限定されないが、用量漸増臨床試験を含む型通りの実験作業によってこうした予防的に有効な量を決定することは当業者に十分考慮されている。

【0167】

本明細書で使用されるように、用語「選択的な結合化合物」とは、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。

【0168】

本明細書で使用されるように、用語「選択的に結合する」とは、非標的タンパク質に結合するよりも強い親和性で、例えば Btk などの標的タンパク質に結合する選択的な結合化合物の能力を指す。ある実施形態では、特異的な結合は、非標的に対する親和性よりも少なくとも 10、50、100、250、500、または 1000 倍以上の親和性で標的に結合することを言う。

【0169】

本明細書で使用されるように、用語「選択的な修飾物質」は非標的活性と比較して標的活性を選択的に修飾する化合物を指す。ある実施形態では、特定の修飾物質は非標的活性の少なくとも10、50、100、250、500、1000倍の標的活性を修飾することを指す。

【0170】

「実質的に精製された」との用語は、本明細書で使用されるように、精製前に所望の成分を通常伴うまたは該成分に相互作用する他の成分を実質的にまたは本質的に含まない所望の成分を指す。ほんの一例として、対象成分は、対象成分の調合剤が、汚染成分の（乾重量で）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、あるいは、約1%未満を含有している際に、「十分に精製され」得る。したがって、「十分に精製された」対象成分は、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することができる。

10

【0171】

用語「被検体」は、本明細書で使用されるように、処置、観察、または実験の対象である動物を指す。ほんの一例として、被検体は、限定されないがヒトを含む哺乳動物であってもよいが、これに限定されない。

【0172】

本明細書で使用されるように、用語「標的活性」は選択的な修飾物質によって修飾することができる生物学的活性を指す。ある典型的な標的活性としては、限定されないが、結合親和性、シグナル伝達、酵素活性、腫瘍の増殖、炎症または炎症に関連するプロセス、および、疾患または疾病に関連する1つ以上の症状の改善が挙げられる。

20

【0173】

本明細書で使用されるように、用語「標的タンパク質」は、選択的な結合化合物によって結合可能なタンパク質の分子または一部を指す。特定の実施形態では、標的タンパク質は、Btkである。

【0174】

用語は「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の症状を緩和するか、軽減するか、または改善すること、追加の症状を防ぐこと、症状の根本的な代謝原因を改善するか、または予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の発生を妨げること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を緩和すること、あるいは疾患または疾病の症状を止めることを含む。用語は「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、限定されないが、予防的および／または治療的な処置を含む。

30

【0175】

本明細書で使用されるように、 IC_{50} は、最大反応を測定するアッセイにおいて、Btkの阻害といった、最大反応の50%の阻害を達成する特定の試験化合物の量、濃度、または用量を指す。

40

【0176】

本明細書で使用されるように、 EC_{50} は、特定の試験化合物によって引き起こされるか、刺激されるか、または強化される、特定の反応の最大発現の50%で用量依存的な反応を誘発する特定の試験化合物の用量、濃度、または量を指す。

【発明を実施するための形態】

【0177】

本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される治療上有効な量の1つ以上の可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物を含む組成物を被検体に投与する工程を含む。理論によって拘束されることなく、様々な造血細胞機能、例えば、B細胞受容体活性化におけるBtkシグナル伝達によって果たされる多様な役割は、その小さな分子Btk阻害剤

50

が、例えば、例えば、自己免疫疾患、異種免疫性疾患または疾病、炎症性疾患、癌（例えば、B細胞性増殖疾患）、および血栓塞栓障害を含む造血系の多くの細胞タイプの影響を受ける、または該細胞タイプに影響を与える様々な疾患のリスクを減らすために、または該疾患を処置するために有用である。さらに、本明細書に記載される不可逆的なBtk阻害剤化合物は、不可逆的な阻害剤と共有結合を形成することができるシステイン残基（システイン481残基を含む）を有することにより、Btkとホモロジーを共有する他のチロシンキナーゼの小さな部分集合を阻害するために使用可能である。したがって、Btk以外のチロシンキナーゼの部分集合も、多くの健康状態における治療標的として有用であることが予想される。

【0178】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、自己免疫疾患を処置するために使用することが可能であり、自己免疫疾患としては、限定されないが、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、ステイル病、若年性関節炎、狼瘡、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、Ordの甲状腺炎、グレーブス病シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄膜炎、アジソン病、眼球クローススミオクロースス症候群、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、小児脂肪便症、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経異常症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経ミオトニー、強皮症、および外陰部痛が挙げられる。

【0179】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、異種免疫性疾患または疾病を処置するために使用することが可能であり、異種免疫性疾患または疾病としては、限定されないが、移植片対宿主疾患、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー（例えば、植物の花粉、ラテックス、医薬品、食糧、昆虫毒物、獣毛、動物のふけ、チリダニ、またはゴキブリ腎杯に対するアレルギー）、1型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0180】

さらなる実施形態において、本明細書に記載される方法は、炎症性疾患を処置するために使用することが可能であり、炎症性疾患としては、限定されないが、喘息、炎症性腸感染、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、腸炎、上顎炎、副睾丸炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、汗腺膿瘍、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、および外陰部炎が挙げられる。

【0181】

また他の実施形態において、本明細書に記載される方法は、癌（例えばB細胞増殖性障害）を処置するために使用することが可能であり、B細胞増殖性障害としては、限定されないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性のリンパ球性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、脾臓周辺帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、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、原発性体腔性リンパ腫、パーキットリンパ腫／白血病、およびリンパ腫様肉芽腫症が挙げられる。

【0182】

さらなる実施形態において、本明細書に記載される方法は、血栓塞栓障害を処置するために使用することが可能であり、血栓塞栓障害としては、限定されないが、心筋梗塞、狭

10

20

30

40

50

心症（不安定狭心症を含む）、血管形成術または大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞または再狭窄、卒中、一時的な虚血、周辺の動脈の閉塞性障害、肺塞栓症、および深部静脈血栓症が挙げられる。

【0183】

前述の疾患のそれぞれの症状、診断テスト、および予後検査は、当業者には知られている。例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine (c), " 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3 (24), and the "Revised European American Lymphoma" (REAL) classification system (例えば、国立がん研究所によって管理されるウェブサイトを参照)を参照。

10

【0184】

多くの動物モデルが、前述の疾患のいずれかを処置するための可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物の治療上有効な量を確認するために役立つ。

【0185】

例えば、自己免疫疾患を処置するための可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物の投薬は、関節リウマチのマウスモデルで評価可能である。このモデルでは、関節炎は抗コラーゲン抗体とリポ多糖類の投与によりBalb/cマウスで引き起こされる。例えば、Nandakumar et al. (2003), Am. J. Pathol 163:1827-1837を参照。

20

【0186】

別の例において、B細胞増殖性障害の処置のための可逆的または不可逆的なBtk阻害剤の投薬は、例えば、ヒトB細胞リンパ腫細胞（例えばRamos細胞）が、例えば、Pagel et al. (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866に記載されているように、免疫不全マウス（例えば「ヌード」マウス）へ移植される、ヒトからマウスへの異種移植片モデルで調べることが可能である。

【0187】

血栓塞栓障害の処置のための動物モデルも知られている。

30

【0188】

前述の疾患の1つに関する化合物の治療上の有効性は、処置の経過中に最適化することができる。例えば、処置されている被検体は、所定の投与量の不可逆的なBtk阻害剤を投与することにより達成されるインビボのBtk活性の阻害に対して、疾患の症状または病状の軽減を関連付けるために、診断評価を受けることができる。当該技術で知られている細胞の分析は、不可逆的なBtk阻害剤の存在または不在でBtkのインビボ活性を決定するために使用することができる。例えば、活性化されたBtkがチロシン223 (Y223)とチロシン551 (Y551)でリン酸化されるため、P-Y223またはP-Y551陽性細胞のリン特異的な免疫細胞科学的染色を用いて、（例えば、染色細胞VS非染色細胞のFACS分析によって）細胞集団中のBtkの活性化を検知または定量化することができる。例えば、Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96:2221-2226を参照。したがって、被検体に投与されるBtk阻害剤化合物の量は、被検体の疾患状態を処置するのに最適なBtk阻害のレベルを維持するために必要に応じて増減させることができる。

40

【0189】

化合物

本明細書に記載される方法での使用に適した可逆的または不可逆的なBtk化合物の以下の記載において、言及した標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed.

50

” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考文献で（別段、本明細書で定義されない限り）見られることもある。別段の定めのない限り、当業者の範囲内の質量分光法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学といった従来の方法が用いられる。加えて、Btk（例えばヒトBtk）の核酸とアミノ酸の配列は、例えば米国特許第6,326,469号で開示されているように、当該技術分野で知られている。特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載されている、分析化学、有機合成化学、医薬品化学、薬化学について用いられる命名法、およびこれらの検査法と技術は当業者に既知のものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬剤の調整、処方、および、送達、ならびに、患者の処置に用いられ得る。

10

【0190】

本明細書に記載されるBtk阻害剤化合物は、Btk中のシステイン481のアミノ酸配列位置と同族のチロシンキナーゼのアミノ酸配列位置にシステイン残基を有するBtkとキナーゼに選択的である。本明細書に記載される阻害剤化合物はマイケル受容体部分を含む。

【0191】

一般に、本明細書に記載される方法で使用されるBtkの可逆的または不可逆的な阻害剤化合物は、インビトロアッセイ、例えば、無細胞の生化学的アッセイ、または細胞の機能的アッセイで、同定され特徴づけられる。こうしたアッセイは可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物のインビトロのIC₅₀を決定するのに有用である。

20

【0192】

例えば、無細胞のキナーゼアッセイを用いて、一連の濃度の候補となる不可逆的なBtk阻害剤化合物の不在下または存在下でキナーゼのインキュベーション後にBtk活性を決定することができる。候補となる化合物が実際に不可逆的なBtk阻害剤である場合、Btkキナーゼ活性は阻害剤を含まない媒体で繰り返し洗うことでは回復されない。例えば、J. B. Smalls, et al. (1999), J. Med. Chem. 42 (10): 1803-1815を参照。さらに、Btkと候補となる不可逆的なBtk阻害剤との間の共有結合複合体の形成は、当該技術（例えば、質量分析法）で知られている多くの方法によって容易に決定することができるBtkの不可逆的な阻害の有用な指標である。例えば、いくつかの不可逆的なBtk阻害剤化合物は、（例えばミカエル反応により）Btkのシステイン481と共有結合を形成することができる。

30

【0193】

Btk阻害に関する細胞機能アッセイは、一連の濃度の候補となる不可逆的なBtk阻害剤化合物の不在下または存在下で細胞株中のBtk媒介性の経路を刺激する（例えば、Ramos細胞のBCR活性化）ことに応じて、1つ以上の細胞のエンドポイントを測定することを含む。BCR活性化に対する反応を決定するための有用なエンドポイントは、例えば、Btkの自動リン酸化、Btk標的タンパク質（例えばPLC-γ）のリン酸化、および細胞質のカルシウム流を含む。

【0194】

多くの無細胞生化学アッセイ（例えばキナーゼアッセイ）と細胞機能アッセイ（例えばカルシウム流）に関するハイスループットアッセイは、当業者には周知である。さらに、ハイスループットスクリーニング・システムは、市販で入手可能である（例えば Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc., Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA等を参照）。これらの系は一般に、すべてのサンプルと試薬のピペット操作、液体分注、時間を指定したインキュベーション、アッセイに適切な検出器中のマイクロプレートの最終的な読み取りを含む全手順を自動化する。自動化システムはそれにより必要以上の努力を払うことなく非常に多くの可逆的または不可逆的なBtk化合物の同定と特性付けを可能にする。

40

50

【0195】

可逆的または不可逆的なBtk阻害剤は、前述の疾患（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患、B細胞増殖性疾患、または血栓塞栓障害）のいずれかを処置するための薬物の製造に使用可能である。

【0196】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法に使用される可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物は、約10 μ M未満のインビトロのIC₅₀でBtkまたはBtk同族体キナーゼの活性を阻害する。（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、約0.00090 μ M未満）。

【0197】

1つの実施形態では、不可逆的なBtk阻害剤化合物は、その標的チロシンキナーゼ（例えばチロシンキナーゼのリン酸化形態）の活性化された形態を選択的かつ不可逆的に阻害する。例えば、活性化されたBtkは、チロシン551でトランスリン酸化される。したがって、これらの実施形態では、いったん標的キナーゼがシグナル伝達事象によって活性化されるときのみ、不可逆的なBtk阻害剤は細胞の標的キナーゼを阻害する。

【0198】

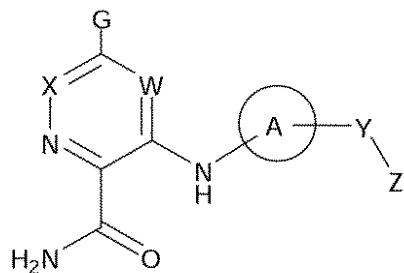
本明細書には、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)－(Vh)、または式(VIa)－(VIb)のいずれかの化合物が記載されている。同様に、本明細書には、前記化合物の、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性な代謝物、および薬学的に許容可能なプロドラッグが記載されている。少なくとも1つのこうした化合物または薬学的に許容可能な塩、こうした化合物の薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性代謝物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物が酸化可能な窒素原子を含んでいる場合、窒素原子は当該技術分野で周知の方法によってN-オキシドに変換可能である。ある実施形態において、式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)－(Vh)、または式(VIa)－(VIb)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と化学的に保護された形態も同様に提供される。

【0199】

別の実施形態では、式(IA)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能なプロドラッグがあり、

【0200】

【化9】



式(IA)

10

20

30

40

50

式中：

環Aは、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

Wは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

Xは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

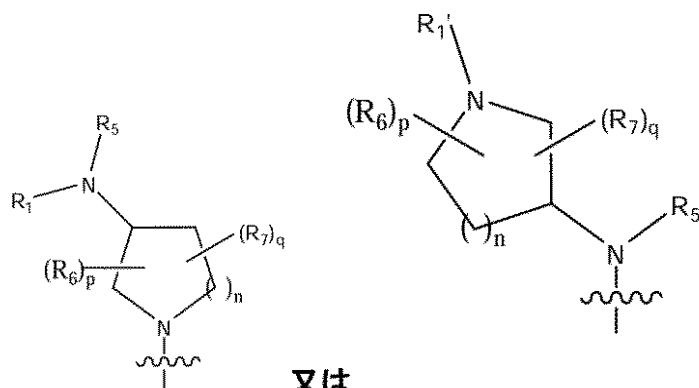
Yは随意に存在し、存在する場合には、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンであり、

Zは随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

Gは以下であり、

【0201】

【化10】



又は

R_1 は、 $-R_4$ 、 $-CH_2R_4$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_1' は $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、 $-CN$ 、あるいはハロゲンであり、

R_3 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

R_4 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

R_5 は、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、もしくは、 R_1 と R_5 はそれらが付いている窒素原子と一緒に組み合されて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換のC

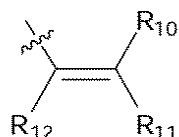
$_3-C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、もしくは、 R_1 と R_6 は組み合わせられて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

R_9 は $-R_4$ または以下であり、

【0202】

【化11】



R_{10} は H 、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、または C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

n は $0-3$ であり、

p は $0-3$ であり、および、

q は $0-3$ であり、

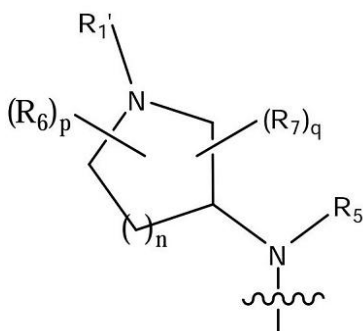
ただし、

i) W が N であり、 R_1 が H 、 $t-Boc$ 、または $-C(O)-CH=CH_2$ である場合、 X は $C-Et$ または N 以外であり、および、

ii) W が N であり、 G が以下である場合、

【0203】

【化12】



X は CH または N であり、

i i i) WがNであり、XがCHである場合、 R_1' は $-C(O)Me$ または $t-Boc$ 以外であり、
および、

i v) nが0である場合、pとqの各々は独立して、0、1、または2である。

【0204】

1つの実施形態では、 R_2 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、またはハロゲンである。

【0205】

別の実施形態では、WとXの各々はNである。別の実施形態では、WとXの各々はNであり、環Aはフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、および、Zはモルホリニルである。

10

【0206】

別の実施形態では、WとXの各々はNであり、 R_1' は $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ である。

【0207】

別の実施形態では、WとXの各々はNであり、 R_1' は $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ である。

【0208】

別の実施形態では、XはCHである。

【0209】

20

別の実施形態では、WはNであり、XはCHであり、および、 R_1' は $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ である。

【0210】

別の実施形態では、WはNであり、XはCHであり、および R_1' は $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ である。

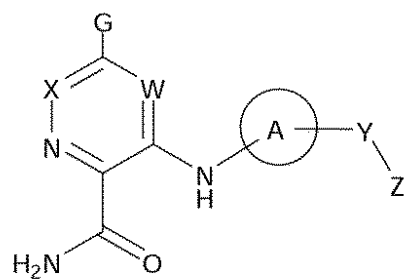
【0211】

別の実施形態では、式(I)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能なプロドラッグがあり、

30

【0212】

【化13】



式(I)

40

式中：

環Aは、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

Wは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

Xは $-C(R_2)-$ または $-N-$ であり、

Yは随意に存在し、存在する場合には、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)-$

50

$N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンであり、

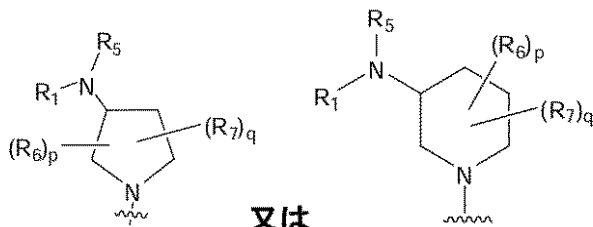
Z は随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

G は以下であり、

【0213】

【化14】

10



R_1 は、 $-R_4$ 、 $-CH_2R_4$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_2 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、またはハロゲンであり、

20

R_3 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

R_4 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

R_5 は、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、もしくは、 R_1 と R_5 はそれらが付いている窒素原子と一緒に組み合されて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

30

R_6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、もしくは、 R_1 と R_6 は組み合わされて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

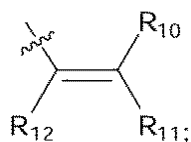
R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

40

R_9 は $-R_4$ または以下であり、

【0214】

【化15】



R_{10} はH、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、ある

50

いは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、または C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

pは0-3であり、および、

qは0-3である。

【0215】

1つの実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。

【0216】

別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキルである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のオキサゾールである。

【0217】

別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I A)または

10

20

30

40

50

(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは-C(O)-であり、Zは置換または非置換のC₁-C₃アルキルである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは-C(O)-であり、Zは置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは-C(O)-であり、Zは置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは-C(O)-であり、Zは置換または非置換のモルホリンである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは-C(O)-であり、Zは置換または非置換のC₆-C₁₂アリールである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは-C(O)-であり、Zは置換または非置換のC₁-C₁₂ヘテロアリールである。

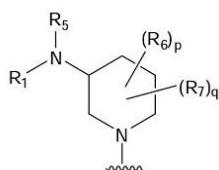
10

【0218】

別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下である。

【0219】

【化16】

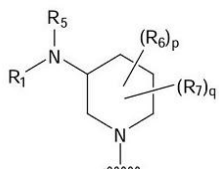


20

別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0220】

【化17】



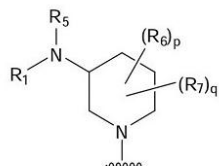
30

R₅はHである。

別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0221】

【化18】



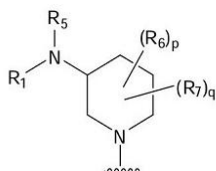
40

R₅はHであり、pとqは0である。

別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0222】

【化19】

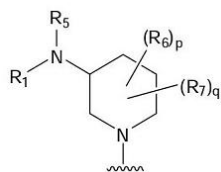


50

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0223】

【化20】

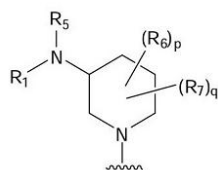


10

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0224】

【化21】

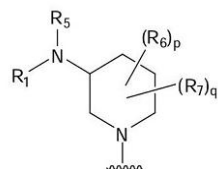


20

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0225】

【化22】

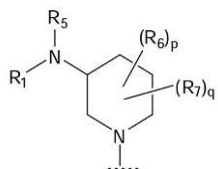


30

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のピリジンである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0226】

【化23】

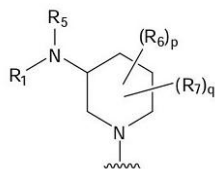


40

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0227】

【化 2 4】

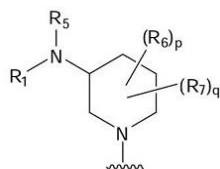


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は-R₄であり、R₄は置換または非置換のチアゾールである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下であり、

10

【0 2 2 8】

【化 2 5】

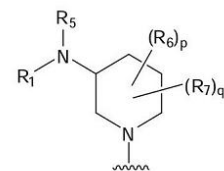


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は-R₄であり、R₄は置換または非置換のチオフェンである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下であり、

20

【0 2 2 9】

【化 2 6】

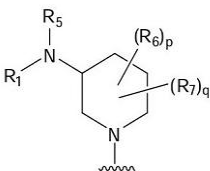


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は-R₄であり、R₄は置換または非置換のキノリンである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下であり、

30

【0 2 3 0】

【化 2 7】

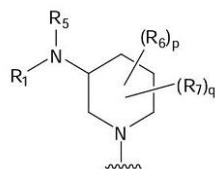


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は-R₄であり、R₄は置換または非置換のイミダゾピリジンである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、Gは以下であり、

40

【0 2 3 1】

【化 2 8】

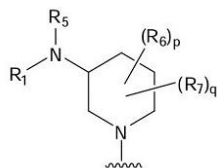


50

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0232】

【化29】

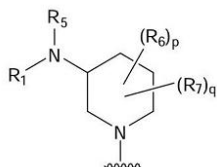


10

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0233】

【化30】

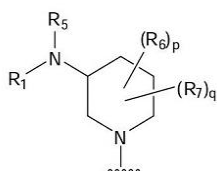


20

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0234】

【化31】

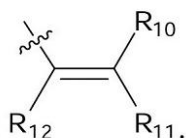


30

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下である。

【0235】

【化32】

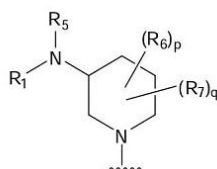


40

別の実施形態において、式(I A)または(I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0236】

【化33】

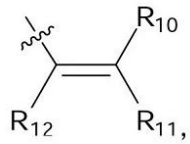


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0237】

50

【化 3 4】

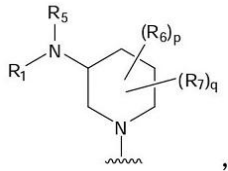


R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々 H である。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 3 8】

【化 3 5】

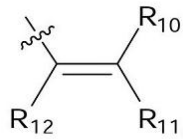
10



R_5 は H であり、p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 2 3 9】

【化 3 6】



20

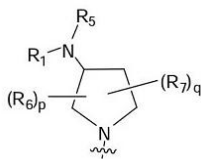
R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

【0 2 4 0】

別の実施形態では、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 4 1】

【化 3 7】

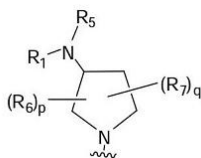


30

別の実施形態では、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 4 2】

【化 3 8】

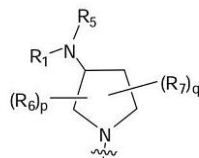


40

R_5 は H である。別の実施形態では、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 4 3】

【化 3 9】

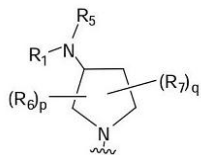


R_5 はHであり、 p と q は0である。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 2 4 4】

10

【化 4 0】

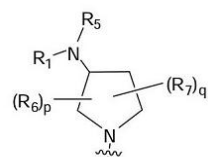


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 2 4 5】

20

【化 4 1】

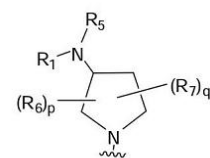


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 2 4 6】

30

【化 4 2】

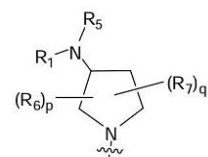


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 2 4 7】

40

【化 4 3】

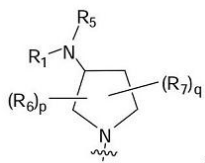


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のピリジンである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 2 4 8】

50

【化 4 4】

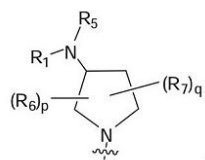


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 4 9】

10

【化 4 5】

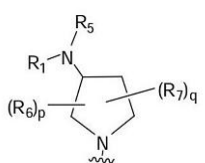


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換のチアゾールである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 5 0】

20

【化 4 6】

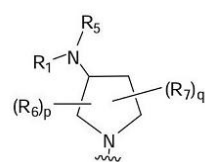


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換のチオフェンである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 5 1】

30

【化 4 7】

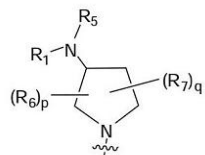


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換のキノリンである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 5 2】

40

【化 4 8】

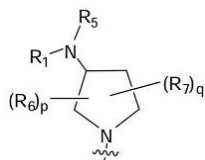


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換のイミダゾピリジンである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 5 3】

50

【化 4 9】

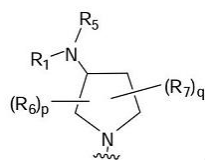


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 5 4】

10

【化 5 0】

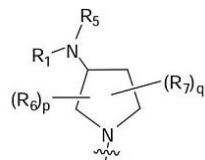


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキルである。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

20

【0 2 5 5】

【化 5 1】

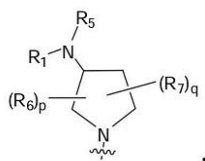


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は -R₄ であり、R₄ は置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

30

【0 2 5 6】

【化 5 2】

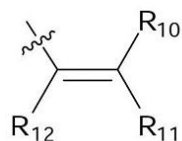


R₅ はHであり、p と q は 0 であり、R₁ は -C(O)R₉ であり、R₉ は以下である。

【0 2 5 7】

【化 5 3】

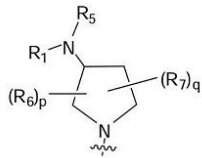
40



別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 2 5 8】

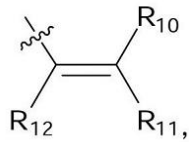
【化 5 4】



R_5 は H であり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 2 5 9】

【化 5 5】

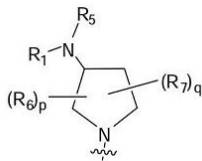


10

R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々 H である。別の実施形態において、式 (I A) または (I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 2 6 0】

【化 5 6】

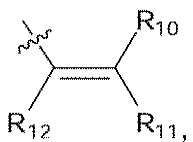


20

R_5 は H であり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 2 6 1】

【化 5 7】



30

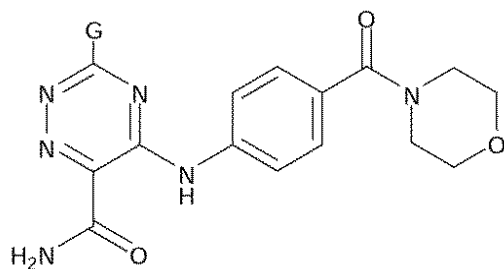
R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

【0 2 6 2】

別の実施形態では、式 (I a) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能なプロドラッグがあり、

【0 2 6 3】

【化 5 8】



40

式 (Ia)

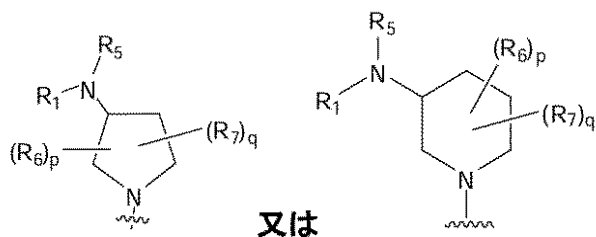
式中：

G は以下であり、

50

【0264】

【化59】



R_1 は、 $-R_4$ 、 $-CH_2R_4$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_3 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

R_4 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

R_5 は、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、もしくは、 R_1 と R_5 はそれらが付いている窒素原子と一緒に組み合されて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

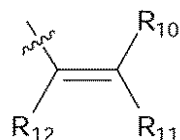
R_6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、もしくは、 R_1 と R_6 は組み合わされて、置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

R_9 は $-R_4$ または以下であり、

【0265】

【化60】



R_{10} はH、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリ

ール、置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、または $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

p は 0 - 3 であり、および、

q は 0 - 3 である。

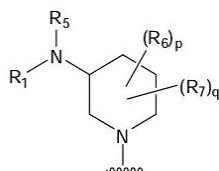
【0266】

別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、G は以下である。

【0267】

10

【化61】

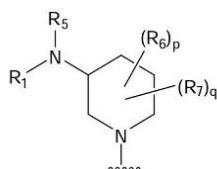


別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、G は以下であり、

【0268】

【化62】

20



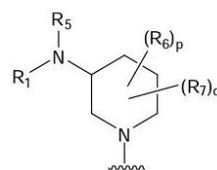
R_5 が H である。

別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、G は以下であり、

【0269】

【化63】

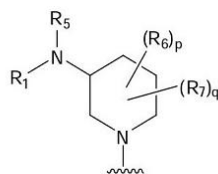
30



R_5 は H であり、p と q は 0 である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、G は以下であり、

【0270】

【化64】

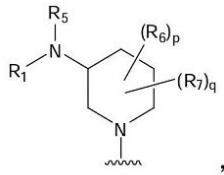


40

R_5 は H であり、p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリールである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、G は以下であり、

【0271】

【化 6 5】

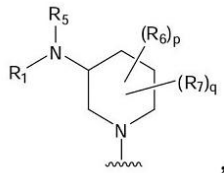


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

10

【0 2 7 2】

【化 6 6】

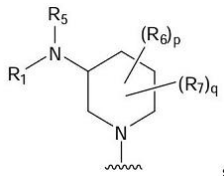


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

20

【0 2 7 3】

【化 6 7】

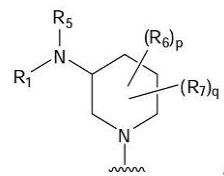


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のピリジンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

30

【0 2 7 4】

【化 6 8】

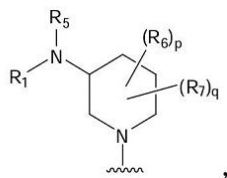


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

40

【0 2 7 5】

【化 6 9】

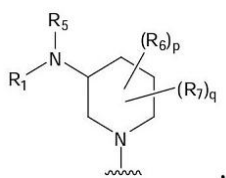


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C(O)R₉であり、R₉ は-R₄であり、R₄ は置換または非置換のチアゾールである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、Gは以下であり、

10

【0 2 7 6】

【化 7 0】

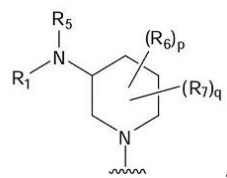


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C(O)R₉であり、R₉ は-R₄であり、R₄ は置換または非置換のチオフェンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、Gは以下であり、

20

【0 2 7 7】

【化 7 1】

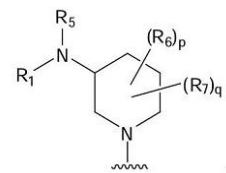


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C(O)R₉であり、R₉ は-R₄であり、R₄ は置換または非置換のキノリンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、Gは以下であり、

30

【0 2 7 8】

【化 7 2】

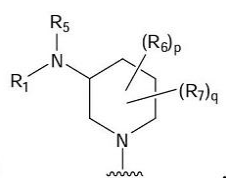


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C(O)R₉であり、R₉ は-R₄であり、R₄ は置換または非置換のイミダゾピリジンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、Gは以下であり、

40

【0 2 7 9】

【化 7 3】

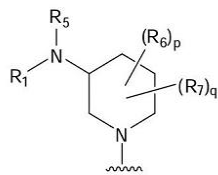


50

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0280】

【化74】

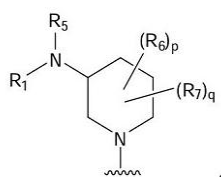


10

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0281】

【化75】

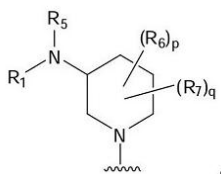


20

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I a)の化合物があり、 G は以下であり、

【0282】

【化76】

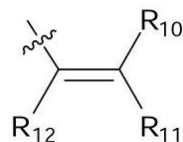


30

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下である。

【0283】

【化77】

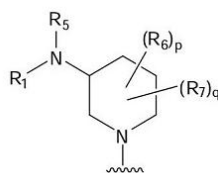


40

別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0284】

【化78】

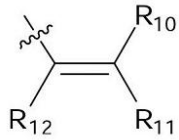


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0285】

50

【化 7 9】

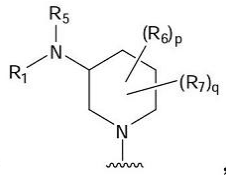


R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々 H である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、G は以下であり、

【0286】

【化 8 0】

10

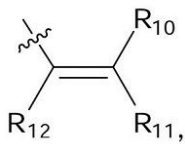


R_5 は H であり、p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0287】

【化 8 1】

20



R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

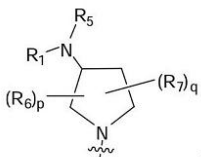
【0288】

別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、G は以下である。

【0289】

【化 8 2】

30

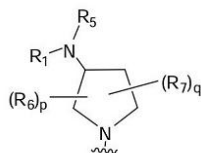


別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、G は以下であり、

【0290】

【化 8 3】

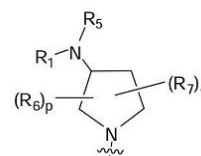
40



R_5 が H である。別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、G は以下であり、

【0291】

【化 8 4】

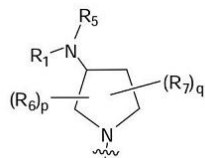


50

R_5 はHであり、 p と q は0である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0292】

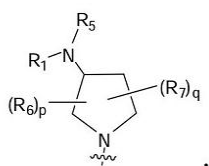
【化85】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0293】

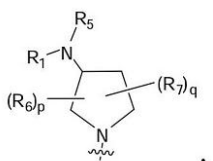
【化86】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0294】

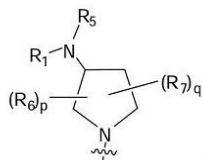
【化87】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0295】

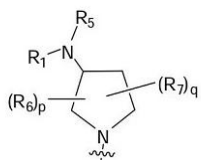
【化88】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のピリジンである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0296】

【化89】



10

20

30

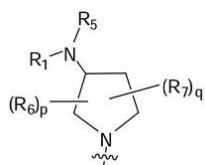
40

50

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0297】

【化90】

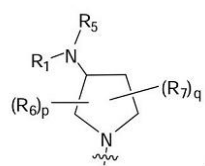


10

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のチアゾールである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0298】

【化91】

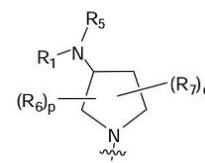


20

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のチオフェンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0299】

【化92】

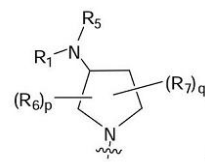


30

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のキノリンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0300】

【化93】

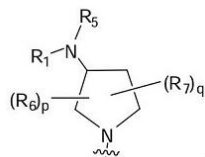


40

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換のイミダゾピリジンである。別の実施形態において、式(I a)の化合物であり、 G は以下であり、

【0301】

【化 9 4】

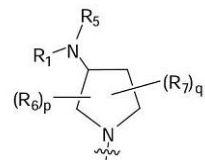


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0302】

10

【化 9 5】

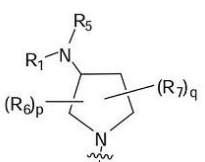


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0303】

20

【化 9 6】

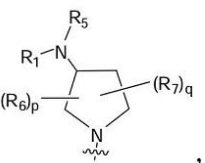


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は $-R_4$ であり、 R_4 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式 (I a) の化合物があり、 G は以下であり、

【0304】

30

【化 9 7】

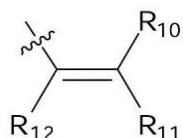


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下である。

【0305】

【化 9 8】

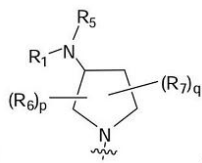
40



別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0306】

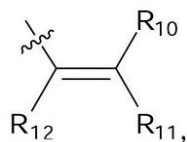
【化 9 9】



R_5 は H であり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 3 0 7】

【化 1 0 0】

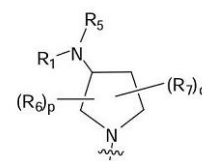


10

R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々 H である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物であり、 G は以下であり、

【0 3 0 8】

【化 1 0 1】

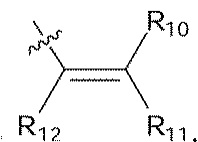


20

R_5 は H であり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 3 0 9】

【化 1 0 2】



30

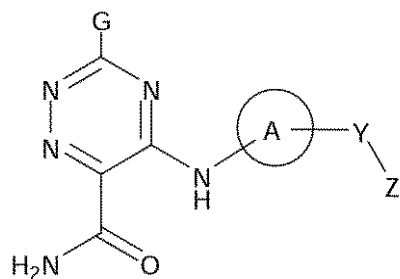
R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

【0 3 1 0】

別の実施形態では、式 (I I) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能なプロドラッグがあり、

【0 3 1 1】

【化 1 0 3】



40

式 (II)

式中：

環 A は、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換また

50

は非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

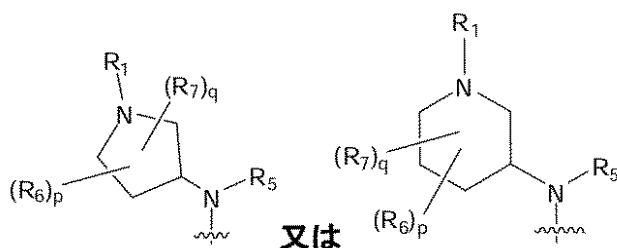
Yは随意に存在し、存在する場合には、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンであり、

Zは随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

Gは以下であり、

【0312】

【化104】



R_1 は、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_3 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

R_4 は、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

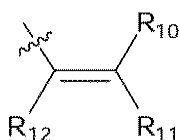
R_5 は、H、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

R_6 と R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

R_9 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは以下

【0313】

【化105】



R_{10} はH、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、ある

いは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、または C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

pは0-3であり、および、

qは0-3である。

【0314】

別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。

【0315】

別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のオキサゾールである。

【0316】

別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置

換の $C_1 - C_3$ アルキルである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、環 A は置換または非置換のフェニルであり、Y は $-C(O)-$ であり、Z は置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、環 A は置換または非置換のフェニルであり、Y は $-C(O)-$ であり、Z は置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、環 A は置換または非置換のフェニルであり、Y は $-C(O)-$ であり、Z は置換または非置換のモルホリンである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、環 A は置換または非置換のフェニルであり、Y は $-C(O)-$ であり、Z は置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリールである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、環 A は置換または非置換のフェニルであり、Y は $-C(O)-$ であり、Z は置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールである。

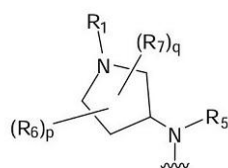
10

【0317】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物があり、G は以下である。

【0318】

【化106】

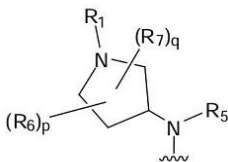


20

別の実施形態では、式 (I I) の化合物があり、G は以下であり、

【0319】

【化107】

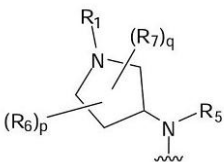


R_5 は H である。別の実施形態では、式 (I I) の化合物があり、G は以下であり、

30

【0320】

【化108】

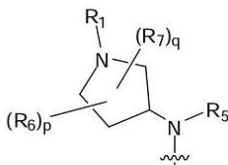


R_5 は H であり、p と q は 0 である。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、G は以下であり、

【0321】

40

【化109】

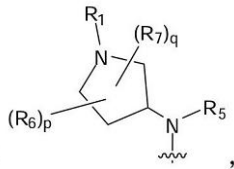


R_5 は H であり、p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリールである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、G は以下であり、

50

【 0 3 2 2 】

【 化 1 1 0 】

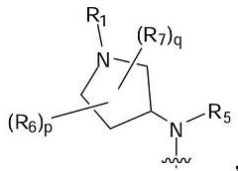


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下で

10

【 0 3 2 3 】

【 化 1 1 1 】

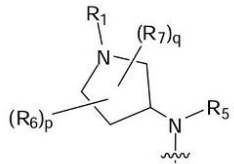


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

20

【 0 3 2 4 】

【 化 1 1 2 】

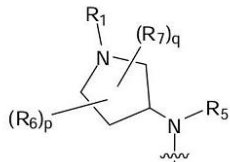


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

30

【 0 3 2 5 】

【 化 1 1 3 】

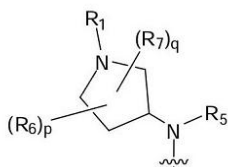


R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

40

【 0 3 2 6 】

【 化 1 1 4 】

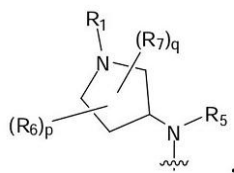


50

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0327】

【化115】

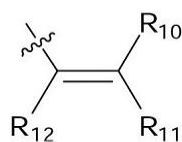


10

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下である。

【0328】

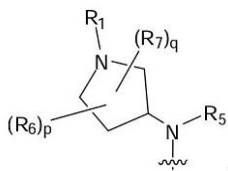
【化116】



別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0329】

【化117】

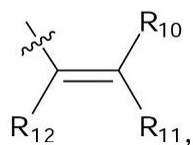


20

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0330】

【化118】

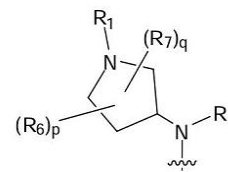


30

R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々Hである。別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0331】

【化119】

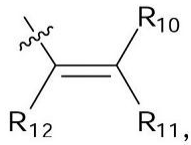


40

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0332】

【化 1 2 0】

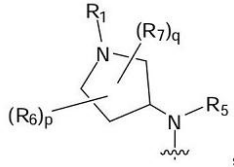


R_{10} と R_{12} は各々 H であり、 R_{11} は $-L_1-L_2$ であり、 L_1 は $-CH_2-$ であり、 L_2 は $-N(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 3 3 3】

10

【化 1 2 1】

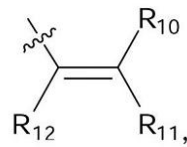


R_5 は H であり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 3 3 4】

【化 1 2 2】

20



R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

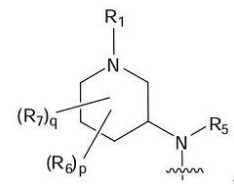
【0 3 3 5】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物があり、 G は以下である。

【0 3 3 6】

【化 1 2 3】

30

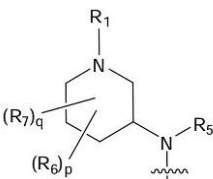


別の実施形態では、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 3 3 7】

【化 1 2 4】

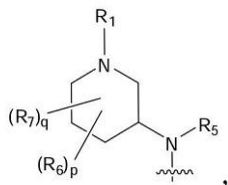
40



R_5 は H である。別の実施形態では、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 3 3 8】

【化 1 2 5】

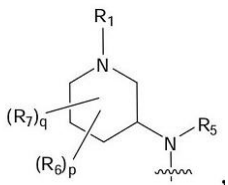


R_5 はHであり、 p と q は 0 である。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、

【 0 3 3 9】

10

【化 1 2 6】

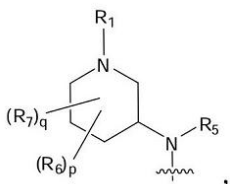


R_5 はHであり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、

20

【 0 3 4 0】

【化 1 2 7】

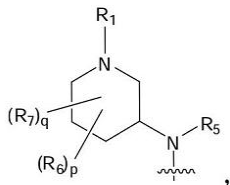


R_5 はHであり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、

30

【 0 3 4 1】

【化 1 2 8】

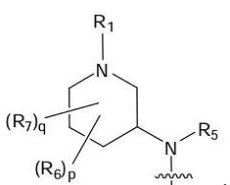


R_5 はHであり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、

40

【 0 3 4 2】

【化 1 2 9】

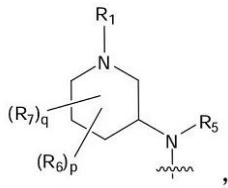


50

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0343】

【化130】

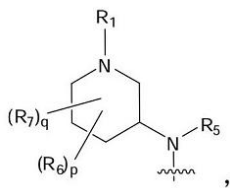


10

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0344】

【化131】

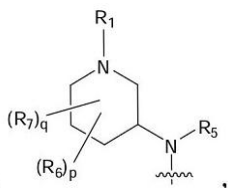


20

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

【0345】

【化132】

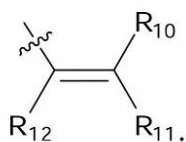


30

R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下である。

【0346】

【化133】

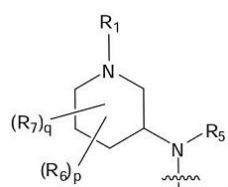


40

別の実施形態において、式(I I)の化合物があり、 G は以下であり、

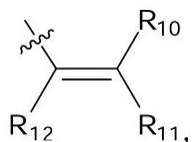
【0347】

【化134】

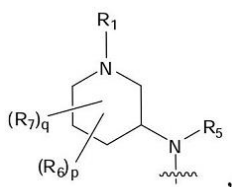


50

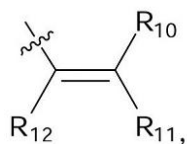
R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、
 【0348】
 【化135】



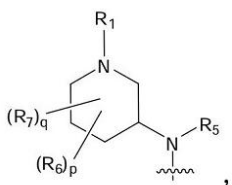
R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々Hである。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、
 【0349】
 【化136】



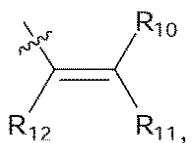
R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、
 【0350】
 【化137】



R_{10} と R_{12} は各々Hであり、 R_{11} は $-L_1-L_2$ であり、 L_1 は $-CH_2-$ であり、 L_2 は $-N(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、式 (I I) の化合物があり、 G は以下であり、
 【0351】
 【化138】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、
 【0352】
 【化139】



R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。
 【0353】

別の実施形態では、式 (I I I) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、または薬学的に許容可能なプロドラッグがあり、
 【0354】

10

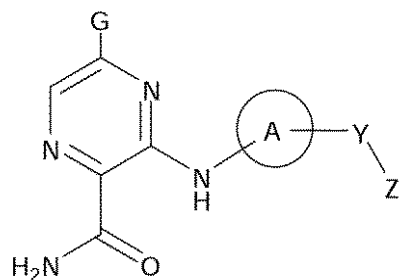
20

30

40

50

【化 1 4 0】



式 (III)

10

式中：

環 A は、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

Y は随意に存在し、存在する場合には、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_3)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)C(O)N(R_3)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_3)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_3)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=NH)N(R_3)-$ 、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレンであり、

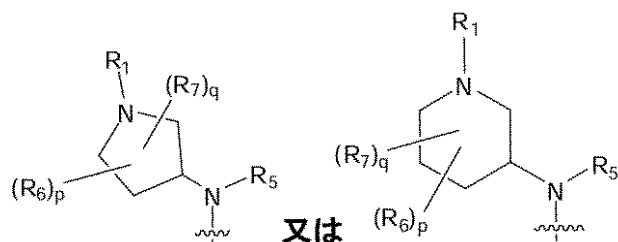
20

Z は随意に存在し、存在する場合には、置換または非置換の $C_1 - C_3$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

G は以下であり、

【0 3 5 5】

【化 1 4 1】



30

R_1 は、 $-C(O)R_9$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(O)N(R_3)(R_4)$ 、または $-S(O)_2R_9$ であり、

R_3 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R_4 は、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

40

R_5 は、H、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリールであり、

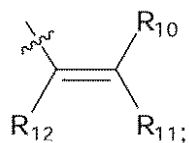
R_6 と R_7 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、あるいは $-N(R_3)_2$ であり、

50

R_9 は、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは、以下であり、

【0356】

【化142】



R_{10} はH、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、

R_{11} と R_{12} は独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-L_1-L_2$ であり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成し、

L_1 はそれぞれ随意に存在し、存在する場合には、 L_1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、あるいは $-S-$ であり、

L_2 はそれぞれ独立して、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリール、あるいは $-N(R_{13})_2$ であり、

R_{13} はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{12} アリール、または C_1-C_{12} ヘテロアリールであり、

p は0-3であり、および、

q は0-3である。

【0357】

別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。

【0358】

別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキルである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり

10

20

30

40

50

、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態では、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のオキサゾールである。

【0359】

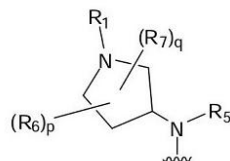
別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキルである。別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換のモルホリンである。別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-C(O)-$ であり、Zは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。

【0360】

別の実施形態では、式(I I I)の化合物があり、Gは以下である。

【0361】

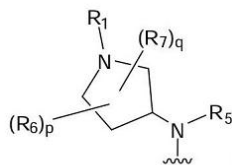
【化143】



別の実施形態では、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0362】

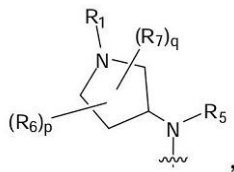
【化144】



R_5 はHである。別の実施形態では、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0363】

【化 1 4 5】

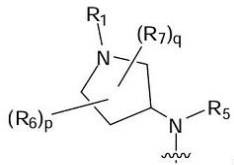


R₅ はHであり、pとqは0である。別の実施形態において、式（I I I）の化合物があり、Gは以下であり、

【0 3 6 4】

10

【化 1 4 6】

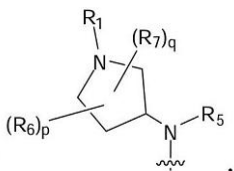


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C（O）R₉であり、R₉ は置換または非置換のC₆-C₁₂アリールである。別の実施形態において、式（I I I）の化合物があり、Gは以下であり、

20

【0 3 6 5】

【化 1 4 7】

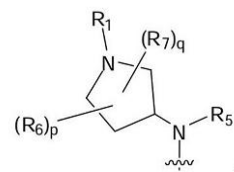


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C（O）R₉であり、R₉ は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式（I I I）の化合物があり、Gは以下であり、

30

【0 3 6 6】

【化 1 4 8】

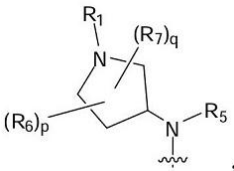


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C（O）R₉であり、R₉ は置換または非置換のC₁-C₁₂ヘテロアリールである。別の実施形態において、式（I I I）の化合物があり、Gは以下であり、

40

【0 3 6 7】

【化 1 4 9】



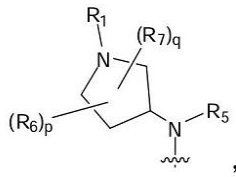
R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C（O）R₉であり、R₉ は置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキルである。別の実施形態において、式（I I I）の化合物

50

があり、Gは以下であり、

【0368】

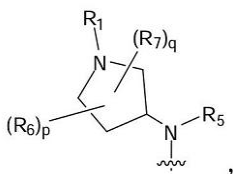
【化150】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0369】

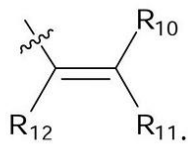
【化151】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下である。

【0370】

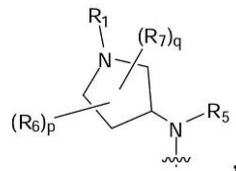
【化152】



別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0371】

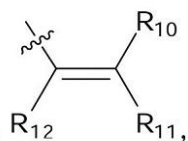
【化153】



R_5 はHであり、 p と q は0であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0372】

【化154】



R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々Hである。

別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0373】

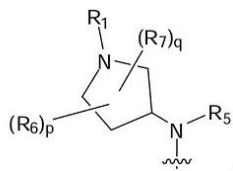
10

20

30

40

【化 1 5 5】

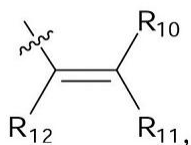


R_5 は H であり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 3 7 4】

【化 1 5 6】

10

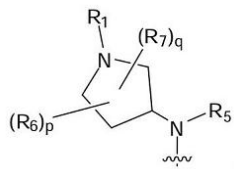


R_{10} と R_{12} は各々 H であり、 R_{11} は $-L_1-L_2$ であり、 L_1 は $-CH_2-$ であり、 L_2 は $-N(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、式 (I I I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 3 7 5】

【化 1 5 7】

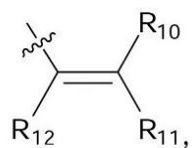
20



R_5 は H であり、 p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 3 7 6】

【化 1 5 8】



30

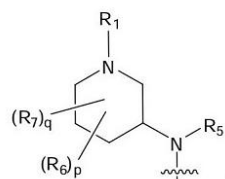
R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

【0 3 7 7】

別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、 G は以下である。

【0 3 7 8】

【化 1 5 9】

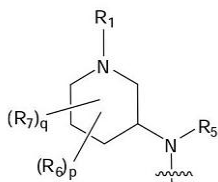


40

別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、 G は以下であり、

【0 3 7 9】

【化 1 6 0】



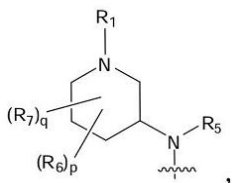
R₅ はHである。

別の実施形態では、式 (I I I) の化合物があり、Gは以下であり、

【 0 3 8 0】

10

【化 1 6 1】

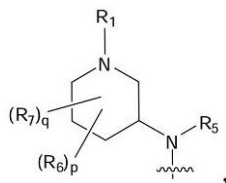


R₅ はHであり、pとqは0である。別の実施形態において、式 (I I I) の化合物があり、Gは以下であり、

【 0 3 8 1】

【化 1 6 2】

20

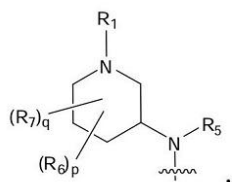


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C (O) R₉であり、R₉ は置換または非置換のC₆-C₁₂ アリールである。別の実施形態において、式 (I I I) の化合物があり、Gは以下であり、

【 0 3 8 2】

30

【化 1 6 3】

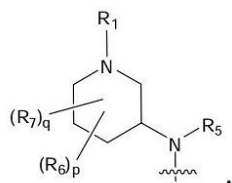


R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C (O) R₉であり、R₉ は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態において、式 (I I I) の化合物があり、Gは以下であり、

【 0 3 8 3】

40

【化 1 6 4】



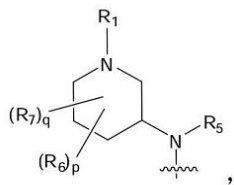
R₅ はHであり、pとqは0であり、R₁ は-C (O) R₉であり、R₉ は置換または非置換のC₁-C₁₂ ヘテロアリールである。別の実施形態において、式 (I I I) の化合

50

物があり、Gは以下であり、

【0384】

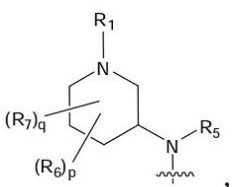
【化165】



R₅はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0385】

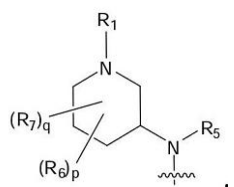
【化166】



R₅はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0386】

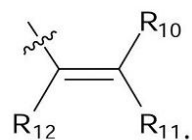
【化167】



R₅はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は以下である。

【0387】

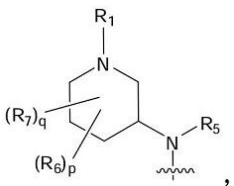
【化168】



別の実施形態において、式(I I I)の化合物があり、Gは以下であり、

【0388】

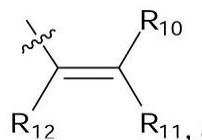
【化169】



R₅はHであり、pとqは0であり、R₁は-C(O)R₉であり、R₉は以下であり、

【0389】

【化 1 7 0】

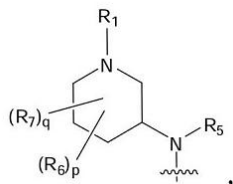


R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々 H である。別の実施形態において、式 (I I I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 3 9 0】

【化 1 7 1】

10

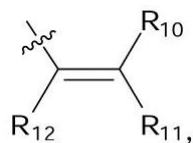


R_5 は H であり、p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 3 9 1】

【化 1 7 2】

20

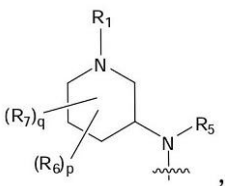


R_{10} と R_{12} は各々 H であり、 R_{11} は $-L_1-L_2$ であり、 L_1 は $-CH_2-$ であり、 L_2 は $-N(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、式 (I I I) の化合物があり、G は以下であり、

【0 3 9 2】

【化 1 7 3】

30

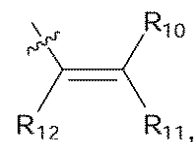


R_5 は H であり、p と q は 0 であり、 R_1 は $-C(O)R_9$ であり、 R_9 は以下であり、

【0 3 9 3】

【化 1 7 4】

40



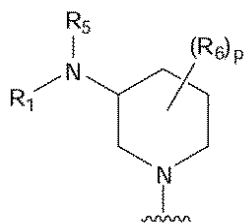
R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

【0 3 9 4】

特定の実施形態において、式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I) の化合物に関して、G は以下である。

【0 3 9 5】

【化 1 7 5】



1つの実施形態では、pは0である。別の実施形態では、pは1である。

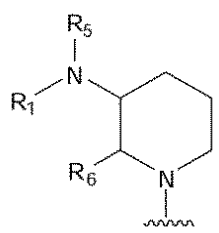
【0 3 9 6】

10

式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I) の化合物に関して、別の実施形態において、Gは以下である。

【0 3 9 7】

【化 1 7 6】



20

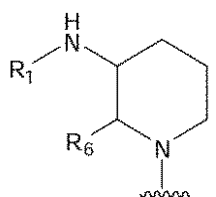
1つの実施形態では、R₅はHまたはアルキルである。別の実施形態では、R₅はHである。

【0 3 9 8】

式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I) の化合物に関して、別の実施形態において、Gは以下である。

【0 3 9 9】

【化 1 7 7】



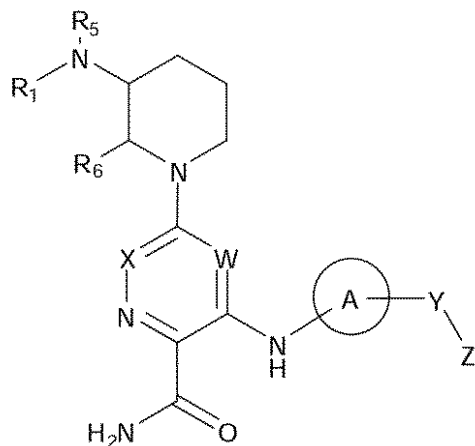
30

【0 4 0 0】

特定の実施形態では、以下の構造を有する式 (I V) の化合物がある。

【0 4 0 1】

【化 1 7 8】



式 (IV)

式中、A、W、X、Y、Z、 R_1 、 R_5 、および R_6 は、式 (I) について記載される通りであり、ただし、WがNであり、 R_1 がH、 $t\text{-Boc}$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$ である場合、XはC-EtまたはN以外である。

【0402】

別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。

【0403】

別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキルである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキルである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_6-C_{12} アリールである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換の C_1-C_{12} ヘテロアリールである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のピリミジンである。別の実施形態では、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは存在せず、Zは置換または非置換のオキサゾールである。

【0404】

別の実施形態において、式 (IV) の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは $-\text{C}(\text{O})-$ であり、Zは置換または非置換の C_1-C_3 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{12} アリール、あるいは置換または非置換の C_1

10

20

30

40

50

—C₁₂ヘテロアリールである。別の実施形態において、式(I V)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは—C(O)—であり、Zは置換または非置換のC₁—C₃アルキルである。別の実施形態において、式(I V)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは—C(O)—であり、Zは置換または非置換のC₃—C₆シクロアルキルである。別の実施形態において、式(I V)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは—C(O)—であり、Zは置換または非置換のC₂—C₇ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態において、式(I V)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは—C(O)—であり、Zは置換または非置換のC₆—C₁₂アリールである。別の実施形態において、式(I V)の化合物があり、環Aは置換または非置換のフェニルであり、Yは—C(O)—であり、Zは置換または非置換のC₁—C₁₂ヘテロアリールである。

10

【0405】

1つの実施形態では、R₅はHまたはアルキルである。別の実施形態では、R₅はHである。

【0406】

1つの実施形態では、R₆は、ハロゲン、—CN、—OH、—NH₂、置換または非置換のC₁—C₄アルコキシ、置換または非置換のC₁—C₄アルキル、置換または非置換のC₃—C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₂—C₆ヘテロシクロアルキル、あるいは—N(R₃)₂である。別の実施形態では、R₆は置換または非置換のC₁—C₄アルキルである。特定の実施形態では、R₆はMeである。

20

【0407】

1つの実施形態では、R₁は、—CH₂R₄、—C(O)R₉、—C(O)C(O)R₉、—C(O)OR₄、—C(O)N(R₃)(R₄)、または—S(O)₂R₉である。特定の実施形態では、R₁は—C(O)R₉である。

【0408】

1つの実施形態では、R₉は—R₄であり、R₄は置換または非置換のC₆—C₁₂アリールである。別の実施形態では、R₉は—R₄であり、R₄は置換または非置換のフェニルである。別の実施形態では、R₉は—R₄であり、R₄は置換または非置換のヘテロアリールである。別の実施形態では、R₉は—R₄であり、R₄は置換または非置換のピリジンあるいはピリミジンである。別の実施形態では、R₉は—R₄であり、R₄は置換または非置換のC₁—C₆アルキルである。別の実施形態では、R₉は—R₄であり、R₄は置換または非置換のC₃—C₆シクロアルキルである。別の実施形態では、R₉は—R₄であり、R₄は置換または非置換のC₂—C₇ヘテロシクロアルキルである。

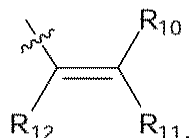
30

【0409】

別の実施形態では、R₉は以下である。

【0410】

【化179】

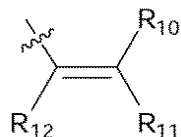


40

別の実施形態では、R₉は以下であり、

【0411】

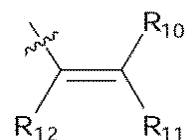
【化 1 8 0】



R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は各々 H である。別の実施形態では、 R_9 は以下であり、

【0 4 1 2】

【化 1 8 1】



10

R_{11} と R_{12} は一緒に単結合を形成する。

【0 4 1 3】

別の実施形態では、 R_9 は以下である。

【0 4 1 4】

【化 1 8 2】



20

【0 4 1 5】

1つの実施形態では、 X は $C(R_2)$ である。別の実施形態では、 X は $C(R_2)$ であり、 R_2 は置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R_2 は Me、Et、i-Pr、または CF_3 である。別の実施形態では、 R_2 は CN である。別の実施形態では、 R_2 はハロゲンである。別の実施形態では、 R_2 は F、Cl、または Br である。特定の実施形態では、 R_2 は H である。

【0 4 1 6】

1つの実施形態では、 R_5 は H、Me、Et、または i-Pr である。特定の実施形態では、 R_5 は H である。

30

【0 4 1 7】

別の実施形態では、 X は N である。

【0 4 1 8】

1つの実施形態では、 W は $C(R_2)$ である。別の実施形態では、 W は $C(R_2)$ であり、 R_2 は置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施形態では、 R_2 は Me、Et、i-Pr、または CF_3 である。別の実施形態では、 R_2 は CN である。別の実施形態では、 R_2 はハロゲンである。別の実施形態では、 R_2 は F、Cl、または Br である。特定の実施形態では、 R_2 は H である。

【0 4 1 9】

別の実施形態では、 W は N である。

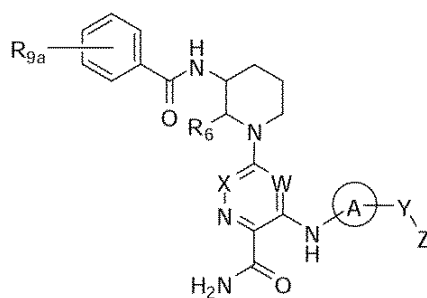
40

【0 4 2 0】

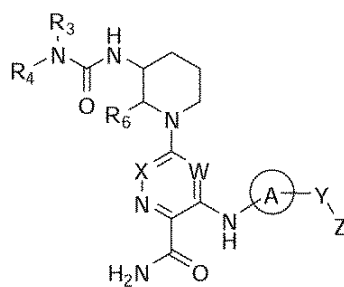
別の特定の実施形態において、以下の構造を有する式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)、または (Vh) の化合物があり、

【0 4 2 1】

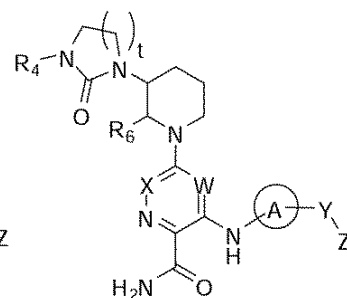
【化 1 8 3】



式 (Va)

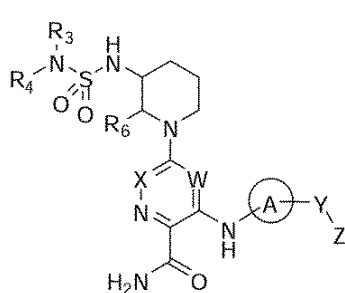


式 (Vb)

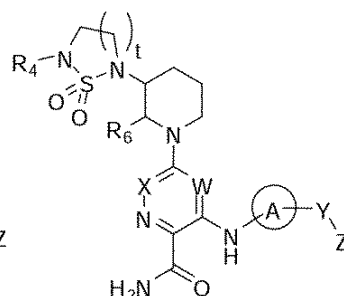


式 (Vc)

10

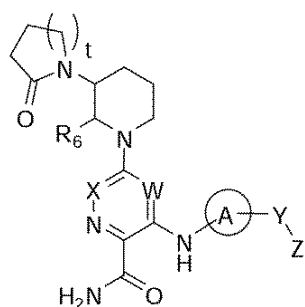


式 (Vd)

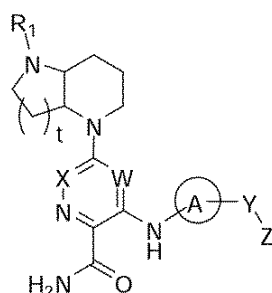


式 (Ve)

20

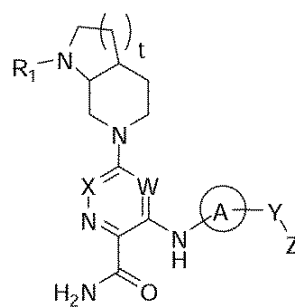


式 (Vf)



式 (Vg)

又は



式 (Vh)

30

式中、A、W、X、Y、Z、R₁、R₃、R₄、およびR₆は、式(I)について記載された通りであり、R_{9a}は、置換または非置換のC₁ - C₄アルキル、置換または非置換のC₃ - C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₁ - C₄アルコキシ、置換または非置換のフェノキシ、ハロ、あるいはCNであり、tは1、2、または3である。

40

【0422】

1つの実施形態では、化合物は式(Va)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(Vb)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(Vc)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(Vd)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(Ve)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(Vf)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(Vg)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(Vh)によるものである。

【0423】

1つの実施形態では、R_{9a}は、Me、Et、i-Pr、t-Bu、シクロプロピル、OMe、F、またはClである。

50

【0424】

1つの実施形態では、 R_3 と R_4 の各々は独立してHまたはMeである。別の実施形態では、 R_4 は置換または非置換のフェニルである。特定の実施形態では、 R_4 はMe、Et、または2-クロロフェニルである。

【0425】

1つの実施形態では、 R_1 はMe、Et、 $-C(O)NMe_2$ 、または $-C(O)-$ シクロプロピルである。

【0426】

1つの実施形態では、 R_6 はH、Me、Et、またはヒドロキシメチルである。別の実施形態では、 R_6 はMeまたは CH_2OH である。特定の実施形態では、 R_6 は(R)-Meである。

10

【0427】

1つの実施形態では、 t は1である。別の実施形態では、 t は2である。別の実施形態では、 t は3である。

【0428】

1つの実施形態では、WとXの各々はNである。別の実施形態では、WはNであり、XはCHである。

【0429】

1つの実施形態では、環Aは、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のピリジル、置換または非置換のキノリニル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイソチアゾリル、置換または非置換のオキサゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、置換または非置換のベンゾチアゾリルである。別の実施形態では、環Aは置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のイソチアゾリルである。

20

【0430】

1つの実施形態では、Yは存在しない。別の実施形態では、Yは $-O-$ 、または $-S(O)_2$ である。

【0431】

1つの実施形態では、Zは式(I)について記載された通りである。別の実施形態では、Zは置換または非置換のアルキル、あるいは置換または非置換のフェニルである。

【0432】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zはハロ、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、あるいは置換または非置換のヘテロシクロアルキルである。

30

【0433】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zは、Cl、F、Me、Et、 $i-Pr$ 、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のピラニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジニル(piperiziny l)、あるいは置換または非置換のモルホリニルである。

【0434】

別の実施形態では、Yは存在せず、ZはCNまたはアミドで置換された、または置換されていないシクロプロピルである。

40

【0435】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zはアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはピリジルで置換された、または置換されていないピペリジニルであり、これらの各々は、1つ、2つ、または3つの置換または非置換のアルキル、あるいは非置換または置換のアシルで置換されているか、置換されていない。

【0436】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zはアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはピリジルで置換された、または置換されていないピペリジニルであり、これらの各々は、1つ、2つ、または3つの置換または非置換のアルキル、あるいは非置換または置換のアシルで置換されているか、置換されていない。

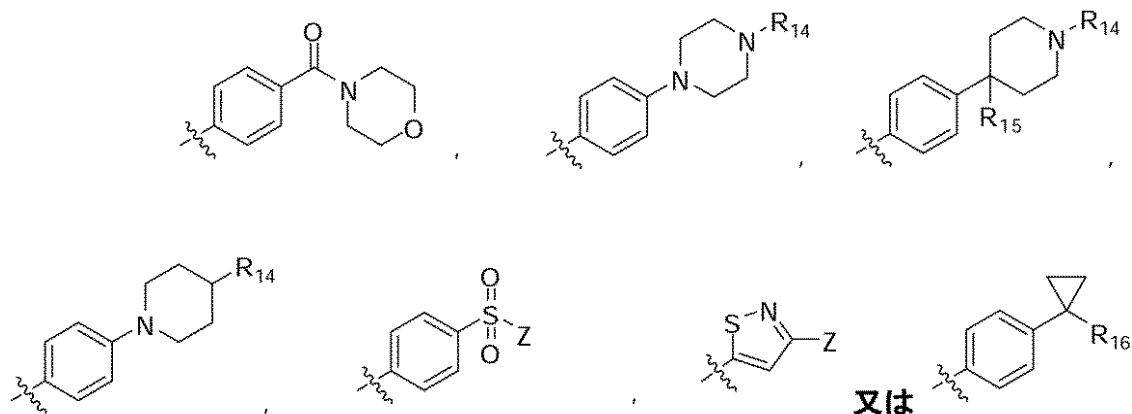
50

【0437】

特定の実施形態では、基-A-Y-Zは以下のとおりである：

【0438】

【化184】



10

式中、Zは式(I)について記載された通りであり、 R_{14} は、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_1-C_4 アシル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは $-C(O)NR_{14a}R_{14b}$ であり、 R_{14a} と R_{14b} の各々は独立して、置換または非置換の C_1-C_4 アルキルであるか、あるいは、 R_{14a} と R_{14b} それらが付いているNと一緒に置換または非置換の C_2-C_9 ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_{15} と R_{16} の各々は独立してH、置換または非置換の C_1-C_4 アルキル、CN、あるいは $-C(O)NR_{14a}R_{14b}$ である。

20

【0439】

1つの実施形態では、 R_{14} は、Me、Et、i-Pr、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。特定の実施形態では、 R_{14} はシクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。別の特定の実施形態では、 R_{14} は $C(O)Me$ または $C(O)Et$ である。1つの実施形態では、 R_{15} はH、Me、またはCNである。1つの実施形態では、 R_{16} は、H、Me、 CF_3 、CN、 CH_2-NH_2 、OH、 NH_2 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-C(O)NMe_2$ である。1つの実施形態では、ZはMe、Et、i-Pr、シクロプロピル、またはPhである。

30

【0440】

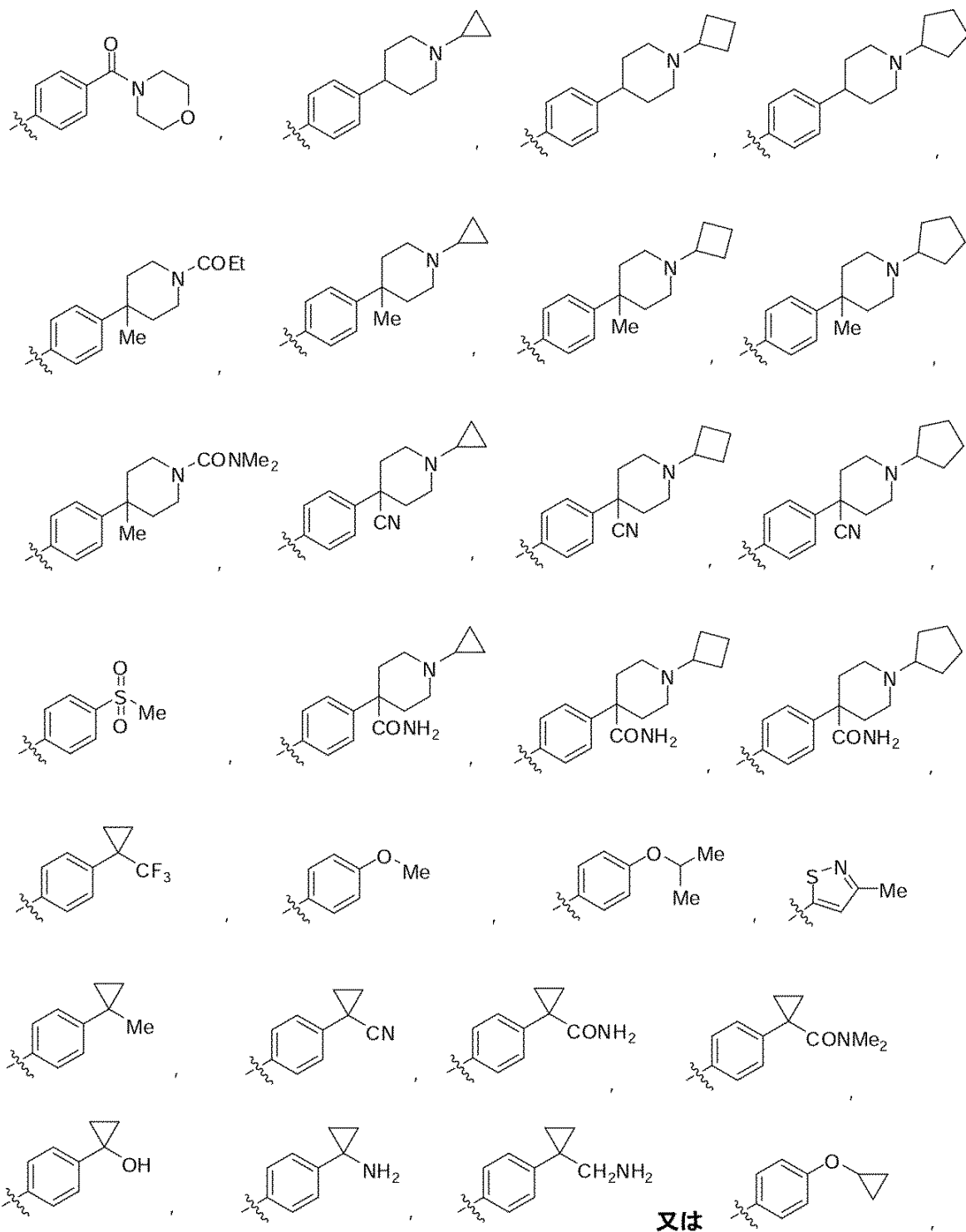
より特定の実施形態では、 R_{14} は $-C(O)Et$ 、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルであり、 R_{15} はH、CN、またはMeである。

【0441】

より特定の実施形態では、基-A-Y-Zは以下のとおりである：

【0442】

【化 1 8 5】

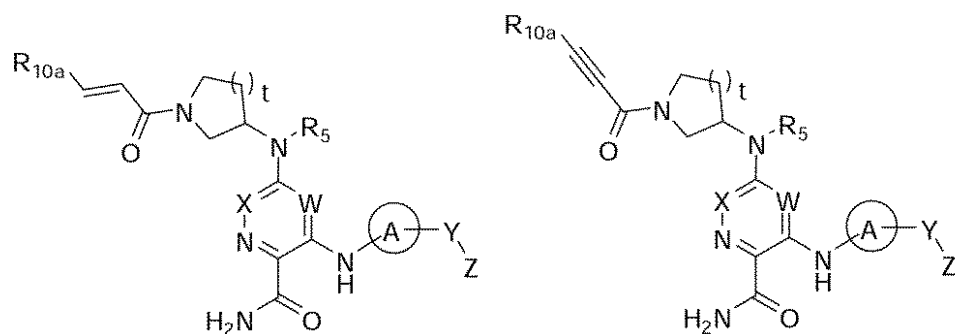


【0 4 4 3】

別の特定の実施形態では、以下の構造を有する式 (V I a) または (V I b) の化合物があり、

【0 4 4 4】

【化 1 8 6】



式 (VIa)

又は

式 (VIb)

式中、A、W、X、Y、Z、およびR₅は、式(I)について記載された通りであり、R_{10a}はH、置換または非置換のC₁–C₄アルキルであり、tは1、2、または3であり、ただし、WがNである場合、XはCHまたはNである。

【0445】

1つの実施形態では、化合物は式(VIa)によるものである。別の実施形態では、化合物は式(VIb)によるものである。

【0446】

1つの実施形態では、R_{10a}はH、Me、CH₂–NMe₂、またはCH₂N(Me)–シクロプロピルである。特定の実施形態では、化合物は式(VIb)によるものであり、R_{10a}はMeである。1つの実施形態では、tは1である。別の実施形態では、tは2である。別の実施形態では、tは3である。

【0447】

1つの実施形態では、WとXの各々はNである。別の実施形態では、WはNであり、XはCHである。

【0448】

1つの実施形態では、環Aは、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のピリジル、置換または非置換のキノリニル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイソチアゾリル、置換または非置換のオキサゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、置換または非置換のベンゾチアゾリルである。別の実施形態では、環Aは置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のイソチアゾリルである。

【0449】

1つの実施形態では、Yは存在しない。別の実施形態では、Yは–O–または–S(O)₂である。

【0450】

1つの実施形態では、Zは式(I)について記載された通りである。別の実施形態では、Zは置換または非置換のアルキル、あるいは置換または非置換のフェニルである。

【0451】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zはハロ、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、あるいは置換または非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0452】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zは、Cl、F、Me、Et、i-Pr、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のピラニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジニル(piperiziny l)、あるいは置換または非置換のモルホリニルである。

【0453】

別の実施形態では、Yは存在せず、ZはCNまたはアミドで置換された、または置換さ

10

20

30

40

50

れていないシクロプロピルである。

【0454】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zはアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはピリジルで置換された、または置換されていないピペリジニルであり、これらの各々は、1つ、2つ、または3つの置換または非置換のアルキル、あるいは非置換または置換のアシルで置換されているか、置換されていない。

【0455】

別の実施形態では、Yは存在せず、Zはアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはピリジルで置換された、または置換されていないピペリジニルであり、これらの各々は、1つ、2つ、または3つの置換または非置換のアルキル、あるいは非置換または置換のアシルで置換されているか、置換されていない。

10

【0456】

別の実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (VIa) – (VIb) の化合物があり、環Aは置換または非置換の $C_{1-C_{12}}$ ヘテロアリールである。特定の実施形態では、環Aはピリジル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、またはイソキサゾリルである。

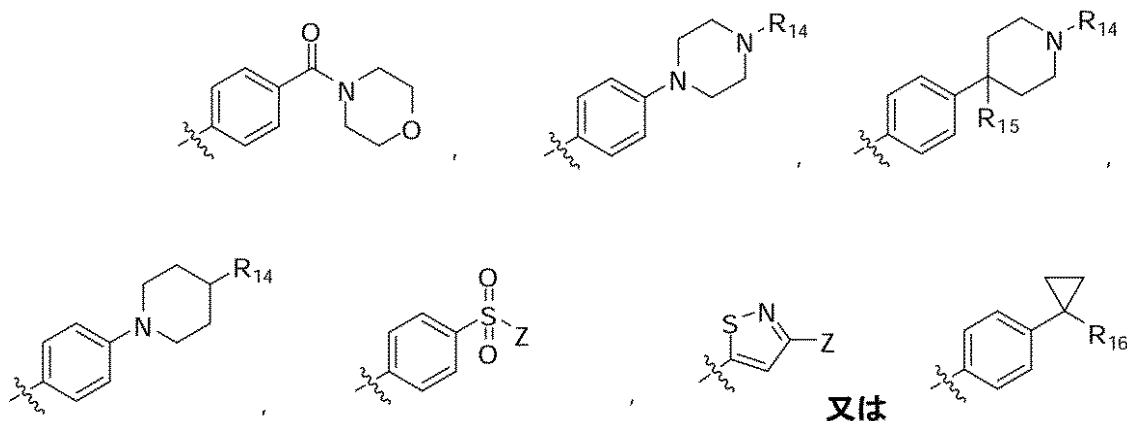
【0457】

特定の実施形態では、基 – A – Y – Z は以下のとおりである：

【0458】

20

【化187】



30

式中、Zは式 (I) について記載された通りであり、 R_{14} は、置換または非置換の C_{1-C_4} アルキル、置換または非置換の C_{1-C_4} アシル、置換または非置換の C_{3-C_6} シクロアルキル、あるいは $-C(O)NR_{14a}R_{14b}$ であり、 R_{14a} と R_{14b} の各々は独立して、置換または非置換の C_{1-C_4} アルキルであるか、あるいは、 R_{14a} と R_{14b} それらが付いているNと一緒に置換または非置換の C_{2-C_9} ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_{15} と R_{16} の各々は独立してH、置換または非置換の C_{1-C_4} アルキル、CN、あるいは $-C(O)NR_{14a}R_{14b}$ である。

40

【0459】

1つの実施形態では、 R_{14} は、Me、Et、i-Pr、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。特定の実施形態では、 R_{14} はシクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。別の特の実施形態では、 R_{14} は $C(O)Me$ または $C(O)Et$ である。1つの実施形態では、 R_{15} はH、Me、またはCNである。1つの実施形態では、 R_{16} は、H、Me、 CF_3 、CN、 CH_2-NH_2 、OH、 NH_2 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-C(O)NMe_2$ である。1つの実施形態では、ZはMe、Et、i-Pr、シクロプロピル、またはPhである。

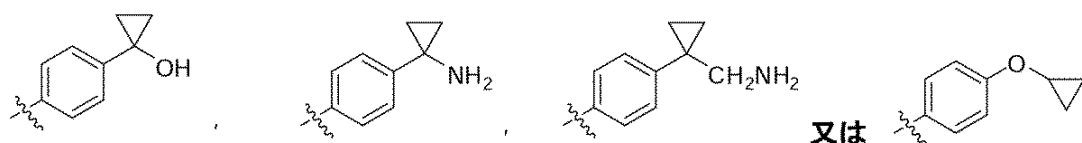
【0460】

50

【 0 4 6 1 】

【 0 4 6 2 】

【化 1 8 8】



又は

【 0 4 6 3 】

50

3-[(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピロリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-(トリフルオロアセトアミド)ピロリジン-1-イル]-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5-[(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-3-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-シクロプロパンアミドピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-{[(3R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-{[(3R)-1-シクロプロパンカルボニルピペリジン-3-イル]アミノ}-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-{[(3R)-1-(プロプ(p r o p)-2-エノイル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-(4-メチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]ピペリジン-1-イル]-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-(4-シアノベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-(4-クロロベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-(4-フルオロベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3-[(3R)-3-シクロブタンアミドピペリジン-1-イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-プロパンアミドピペリジン-1-イル]-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 3- [(3R) - 3- (プロプ-2-エナミド) ピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) - 3- (4-シクロプロピルベンズアミド) ピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) - 3- (シクロペンチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

10

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 3- [(3R) - 3- [(プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) - 3- エタンスルホンアミドピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) - 3- アミノピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) - 3- [(モルホリン-4-カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

20

tert-ブチル (3R) - 3- [(6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) アミノ] ピロリジン-1-カルボン酸塩；

tert-ブチル (3R) - 3- [(6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) アミノ] ピペリジン-1-カルボン酸塩；

3- [(3R) - 3- (2-シアノアセトアミド) ピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

30

3- [(3R) - 3- (1-シアノシクロプロパンアミド) ピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) - 3- (2-メチルプロパンアミド) ピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 3- [(3R) - 3- (ピリジン-3-アミド) ピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) - 3- ベンズアミドピペリジン-1-イル] - 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

40

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 3- { [(3R) - ピロリジン-3-イル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 3- { [(3R) - ピペリジン-3-イル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } - 3- { [(3R) - 1- (プロプ-2-エノイル) ピロリジン-3-イル] アミノ } - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- { [(3R) - 1- [(2E) - 4- [シクロプロピル (メチル) アミノ] but-

50

2-エノイル] ピロリジン-3-イル] アミノ} - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 3 - { [(3R)-1-プロパノイルピペリジン-3-イル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - { [(3R)-1-[(2E)-4-[シクロプロピル(メチル) アミノ] b u t - 2-エノイル] ピペリジン-3-イル] アミノ} - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - { [(3R)-1-[(2E)-4-(ジメチルアミノ) b u t - 2-エノイル] ピペリジン-3-イル] アミノ} - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-ベンゼンスルホンアミドピペリジン-1-イル] - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 3 - [(3R)-3-(ピリジン-4-アミド) ピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 3 - [(3R)-3-(ピリジン-2-アミド) ピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-ベンズアミドピロリジン-1-イル] - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 3 - [(3R)-3-(オキサ-4-アミド) ピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-(1-メチルピペリジン-4-アミド) ピペリジン-1-イル] - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-(1-アセチルピペリジン-4-アミド) ピペリジン-1-イル] - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-シクロペンタンアミドピペリジン-1-イル] - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-(5-クロロチオフェン-2-アミド) ピペリジン-1-イル] - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

N - [(3R)-1-(6-カルバモイル-5-{ [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] キ

3 - [(3R)-3-(N-メチル4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル] - 5 - { [4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル] - 5 - [(5-フルオロピリジン-3-イル) アミノ] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3 - [(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル] - 5 - [(4-メチルフェニル) アミノ] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

- 3-[(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-
5-[(3-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-
5-{[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-
6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル]-
5-{[3-(ピリミジン-2-イル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-
6-カルボキサミド;
5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-
-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1, 2, 4-トリアジ- 10
ン-6-カルボキサミド;
3-{メチル[(3R)-1-(プロプ-2-エノイル)ピロリジン-3-イル]アミノ}
}-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-ト
リアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-(イソキノリン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]-5-
{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-
6-カルボキサミド;
5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-
-(ピリミジン-2-アミド)ピペリジン-1-イル]-1, 2, 4-トリアジン-6- 20
カルボキサミド;
5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-
-(1, 3-チアゾール-2-アミド)ピペリジン-1-イル]-1, 2, 4-トリアジ
ン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-アミド)ピペリジン-1-
イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-
トリアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-(1-シクロペンチルピペリジン-4-アミド)ピペリジン-1-
イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4- 30
トリアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-(but-2-イナミド(ynamido))ピペリジン-1-イル]-
5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-ト
リアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-{イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-アミド}ピペリジン-1-
イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2,
4-トリアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-{イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-アミド}ピペリジン-1-
イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2,
4-トリアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル]- 40
5-{[4-(1, 3-オキサゾール-2-イル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-ト
リアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]
]-5-{[4-(1, 3-オキサゾール-2-イル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-
トリアジン-6-カルボキサミド;
3-[(3R)-3-{[メチル(フェニル)カルバモイル]アミノ}ピペリジン-1-
イル]-5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-1, 2, 4-
トリアジン-6-カルボキサミド;
5-{[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ}-3-[(3R)-3-
-[(ピペリジン-1-カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1, 2, 4-ト 50

リアジン-6-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -3- [(3R) -3- { [4- (ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) -3- (4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -5- [(4-メタンスルホニルフェニル) アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

5- { メチル [(3R) -1- (プロプ-2-エノイル) ピペリジン-3-イル] アミノ } -3- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

5- { [(3R) -1- [(2E) -4- (ジメチルアミノ) but-2-エノイル] ピペリジン-3-イル] (メチル) アミノ } -3- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -3- [(3R) -3- { [(プロパン-2-イルオキシ) カルボニル] ({ [(プロパン-2-イルオキシ) カルボニル] アミノ }) アミノ } ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) -3- (6-シクロプロピル-8-フルオロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-2-イル) ピペリジン-1-イル] -5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) -3- [(6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル] -5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -3- [(3R) -3- [(フェニルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

N- [(3R) -1- (6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] キノリン-2-カルボキサミド；

N- [(3R) -1- (6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] キノリン-6-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -3- [(3R) -3- (1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル) ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -3- [(3R) -3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンズアミド] ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3- [(3R) -3- (5-メチルチオフェン-2-アミド) ピペリジン-1-イル] -5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド；

5- [(3R) -3- (4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3R) -3- (4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

5- { [(3R) -1- (but-2-イノイル (ynoyl)) ピペリジン-3-イル] (メチル) アミノ } -3- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

5- { [(3R)-1-[(2E)-4-[シクロプロピル(メチル)アミノ]but-2-エノイル]ピペリジン-3-イル](メチル)アミノ} -3- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;

3- { [(3R)-1-(but-2-イノイル)ピペリジン-3-イル]アミノ} -5- [(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- { [(3R)-1-[(2E)-4-(ジメチルアミノ)but-2-エノイル]ピペリジン-3-イル]アミノ} -5- [(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- { [(3R)-1-[(2E)-4-[シクロプロピル(メチル)アミノ]but-2-エノイル]ピペリジン-3-イル]アミノ} -5- [(4-メタンスルホニルフェニル)アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- { [4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ} -5- [(3R)-3-[(ピペリジン-1-カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド;

3- { [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -5- [(3R)-3-[(ピペリジン-1-カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド;

3- [(3R)-3- { [(4-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]アミノ} ピペリジン-1-イル] -5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- [(3R)-3- { [(4-メトキシフェニル)カルバモイル]アミノ} ピペリジン-1-イル] -5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- [(3R)-3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル] -5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -3- [(3R)-3-(4-プロポキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -3- [(3R)-3-[4-(プロパン-2-イルオキシ)ベンズアミド]ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- [(3R)-3-(5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-アミド)ピペリジン-1-イル] -5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

N- [(3R)-1-(6-カルバモイル-5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル] -1- (プロパン-2-イル) -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド;

3- [(3R)-3-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-アミド)ピペリジン-1-イル] -5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- [(3R)-3-(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-アミド)ピペリジン-1-イル] -5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

N- [(3R)-1-(6-カルバモイル-5- { [4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-カルボキサミド;

5- [(3R)-3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル] -3- { [

10

20

30

40

50

4- (1-プロパノイルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;

3- ({4- [1- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル] フェニル} アミノ) -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- ({4- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル] フェニル} アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド;

3- [(3R) -3- (5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-アミド) ピペリジン-1-イル] -5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -3- [(3R) -3- (4-フェノキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- { [3-フルオロ-4- (モルホリン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (3-オキソモルホリン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;

N- [(3R) -1- (6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] -1, 3-ベンゾキサゾール-2-カルボキサミド;

5- { [(3R) -1- [(2E) -4- (ジメチルアミノ) b u t -2-エノイル] ピペリジン-3-イル] (メチル) アミノ} -3- [(4-フェノキシフェニル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- [(3-メチル-1, 2-チアゾール-5-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- [(3R) -3- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-アミド) ピペリジン-1-イル] -5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- ({4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} アミノ) -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- ({4- [2- (ジメチル-オキソ-\$ 1 ^ {5} -アザニル) エトキシ] フェニル} アミノ) -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- { [4- (ジメチルカルバモイル) フェニル] アミノ} -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- ({4- [4- (ジメチルカルバモイル) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ) -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

N- [(3R) -1- (6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] -1-エチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド;

N- [(3R) -1- (6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] -1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド;

N- [(3R) -1- (6-カルバモイル-5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル] -

10

20

30

40

50

- 1-プロピル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド;
 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -3- [(3R) -3- { [4- (プロパン-2-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;
 5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- ({ 4- [1- (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] フェニル } アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- { [4- (1-ホルミルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -3- [(3R) -3- [2-オキソ-2- (ピペリジン-1-イル) アセトアミド] ピペリジン-1-イル] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;
 5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- [(6-エトキシピリジン-3-イル) アミノ] -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- [(4-メタンスルホニルフェニル) アミノ] -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- { [4- (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- ({ 4- [1- (2-シアノアセチル) ピペリジン-4-イル] フェニル } アミノ) -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- [(4-メタンスルホニルフェニル) アミノ] -5- [(3R) -3- [(ピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- { [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- [(4-エトキシフェニル) アミノ] -5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
 5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (オキサ-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド;
 5- [(3R) -3- (4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (2-オキソピペリジン-1-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド;
 3- [(3R) -3- [(ピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -5- [(キノリン-3-イル) アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;
 3- [(3R) -3- [(ピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -5- [(キノリン-7-イル) アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;
 3- [(3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ } -1, 2, 4-トリアジ

10

20

30

40

50

ン-6-カルボキサミド；

3-（{4-[1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]フェニル}アミノ）-5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-[（ピペリジン-1-カルボニル）アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-{[4-（1-プロパノイルピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド；

3-{[4-（1-アセチルピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}-5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

3-{[4-（1-ホルミルピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}-5-[（3R）-3-[（ピペリジン-1-カルボニル）アミノ]ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]-3-{[4-（1-メチルピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]-3-{[6-（モルホリン-4-イル）ピリジン-3-イル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]-3-[（キノリン-6-イル）アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド；

3-[（1,3-ベンゾチアゾール-6-イル）アミノ]-5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]-3-[（4-メトキシフェニル）アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-（4-メトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]-3-{[4-（2-メトキシエトキシ）フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド；

3-（{4-[1-（2-シアノアセチル）ピペリジン-4-イル]フェニル}アミノ）-5-[（3R）-3-[（ピペリジン-1-カルボニル）アミノ]ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-[（ジメチルカルバモイル）アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-[（4-メタンスルホニルフェニル）アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド；

3-[（3R）-3-[（ジエチルカルバモイル）アミノ]ピペリジン-1-イル]-5-{[4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル]アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3-（{4-[1-（2-シアノアセチル）ピペリジン-4-イル]フェニル}アミノ）-5-[（3R）-3-[（ジメチルカルバモイル）アミノ]ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

3-{[4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}-5-[（3R）-3-[（ジメチルカルバモイル）アミノ]ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-[（ジメチルカルバモイル）アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-{[4-（ピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（3R）-3-[（ジメチルカルバモイル）アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-{[4-（1-プロパノイルピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド；

5-[（4-シアノフェニル）アミノ]-3-[（3R）-3-（4-エトキシベンズアミド）ピペリジン-1-イル]-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド；

3-{[4-（1-エチルピペリジン-4-イル）フェニル]アミノ}-5-[（3R）

10

20

30

40

50

－ 3 － （ 4 － メ ト キ シ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] ピ ラ ジ ン － 2 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

3 － { [4 － （ 1 － シ ク ロ プ ロ ピ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 5 － [（ 3 R ） － 3 － （ 4 － メ ト キ シ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] ピ ラ ジ ン － 2 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

3 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ピ ペ リ ジ ン － 1 － カ ル ボ ニ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 5 － { [4 － （ 1 － プ ロ パ ノ イ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － { [4 － （ 1 － ア セ チ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 3 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ピ ペ リ ジ ン － 1 － カ ル ボ ニ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － { [4 － （ 1 － ホ ル ミ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 3 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ピ ペ リ ジ ン － 1 － カ ル ボ ニ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

3 － [（ 3 R ） － 3 － （ 4 － エ ト キ シ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 5 － { [4 － （ 1 － メ チ ル － 4 , 5 － ジ ヒ ド ロ － 1 H － イ ミ ダ ゾ ー ル － 2 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － { [4 － （ N , N － ジ メ チ ル カ ル バ ミ ミ ド イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 3 － [（ 3 R ） － 3 － （ 4 － エ ト キ シ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

3 － [（ 3 R ） － 3 － （ 4 － エ ト キ シ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 5 － { [4 － （ ピ ロ リ ジ ン － 1 － カ ル ボ キ シ ミ ド イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － { [4 － （ 1 － シ ク ロ ペ ン チ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } － 3 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ピ ペ リ ジ ン － 1 － カ ル ボ ニ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － （ { 4 － [1 － （ 2 － シ ア ノ ア セ チ ル ） ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル] フ ェ ニ ル } ア ミ ノ ） － 3 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ピ ペ リ ジ ン － 1 － カ ル ボ ニ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

3 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ピ ペ リ ジ ン － 1 － カ ル ボ ニ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 5 － （ { 4 － [1 － （ プ ロ プ ー 2 － エ ノ イ ル ） ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル] フ ェ ニ ル } ア ミ ノ ） － 1 , 2 , 4 － ト リ ア ジ ン － 6 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ジ メ チ ル カ ル バ モ イ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 3 － { [4 － （ 1 － メ チ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ ラ ジ ン － 2 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － [（ 3 R ） － 3 － { [エ チ ル （ メ チ ル ） カ ル バ モ イ ル] ア ミ ノ } ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 3 － { [4 － （ 1 － メ チ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ ラ ジ ン － 2 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － [（ 3 R ） － 3 － [（ ジ エ チ ル カ ル バ モ イ ル ） ア ミ ノ] ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 3 － { [4 － （ 1 － メ チ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ ラ ジ ン － 2 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － [（ 3 R ） － 3 － （ 4 － フ ル オ ロ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 3 － { [4 － （ 1 － メ チ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ ラ ジ ン － 2 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － [（ 3 R ） － 3 － （ 4 － エ ト キ シ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 3 － { [4 － （ 1 － メ チ ル ピ ペ リ ジ ン － 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ } ピ ラ ジ ン － 2 － カ ル ボ キ サ ミ ド ；

5 － [（ 3 R ） － 3 － （ 4 － メ ト キ シ ベ ン ズ ア ミ ド ） ピ ペ リ ジ ン － 1 － イ ル] － 3 － { [4 － （ 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 ；

3 － { [4 － （ 1 , 1 － ジ オ キ ソ ー 1 λ 6 － チ オ モ ル ホ リ ン 4 － イ ル ） フ ェ ニ ル] ア ミ ノ

10

20

30

40

50

- } - 5 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 5 - { [4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 3 - [(3 R) - 3 - [(ピペリジン - 1 - カルボニル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド ;
 3 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] - 5 - { [4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド ;
 5 - { [4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 3 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド ;
 5 - { [4 - (4 - シクロペンチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 3 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド ;
 5 - ({4 - [4 - (ジメチルカルバモイル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } アミノ) - 3 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド ;
 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) (メチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] - 3 - { [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1 λ 6 - チオモルホリン 4 - イル) フェニル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - { [2 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 5 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - { [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 5 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) (メチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] - 3 - { [4 - (1 - プロパノイルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) (メチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] - 3 - ({4 - [1 - (ジメチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) (メチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] - 3 - { [4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - { [4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) (メチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - { [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1 λ 6 - チオモルホリン 4 - イル) フェニル] アミノ } - 5 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 5 - [(3 R) - 3 - {イミダゾ [1, 2 - a] リジン - 6 - アミド } ピペリジン - 1 - イル] - 3 - { [4 - (オキサ - 4 - イル) フェニル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 5 - [(3 R) - 3 - {5 - ヒドロキシイミダゾ [1, 2 - a] リジン - 6 - アミド } ピペリジン - 1 - イル] - 3 - { [4 - (オキサ - 4 - イル) フェニル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 5 - [(3 R) - 3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル] - 3 - { [4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - { [4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 5 - [

- (3R) - 3 - (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - {[4 - (1, 1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3R) - 3 - (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3 - {[4 - (1-エチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3R) - 3 - (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3R) - 3 - {[エチル(メチル)カルバモイル] アミノ} ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3R) - 3 - プロパンアミドピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 3 - [(3R) - 3 - (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;
- 5 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 3 - [(3R) - 3 - プロパンアミドピペリジン-1-イル] - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;
- 3 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3R) - 3 - (4-フルオロベンズアミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - (フェニルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - {[4 - (4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - {[4 - (1-エチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3 - {[4 - (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3 - [(4-クロロフェニル) アミノ] - 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - ({4 - [1 - (プロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル] フェニル} アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド;
- 4 - [4 - ({3-カルバモイル-6 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-イル} アミノ) フェニル] - 1 - (プロパン-2-イル) ピペリジン-1-イウム(ium) - 1-オレート(olate);
- 3 - [(4-クロロ-3-メトキシフェニル) アミノ] - 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - [(3-メトキシ-4-メチルフェニル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5 - [(3R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - {[4 - (4-メチル-1-プロパノイルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ}

- ピラジン-2-カルボキサミド；
- 3-（{4-〔1-（ジメチルカルバモイル）-4-メチルピペリジン-4-イル〕フェニル}アミノ）-5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 3-〔〔4-（1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル）フェニル〕アミノ〕-5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 3-〔〔4-（4-シクロプロピルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕-5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-〔（4-フルオロフェニル）アミノ〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 3-〔〔4-（4-シクロペンチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕-5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-（{4-〔（ピリジン-2-イル）カルバモイル〕フェニル}アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔メチル（フェニル）カルバモイル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-（フェニルアミノ）ピラジン-2-カルボキサミド；
- 3-〔〔2-クロロ-4-（ピペリジン-4-イル）フェニル〕アミノ〕-5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-（{4-〔1-（ジメチルカルバモイル）ピペリジン-4-イル〕フェニル}アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド；
- 3-〔〔4-（1-シクロブチルピペリジン-4-イル）フェニル〕アミノ〕-5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-（{4-〔1-（オキサン-4-イル）ピペリジン-4-イル〕フェニル}アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-〔（4-〔1-〔2-（2-ヒドロキシエトキシ）エチル〕ピペリジン-4-イル〕フェニル）アミノ〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 3-〔〔4-（1-シクロプロパンカルボニルピペリジン-4-イル）フェニル〕アミノ〕-5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-〔〔4-（1-メタンシルホニルピペリジン-4-イル）フェニル〕アミノ〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- エチル N-〔（3R）-1-（5-カルバモイル-6-〔〔4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イル）フェニル〕アミノ〕ピラジン-2-イル）ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸塩；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-〔（5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル）アミノ〕ピラジン-2-カルボキサミド；
- 5-〔（3R）-3-〔（ジメチルカルバモイル）アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-3-（{4-〔1-（ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル〕フェニル}アミノ）ピラジン-2-カルボキサミド；

- 5-[(3R)-3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-
 -{[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド
 ;
- 5-[(3R)-3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-
 -{[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 5-[(3R)-3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-
 -{[4-(1-フェニルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ; 10
- 5-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-ホルムアミドピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-メタンスルホンアミドピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-エタンスルホンアミドピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ; 20
- 5-[(3R)-3-ベンズアミドピペリジン-1-イル]-3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-(ピリジン-3-アミド)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-(5-フルオロピリジン-3-アミド)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ; 30
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-(1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-シクロプロパンアミドピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 5-[(3R)-3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-
 -({4-[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド ; 40
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(3R)-3-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(2R, 3R)-3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]-2-メチルピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボキサミド ;
- 3-{[4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-[(2S, 3R)-3-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]-2-メチルピペリジン-1 50

－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－（{4－[4－メチル－1－（プロパン－2－イル）ピペリジン－4－イル] フェニル} アミノ）－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シクロプロピル－4－メチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－（{4－[4－メチル－1－（オキセタン－3－イル）ピペリジン－4－イル] フェニル} アミノ）－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シクロブチル－4－メチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シクロペンチル－4－メチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－ホルミル－4－メチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(4－メチル－1－プロパノイルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シクロプロパンカルボニル－4－メチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－(3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シクロペンチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－[(ジメチルスルファモイル) アミノ] ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

5－[(3R)－3－[(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン－1－イル]－3－（{4－[1－(ジメチルスルファモイル) ピペリジン－4－イル] フェニル} アミノ）ピラジン－2－カルボキサミド；

5－[(2R, 3R)－3－アミノ－2－メチルピペリジン－1－イル]－3－{[4－(1－シクロペンチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ} ピラジン－2－カルボキサミド；

5－[(2S, 3R)－3－アミノ－2－メチルピペリジン－1－イル]－3－{[4－(1－シクロペンチルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ} ピラジン－2－カルボキサミド；

5－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル]－3－{[4－(1－シクロプロピルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ} ピラジン－2－カルボキサミド；

3－[(4－シクロヘキシルフェニル) アミノ]－5－[(3R)－3－[(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シアノシクロペンチル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－[(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シクロプロピルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－{スピロ[3. 3]ヘプタン－2－アミド} ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

3－{[4－(1－シクロプロピルピペリジン－4－イル) フェニル] アミノ}－5－[(3R)－3－(4－フェニルベンズアミド) ピペリジン－1－イル] ピラジン－2－カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- 3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(3R)-3- (6-フェニルピリジン-3-アミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5- [(2R, 3R)-3-ベンズアミド-2-メチルピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5- [(2S, 3R)-3-ベンズアミド-2-メチルピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5- [(3R)-3- (1-ベンゾチオフェン-2-アミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド; 10
- 5- [(3R)-3- (3-クロロベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5- [(3R)-3- (4-クロロベンズアミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5- [(3R)-3- (5-クロロチオフェン-2-アミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド; 20
- 5- [(3R)-3-シクロペンタンアミドピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(3R)-3- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-アミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 5- [(3R)-3- (5-クロロピリジン-3-アミド) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド; 30
- 3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(3R)-3- (ナフタレン-2-アミド) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3- { [4- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3- { [4- (1-シクロブチル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3- { [4- (1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド; 40
- 3- { [4- (1-シアノ-1-メチルエチル) フェニル] アミノ} -5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3- { [4- (1-カルバモイル-1-メチルエチル) フェニル] アミノ} -5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;
- 3- { [4- (1-シアノシクロペンチル) フェニル] アミノ} -5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジ 50

ン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-カルバモイルシクロペンチル) フェニル] アミノ } -5- [(2 R, 3 R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3 R) -3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (4-カルバモイル-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3 R) -3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

10

5- [(3 a R, 7 a R) -1- (ジメチルカルバモイル) -オクタヒドロ-1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3 a R, 7 a R) -1-シクロプロパンカルボニル-オクタヒドロ-1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シアノシクロプロピル) フェニル] アミノ } -5- [(3 R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-カルバモイルシクロプロピル) フェニル] アミノ } -5- [(3 R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

20

3- { [4- (4-シアノ-1-シクロブチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3 R) -3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3 a R, 7 a R) -オクタヒドロ-1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3 R) -3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

30

5- [(3 R) -3- [3- (3-クロロフェニル) -2-オキソイミダゾリジン-1-イル] ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(2 R, 3 R) -2-メチル-3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロブチル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(2 R, 3 R) -2-メチル-3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

40

3- { [4- (1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(2 R, 3 R) -2-メチル-3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3 R) -3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] -3- (フェニルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3 R) -3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] -3- ({4- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] フェニル } アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3 a R, 7 a R) -オクタヒドロ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ }

50

ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアジナン (diazinan) -1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(2R, 3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R, 4R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -4-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3aS, 7aR) -1- (ジメチルカルバモイル) -オクタヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3aS, 7aR) -1-シクロプロパンカルボニル-オクタヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-6-イル] -3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(2R, 3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (4-メチル-1-プロパノイルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(2R, 3R) -2-メチル-3- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(3R) -3- (3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(3R) -3- (3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(2R, 3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (4-カルバモイル-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ } -5- [(2R, 3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

5- [(2R, 3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] -3- ({4- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] フェニル } アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-シアノシクロプロピル) フェニル] アミノ } -5- [(2R, 3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- { [4- (1-カルバモイルシクロプロピル) フェニル] アミノ } -5- [(2R, 3R) -3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド；

3- ({4- [1- (アミノメチル) シクロペンチル] フェニル } アミノ) -5- [(3

10

20

30

40

50

R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - ({4 - [1 - (ジメチルカルバモイル) シクロプロピル] フェニル} アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド;

5 - [(3 R) - 3 - ({[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] (メチル) カルバモイル} アミノ) ピペリジン-1-イル] - 3 - [(4-フルオロフェニル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

5 - [(3 R) - 3 - ({[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] (メチル) カルバモイル} アミノ) ピペリジン-1-イル] - 3 - {[4 - (1-シアノシクロプロピル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-カルバモイルシクロプロピル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3 R) - 3 - ({[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] (メチル) カルバモイル} アミノ) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3 R) - 3 - (3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアジナン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3 R) - 3 - (3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアジナン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - [(1-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ] - 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - [(1-シクロペンチル-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ] - 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3 R) - 3 - (3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアジナン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3 R) - 3 - (3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(2 R, 3 R) - 2-メチル-3 - (3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアジナン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - ({4 - [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] フェニル} アミノ) - 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - ({4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} アミノ) - 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] - 3 - [(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3 R) - 3 - [(ジメチルカルバモイル) アミノ] アゼパン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3 - {[4 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} - 5 - [(3 R) - 3 - シクロプロパンアミドアゼパン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

3- { [1- (1-シクロペンチルアゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- { [1- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- { [1- (1-シクロプロパンカルボニルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} -5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

(4aR, 8aR) -5- (5-カルバモイル-6- { [4- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} ピラジン-2-イル) -N, N-ジメチル-デカヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1-カルボキサミド;

5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -3- [(3-メチル-1, 2-チアゾール-5-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -3- [(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -3- { [4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド;

3- ({4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} アミノ) -5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -3- [(4-ニトロフェニル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- { [4- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-エチルピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

3- { [(3R)-1- (but-2-イノイル) ピロリジン-3-イル] アミノ} -5- { [4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル] アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド;

3- { [4- (シクロペンチルオキシ) フェニル] アミノ} -5- [(3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] -3- [(3-メチル-1, 2-チアゾール-5-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] -3- { [4- (プロパン-2-イルオキシ) フェニル] アミノ} ピラジン-2-カルボキサミド; および、

5- [(2R, 3R)-3- [(ジメチルカルバモイル) アミノ] -2-メチルピペリジン-1-イル] -3- [(4-メタンスルホニルフェニル) アミノ] ピラジン-2-カルボキサミド;

【0464】

本明細書において与えられ説明される本発明の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的に作り出されてきたこと

10

20

30

40

50

もあり、独立して証明されてきたものではない。こうした機能を行う代表的なプログラムは、Cambridge Software, Inc. から販売されているChemdraw命名ツールと、ChemAxon, Incから販売されているInstant JChem Softwareツールを含む。指示された化学名と描かれた構造が異なる例では、描かれた構造の方が管理する。

【0465】

別の態様において、治療上有効な量の式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグ、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物がある。1つの実施形態において、式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを含む医薬組成物は、経口投与、非経口投与、頬側投与、経鼻投与、局所投与、または直腸投与から選択される投与経路のために処方される。

10

【0466】

別の態様において、治療上有効な量の式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、必要としている患者に投与する工程を含む自己免疫疾患または疾病を処置する方法がある。1つの実施形態では、自己免疫疾患は関節リウマチまたは狼瘡から選択される。さらなる態様において、治療上有効な量の式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、必要としている患者に投与する工程を含む異種免疫疾患または疾病を処置する方法がある。また別の実施形態において、治療上有効な量の式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、必要としている患者に投与する工程を含む癌を処置する方法がある。1つの実施形態では、癌はB細胞増殖性疾患である。別の実施形態では、B細胞増殖性疾患は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、または慢性リンパ性白血病である。

20

30

【0467】

またさらなる態様において、治療上有効な量の式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、必要としている患者に投与する工程を含む肥満細胞症を処置する方法がある。

【0468】

別の態様において、治療上有効な量の式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、必要としている患者に投与する工程を含む骨粗鬆症または骨吸収障害を処置する方法がある。

40

【0469】

さらなる態様において、治療上有効な量の式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを、必要としている患者に投与する工程を含む炎症性疾患または疾病を処置する方法がある。

50

【0470】

様々な変数について上に記載された基のいずれの組み合わせも本明細書で企図されている。本明細書で提供される化合物上の置換基および置換パターンが、本明細書に明記される化合物と同様に、化学的に安定していて、技術分野において既知の技術によって合成され得る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。

【0471】

本明細書にわたって、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択可能である。

【0472】

いくつかの実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (VIa) – (VIb) の化合物は Btk を可逆的に阻害し、他の実施形態では、限定されないが、癌、自己免疫性疾患、および他の炎症性疾患を含む、ブルトン型チロシンキナーゼ依存性またはブルトン型チロシンキナーゼ媒介性の疾病または疾患に苦しむ患者を処置するために使用される。

10

【0473】

いくつかの実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (VIa) – (VIb) の化合物は Btk を不可逆的に阻害し、他の実施形態では、限定されないが、癌、自己免疫性疾患、および他の炎症性疾患を含む、ブルトン型チロシンキナーゼ依存性またはブルトン型チロシンキナーゼ媒介性の疾病または疾患に苦しむ患者を処置するために使用される。

20

【0474】

化合物の調合

式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (VIa) – (VIb) の化合物は、当業者に知られている標準的な合成反応を駆使して、または当該技術分野で知られている方法を用いて合成されることがある。化学反応を順次用いて化合物を得ることができ、あるいは、化学反応を用いてフラグメントを合成してもよく、これは、当該技術分野で知られている方法によってその後結合される。

【0475】

Btk のようなチロシンキナーゼの活性とその調製のプロセスを阻害する化合物が本明細書に記載されている。さらに、こうした化合物の薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性代謝物、および薬学的に許容可能なプロドラッグも本明細書に記載されている。少なくとも1つのこうした化合物または薬学的に許容可能な塩、こうした化合物の薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性代謝物、または薬学的に許容可能なプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。

30

【0476】

本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質は合成されるか、あるいは、限定されないが、Aldrich Chemical Co. (ウィスコンシン州ミルウォーキー), Bachem (カリフォルニア州トランス)、または Sigma Chemical Co. (ミズーリ州セントルイス) などの市販の源から入手されることもある。本明細書に記載される化合物、および様々な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 Comp

40

50

ounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publisher Inc., 1989)に記載されるような当業者に知られている技術と材料を使用して合成することができる(これらの文献は全体として参照により本明細書に組み込まれる)。本明細書に記載される化合物の合成のための他の方法は、国際特許公報第WO 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で見られることもある。本明細書に示されるような化合物を調製するための一般的な方法は、当該技術分野で既知の反応に由来するものであってもよく、その反応は、本明細書で提供されるような式で見られる様々な部分を導入するために当業者によって認識されるような適切な試薬や条件を用いて修飾してもよい。

10

【0477】

反応の生成物は、必要に応じて、限定されないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含む従来の技術を使用して、単離または精製されることがある。そのような材料は、物理定数およびスペクトルのデータを含む従来の手段を使用して特徴づけられてもよい。

20

【0478】

本明細書に記載される化合物は、単一の異性体または異性体の混合物として調製されることがある。

【0479】

化合物のさらなる形態

本明細書に記載される化合物は、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または(VIa) - (VIb)の構造を有する。本明細書に記載される化合物について言及されるとき、それは式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または(VIa) - (VIb)のいずれかの化合物と、同様に、別段の定めのない限り、こうした一般式の範囲内にある特定の化合物のすべてを含むことを意味する。

30

【0480】

本明細書に記載される化合物は1つ以上の立体中心を所有することがあり、中心はそれぞれRまたはSの配置に存在することがある。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、およびエピマー形態と、同様にその適切な混合物とを含む。立体異性体は、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などの当該技術で知られている方法によって、必要に応じて得られることがある。

【0481】

ジアステレオマー混合物は、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別再結晶によって、既知の方法によりその物理化学的な違いに基づいてその個々のジアステレオマーへと分離可能である。1つの実施形態では、エナンチオマーはキラルクロマトグラフィーカラムによって分離可能である。他の実施形態では、エナンチオマーは、適切な光学活性化合物(例えばアルコール)との反応によりエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換(例えば加水分解)することにより、分離可能である。ジアステレオマー、エナンチオマー、およびその混合物を含むこうした異性体はすべて、本明細書に記載される組成物の一部としてみなされる。

40

【0482】

50

本明細書に記載される法と製剤は、本明細書に記載される化合物のN-オキシド、結晶形態（多形体としても知られている）、または薬学的に許容可能な塩と、同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物の使用を含む。いくつかの状況で、化合物は互変異性体として存在することがある。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。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備えた溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0483】

酸化していない形態の式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (VIa) – (VIb) のいずれかの化合物は、0 – 80 °Cで、限定されないが、アセトニトリル、エタノール、水性のジオキサンなどの適切な不活性有機溶媒中で、限定されないが、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、トリブロミドなどの還元剤で処理することにより、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (VIa) – (VIb) のいずれかの化合物のN-オキシドから調製可能である。

【0484】

いくつかの実施形態では、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」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与することが簡単であることがあるので、多くの場合、有用である。プロドラッグは例えば経口投与によって生物が利用可能なこともあるが、親薬物はそうではない。プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。プロドラッグの例は、限定されないが、水溶解度が移動度に有害な細胞膜全体の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、水溶性が有益なものとなる細胞内部に入ると活性部分であるカルボン酸に代謝的に加水分解される、本明細書に記載される化合物である。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが活性部分を暴露するために代謝される酸性基に結合した短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であってもよい。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと1つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。プロドラッグを生成するために、活性化合物がインビボ投与で再生成されるように、薬学的に活性な化合物は修飾される。プロドラッグは、薬の代謝性安定性または輸送特性を変えるか、副作用または毒性を覆うか、薬物の風味を改善するか、あるいは薬物の他の特徴または特性を変えることを目的とすることができる。インビボでの薬力学的プロセスと薬物代謝についての知識によって、当業者は、薬学的に活性な化合物が知られるようになると、化合物のプロドラッグを設計することができる。（例えば、Nogrody (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）。

【0485】

プロドラッグがインビボで代謝され、本明細書に明記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、請求項の範囲内に含まれる。場合によっては、本明細書で記載される化合物のいくつかは、別の誘導体または活性化合物のプロドラ

10

20

30

40

50

ッグであることがある。

【0486】

プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与すること簡単なことがあるので、多くの場合、有用である。プロドラッグは例えば経口投与によって生物が利用可能なこともあるが、親薬物はそうではない。プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。プロドラッグは、部位特異的な組織への薬物送達を増強する改質剤として使用されるために、可逆的な薬物誘導体として設計されることがある。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる。例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269: G210-218 (1995); McLoed 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; and Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照。これらはすべて全体として本明細書に組み込まれる。

【0487】

式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (VIa) - (VIb) のいずれかの化合物の芳香族環部分の部位は様々な代謝反応に影響されやすく、したがって、芳香族環構造の適切な置換基、ほんの一例としてハロゲンの取り込みはこの代謝経路を減らすか、最小限に抑えるか、または取り除くことができる。

【0488】

本明細書に記載される化合物は同位体で標識された化合物を含み、これらは本明細書で提示される様々な式と構造で列挙されるものと同一であるが、1つ以上の原子は自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるという事実がある。本化合物に組み入れることができる同位元素の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl のような、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、および塩素の同位元素をそれぞれ含む。本明細書に記載される特定の同位体で標識された化合物、例えば、 ^3H や ^{14}C などの放射性同位体を取り込まれた化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイで有用である。さらに、重水素、すなわち、 ^2H などの同位体による置換は、代謝の一層の安定に由来する特定の治療上の利点、例えば、インビボでの半減期の増加または必要投与量の減少をもたらす。

【0489】

追加のまたはさらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、生命体への投与後に代謝されて代謝産物を生成し、これはその後、所望の治療効果を含む所望の効力を発揮するために使用される。本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として、形成および／または使用されてもよい。

【0490】

製薬的に許容可能な塩のタイプとしては、限定されないが、以下を含む。(1) 薬学的に許容可能な：

塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などのような無機酸；あるいは、酢

10

20

30

40

50

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、桂皮酸、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-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ- [2, 2, 2] オクター-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に、化合物の遊離塩基形態を反応させることにより形成された酸付加塩、(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、マグネシウムまたはカルシウム)、あるいはアルミニウムイオンと取り替えられる時、あるいは、有機塩基と配位結合するとき形成される塩。許容可能な有機塩基は、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を含む。許容可能な無機塩基は、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を含む。

10

【0491】

薬学的に許容可能な塩の対応する対イオンは、限定されないが、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、誘導結合プラズマ、原子吸光分析、質量分析法あるいはその任意の組み合わせを含む様々な方法を使用して、分析および識別されることがある。

20

【0492】

塩は以下の技術の少なくとも1つの使用により回復される：濾過、非溶剤を用いる沈澱反応とその後の濾過、溶媒の蒸着、または水溶液の場合には凍結乾燥。

【0493】

薬学的に許容可能な塩についての言及は溶媒付加形態またはその結晶形態、特に溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は化学量論または非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成されることがある。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。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の間に都合よく調製または形成可能である。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態でも存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

30

【0494】

塩についての言及は溶媒付加形態またはその結晶形態、特に溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は化学量論または非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間にしばしば形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。多形体は通常、様々な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、光学および電気学上の特性、安定性、並びに溶解度を備える。再結晶化溶媒、結晶速度、および保存温度のような様々な要因により、単結晶形態が優先的になることがある。

40

【0495】

本明細書に記載される化合物は、限定されないが、非晶形態、粉碎形態、およびナノ粒子形態を含む、様々な形態であってもよい。加えて、本明細書に記載された化合物は、多形体としても知られている結晶性形態を含んでいる。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。多形体は通常、様々なX線回折パターン、赤外線スペクトル

50

、融点、密度、硬度、結晶形、光学および電気学上の特性、安定性、並びに溶解度を備える。再結晶化溶媒、結晶速度、および保存温度のような様々な要因により、単結晶形態が優先的になることがある。

【0496】

薬学的に許容可能な塩、多形体、および／または溶媒和物のスクリーニングと特徴づけは、限定されないが、熱分析、X線回折、分光法、蒸気収着、および顕微鏡検査法を含む様々な技術を使用して遂行されてもよい。熱解析方法は、限定されないが、多形性の遷移 (polymorphic transitions) を含む熱化学分解または熱物理処理に対処しており、こうした方法は、多形体間の関係を分析するために、重量の損失を判定するために、ガラス転移温度を見つけるために、または賦形剤適合性研究のために使用される。こうした方法は、限定されないが、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)、および熱重量分析および赤外分析法 (TG/IR) を含む。X線回折法は、限定されないが、単結晶と粉末回折計とシンクロトロン源を含む。使用される様々な分光器の技術は、限定されないが、Raman、FTIR、UVIS、およびNMR (液体と固体状態) を含む。様々な顕微鏡検査法技術は、限定されないが、偏光顕微鏡法、エネルギー分散型X線分析 (EDX) を含む走査電子顕微鏡 (SEM)、(気体または水蒸気大気中の) EDXを含む環境制御型走査電子顕微鏡、IR顕微鏡検査法、およびRaman顕微鏡検査法を含む。

10

【0497】

本明細書にわたって、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択可能である。

20

【0498】

医薬組成物／製剤

医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用することができる調製物へ処理するのを助ける賦形剤と助剤を含む1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用して、従来のやり方で処方されることがある。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。周知の技術、担体、および賦形剤のいずれかは、適切なものとして、および当該技術で理解されているように使用されてもよい。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、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; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見られ、これらは全体として参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0499】

本明細書で使用されるような医薬組成物は、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または賦形剤のような他の化学成分を含む、本明細書に記載される化合物、例えば、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (VIa) - (VIb) のいずれかの化合物の混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。本明細書で提供される処置方法または使用方法を行う際に、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物は、処置される疾患、障害、または、疾病を抱える哺乳動物に医薬組成物として投与される。好ましくは、哺乳動物はヒトである。特定の実施形態において、治療上有効な量は、疾患の重症度、被験体の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の力価、および、他の因子に依存

50

して変化する。本明細書で記載される化合物は、単一で、または、混合物の成分としての1以上の治療薬と組合わせて使用される。

【0500】

ある実施形態では、組成物はさらに、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、および塩酸のような酸；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、およびトリスヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；ならびに、クエン酸塩／デキストロース、重炭酸ナトリウム、および塩化アンモニウムなどの緩衝剤、を含む1つ以上のpH調節剤または緩衝剤を含むことがある。このような酸、塩基、および緩衝液は、組成物のpHを許容可能な範囲で維持することに必要とされる量で含まれる。

10

【0501】

他の実施形態では、組成物はさらに、組成物の重量オスモル濃度を許容域へ至らせるのに必要な量の1つ以上の塩を含むことがある。こうした塩は、ナトリウム、カリウム、またはアンモニウムのカチオン、ならびに塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、または重亜硫酸塩のアニオンを含み、適切な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および、硫酸アンモニウムを含む。

【0502】

本明細書で使用されるような用語「薬学的な組み合わせ」とは、1つを超える活性成分の混合または組み合わせに起因し、活性成分の組み合わせを固定した組み合わせと固定しない組み合わせの両方を含む製品を意味する。用語「固定された組み合わせ」とは、活性成分、例えば、本明細書に記載される化合物と助剤が、両方とも単一の実体または用量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「固定されていない組み合わせ」とは、活性成分、例えば、本明細書に記載される化合物と助剤が、特定の介入時間の制限なく、同時に、並行して、または連続して別個の実態として患者に投与され、こうした投与が患者の身体で2つの化合物の効果的なレベルを与えることを意味する。後者の用語はまた、カクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも当てはまる。

20

【0503】

本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または、経皮の投与経路を含む、多くの投与経路によって被検体に投与可能である。本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、水性液分散、自己乳化分散液、固溶体、リポソーム分散剤、エアゾール剤、固体の剤形、粉末、即時放出製剤、制御放出製剤、高速溶解製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス状放出製剤、多重微粒子製剤、および即時かつ制御性の混合型放出製剤を含む。

30

【0504】

本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例として、従来の混合、溶解、粒状化、糖衣錠製造、ゲル状化、乳化、カプセル化、封入化、または圧縮のプロセスといった従来の手法で製造されることがある。

【0505】

40

医薬組成物は、例えば、遊離酸または遊離塩基の形態で、あるいは、薬学的に許容可能な塩形態で、活性成分として、式(I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) - (V h)、または(V I a) - (V I b)のいずれかの化合物などの、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を含む。加えて、本明細書に記載される方法と医薬組成物は、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物と同様に、N-オキシド、結晶形態（多形体としても知られている）の使用を含んでいる。いくつかの状況で、化合物は互変異性体として存在することがある。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、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備えた溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で

50

開示されるものとみなされる。

【0506】

「消泡剤」は水性分散液の凝固、完成したフィルム中の泡、または一般に有害な処理を引き起こしかねない処理中の泡立ちを抑える。典型的な消泡剤はシリコーンエマルジョンまたはセスキオレイン酸ソルビタンを含む。

【0507】

「抗酸化剤」は例えば、ブチル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、およびトコフェロールを含んでいる。ある実施形態では、必要に応じて、抗酸化剤は化学安定性を増強する。

【0508】

ある実施形態では、本明細書で提供される組成物は微生物活性を阻害するために1つ以上の保存剤を含むこともある。適切な保存剤は、メルフェン（merfen）とチオメルサルのような水銀を含有する物質；安定した2酸化塩素；ならびに、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、および塩化セチルピリジウムのような第四アンモニウム化合物を含む。

【0509】

本明細書に記載された製剤は、抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、および他の一般的な安定化剤から利益を得ることがある。そのような安定化剤の例としては、限定されないが、以下が挙げられる：（a）約0.5%乃至約2%w/vのグリセリン、（b）約0.1%乃至約1%w/vのメチオニン、（c）約0.1%乃至約2%w/vのモノチオグリセロール、（d）約1mM乃至約10mMのEDTA、（e）約0.01%乃至約2%w/vのアスコルビン酸、（f）0.003%乃至約0.02%w/vのポリソルベート80、（g）0.001%乃至約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）ペントサンポリサルフェートおよび他のヘパリン類似物質、（m）マグネシウムと亜鉛のような2価カチオン；あるいは（n）これらの組み合わせ。

【0510】

「結合剤」は粘着性の性質を与え、以下を含む：例えば、アルギン酸およびその塩；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））、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））、および微結晶性セルロース（例えばアビセル（登録商標））などのセルロース誘導体；微晶質のデキストロース；アミロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；多糖類酸；ペントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体；クロスポビドン；ポビドン；デンプン；α化デンプン；トラガント、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））、およびラクトースのような砂糖；アカシア、トラガント、ガティゴム、イサポール皮（isapol husk）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、Polyp lasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラビノガラクトン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ろう、アルギン酸ナトリウムのような天然または合成のゴムなど。

【0511】

「担体」または「担体材料」は、薬剤学において一般に用いられる任意の賦形剤を含み、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）－（Vh）、または（VIa）－（VIb）のいずれかの化合物などの本明細書で開示される化合物との適合性、ならびに、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なければならない。模範的な担体物質としては、例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、滑沢剤、加湿剤、希釈剤などが含まれる。「薬学的に適合性の担体材料」とは、限定されないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素

10

20

30

40

50

、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、バクガデキストリン、グリセリン、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、カゼイン酸ナトリウム、ダイズレシチン、タウロコール酸、ホスファチジルコリン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、セルロースおよびセルロース接合体、砂糖ナトリウムステアロイルラクチレート塩、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、 α 化デンプンなどが挙げられる。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 Dekker, New York, N. Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999). を参照。

【0512】

「分散剤」および／または「粘度調節剤」は、液体培地、または造粒方法あるいは混合方法を介して薬物の拡散性および均質性を制御する材料を含む。幾つかの実施形態において、これらの薬剤はまた、コーティングの効果またはマトリックスを腐食する効果を促進する。典型的な拡散促進剤／分散剤は、例えば、親水性ポリマー、電解液、Tween（登録商標）60または80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP; Plasdone（登録商標）として商業的に知られている）、および炭水化物系の分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（例えばHPC、HPC-SL、および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、および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、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タートステアレート（HPMCAS）、非晶質セルロース、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）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、エチレンオキシドと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る）、ポロクサマー（例えばPluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、F108（登録商標）であり、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである）；およびポロキサミン（例えば、ポロキサミン908（登録商標）とも知られるTetronic 908（登録商標）であり、エチレンジアミンへのプロピレンオキシドとエチレンオキシドの連続的な追加から得た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、また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3000乃至約6000、または、約3350乃至約4000、または約7000乃至約5400の分子量を有し得る）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、ゴム（例えば、トラガカントゴムおよびアカシアゴム、グアーゴム、キサンタンゴムを含むキサンタンなど）、砂糖、セルロース化合物、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、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、カルボマー、ポリビニルアルコール（PVA）、アルギン酸塩、キトサン、および、これら

10

20

30

40

50

の組み合わせを含む。セルロースまたはトリエチルセルロースなどの可塑剤 (Plasticizers) も、分散剤として使用され得る。リポソーム分散と自己乳化性分散に特に有用な分散剤は、ジミリストイル・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、およびミリスチン酸イソプロピルである。

【0513】

1以上の侵食促進剤と1以上の拡散促進剤の組み合わせも、本組成物において使用することができる。

【0514】

用語「希釈剤」は、送達前に対象となる化合物を希釈するために用いられる化学化合物を表す。希釈剤はまた、より安定した環境を提供できるので、化合物を安定させるために用いられることもある。緩衝液 (pHの制御または維持も提供できる) 中で溶解した塩は、当技術分野で希釈剤として利用され、希釈剤はリン酸緩衝生理食塩溶液を含むが、これに限定されない。特定の実施形態において、希釈剤は組成物のかさ (bulk) を増やして圧縮を促すか、またはカプセル充填のための均質混合のために十分なかさを作り出す。こうした化合物は、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；リン酸水素カルシウム、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；無水乳糖、噴霧乾燥したラクトース；α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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・ステアラート、スクロース系の希釈剤、粉砂糖；一塩基の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、デキストラート (dextrans)；加水分解したシリアル固形物、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、ベントナイトなどを含む。

【0515】

用語「分解する」は、胃腸液と接触した際の剤形の溶解と分散の両方を含む。「崩壊剤 (Disintegration agents or disintegrants)」は、物質の分解または崩壊を促進する。崩壊剤の例は、デンプン、例えば、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551またはAmijel (登録商標) などのα化デンプン、または、Promogel (登録商標) あるいはExploTab (登録商標) などのナトリウムデンプングリコラート、セルロース、例えば、木製品などのセルロース、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)、Emcocel (登録商標)、Vivacel (登録商標)、Ming Tia (登録商標)、およびSolka-Floc (登録商標))、メチルセルロース、クロスカルメロース、あるいは、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、または、架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン、クロスボビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸などのアルギン酸塩またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩、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、またはトラガカントなどのゴム、ナトリウムデンプングリコラート、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イ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、を含む。

【0516】

「薬物吸収」または「吸収」は典型的に、障壁をわたる薬物の投与部位から、血管または作用部位までの薬物の移動のプロセスを指し、例えば薬物は、胃腸管から門脈またはリンパ系に移動する。

10

20

30

40

50

【0517】

「腸溶コーティング」は、胃の中でほぼ無傷のまま残るが、小腸または結腸において薬物を溶解および放出する物質である。一般的に、腸溶コーティングはポリマー材料を含み、該ポリマー材料は、胃の低pH環境での放出を妨げるが、より高いpH、典型的には6乃至7のpHでイオン化するため、小腸または結腸の中で十分に溶解して中にある活性薬剤を放出する。

【0518】

「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。侵食促進剤は一般的に、当業者に既知である。例示的な侵食促進剤は、例えば親水性ポリマー、電解液、タンパク質、ペプチド、およびアミノ酸を含む。

10

【0519】

「充填剤」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、デキストラート、デキストラン、デンプン、α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を含む。

【0520】

本明細書に記載される製剤に有用な「香味剤」および／または「甘味料」は、例えばアカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、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、シトラス、シトラス・パンチ、シトラス・クリーム、コットンキャンディー、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、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、ショウガ、グリチルレチナート (glycyrrhetinate)、カンゾウ (甘草) 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、モノアンモニウム・グリリチナート (glyrrhizinate) (Magna Sweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、カエデ、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 (neohesperidine) DC、ネオテム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパミントクリーム、Prosweet (登録商標) パウダー、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、アスパルテム、アセスルファム・カリウム、マンニトール、タリン (talin)、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 (Swiss cream)、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、アメリカザクラ、ヒメコウジ、キシリトール、またはこれらの香味成分の任意の組み合わせ、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、およびそれらの組み合わせを含む。

20

30

40

【0521】

「潤滑剤」および「流動促進剤」は、材料の接着または摩擦を妨げるか、減少させるか、または阻害する化合物である。典型的な潤滑剤は、例えば、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、鉱油などの炭化水素、あるいは、例えば水素化大豆油 (Sterotex (登録商標)) などの硬化植物油、高脂肪酸、およびそのアルカリ金属と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) またはCa

50

r b o w a x（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、ラウリル硫酸マグネシウムまたはラウリル硫酸ナトリウム、S y l o i d（商標）などのコロイダルシリカ、C a b-O-S i l（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、界面活性剤などを含む。

【0522】

「測定可能な血清中濃度」または「測定可能な血漿濃度」は、投与後に血流へ吸収された、血清1ml、1dl、または1l当たりの治療薬のmg、μg、またはngで典型的に測定される血清または血漿の濃度について記載している。本明細書で使用されるように、測定可能な血漿濃度は典型的に、ng/mlまたはμg/mlで測定される。

10

【0523】

「薬力学」は、生物学的な反応が作用部位で薬物の濃度に関係すると観察されたと断定する因子を指す。

【0524】

「薬物動態学」は、達成反応が作用部位で薬物の適切な濃度の達成と維持を断定する因子を指す。

【0525】

「可塑剤」は、マイクロカプセル化材料またはフィルムコーティングを軟化することでそれらの脆さを抑えるために使用される化合物である。適切な可塑剤は、例えばPEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、およびPEG800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、トリアセチンを含む。幾つかの実施形態において、可塑剤はまた、分散剤または湿潤剤としても機能することができる。

20

【0526】

「可溶化剤」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 TPGS、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、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビド等の化合物を含む。

30

【0527】

「安定剤」は、任意の抗酸化剤、バッファー、酸、防腐剤などの化合物を含む。

【0528】

「定常状態」は、本明細書に用いられるように、投与された薬物の量が高原または定常性の血漿薬物曝露をもたらす1つの投与間隔内に除去された薬の量と等しい場合のことである。

【0529】

「懸濁化剤」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、またはポリビニルピロリドンK30、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体(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乃至約6000、または約3350乃至約4000、または約7000乃至約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・ステアラート、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、ゴム、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、グアーゴム、キサントガンを含むキサントガン、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、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、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

40

50

ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどの化合物を含む。

【0530】

「界面活性剤」は、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、Tween（登録商標）60または80、トリアセチン、ビタミンE TPGS、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロキサマー（polaxamer）、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドおよ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）などの化合物を含む。他の幾つかの界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油（例えばポリオキシエチレン（60）水素化ヒマシ油）；および、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40等のポリオキシエチレンアルキルエーテルとアルキルフェニルエーテルを含む。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、物理的安定性を高めるために、または他の目的のために含まれてもよい。

10

【0531】

「粘度増強剤」は、例えば、メチルセルロース、キサンタンゴム、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・ステアラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタラート、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸塩、アカシア、キトサン、およびそれらの組み合わせを含む。

【0532】

「湿潤剤」は、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン・ソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレン・ソルビタン、ナトリウム・ドクセート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウム・ドクセート、トリアセチン、Tween（登録商標）80、ビタミンE TPGS、アンモニウム塩などの化合物を含む。

20

【0533】

剤形

本明細書に記載される組成物は、限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、または筋肉内）、頬側、鼻腔内、直腸、または経皮の投与経路を含む、任意の従来の手段を介する被験体への投与のために処方され得る。本明細書で使用されるように、用語「被験体」は、動物、好ましくは、ヒトまたは非ヒトを含む哺乳動物を意味するために使用される。患者および被験体という用語は、互換的に使用され得る。

30

【0534】

さらに、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）ー（Vh）、または（VIa）ー（VIb）のいずれかの化合物を含む本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、処置されている患者による経口摂取のための水性の経口分散液、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁液など、固形経口剤形、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、丸剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス状放出製剤、多重微粒子製剤、および、即時かつ制御性の混合型放出製剤を含む、任意の適切な剤形に処方可能である。

40

【0535】

経口用の医薬調製物は、必要に応じて、錠剤または糖衣錠コアを得るために、適切な助剤を添加した後、1以上の固形賦形剤を、本明細書に記載の1以上の化合物と混合し、結果として生じた混合物を随意に粉碎し、および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。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填材；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、トラガカントゴム、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；または、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビ

50

ドン)あるいはリン酸カルシウムなどの他のものを含む。必要に応じて、架橋結合カルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、または、アルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などの崩壊剤が加えられてもよい。

【0536】

糖衣錠コアは適切なコーティングと共に提供される。この目的のため、濃縮した糖液が使用され、それは、アラビアゴム、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、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を随意に含み得る。染料または色素は、活性化化合物の用量の異なる組み合わせの識別または特徴化のため、錠剤または糖衣錠のコーティングに加えられてもよい。

10

【0537】

経口で使用され得る医薬調製物は、ゼラチン製の押し出し型カプセル、同様に、ゼラチン製のソフトな密封カプセル、および、グリセロールまた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材、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクあるいはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および随意に安定剤を備えた混合剤中に活性成分を含むことができる。ソフトカプセルにおいて、活性化化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中で溶解されるかまたは懸濁されてもよい。更に、安定剤を加えてもよい。経口投与用の全ての製剤はこうした投与に適した投与量でなければならない。

【0538】

20

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される固形剤形は、錠剤（懸濁液錠剤、速溶性錠剤、咬傷崩壊錠剤、急崩壊錠剤、発泡錠、またはカプレットを含む）、丸剤、粉剤（無菌のパッケージ化された粉剤、分注可能な粉剤、または発泡性の粉剤を含む）、カプセル（ソフトカプセルとハードカプセルの両方、例えば、動物由来のゼラチンまたは植物由来のHPMCから作られたカプセル、あるいは、「振りかけ式カプセル (sprinkle capsules)」)、固形の分散剤、固溶体、生体浸食性 (bioerodible) の剤形、制御放出製剤、パルス状放出剤形、多重微粒子剤形、ペレット剤、果粒剤、またはエアロゾルの形態であってもよい。他の実施形態において、医薬製剤は、粉末剤の形態である。また他の実施形態において、医薬製剤は、限定されないが速溶錠剤を含む錠剤の形態である。加えて、本明細書に記載される医薬製剤は、単一のカプセルとして、または複数のカプセルの剤形として、投与されてもよい。幾つかの実施形態において、医薬製剤は、2、3、または4つのカプセルまたは錠剤で投与される。

30

【0539】

幾つかの実施形態において、固形剤形、例えば、錠剤、発泡錠、およびカプセル剤は、バルク混合組成物 (bulk blend composition) を形成するために、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (VIa) - (VIb) のいずれかの化合物の粒子を1以上の医薬賦形剤と混合することにより調製される。こうしたバルク混合組成物を均質なものとして言及する場合、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (VIa) - (VIb) のいずれかの化合物の粒子は、組成物が錠剤、丸剤、およびカプセル剤などの均等に効果的な単位剤形へと容易に細分され得るように、成物の全体に等しく分散することを意味する。個々の単位投与量はさらに、経口摂取あるいは希釈剤との接触後に崩壊する、フィルムコーティングを含み得る。こうした製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

40

【0540】

従来の薬理学的技術は、例えば、以下の方法の1つまたは組み合わせを含む：(1) 乾燥混合、(2) 直接圧縮、(3) 製粉、(4) 乾燥または非水性の造粒、(5) 湿式造粒法、または(6) 融合。例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986) を参照。他の方法は、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶解造粒 (mel

50

t granulation)、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング（例えばウースターコーティング）、接点コーティング（tangential coating）、頂部噴霧（top spraying）、錠剤化、押し出しなどを含む。

【0541】

本明細書に記載された薬学的に固形の剤形は、本明細書に記載の化合物、および、互換性をもつ担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香料添加剤、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、加湿剤、可塑剤、安定剤、経皮吸収促進剤、湿潤剤、抗起泡剤、酸化防止剤、防腐剤またはそれらの1つ以上の組み合わせなどの、1つ以上の薬学的に許容可能な添加剤を含み得る。さらなる他の態様において、文献「Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)」に記載されるような標準的なコーティング手順を使用して、フィルムコーティングを、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）－（Vh）、または（VIa）－（VIb）のいずれかの化合物の製剤の周囲に提供する。1つの実施形態において、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）－（Vh）、または（VIa）－（VIb）のいずれかの化合物の粒子の一部またはすべてがコーティングされる。別の実施形態において、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）－（Vh）、または（VIa）－（VIb）のいずれかの化合物の粒子の一部またはすべてがマイクロカプセル化される。また別の実施形態において、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）－（Vh）、または（VIa）－（VIb）のいずれか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。

【0542】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な担体は、限定されないが、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、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、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、ナトリウムステアロイルラクチレート、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、α化デンプン、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メチルセルロース・アセテート・ステアレート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどを含む。

【0543】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な充填剤は、限定されないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、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、デキストラート、デキストラン、デンプン、α化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、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・アセタート・ステアレート（HPMCAS）、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を含む。

【0544】

固形剤形マトリクスから、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）－（Vh）、または（VIa）－（VIb）のいずれかの化合物を可能な限り効率的に放出するために、特に剤形が結合剤と共に圧縮される場合、処方の際には崩壊剤がしばしば用いられる。崩壊剤は、水分が剤形に吸収される場合、膨張または毛管作用によって剤形マトリクスの破裂を支援する。本明細書に記載される固形剤形で使用されるのに適切な崩壊剤は、限定されないが、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551またはAmijel（登録商標）などのα化デンプン、または、Promogel（登録商標）あるいはExploTab（登録商標）などのナトリウムデンプングリコラート、木製品などのセルロース、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）、Vivac

el（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、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）、および、mSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、あるいは、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、または、架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン、クロスボビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸などのアルギン酸塩またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩、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、またはトラガカントなどのゴム、ナトリウムデンプングリコラート、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イ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を含む。

10

【0545】

結合剤は、固形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、ソフトシェルまたはハードシェルのカプセルに充填され得る栓の形成を支援し、および錠剤製剤について、それらは、圧縮後に錠剤を確実に無傷で残るようにし、圧縮または充填の工程前に混合均一性を確実にするのを支援する。本明細書に記載される固形剤形中の結合剤としての使用に適した材料は、限定されないが、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、Hypramellose USP Pharmaccoat-603）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・ステアレート（Aqoate HS-LFおよび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））、およ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、ポリサッカリド酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／ビニルアセタートコポリマー、クロスボビドン、ボビドン、デンプン、α化デンプン、トラガカント、デキストリン、糖（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、アカシア、トラガント、ガティゴム、イサポール皮（isapol husk）の粘液、デンプン、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、Polyp lasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラビノガラクタン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ろう、アルギン酸ナトリウムのような天然または合成のゴムなどを含む。

20

30

【0546】

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の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮、または、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。当該技術分野における処方者は、製剤に関する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は、共通である。

40

【0547】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な潤滑剤または流動促進剤は、限定されないが、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、フマル酸ステアリルナトリウム、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、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

50

レングリコールまたはメトキシポリエチレングリコール、例えば、Carbowax（登録商標）、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、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、グリセリルパルミトステアレート、グリセリル安息香酸塩、マグネシウム、またはラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

【0548】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な希釈剤は、限定されないが、糖（ラクトース、スクロース、およびデキストロースを含む）、ポリサッカリド（デキストラート、およ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、およびソルビトールを含む）、シクロデキストリンなどを含む。

【0549】

用語「非水溶性希釈剤」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、および微結晶性セルロースなどの製薬、および微細セルロース（例えば、約 0.45 g/cm^3 の密度を有し、例えばアビセル、粉末セルロースである）、およびタルクの処方において典型的に使用される化合物を表わす。

【0550】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な湿潤剤は、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、四級アンモニウム化合物（例えば Polyoquat 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、ドクセートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE TPGSなどを含む。

【0551】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などを含む。

【0552】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な懸濁化剤は、限定されないが、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、また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乃至約6000、または約3350乃至約4000、または約7000乃至約5400の分子量を有し得る）、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体（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、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、グアーゴム、キサントガンを含むキサントガンなどのゴム、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、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、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、ポビドンなどを含む。

【0553】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な抗酸化剤は、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、およびトコフェロールを含む。

【0554】

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、相当な重なりが存在することを、理解されたい。故に、上記の列举された添加剤は、単に例示的なものとして、および、限定されないが、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

10

20

30

40

50

のものとして、得られねばならない。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

【0555】

他の実施形態において、医薬製剤の1以上の層が可塑化される。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体または液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%乃至約50重量% (w/w) まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、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、およびヒマシ油を含む。

10

【0556】

圧縮錠剤は、上記の製剤のバルク混合の圧縮により調製される、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剤は、1以上の香味料を含む。他の実施形態において、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤を囲むフィルムを含む。幾つかの実施形態において、フィルムコーティングは、製剤からの、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (Via) - (Vib) の化合物の遅延放出を提供することが可能である。他の実施形態において、フィルムコーティング (例えば、Opadry (登録商標) コーティング、または糖衣) は、患者のコンプライアンスを支援する。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%から約3%までの範囲である。他の実施形態において、圧縮錠剤は1以上の賦形剤を含む。

20

【0557】

カプセルは、例えば、カプセルの内部に、上記の式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (Via) - (Vib) のいずれかの化合物の製剤のバルク混合を入れることにより、調製されてもよい。幾つかの実施形態において、製剤 (非水性の懸濁液および溶液) は、ソフトゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤は、HPMCを含むカプセルなどの、標準のゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤はスプリンクルカプセルに入れられ、ここで、カプセルはその全てが呑み込まれ得るか、または、カプセルが開かれ、内容物を食事前に食物にまき散らしてもよい。幾つかの実施形態において、治療用量は、複数の (例えば2、3、または4の) カプセルに分けられる。幾つかの実施形態において、製剤の全用量は、カプセル形態で送達される。

30

【0558】

様々な実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (Via) - (Vib) のいずれかの化合物、および1以上の賦形剤の粒子は混合され、圧縮されて錠剤などの塊になり、これは、経口投与後の約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、または約60分未満以内に実質的に分解する医薬品組成物を提供するのに十分な強度を有しており、それによって胃腸液に製剤を放出する。

【0559】

別の態様において、剤形はマイクロカプセル化した製剤を含んでもよい。幾つかの実施形態において、1つ以上の他の互換性をもつ材料が、マイクロカプセル化材料の中に存在する。典型的な材料は、限定されないが、pH調整剤、侵食促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、および、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、潤滑剤、湿潤剤、および希釈剤などの担体材料を含む。

40

【0560】

本明細書に記載のマイクロカプセル化に有用な材料は、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または (Via) - (Vib) のいずれかの化合物と適合性の材料を含み、これは、他の非適合性の賦形剤から、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、ま

50

たは(VIa) - (VIb)の化合物を十分に単離する。式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または(VIa) - (VIb)のいずれかの化合物に適合可能な材料は、インビボで、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または(VIa) - (VIb)のいずれかの化合物の放出を遅らせるものである。

【0561】

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典型的なマイクロカプセル化材料は、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(HPC)(Klucel(登録商標)または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、およびBenecel MP843など)、Methocel(登録商標)-Aなどのメチルセルロース・ポリマー、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ラートAqoat(HF-L S、HF-L G、HF-M S)およびMetolose(登録商標)など、エチルセルロース(EC)、およびE461、Ethocel(登録商標)、Aqualon(登録商標)-EC、Surelease(登録商標)などのその混合物、Opadry AMBなどのポリビニルアルコール(PVA)、Natrosol(登録商標)などのヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびAqualon(登録商標)-CMCなどのカルボキシメチルセルロース(CMC)の塩、ポリビニルアルコール、およびKollicoat IR(登録商標)などのポリエチレングリコール共重合体、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、修飾された食物デンプン、アクリルポリマー、およびセルロースエーテルとのアクリルポリマーの混合物、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、およびEudragit(登録商標)NE 40D、酢酸フタル酸セルロース、セピフィルム(sepi films)(HPMCとステアリン酸の混合物など)、シクロデキストリン、およびこれら材料の混合物を含む。

【0562】

また他の実施形態において、ポリエチレングリコール(例えば、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、およびPEG800)、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、およびトリアセチンなどの可塑剤は、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。他の実施形態において、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または国民医薬品集(NF)からのものである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はKlucelである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はメトセル(methocel)である。

【0563】

式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) - (Vh)、または(VIa) - (VIb)のいずれかのマイクロカプセル化した化合物は、当業者に既知の方法により処方されてもよい。そのような既知の方法は、例えば、噴霧乾燥法、回転盤による溶解プロセス、ホットメルトプロセス、噴霧冷却方法、流動床、静電気沈着、遠心排出、回転懸濁液分離、液体ガスまたは固形ガスのインターフェースでの重合、圧力排出、またはスプレー溶媒抽出槽を含む。これらに加え、様々な化学技術、例えば、複合コアセルベーション、溶解蒸発、ポリマー-ポリマーの不適合性、液体培地中の界面重合、インサイツの重合、液中乾燥法、および液体培地中の脱溶媒和も、使用され得る。

更に、ローラー圧縮、排出／球形化、コアセルベーション、またはナノ粒子コーティングなど他の方法も使用してもよい。

【0564】

1つの実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)のいずれかの化合物の粒子は、上記形態の1つに処方される前にマイクロカプセル化される。また別の実施形態において、粒子の幾つかまたは大半は、標準のコーティング手順 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000) に記載されるものなど) を使用することによって更に処方される前に、コーティングされる。

10

【0565】

他の実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)のいずれかの化合物の固形剤の製剤は、1以上の層で可塑化 (コーティング) される。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体または液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%乃至約50重量% (w/w) まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、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、およびヒマシ油を含む。

20

【0566】

他の実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)のいずれかの化合物を含む製剤を含んでいる粉剤は、1以上の医薬賦形剤と香味料を含むように処方されてもよい。そのような粉末剤は、例えば、バルク混合組成物を形成するために製剤と随意の医薬賦形剤を混合することにより、処方され得る。追加の実施形態はまた、懸濁化剤および／または湿潤剤を含む。このバルク混合は、単位投与量パッケージまたは多重投与量パッケージのユニットへと均一に細分される。

【0567】

また他の実施形態において、発泡性の粉剤も本開示に従って調製される。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、通常は重炭酸ナトリウム、クエン酸、および／または酒石酸で構成される、乾燥混合物中で薬剤を含む果粒剤または粗粉である。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、酸と塩基は反応して炭酸ガスを遊離し、それにより「発泡」を引き起こす。発泡塩の例は、例えば以下の成分を含む：重炭酸ナトリウム、または重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸および／または酒石酸。成分が医薬的用途に適しており、且つ結果として約6.0以上のpHをもたらす限り、二酸化炭素の遊離を結果的にもたらす任意の酸－塩基の組み合わせは、重炭酸ナトリウム、クエン酸、および酒石酸の組み合わせの代わりに使用され得る。

30

【0568】

他の実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)の化合物を含む、本明細書に記載される製剤は、固形分散剤である。前記固形分散剤を作る方法は従来技術で知られており、例えば、限定されないが米国特許第4,343,789号、5,340,591号、5,456,923号、5,700,485号、および5,723,269号と、米国公開出願第2004/0013734号を含み、これらは各々は引用により本明細書に組み込まれる。また他の実施形態において、本明細書に記載される製剤は固溶体である。固溶体は、活性薬剤と他の賦形剤と共に物質を組み込み、それにより、混合物が加熱され、その結果薬物の溶解が生じ、結果として生じる組成物はその後に冷却されることで、更に処方され、カプセルに直接加えられ、あるいは錠剤へと圧縮され得る固形混合物をもた

40

50

らす。前記固溶体を作る方法は従来技術で知られており、例えば、限定されないが、米国特許第5, 599, 928号、4, 151, 273号、および第6, 083, 518号を含み、その各々は引用によって本明細書に組み込まれる。

【0569】

式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (Via) – (Vib) のいずれかの化合物を含む、本明細書に記載される製剤を含む医薬の固形経口剤形は、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (Via) – (Vib) の化合物の制御放出を提供するようさらに処方可能である。制御放出は、長時間にわたり所望の特性に従って組み込まれる剤形からの、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (Via) – (Vib) のいずれか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、および遅延放出の特性を含む。即時放出組成物とは対照的に、制御放出組成物は、予め定めた特性に従って、長期間にわたる被験体への薬剤の送達を可能にする。そのような放出速度は、長期間、治療上有効なレベルの薬剤を提供し、その結果として、より長期間の薬理反応を提供し、一方で、従来の急速放出剤形と比較して、副作用を最小限にする。そのような長期間の反応は、対応する短い作用の、即時放出調製により達成されない多くの固有の利益を提供する。

【0570】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される固形剤形は、腸溶コーティングした遅延放出経口剤形、即ち、胃腸管の小腸における放出に影響を及ぼすために腸溶コーティングを利用する、本明細書で記載されるような医薬組成物の経口剤形として、処方され得る。腸溶コーティングした剤形は、活性成分および／または他の組成成分の果粒剤、粉末、ペレット、ビーズ、または微粒子（それ自体がコーティングされるまたはコーティングされない）を含む、圧縮した、成型した、または押し出し加工した錠剤／モールド（コーティングの有無にかかわらず）であり得る。腸溶コーティングした経口剤形はまた、固形担体のペレット、ビーズ、または顆粒を含むカプセル（コーティングされるまたはコーティングされない）、および／または、組成物（それ自体がコーティングされるまたはコーティングされない）であり得る。

【0571】

本明細書で使用されるように、用語「遅延放出」は、遅延放出の変化が存在しない場合に達成されるものよりも遠位の胃腸管にある、幾つかの一般的に予測可能な位置で、放出が達成され得るような送達を指す。幾つかの実施形態において、放出の遅延の方法は、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で胃腸液中で溶解しないが、約5以上のpHでは溶解するような、十分な厚みに適用されねばならない。下方の胃腸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および組成物における腸溶コーティングとして、pH依存性の可溶性特性を示す任意の陰イオンポリマーが使用され得ることが、予測される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるポリマーは、陰イオンのカルボン酸ポリマーである。他の実施形態において、ポリマーおよびその互換性をもつ混合物、およびそれらの特性の幾つかは、限定されないが次のものを含む：

【0572】

精製されたラックとも呼ばれるセラックは、昆虫の樹脂質の分泌物から得た精製品である。このコーティングは、pH > 7の培地で溶解する；

【0573】

アクリルポリマー。アクリルポリマーのパフォーマンス（主として生体液中のそれらの可溶性）は、置換の程度および型に基づいて異なり得る。適切なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸コポリマーおよびアンモニウムメタクリル酸塩コポリマーを含む。Eudragit シリーズ E、L、S、RL、RS、および NE (Rohm Pharma) は、有機溶媒、水分散液、また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、および RS は、胃腸管において不溶性であるが、透過

10

20

30

40

50

性であり、主として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、およびSは、胃において不溶性であり、腸で溶解する；

【0574】

セルロース誘導体。適切なセルロース誘導体の例は次のとおりである：エチルセルロース；セルロースの部分的酢酸エステルが無水フタル酸との反応混合物。そのパフォーマンスは、置換の程度およびタイプに基づいて異なり得る。酢酸フタル酸セルロース（CAP）は、 $\text{pH} > 6$ で溶解する。Aquateric（FMC）は、水性ベースの系であり、 $< 1 \mu\text{m}$ の粒子を伴うスプレー乾燥したCAP偽ラテックス（psuedolatex）である。Aquateric中の他の成分は、pluronic、Tween（登録商標）、およびアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導体は：酢酸セルローストリメリテート（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・フタラート（HPMCP）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース・スクシナート（HPMCS）；および、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・スクシナート（例えば、AQOAT（Shin Etsu））を含む。そのパフォーマンスは、置換の程度およびタイプに基づいて異なり得る。例えば、HPMCP（HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fのグレードなど）が、適切である。そのパフォーマンスは、置換の程度およびタイプに基づいて異なり得る。例えば、適切なグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・スクシナートは、限定されないが、 $\text{pH} 5$ で溶解するAS-LG（LF）、 $\text{pH} 5.5$ で溶解するAS-MG（MF）、およびより高い pH で溶解するAS-HG（HF）を含む。これらのポリマーは、水分散液のために果粒剤または微粉として提供される；

【0575】

ポリ酢酸ビニル・フタラート（PVAP）。PVAPは $\text{pH} > 5$ で溶解し、それは、水蒸気および胃液に対する浸透性があまりない。

【0576】

幾つかの実施形態において、コーティングは、可塑剤、および、当該技術分野で周知の着色剤、タルク、および／また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、およびそれらを通常は含有している。適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル（Citroflex 2）、トリアセチン（グリセリルトリアセタート）、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、およびフタル酸ジブチルを含む。特に、陰イオンのカルボン酸アクリルポリマーは通常、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、およびトリアセチンの10-25重量%を含む。噴霧また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利用される。コーティングの厚みは、経口剤形が、胃管中の局所送達の所望の部位が到達するまで無傷のまま残ることを確実にするのに、十分でなければならない。

【0577】

着色剤、脱粘着剤（detackifiers）、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤（例えば、カルナウバロウ（carnubawax）またはPEG）は、コーティング材料を可溶化または分散するため、およびコーティングパフォーマンスおよびコーティングした生成物を改善するために、可塑剤の他にコーティングに加えられ得る。

【0578】

他の実施形態において、式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）-（Vh）、または（VIa）-（VIb）の化合物を含む、本明細書に記載される製剤は、パルス状剤形を使用して送達される。パルス剤形は、制御された遅延時間の後の予め定めた時点で、または特定の部位で、1以上の即時放出パルスを提供する

10

20

30

40

50

ことができる。式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) のいずれかの化合物を含む、本明細書に記載される製剤を含むパルス状剤形は、当該技術分野で知られている様々なパルス製剤を使用して投与されてもよい。例えば、そのような製剤は、限定されないが、米国特許第 5, 011, 692 号、第 5, 017, 381 号、第 5, 229, 135 号、および第 5, 840, 329 号を含み、その各々は引用によって本明細書に組み込まれる。本製剤とともに使用するのに適した他のパルス状放出剤形は、限定されないが、米国特許第 4, 871, 549、第 5, 260, 068 号、第 5, 260, 069 号、第 5, 508, 040 号、第 5, 567, 441 号、および第 5, 837, 284 号を含み、その各々は引用により明確に組み込まれる。1つの実施形態において、制御放出剤形は、各々が本明細書に記載される製剤を含有する、粒子の少なくとも2つの群（即ち、多重微粒子）を含む、パルス放出固形経口剤形である。第1の群の粒子は、哺乳動物による消化後、式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) のいずれかの化合物の実質的に即時用量を提供する。第1の群の粒子は、コーティングされないか、またはコーティングおよび／または密封材を含むかのいずれかである。第2の群の粒子はコーティングした粒子を含み、これは、1つ以上の結合剤とともに、前記製剤中で、式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) のいずれかの化合物の全用量の約2乃至約75重量%、約2.5乃至約70重量%、または約40乃至約70重量%を含む。コーティングは、第2用量の放出の前、食物摂取後に約2時間乃至約7時間の遅延を提供するのに十分な量の、薬学的に許容可能な成分を含む。適切なコーティングは1つ以上の特異的に分解性のコーティング、ほんの一例として、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、および Eudragit（登録商標）NE30D、Eudragit（登録商標）NE 40D（登録商標）などの pH 感受性のコーティング（腸溶コーティング）を、単独で、あるいは、セルロース誘導体（例えば、エチルセルロース）、または式 (I A)、(I)、(I a)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a) – (V h)、または (V I a) – (V I b) のいずれかの化合物を含む製剤の差別的な放出を提供するために可変の厚みを有する非腸溶コーティングと混ぜ合わせて含む。

【0579】

当業者に既知の他の多くの型の制御放出システムは、本明細書に記載される製剤の用途に適している。そのような送達システムの例は、例えば、ポリ乳酸およびポリグリコール酸、ポリ酸無水物 (polyanhydrides)、およ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（コレステロール、コレステロールのエステルおよび脂肪酸、または中性脂肪（モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド）など）を含む脂質である、多孔性のマトリクス、非ポリマーベースの系；ヒドロゲル放出系；サイラスティック系 (silastic systems)；ペプチドベースの系；ワックスコーティング、生体分解可能な剤形、従来の結合剤等を使用する圧縮錠を含む。例えば、*Iberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990)*；*Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)*、および、米国特許出願番号 4, 327, 725 号、第 4, 624, 848 号、第 4, 968, 509 号、第 5, 461, 140 号、第 5, 456, 923 号、第 5, 516, 527 号、第 5, 622, 721 号、第 5, 686, 105 号、第 5, 700, 410 号、第 5, 977, 175 号、第 6, 465, 014 号、ならびに第 6, 932, 9

10

20

30

40

50

83号を参照。これらの各々は参照により明確に組み込まれる。

【0580】

幾つかの実施形態において、式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (Via) – (Vib) のいずれかの化合物の粒子、および、被験体への経口投与のための少なくとも1つの分散剤または懸濁化剤を含む医薬組成物が、提供される。製剤は、懸濁液用の粉末剤および／または顆粒剤でもよく、水との混合後、実質的に均一な懸濁液が得られる。

【0581】

経口投与のための液体製剤の剤形は、薬学的に許容可能な水性の経口分散剤、乳剤、溶液、エリキシル剤、ゲル剤、およびシロップ剤を含むが、これらに限定されない群から選択された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。式 (IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または (Via) – (Vib) の化合物の粒子に加え、液体剤形は、以下の添加物を含んでもよい：(a) 崩壊剤；(b) 分散剤；(c) 湿潤剤；(d) 少なくとも1つの防腐剤、(e) 粘度増強剤、(f) 少なくとも1つの甘味料、および (g) 少なくとも1つの香味料。幾つかの実施形態において、水性分散剤は更に、結晶化阻害剤を含み得る。

【0582】

本明細書に記載される水性懸濁液および分散剤は、USP薬剤師薬局方(2005年版、第905章)において定められるように、少なくとも4時間、均質な状態で残り得る。均質性は、全体の組成物の均質性の判定に関して一貫したサンプリング法によって判定されねばならない。1つの実施形態において、水性懸濁液は、1分未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。別の実施形態において、水性懸濁液は、45秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。また別の実施形態において、水性懸濁液は、30秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。また別の実施形態において、攪拌は、均質な水性分散液を維持するのに必要ではない。

【0583】

水性懸濁液および分散液において使用される崩壊剤の例は、限定されないが、デンプン(例えばトウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなど天然のデンプン、National 1551またはAmijel(登録商標)などのアルファ化デンプン、Promogel(登録商標)またはExploTab(登録商標)などのナトリウムデンプングリコラート)；木製品などのセルロース、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)、および、mSolka-Floc(登録商標)、メチルセルロース、クロスカルメロース、あるいは、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、または、架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン；クロス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、またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などの、アルギナート；Vee Gum(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、またはトラガカントなどのゴム；ナトリウムデンプングリコラート；ベントナイト；天然スポンジ；界面活性剤；カチオン交換樹脂などの樹脂；シトラスパルプ；ラウリル硫酸ナトリウム；デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

【0584】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される水性懸濁液と分散液に適切な分散剤

は、当該技術分野で既知であり、例えば、親水性ポリマー、電解液、Tween（登録商標）60または80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP；Plasdone（登録商標）として商業的に知られている）、および炭水化物系の分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよ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、およびHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およ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、および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・フタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート・ステアラート、非晶質セルロース、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）、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）、エチレンオキシドと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る）、ポロクサマー（例えばPluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、およびF108（登録商標）であり、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである）；およびポロキサミン（例えば、Poloxamine 908（登録商標）としても知られるTetronic 908（登録商標）であり、プロピレンオキシドとエチレンオキシドのエチレンジアミンへの連続する追加から生じ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。他の実施形態において、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；電解液；Tween（登録商標）60または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とヒドロキシプロピルセルロースエーテル（例えばHPC、HPC-SL、およびHPC-L）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースと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 K100M、および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ラート；ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート・ステアラート；非晶質セルロース；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）；エチレンオキシドおよ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；ポロクサマー；（例えば、Pluronic F68（登録証用）、F88（登録商標）、およびF108（登録商標）であり、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである）；またはポロキサミン（例えば、Poloxamine 908（登録商標）としても知られるTetronic 908（登録商標））。

【0585】

本明細書に記載される水性懸濁液と分散液に適切な湿潤剤は、当該技術分野で知られており、限定されないが、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、市販で入手可能なTweens（登録商標）20およびTween（登録商標）80などのTween（登録商標）（ICI Specialty Chemicals））、およびポリエチレングリコール（例えば、Carbowax 3350（登録商標）と1450（登録商標）、およびCarbopol 934（登録商標）（Union Carbide）、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン、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、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、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、ドクセートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE TPGS、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。

【0586】

本明細書に記載される水性懸濁液または分散液にふさわしい保存剤は、例えば、ソルビン酸カリウム、パラベン（例えば、メチルパラベンとプロピルパラベン）、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸、エチルアルコールまたはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどフェノール化合物、または塩化ベンザルコニウムなどの第4級化合物などを含む。本明細書で使用されるように、防腐剤は、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。

【0587】

本明細書に記載される水性懸濁液または分散液に適切な粘度増強剤は、限定されないが、メチルセルロース、キサントガム、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、アルギナート、アカシア、キトサン、およびそれらの組み合わせを含む。粘度増強剤の濃度は、選択された薬剤および所望の粘度に依存する。

【0588】

本明細書に記載される水性懸濁液または分散液に適切な甘味料は、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、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、シトラス、シトラス・パンチ、シトラス・クリーム、コットンキャンディー、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート (cyclamate)、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、ショウガ、グリチルレチナート (glycyrrhetinate)、カンゾウ (甘草) 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、モノアンモニウム・グリリチナート (glyrrhizinate) (MagnaSweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、カエデ、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 (neohesperidine) DC、ネオテム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパミントクリーム、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) 粉末、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、アスパルテム、アセスルファム・カリウム、マンニトール、タリン (talin)、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、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、アメリカザクラ、ヒメコウジ、キシリトール、またはこれらの香味成分の任意の組み合わせ、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、およびそれらの組み合わせを含む。1つの実施形態において、水性液体分散液は、水分散液の容量の約0.001%から約1.0%に及ぶ濃度で、甘味料または香味料を含むことができる。別の実施形態において、水性液体分散液は、水分散液の容量の約0.005%から約0.5%に及ぶ濃度で、甘味料または香味料を含むことができる。また別の実施形態において、水性液体分散液は、水分散液の容量の約0.01%から約1.0%に及ぶ濃度で、甘味料または香味料を含むことができる。

【0589】

上記に列挙した添加剤に加えて、液体製剤はまた、水または他の溶媒などの当該技術分野で共通して使用される不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤を含む。典型的な乳化剤は、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、ドクセートナトリウム、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 (phosphot

10

20

30

40

50

idylcholine)、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、およびゴマ油など)、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、これらの物質の組み合わせである。

【0590】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬製剤は、自己乳化薬物送達システム(SEDDS)であり得る。乳剤は、通常は液滴の形であるが、別の形で不混和相における1つの不混和相の分散液である。一般的に、乳剤は激しい機械分散によって作成される。任意の外部の機械的な分散または攪拌無しで過剰な水を加えると、SEDDSは、乳剤またはマイクロエマルジョンとは反対に、自発的に乳剤を形成する。SEDDSの利点は、溶液の全体にわたって液滴を分配するために、緩やかな混合だけが要求されるということである。加えて、水または水相は、投与の直前に加えられ得、不安定なまたは疎水性の活性成分の安定性を確保する。故に、SEDDSは、疎水性活性成分の経口および非経口の送達に有効な送達システムを提供する。SEDDSは、疎水性活性成分のバイオアベイラビリティの改善を提供し得る。自己乳化型剤形を作る方法は従来技術で知られており、例えば、限定されないが、米国特許第5,5858,401号、第6,667,048号、および第6,960,563号を含み、その各々は引用によって本明細書に組み込まれる。

10

【0591】

所望の添加剤が当該技術分野における様々な従事者によってしばしば異なるように分類されるか、あるいは様々な異なる機能のいずれかについて共通して使用されるため、本明細書に記載される水分散液または懸濁液において使用される上に列挙した添加剤は重複があることが理解されよう。故に、上記に列挙した添加剤は、単に例示的なものとして、および限定されないが、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、得られねばならない。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

20

【0592】

鼻腔内製剤

【0593】

鼻腔内製剤は従来技術で知られており、例えば、米国特許第4,476,116号、第5,116,817号、および、第6,391,452号を含み、その各々は引用によって本明細書に組み込まれる。当該技術分野で知られているあらゆる技術に従って調製される、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)–(Vh)、または(VIa)–(VIb)のいずれかの化合物を含む製剤は、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、フルオロカーボン、および/または、当該技術分野で知られている他の可溶化剤または分散剤を利用して、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。好ましくは、これらの組成物および製剤は、適切な無毒の薬学的に許容可能な成分と共に調製される。こうした成分は鼻用剤形の調製で当業者には知られており、こうしたものの一部は当該技術分野の標準であるREMITON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005で見られる。適切な担体の選択は、所望される鼻用剤形、例えば溶液、懸濁液、軟膏、またはゲルの正確な性質に多いに依存する。鼻用剤形は一般的に、活性成分に加えて大量の水を含む。pH調整剤、乳化剤、または分散剤、防腐剤、界面活性剤、ゲル化剤、または緩衝化剤、および他の安定化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。鼻用剤形は、鼻汁と等張でなければならない。

30

40

【0594】

吸入による投与のために、本明細書に記載される式(IA)、(I)、(Ia)、(I

50

I)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または(VIa) – (VIb)のいずれかの化合物は、エアロゾル、霧、または粉末のような形態であってもよい。本明細書に記載される医薬組成物は、適切な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、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、または他の適切な気体を使用して、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧提供の形態で、都合よく送達される。加圧したエアロゾルの場合、投与量単位は、測定した量を送達するためのバルブを提供することにより決定されてもよい。吸入器または注入器で使用するための、ほんの一例ではあるが、ゼラチンなどで作られたカプセルおよび薬包が処方され得、それらは、本明細書に記載される化合物の粉末混合、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤を含む。

10

【0595】

頬側製剤

【0596】

式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または(VIa) – (VIb)のいずれかの化合物を含む頬側製剤は、当該技術分野で知られている様々な製剤を使用して投与されてもよい。例えば、このような製剤は、限定されないが、米国特許第4,229,447号、第4,596,795号、第4,755,386号、および第5,739,36号を含み、その各々は引用によって本明細書に組み込まれる。加えて、本明細書に記載される頬側剤形は更に、頬側粘膜に剤形を付着させるようにも機能する、生体分解可能な(加水分解性の)ポリマー担体を含み得る。頬側剤形は、予め定めた時間にわたり徐々に侵食するように作られ、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または(VIa) – (VIb)のいずれかの化合物の送達を実質的に全体的に提供される。頬側薬物送達は、当業者に認識されるように、経口薬物投与が遭遇する不都合、例えば、遅い吸収、胃腸管に存在する流体による活性薬剤の劣化、および/または肝臓における初回通過不活性化を回避する。生体浸食性(加水分解性)ポリマー担体に関して、所望の薬物放出特性が損なわれない限り、任意のこうした担体を事実上使用することができ、担体は、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va) – (Vh)、または(VIa) – (VIb)のいずれかの化合物、および、頬側投与量単位で存在し得る任意の他の成分と適合可能であることが認識されよう。一般的に、ポリマー担体は、頬側粘膜の湿った表面に接着する疎水性(水溶性および水膨張性)ポリマーを含む。本明細書で有用なポリマー担体の例は、アクリル酸ポリマー、およびコポリマー(co)、例えば「カルボマー」(B. F. Goodrichから得られるCarbopol(登録商標)はそのようなポリマーの1つである)。他の成分も、本明細書に記載される頬側剤形に組み込まれてもよく、限定されないが、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色剤、防腐剤などを含む。頬側投与または舌下投与のために、組成物は、従来の方法で処方される錠剤、ロゼンジ、またはゲル剤の形態を取ってもよい。

20

30

【0597】

経皮製剤

【0598】

本明細書に記載される経皮製剤は、当該技術分野で記載されてきた様々な装置を使用して投与されてもよい。例えば、こうした装置は限定されないが、米国特許第3,598,122号、第3,598,123号、第3,710,795号、第3,731,683号、第3,742,951号、第3,814,097号、第3,921,636号、第3,972,995号、第3,993,072号、第3,993,073号、第3,996,934号、第4,031,894号、第4,060,084号、第4,069,307号、第4,077,407号、第4,201,211号、第4,230,105号、第4,292,299号、第4,292,303号、第5,336,168号、第5,665,378号、第5,837,280号、第5,869,090号、第6,923,983号、第6,929,801号、および第6,946,144号に記載されるものを含み、こ

40

50

これらの各々は全体として参照により明確に組み込まれる。

【0599】

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従来の特定の薬学的に許容可能な賦形剤を組み込んでよい。1つの実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、少なくとも3つの構成成分：(1)式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)のいずれかの化合物の製剤：(2)浸透促進剤；および(3)水性アジュバントを含む。加えて、経皮製剤は、限定されないがゲル化剤、クリーム剤、および軟膏基剤などの追加の構成成分を含み得る。幾つかの実施形態において、経皮製剤は更に、吸収を促進するとともに、皮膚からの経皮製剤の除去を防ぐために、織布または不織布のバックング材を含み得る。他の実施形態において、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、飽和または過飽和の状態を維持することができる。

10

【0600】

本明細書に記載される化合物の経皮投与に適切な製剤は、経皮送達装置および経皮送達パッチを利用してもよく、且つ、ポリマーまたは接着剤で溶解および／または分散した親油性エマルジョンまたは緩衝水溶液であり得る。そのようなパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、またはオンデマンド送達のために構築されてよい。また更に、本明細書に記載される化合物の経皮送達は、イオン泳動性パッチなどの手段により達成され得る。加えて、経皮パッチは、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)のいずれかの化合物の制御送達を提供することができる。吸収速度は、律速膜(rate-controlling membrane)を使用することで、または化合物をポリマーマトリクスあるいはゲル内に捕捉することで遅くされ得る。反対に、吸収促進剤は吸収性を高めるために使用され得る。吸収促進剤または担体は、皮膚を介する通過を補助する、薬学的に許容可能な吸収性溶媒を含み得る。例えば、経皮装置は、バックング材、担体を随意に備える化合物を含むリザーバ、長時間にわたって制御された速度および予め定められた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、および皮膚に該装置を固定する手段を含む、包帯の形態である。

20

【0601】

注入可能な製剤

30

【0602】

筋肉内、皮下、または静脈内の注入に適切な、式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)－(Vh)、または(VIa)－(VIb)のいずれかの化合物を含む製剤は、生理学的に許容可能な無菌の水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、および無菌の注入可能な溶液または分散液への再構成のための無菌の粉剤を含む。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例は、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、クレモホル(cremophor)など)、それらの適切な混合物、植物油(オリーブ油など)、およびオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルを含む。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、分散の場合に必要なとされた粒径の維持、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。皮下注入に適切な製剤は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分配剤(dispersing agent)などの添加剤も含んでもよい。微生物の増殖の予防は、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性および抗真菌性の薬剤によって確実にされ得る。糖や塩化ナトリウムなどの等張性の薬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およびゼラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤の使用によって、注入可能な医薬形態の持続的吸収が引き起こされ得る。

40

【0603】

静脈注入について、本明細書に記載される化合物は、水溶液中で、好ましくはハंक溶液、リンガー溶液、または生理緩衝食塩水などの生理学的に互換性をもつ緩衝液中で処方

50

されてもよい。口腔粘膜投与のために、浸透される障壁に適切な浸透剤が、製剤の中で使用される。そのような浸透剤は通常、当該技術分野で既知である。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互換性をもつ緩衝液または賦形剤を備えた、水性または非水性の溶液を含んでもよい。そのような賦形剤は通常、当該技術分野で既知である。

【0604】

非経口注入はボーラス注入または持続注入を含み得る。注入用製剤は、単位剤形（例えば、アンプル）において、または追加の保存料を伴う複数回投与用容器において提供されてもよい。本明細書に記載される医薬組成物は、油性または水性のビヒクル内で無菌の懸濁液、溶液、またはエマルジョンなど、非経口注入に適した形態であり、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤（*formulatory agents*）を含んでもよい。非経口投与のための医薬製剤は、水溶性型にある活性化合物の水溶液を含む。更に、活性化合物の懸濁剤は、適切な油性の注入懸濁剤として調製されてもよい。適切な親油性の溶媒またはビヒクルは、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルあるいはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性注入懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁剤の粘度を増加させる物質を含んでもよい。随意に、懸濁剤は、高濃縮溶液の調製を可能にするために、安定剤、または、化合物の溶解度を増加させるのに適切な薬剤も含んでもよい。代替的に、活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば発熱物質を含まない滅菌水と共に構成するために、粉末形態であってもよい。

【0605】

他の製剤

【0606】

特定の実施形態において、例えばリポソームおよびエマルジョンなどの医薬化合物のための送達システムが利用される。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物はまた、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／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およ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を含み得る。

【0607】

幾つかの実施形態において、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、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、バーム、クリーム剤、または軟膏剤などの様々な局所投与可能な組成物へと処方可能である。そのような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張増強剤、バッファー、および保存剤を含み得る。

【0608】

本明細書に記載される化合物は、ポリビニルピロリドン、PEGなどの合成ポリマーと同様に、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐薬用基剤を含む、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用気泡剤、直腸用エアロゾル、坐薬、ゼリー状坐薬、または保持用浣腸剤などの直腸用組成物で処方されてもよい。組成物の坐薬形態において、限定されないが例えば脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、随意にココアバターと組み合わせられて最初に融解する。

【0609】

投与方法および処置レジメンの例

本明細書に記載される化合物は、Btkまたはその同族体の阻害のために、あるいはBtkまたはその同族体の阻害から少なくとも部分的に利益を得る疾患または疾病の処置のために、薬物の調製において使用され得る。加えて、そうした処置を必要としている被検体において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置する方法は、被検体に対して治療上有効な量の本明細書に記載される式（IA）、（I）、（Ia）、（II）、（III）、（IV）、（Va）－（Vh）、または（Via）－（Vib）のいずれかの少なくとも1つの化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能

なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物の投与を含む。

【0610】

本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および／または治療的な処置のために投与可能である。治療的な適用において、組成物は、既に疾患や疾病で苦しむ患者に、その疾患または疾病の症状を治癒し、あるい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、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物への反応性、並びに処置を行う医師の判断に左右される。定期的な試験（限定されないが、用量増加臨床試験を含む）によって、そのような治療上有効な量を決定することは、当業者の考え得る範囲内で十分に考慮される。

10

【0611】

予防上の適用において、本明細書中に記載されている化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、もしくは疾病の影響を受け易く、またはその危険に曝されている患者に投与される。このような量は、「予防に有効な量または用量」であると定義される。この用途において、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも依存する。定期的な試験（例えば、用量増加臨床試験）によって、そのような予防的に有効な量を決定することは、当業者の考え得る範囲内で十分に考慮される。患者に使用されると、この使用に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、および薬物への反応性、並びに処置を行う医師の判断に依存する。

【0612】

20

患者の症状が改善しない場合、医者の判断に基づき、化合物は、患者の疾患または症状の兆候を寛解させるか、さもなければ制御または制限するために、慢性的に、すなわち、患者の寿命の間中を含む長期間にわたって投与される。

【0613】

患者の状態が改善する場合、医師の判断後、化合物の投与が連続的に与えられる；代替的に、投与される薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされ、または一時的に中止され得る（即ち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、2日と1年の間（ほんの一例として、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、または365日を含む）で異なり得る。休薬期間中の用量の減少は、10%－100%（ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%を含む）であり得る。

30

【0614】

一旦患者の疾病の改善が生じると、必要ならば維持量が投与される。続いて、投与量または投与頻度、あるいはその両方が、症状に応じて、疾患、障害、または疾病の改善を持続するレベルにまで減らされ得る。しかし、患者は、任意の症状の再発後、断続的な処置を長期的に必要とする。

【0615】

こうした量に対応する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患または疾病とその重症度、処置が必要とされている被験体または宿主の独自性（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、処置されている疾病、および処置されている被験体または宿主を含む、症例を取り囲む特定の状況に従って、当該技術分野で知られている手法で日常的に決定され得る。しかし、一般的に、成人のヒトの処置に利用される用量は典型的に、1日につき0.02－5000 mg、または1日につき1－1500 mgの範囲にある。所望の用量は、単回投与で、または、同時に（あるいは短時間にわたって）、あるいは適切な間隔（例えば1日に2回、3回、4回、あるいはそれ以上のサブ用量）で投与される分割用量で、都合よく提供されてもよい。

40

【0616】

50

特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形であってもよい。単位剤形において、製剤は、適量の1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、製剤の離散量を含むパッケージの形態でもよい。非現的な例は、包装された錠剤またはカプセル、およびバイアルまたはアンプルの中にある粉末剤である。水性懸濁液組成物は、単回用量の再密閉できない容器に包装され得る。代替的に、複数回用量用の再密閉可能な容器が使用され得、この場合、組成物中に保存剤を含むことが一般的である。ほんの一例ではあるが、非経口注入用の製剤は、追加の保存料を備えた、単位剤形（アンプルを含むが、これに限定されない）、または複数回用量容器に入れて提供され得る。

【0617】

個々の処置レジメンに関する変数の数が多いため、前述の範囲は単に示唆的なものであり、これらの推奨値からの相当な可動域は、珍しいものではない。このような投与量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の形態、個々の被験体の必要条件、処置される疾患または疾病の重症度、および医師の判断といった多くの変数に依存して変更されてもよい。

【0618】

こうした処置レジメンの毒性および治療効果は、LD50（個体群の50%致死量）およびED50（個体群の50%における治療上有効な用量）の決定などを含むが、これらに限定されない細胞培養物または実験動物における標準の薬学的手順により定められ得る。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であるとともに、LD50とED50との間の比率として表され得る。高い治療上の指数を示す化合物が、好ましい。細胞培養アッセイおよび動物研究から得たデータは、ヒトにおける使用のために様々な範囲の投与量を処方する際に、使用され得る。そのような化合物の投与量は、好ましくは最小の毒性を備えたED50を含む、一連の血中濃度内にある。投与量は、利用された剤形および利用された投与経路に依存して、この範囲内で異なってもよい。

【0619】

併用処置

本明細書に記載される可逆的または不可逆なBtk阻害剤組成物は、処置される疾病の治療レベルについて選択される他の周知の治療試薬と組み合わせても使用され得る。一般に、本明細書に記載される組成物と、併用治療が用いられる実施形態における他の薬剤は、同じ医薬組成物において投与される必要がなく、且つ、異なる物理的および化学的特性により、異なる経路によって投与されなければならないこともある。投与の形態と投与の得策の決定は、可能な場合、同じ医薬組成物において、熟練した臨床医の考え得る範囲内である。初期の投与は、当該技術分野で既知の確立されたプロトコルに従って行われ、その後、観察された効果に基づいて、投与量、投与の形態、および投与時間が熟練した臨床医によって修正され得る。

【0620】

特定の例において、別の治療薬剤と併用して、本明細書に記載される少なくとも1つの可逆的または不可逆なBtk阻害剤化合物を投与することが適切な場合もある。ほんの一例ではあるが、本明細書に記載される可逆的または不可逆性Btk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、最初の治療薬剤と併用して抗吐気薬剤を投与することが適切な場合がある。あるいは、ほんの一例であるが、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果は、アジュバントの投与により増強されることがある（即ち、アジュバント自体により、最小限の治療効果をもたらす得るが、別の治療薬剤と併用すると、患者への総合的な治療効果が増強される）。あるいは、ほんの一例であるが、患者が受ける効果は、治療効果も有する別の治療薬剤（治療レジメンも含む）と共に、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てもよい。あらゆる場合において、処置される疾患、障害、または疾病に関わらず、患者が受ける総合的な効果は、単に2つの治療薬剤の添加でもよく、または、患者は相乗的效果を受ける場合もある。

【0621】

使用される化合物の特定の選択は、主治医の診断、および患者の状態と適切な処置プロトコルの判断に依存する。化合物は、疾患、障害、または疾病の性質、患者の状態、および用いられる化合物の実際の選択に依存して、一斉に（例えば、同時に、ほぼ同時に、または同じ処置プロトコル内で）、または順次、投与されてもよい。処置プロトコルの間の各治療剤の投与の順番、および投与の繰り返しの回数の決定は、処置される疾患の評価および患者の状態の評価の後、十分に医師の考え得る範囲内にある。

【0622】

治療上有効な投与量は、薬物が併用処置に使用される際に異なり得ることが当業者に知られている。併用療法レジメンで使用される薬物および他の薬剤の治療上の有効量を実験的に決定する方法が、本文献に述べられている。例えば、規則正しい投薬の使用、即ち、有毒な副作用を最小化するためにより頻繁で、より少ない用量を提供することが、文献において広範囲に記述されている。併用処置は、患者の臨床的な管理を支援するために、様々な時間で開始および終了する、周期的な処置を更に含む。

10

【0623】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与化合物の投与量はもちろん、利用される同時薬物（c o - d r u g）のタイプ、利用される特定の薬物、あるいは処置される疾患または疾病などに依存して異なる。加えて、1以上の生物学的に活性な薬剤と同時投与すると、本明細書で提供される化合物は、生物学的に活性な薬剤（複数）と同時に、または連続して投与されてもよい。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（複数）と併用して投与するタンパク質の適切な配列を決定する。

20

【0624】

どんな場合も、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（I A）、（I）、（I a）、（I I）、（I I I）、（I V）、（V a）－（V h）、または（V I a）－（V I b）の化合物である）は、任意の順で、または同時に投与されてもよい。同時の場合、複数の治療剤は、単一の統一形態で、または複数の形態で（ほんの一例ではあるが、単一丸剤または二つの別個の丸剤として）提供されてもよい。治療剤の1つは複数回用量で与えられ、またはその両方が複数回用量投与として与えられてもよい。同時でない場合、複数回用量間のタイミングは、0週より多く4週末満まで異なることもある。加えて、併用方法、組成物、および製剤は、2つの薬剤のみ使用に限定されず；多数の治療上の組み合わせの使用も想定される。

30

【0625】

緩和が求められる疾病（複数）を処置、予防、または改善するための投与レジメンは、様々な要因に従って改変されることを理解される。これらの要因は、被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状と同様に、被験体が患う障害も含む。故に、実際に利用された投薬レジメンは広く異なる場合があり、それ故、本明細書で述べられる投与レジメンから逸脱し得る。

【0626】

本明細書に開示される併用療法を構成する医薬品は、組み合わされた剤形であるか、または、実質的に同時投与を意図した個別の剤形であってもよい。併用療法を構築する医薬品は、2段階の投与を要求するレジメンによって投与されている一方の治療上の化合物と共に、連続して投与されてもよい。2段階の投与レジメンは、活性薬剤の連続する投与、または、別個の活性薬剤の間隔を空けた投与を要求してもよい。複数の投与段階の間の期間は、可溶性、バイオアベイラビリティ、血漿半減期、および速動性の特性といった、各医薬品の特性に依存して、数分から数時間にまで及んでもよい。標的分子濃度の日内変動も最適な投与間隔を決定することがある。

40

【0627】

加えて、本明細書に記載される化合物は、患者に付加的または相乗的な効果を提供する手順と組み合わせて使用されてもよい。ほんの一例ではあるが、患者は、本明細書に記載

50

される方法において、治療的および／または予防的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、および／または他の治療法との併用は、個体が特定の疾患または疾病と相互関連すると知られている突然変異遺伝子の保有者であるかを判定するするための遺伝子検査と組み合わせられる。

【0628】

本明細書に記載される化合物および併用治療は、疾患または疾病の発症前、その最中、またはその後に投与可能であり、化合物を含む組成物の投与のタイミングは異なり得る。故に、例えば、化合物は予防薬として使用できるとともに、疾患または疾病の発症を防ぐために、疾患または疾患を進行させる傾向のある被験体に連続的に投与することができる。化合物および組成物は、症状発症の間に、または発症後可能な限り早急に、被験体に投与され得る。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、または症状の発症の3時間以内に開始され得る。最初の投与は、例えば、静脈注入、ボーラス注入、5分～約5時間にわたる注入、丸剤、カプセル剤、経皮パッチ、頬側送達など、またはそれらの組み合わせといった、任意の経路を介して行われ得る。化合物は、疾患または疾病の発症が検出されまたは疑われた後に、実施可能な限り早急に、および、例えば約1ヶ月～約3ヶ月など、疾患の処置が必要とされる期間に、投与されねばならない。処置の長さは、各被験体ごとに異なる場合があり、この長さは既知の基準を使用して決定することができる。例えば、化合物または化合物を含む製剤は、少なくとも2週間、好ましくは約1ヶ月乃至約5年の間、または約1ヶ月乃至約3年の間、投与され得る。

【0629】

可逆的または不可逆的なBtk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

被験体が自己免疫疾患、炎症性疾患、またはアレルギー疾患に悩んでいるか、その危険性がある場合、可逆的または不可逆なBtk阻害剤化合物は、任意の組み合わせで以下の1以上の治療剤と共に使用され得る：免疫抑制剤（例えば、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン（rapamycin）、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、またはFTY720）、グルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、サリチル酸塩、アリールアルカン酸、2-アリールプロピオン酸、N-アリールアントラニリン（arylanthraniolic）酸、オキシカム、コキシブ、またはスルホンアニリド）、Cox-2-特異的阻害剤（例えば、バルデコキシブ、セレコキシブ、またはロフェコキシブ）、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン（aurofin）、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン（hydroxychloroquine）、ミノサイクリン、TNF- α 結合タンパク質（例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、またはアダリムマブ）、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエンズ、ベーターアゴニスト、テオフィリン、または抗コリン薬。

【0630】

被験体がB細胞増殖性障害（例えば形質細胞性骨髄腫）に苦しんでいるか、またはその危険がある場合には、被験体は、1以上の他の抗癌剤との任意の組み合わせで、可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物で処置され得る。幾つかの実施形態において、1以上の抗癌剤は、アポトーシス促進剤である。抗癌剤の例は、限定されないが、下記のいずれかを含む：ゴシフォル、ゲネセンズ、ポリフェノールE、クロロヒュジン、オールトランスレチノイン酸（ATRA）、ブリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、オールトランスレチノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ（グリーブ

(登録商標))、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキゲルダナマイシン(17-AAG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、またはPD184352、「パクリタキセル」としても知られているタキソール(tm)(微小管形成を増強および安定させる周知の抗癌剤)、タキソテレ(tm)などのタキソール(tm)のアナログ。共通の構造的特徴として、基礎的なタキサン骨格を有する化合物はさらに、安定化された微小管によりG2-M相において細胞を阻止する能力を有すると示されるとともに、本明細書に記載される化合物と組み合わせて癌を処置するのに有用な場合もある。

【0631】

可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物と組み合わせて使用される抗癌剤の更なる例は、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマンニン、またはLY294002などの、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；および抗体(例えばリツキサン)を含む。

【0632】

可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物と組み合わせて利用することが可能な他の抗癌剤は、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、アシビシン；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール；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；アメタントロンアセタート；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；アスバラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アズトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸アコダゾール；ビアンサフィド(bisnafide)ジメシレート；ピセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナーナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベティマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼルシン；セデフィンガル；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリビン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デクソロマブラティン；デザグアミン；デザグアミンメシレート；ジアジコン；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；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；ドゥアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメイト；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；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；塩酸ファドロゾール；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；フルロオシタビン；フォスキダニ；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イイモフォステイン；インターロイキンI1(組み換えインターロイキンI1、またはr1L2を含む)、インターフェロンアルファ-2a；インターフェロンアルファ-2b；インターフェロンアルファ-n1；インターフェロンアルファ-n3；インターフェロンベクター1a；インターフェロンガンマー1b；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸レウプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲスロロール；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；メツレデバ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトザントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾイ；ノガラマイシン；オルマプラチン；オクシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペントマスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピポプロマン；ピポスルファン；塩酸ピロクサントロン；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

10

20

30

40

50

ルフィロマイシン；プレドニマスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンガル；塩酸サフィンガル；セムスチン；シムトラゼーネ；スパルフォスエートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロマスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェナール；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸トレクサトロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；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；リン酸トリシビリン；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；塩酸ツブゾール；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；硫酸ビンレウロジン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾキジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシン。

10

【0633】

可逆的または不可逆的なBtk阻害剤化合物と組み合わせて利用することが可能な他の抗癌剤は、次のものを含む：20-epi-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；アキルフルベン；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；アムバマスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；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；アンドログラフォライド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク質-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-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ナート；アポトーシス遺伝子モジュレーター；細胞死レギュレーター；アプリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリマスティン；アクシナスタチン1；アクシナスタチン2；アクシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシシン；アザチロシン；バックアチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾチロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータ-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジンイルスベルミン；ビアンサフィド；ビストラテンA；ビセレシン；ブレフレート；ブロピリミン；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；カナリボックスIL-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来の阻害剤；カルゼルシン；カゼインキナーゼ阻害剤 (ICOS)；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；cis-ポルフィリン；クラドリビン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンブレタスタチンA4；コンブレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン (crambescidin) 816；クリスナトール；クリプトファイシン8；クリプトファイシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタンチラキノーズ；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞傷害性因子；シトスタチン；ダクリズマブ；デシタビン；デヒドロジデミンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシフォスファミド (dexifosfamide)；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデミンB；ジドックス；ジエチルノルスベルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；9-ジオクサマイシン；ジフェニルスピロマスチン；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；ズオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン (edelfosine)；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；エストラムスチンアナログ；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

20

30

40

50

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（f l e z e l a s t
 i n e）；フラステロン（f l u a s t e r o n e）；フルダラビン；塩酸フルオロダウ
 ノルニシン；フォルフェニメックス；ホルメスタン；フォストリエシン；ホテムスチン；
 ガドリニウムテクサピリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナー
 ゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ハプスルファム；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；イバンドロニック酸；イダルビシン；イドキシ
 フェン；イドラマントーネ；イルモフォシン；イルモスタット；イミダゾアクリドン；イ
 ミキモド；免疫賦活剤ペプチド；インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤；インターフェ
 ロンアゴニスト；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
 ルピシン；イポメアノール、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；カハラライドF；ラメ
 ラリン-Nトリアセテート；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；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフ
 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；レバミソール；
 リアロゾール；直鎖のポリアミンアナログ；親油性二糖類ペプチド；親油性白金化合物；
 リッソクリナミド（l i s s o c l i n a m i d e）7；ロバプラチン；ロンブリシ
 ン；ロメテレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロクソリピン；
 ラルトテカン；ルテチウムテクサピリン；リソフィリン；細胞溶解ペプチド；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；マトリリシン阻害
 剤；マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メタレリン；メ
 チオニナーゼ；メトクロプラミド；M I F阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミ
 リモスチム；不適正な二重鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシニア
 ナログ；ミトナファイド；マイトトキシン繊維芽細胞増殖因子-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（ヒト胎盤性性腺刺激ホル
 モン）；モノホスホリル脂質A+ミオバクテリア細胞壁s k；モビダモール；多剤耐性遺
 伝子阻害剤；複数の腫瘍抑圧遺伝子1に基づく治療；マスタード抗癌剤；ミカペロキサ
 イドB；ミコバクテリウムの細胞壁抽出物；ミラポロン；N-アセチルジナリン；N-置換
 ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスティップ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン
 ；ナフターピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ニードロニック酸
 ；中性エンドペプチターゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレータ；ニト
 ロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O6-ベンジルグアミン；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；経口サイトカインインデューサ；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン
 ；オグサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロニック酸；パ
 ナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペ
 ルデシン；ペントサン・ポリサルフェート・ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾ
 ル；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ベリルアルコール；フェナジノマイシン；酢
 酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；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
 複合体；白金化合物；白金トリアミン複合体；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
 ソーム阻害剤；プロテインAベースの免疫モジュレータ；プロテインキナーゼC阻害剤；
 プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類；チロシンホスファターゼタンパク質阻害剤；プ
 リンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシ
 ル化ヘモグロビンポロキシエチレン（p o l y o x y e t h y l e r i e）接合体；r a
 fアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；r a sファルネシルタンパク質ト
 ランスフェラーゼ阻害剤；r a s阻害剤；r a s-G A P阻害剤；脱メチル化レテリプチ
 ン；レニウムR e 186 エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；R I Iレチンア
 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；ラビジノンB1；ラボ

10

20

30

40

50

キシル；サフィンガル；セイントピン；S a r C N U；サルコフィトールA；サルグラモスチム；S d i 1ミメティック；セムスチン；セネセンス由来の阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレータ；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサシ；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；サルバロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソナーミン；スパルフォシク酸；スピカマイシンD；スピロマスチン；スプレノベンチン；スポンジスタチン1；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スティピアミド；ストロメリシン阻害剤；サルフィノジン；過活動的な脈管活性腸管ペプチドアンタゴニスト；サラディスタ；スラミン；スウェインソニン；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；タウロマスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラピリウム；テロメラゼ阻害剤；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；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン・ミメティック；チマルファジン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプロプリン；チラパザミン；チタノセン二塩化物；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシビリン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；テュロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；U B C阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来の増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；パプレオチド；バリオリンB；ベクターシステム、赤血球遺伝子治療；ベラレゾール；ベラミン；バーデン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンザルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；および、ジノスタチンシチマラマー。

10

20

【0634】

可逆的または不可逆的なB t k阻害化合物と組み合わせて利用することが可能な、また他の抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然物、またはホルモン、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（例えばブルスファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチンなど）、またはトリアゼン（デカルバジンなど）を含む。代謝拮抗薬の例は、葉酸アナログ（例えばメトトレキサート）、またはピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含むが、これらに限定されない。

30

【0635】

可逆的または不可逆的なB t k阻害剤化合物と組み合わせて役に立つ天然物の例は、ビンカアルカロイド（例えばビンブラスチン、ビンクリスチン）、エポドフィロトキシシン（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）、または生物学的応答修飾物質（例えばインターフェロンα）を含むが、これらに限定されない。

【0636】

可逆的または不可逆的なB t k阻害剤化合物と組み合わせて利用することが可能なアルキル化剤の例は、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）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えばヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えばブルスファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、またはトリアゼン（デカルバジンなど）を含むが、これらに限定されない。代謝拮抗薬の例は、葉酸アナログ（例えばメトトレキサート）、またはピリミジンアナログ（例えばフルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリンアナログ（例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含むが、これらに限定されない。

40

【0637】

可逆的または不可逆的なB t k阻害剤化合物と組み合わせて役に立つホルモンおよびアンタゴニストの例は、副腎皮質ステロイド（例えばプレドニゾン）、プロゲステロン（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、酢酸メドロキシプロゲス

50

テロン)、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(例えばプロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン物質(例えばフルタミド)、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ(例えばロイプロリド)を含むが、これらに限定されない。癌の処置または予防のための、本明細書に記載される方法および組成物に使用され得る他の薬剤は、白金配位複合体(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)、置換した尿素(例えばヒドロキシ尿素)、メチルヒドラジン誘導体(例えばプロカルバジン)、副腎皮質の抑制薬(例えばミトタン、アミノグルエチミド)を含む。

【0638】

安定した微小管によりG2-M相の中の細胞を阻止することにより作用するとともに、可逆的または不可逆的なBtk阻害化合物と組み合わせて利用可能な抗癌剤の例は、限定されないが、以下の市販の薬物、および開発中の薬物を含む: Erbulozole (R-55104としても知られる)、Dolastatin 10 (DLS-10およびNSC-376128としても知られる)、Mivobulin isethionate (CI-980としても知られる)、Vincristine、NSC-639829、Discodermolide (NVP-XX-A-296としても知られる)、ABT-751 (Abbott、E-7010としても知られる)、Altorhyrtins (Altorhyrtin AおよびAltorhyrtin Cとしても知られる)、Spongistatins (Spongistatin 1、Spongistatin 2、Spongistatin 3、Spongistatin 4、Spongistatin 5、Spongistatin 6、Spongistatin 7、Spongistatin 8、およびSpongistatin 9など)、Cemadotin hydrochloride (LU-103793およびNSC-D-669356としても知られる)、Epothilones (Epothilone A、Epothilone B、Epothilone C (デスオキシエポチロンAまたはdEpoAとしても知られる)、Epothilone D (KOS-862、dEpoB、およびデスオキシエポチロンBとしても知られる)、Epothilone E、Epothilone F、Epothilone B N-オキシド、Epothilone A N-オキシド、16-azaeポチロンB、21-アミノエポチロンB (BMS-310705としても知られる)、21-ヒドロキシエポチロンD (Desoxyepo-30
thilone FおよびdEpoFとしても知られる)、26-フルオロエポチロンなど)、Auristatin PE (NSC-654663としても知られる)、Soblidotin (TZT-1027としても知られる)、LS-4559-P (Pharmacia、LS-4577としても知られる)、LS-4578 (Pharmacia、LS-477-Pとしても知られる)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、Vincristine sulfate、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa、WS-9885Bとしても知られる)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF、ILX-651およびLU-223651としても知られる)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、Cryptophycin 52 (LY-355703としても知られる)、AC-7739 (Ajinomoto、AVE-8063AおよびCS-39. HClとしても知られる)、

AC-7700 (Ajinomoto、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser. HCl、およびRPR-258062Aとしても知られる)、Vit 50

10

20

30

40

50

ilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、Centau
 reidin (NSC-106969としても知られる)、T-138067 (Tula
 rik、T-67、TL-138067、およびTI-138067としても知られる)
 、COBRA-1 (Parker Hughes Institute、DDE-261
 およびWHI-261としても知られる)、H10 (Kansas State Uni
 versity)、H16 (Kansas State University)、On
 cocidin A1 (BTO-956およびDIMEとしても知られる)、DDE-3
 13 (Parker Hughes Institute)、Fijianolide
 B、Laulimalide、SPA-2 (Parker Hughes Instit
 ute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute、SPIKE
 T-Pとしても知られる)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sin
 ai School of Medicine、MF-569としても知られる)、Na
 rcosine (NSC-5366としても知られる)、Nascapine、D-24
 851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、Hemias
 terlin、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai Sch
 ool of Medicine、MF-191としても知られる)、TMPN (Ari
 zona State University)、Vanadocene acetyl
 acetate、T-138026 (Tularik)、Monsatrol、In
 anocine (NSC-698666としても知られる)、3-lAABE (Cyto
 skeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-
 204197 (Abbott)、T-607 (Tularik、T-900607として
 も知られる)、RPR-115781 (Aventis)、エリュテロビン (デスメチル
 エリュテロビン、デスアセチルエリュテロビン、イソエリュテロビンA、およびZ-エリ
 ュテロビンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリノ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 (Diozostatin)、(-)-フェニルアヒスチン (Phenyl
 ahistin) (NSCL-96F037としても知られる)、D-68838 (As
 ta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリン (M
 yoseverin) B、D-43411 (Zentaris、D-81862としても
 知られる)、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る) (Wyeth
)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC
 -12983 (NCI)、リスベラスタチン (Resverastatin) リン酸塩ナ
 トリウム、BPR-OY-007 (National Health Research
 Institutes)、およびSSR-250411 (Sanofi)。

【0639】

被検体が血栓塞栓障害 (例えば脳卒中) に苦しんでいるか、その危険がある場合には、
 被験体は、1以上の他の抗血栓塞栓剤との任意の組み合わせで可逆的または不可逆的なB
 tk阻害剤化合物で処置可能である。抗血栓塞栓剤の例は、限定されないが、下記のい
 ずれかを含む：血栓溶解剤 (例えばアルテプラゼ、アニストレプラゼ、ストレプトキナ
 ーゼ、ウロキナーゼ、または組織プラスミノゲン活性化因子)、ヘパリン、チンザパ
 リン、ワルファリン、ダビガトラン (例えばダビガトランエテキシレート)、因子Xa阻
 害剤 (例えばフォンダパリヌクス、ドラパリヌクス、リバロキサバン、DX-9065a、
 オタミキサバン、LY517717、またはYM150)、チクロピジン、クロピドグレル、CS-747
 (プラスグレル、LY640315)、キシメラガトラン、またはBI
 BR 1048。

【0640】

キット／製造品

10

20

30

40

50

本明細書に記載される治療への応用で使用するために、キットおよび製品も本明細書中に記載される。このようなキットは、例えば、バイアルやチューブなどの1以上の容器を受けるために仕切られた運搬装置、パッケージ、または容器を含むことがあり、こうした容器の各々は、本明細書に記載される方法で使用される別個の要素の1つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管を含む。容器は、ガラスまたはプラスチックのような様々な材料から形成され得る。

【0641】

本明細書で提供される製造品は、パッケージ材料を含む。医薬品を包装する際に使用される包装材料は、当業者に周知のものである。例えば、米国特許第5,323,907号、第5,052,558号、および第5,033,252号を参照。医薬包装材料として
10
は、ブリスターパック、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、および、選択された製剤並びに投与および処置の意図した様式に適切な任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される化合物と組成物の多数の製剤は、Btkの阻害により利益を受けるか、または、Btkが症状あるいは原因の媒介物質または寄与体である、任意の疾患、障害、または疾病のための様々な処置であるとして、考慮される。

【0642】

例えば、容器は、本明細書中に記載される1以上の化合物を、随意に組成物中に、あるいは本明細書で開示されるように別の薬剤との組み合わせで任意に含むことができる。容器は、無菌のアクセスポートを随意に有する（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通
20
可能な栓を有する静脈注射用溶液バッグまたはバイアルであり得る）。このようなキットは、本明細書に記載される方法での使用に関する、識別（identifying）解説書、またはラベル、あるいは説明書と共に、化合物を随意に含む。

【0643】

キットは、典型的には1以上の追加の容器を含み、その各々は、本明細書中に記載される化合物の使用のための商業的な観点とユーザの観点から望ましい様々な材料（例えば、試薬、随意に濃縮された形態、および／または装置で）の1つ以上を含む。こうした材料の非限定的な例は、限定されないが、緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ；内容物
30
および／または使用説明書を列挙する運搬装置、パッケージ、容器、バイアル、ならびに／あるいは、チューブのラベル、および、使用説明書を含むパッケージ挿入物を含む。1セットの説明書も典型的に含まれる。

【0644】

ラベルは、容器上にあり得るか、または容器に付随する。ラベルを形成する文字、数字、または他の表示が、容器自体に貼り付けられ、成形され、または刻まれる場合、ラベルは容器の上に取り付けられ得る。例えば添付文書として、容器も保持するレセプタクルまた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、内容物が特異的な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よる内容物の使用のための指示を示すことができる。

【0645】

特定の実施形態では、医薬組成物はパック、または本明細書提供の化合物を含んでいる1以上の単位剤形を含むことができるディスペンサ装置において提供することができる。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチックの箔を包含し得る。パックまたはディスペンサ装置は、投与のための説明書が付随され得る。パックまたはディスペンサはまた、製薬の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形式で容器に付随された通知が添えられることもあり、その通知は、ヒトまたは動物への投与のため薬物の形態に関する、機関による承認を反映する。このような通知は、例えば、処方薬または承認された生成物の挿入物に関する、米国食品医薬品局により承認されたラベルであり得る。適合可能な医薬担体の中で処方される、本明細書に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、且つ、示された疾病の処置についてラベル付けされ得る。
40
50

【実施例】

【0646】

以下の具体的かつ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ものであり、どのような方法であれ本開示を制限するものではない。更に詳述することなく、当業者は、本明細書の記載に基づき、最も完全な程度にまで本開示を利用可能であると、考えられる。本明細書で引用される全ての刊行物は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。URLまたは他のそのような識別子あるいはアドレスが言及される場合、そのような識別子は変更する場合があります、且つインターネット上の特定の情報は現れたり消えたりし得るが、同等な情報をインターネット検索により発見できることが理解される。それに対する言及は、そのような情報の利用可能性および公的な普及を証拠づける。

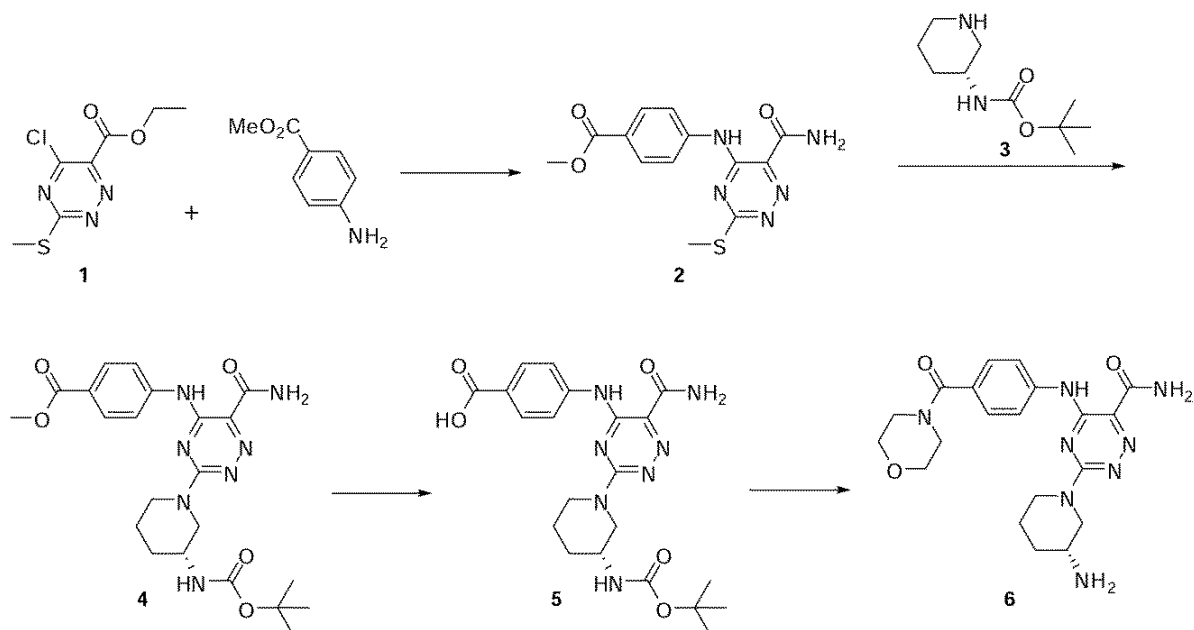
10

実施例 1：

(E) - 4 - (6 - アミノ - 9 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチルプト - 2 - エナミド) フェニル) - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン (purin) - 7 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (6) の合成

【0647】

【化189】



20

30

【0648】

アセトニトリル (10 mL) 中のエチル 5 - クロロ - 3 - (メチルチオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキシレート (1) (350 mg、1.50 ミリモル) に、メチル 4 - アミノ安息香酸塩 (340 mg、2.25 ミリモル) と、その後、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、0.39 mL、2.25 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物に、その後アンモニア (メタノール中 7.0 N の溶液、30 mL) を加えた。混合物を一晩中攪拌した。固形物を濾過により単離し、最小量の冷たいアセトニトリルで洗浄し、その後、ヘキサンで洗浄した。固形物を真空オーブンで乾燥させて、高純度のメチル 4 - (6 - カルバモイル - 3 - (メチルチオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イルアミノ) ベンズアート (2) (348 mg、73% の収率) を得た。

40

【0649】

NMP (10 mL) 中の 2 (200 mg、0.62 ミリモル) の溶液に、mCPBA (77% の強度、420 mg、1.86 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物に、DIEA (0.52 mL、3.00 ミリモル) と (R) - (3 - BOC - アミノ) ピペリジン (3) (240 mg、1.20 ミリモル) を加えた。混合物を 90 分間、90 °C で攪拌した。混合物を冷まし、200 mL の EtOAc で希釈し、1 N NaOH とブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を DCM 中 0 ~ 30 %

50

の EtOAc を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけて、定量的な収率で、(R)-メチル 4-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-6-カルバモイル-1, 2, 4-トリアジン-5-イルアミノ)ベンズアート(4)を得た。

【0650】

室温の MeOH (10 mL)、水 (10 mL)、および THF (40 mL) 中の 4 の溶液に、LiOH 水和物 (126 mg、3.0 ミリモル) を加えた。混合物を一晩中撹拌した。混合物を真空内で濃縮し、HCl (pH ~ 2 まで) で酸性化し、EtOAc (x 3) で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、乾燥させ、真空内で乾燥しきるまで濃縮することで、定量的収率で (R)-4-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-6-カルバモイル-1, 2, 4-トリアジン-5-イルアミノ)安息香酸(5)を得た。

【0651】

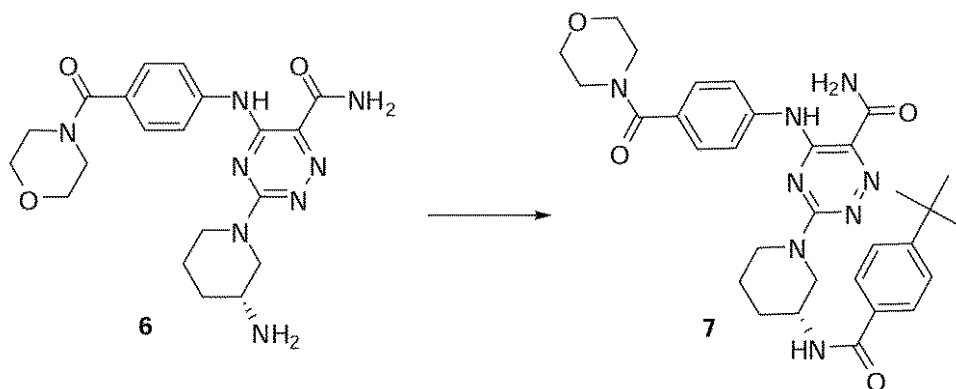
化合物 5 (90 mg、0.20 ミリモル) を DMF (5 mL) 中のモルホリン (53 μ L、0.60 ミリモル) と混合させた。混合物に、DIEA (105 μ L、0.60 ミリモル) と PyBOP (312 mg、0.60 ミリモル) を加えた。混合物を 5 分間撹拌し、100 mL の EtOAc で希釈し、ブライン x 2 で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物をヘキサン中で 50 ~ 100 % の EtOAc を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけて、定量的収率で (R)-tert-ブチル 1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イルカルバマートを分離した。(R)-tert-ブチル 1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イルカルバマートを室温で 1 時間 DCM (10 mL) と TFA (3 mL) で処理した。混合物を真空下で乾燥するまで濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC にかけて、HCl 塩として (R)-3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(6)を分離した。MS found for $C_{20}H_{26}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 427.1, $(M-H)^-$ 425.2. UV: $\lambda = 270$ nm。

【0652】

実施例 2: (R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(7)の合成

【0653】

【化190】



【0654】

NMP (2 mL) における 6 HCl 塩 (46 mg、0.10 ミリモル) の溶液に、DIEA (70 μ L、0.40 ミリモル) と、その後 4-tert-ブチルベンゾイルクロリド (39 mg、0.20 ミリモル) を加えた。混合物を 45 分間室温で撹拌し、TFA (

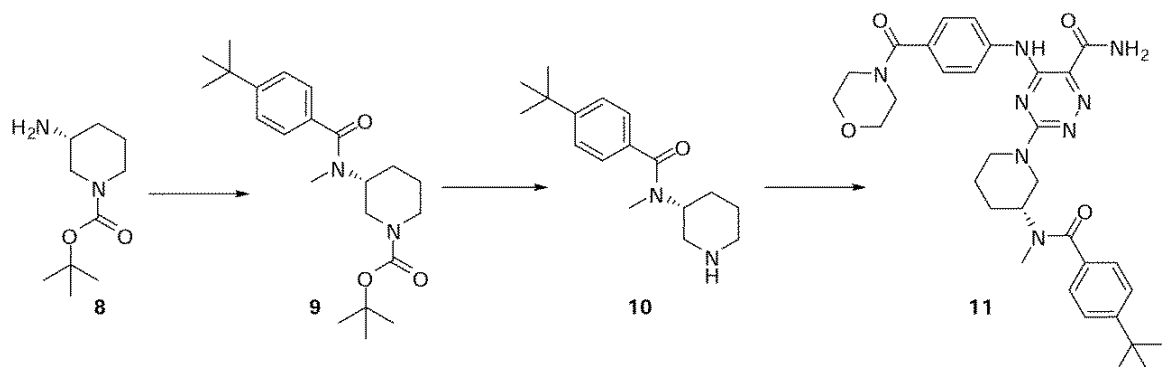
0. 1 mL) でクエンチし、水 (2 mL) で希釈し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として (R) - 3 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (7) (27 mg) を得た。MS found for $C_{31}H_{38}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 587. 2, $(M-H)^-$ 585. 4. UV: $\lambda = 273\text{ nm}$.

【0655】

実施例 3: (R) - 3 - (3 - (4 - tert - ブチル - N - メチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (11) の合成

【0656】

【化191】



【0657】

DCM (100 mL) における (R) - tert - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (8) (6. 27 g、33. 5 ミリモル) の溶液に、液滴で、DIEA (8. 75 mL、50. 3 ミリモル) と、その後、4 - tert - ブチルベンゾイルクロリド (8. 0 mL、43. 6 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、DCM で希釈し、1 N NaOH で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を DCM 中の 0 ~ 10 % の EtOAc を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、(R) - tert - ブチル 3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (11. 0 g、91 %) を得た。DMF (10 mL) における (R) - tert - ブチル 3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (850 mg、2. 36 ミリモル) の溶液に、NaH (鉱油中 60 %、190 mg、4. 72 ミリモル) を加えた。混合物を 10 分間室温で攪拌し、その後ヨードメタン (0. 44 mL、7. 08 mmol) を加えた。混合物を 1 時間、室温で攪拌し、150 mL の EtOAc で希釈した。混合物を水 × 2 で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物を、DCM 中の 0 ~ 3 % の MeOH を用いるフラッシュカラムにかけることで、定量的収率で (R) - tert - ブチル 3 - (4 - tert - ブチル - N - メチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (9) を得た。これを 1 時間室温でジオキサン中の 15 mL の 4 N HCl で処理した。混合物を乾燥するまで真空内で濃縮することで、定量的収率で、(R) - 4 - tert - ブチル - N - メチル - N (ピペリジン - 3 - イル) - ベンズアミド (10) HCl 塩を得た。

【0658】

NMP (5 mL) 中の 3 - (メチルチオ) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (75 mg、0. 20 ミリモル) の溶液に、mCPBA (77 % の強度、150 mg、0. 60 ミリモル) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌することで対応するスルホンとスルホキシドの混合物を得た。混合物に、DIEA (0. 35 mL、2. 00 ミリモル) と 10 (125 mg、0. 40 ミリモル) を加えた。混合物を 90 分間 90 °C で攪拌した。混合物を冷まし、100 mL の EtOAc で希釈し、1 N の NaOH とブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内

10

20

30

40

50

で濃縮した。残留物を、DCM中0～5%のMeOHを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけ、さらに、逆相分取HPLCを用いて精製することで、HCl塩(100mg)として表題化合物(11)を得た。MS found for $C_{32}H_{40}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 601.3, $(M-H)^-$ 599.3. UV: $\lambda = 277$ nm。

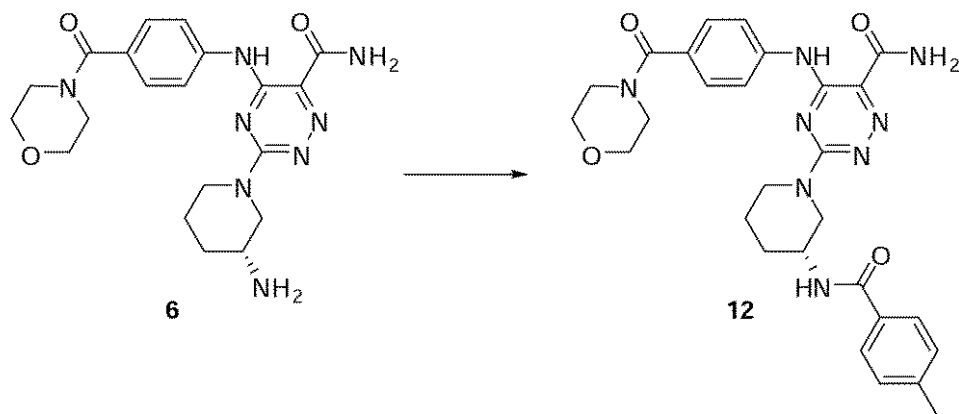
【0659】

実施例4: (R)-3-(3-(4-メチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(12)の合成

【0660】

10

【化192】



20

【0661】

DMF(3mL)中の6HCl塩(90mg、0.19ミリモル)の溶液に、DIEA(135 μ L、0.76ミリモル)と、その後p-トルオイルクロリド(50 μ L、0.38ミリモル)を加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、100mLのEtOAcで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をDCM中の0～7%のMeOHを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、表題化合物(12)(61mg)を分離した。MS found for $C_{28}H_{32}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 545.2, $(M-H)^-$ 543.2. UV: $\lambda = 272$ nm。

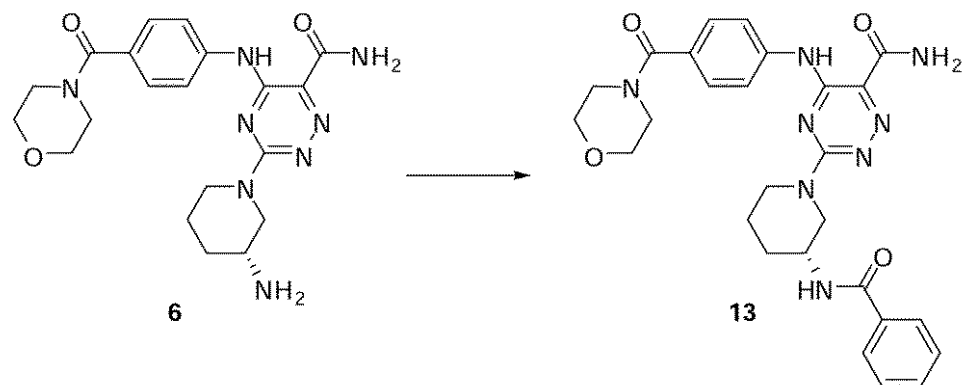
30

【0662】

実施例5: (R)-3-(3-ベンズアミドピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(13)の合成

【0663】

【化193】



40

50

【0664】

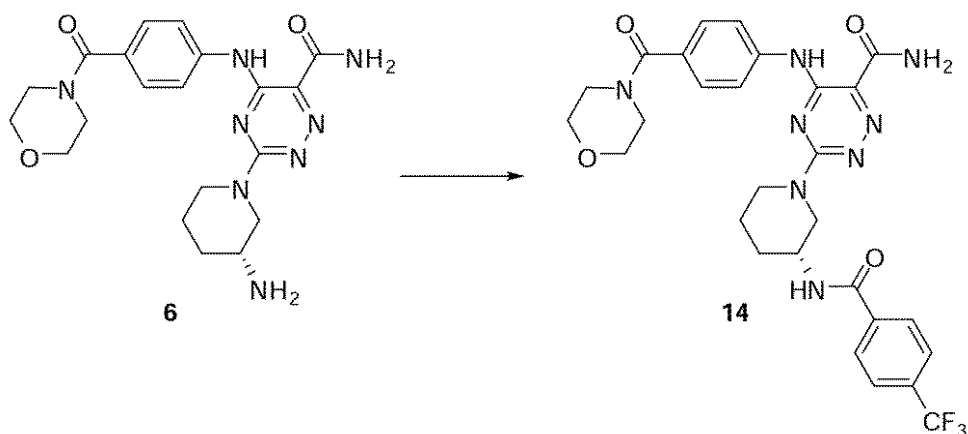
実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-ベンズアミドピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(13)をベンゾイルクロリドを用いて調製した。
 MS found for $C_{27}H_{30}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 531.1, $(M-H)^-$ 529.3. UV: $\lambda = 274\text{ nm}$.

【0665】

実施例6: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(14)の合成

【0666】

【化194】



【0667】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(14)を、3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{29}F_3N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 599.1, $(M-H)^-$ 597.2. UV: $\lambda = 275\text{ nm}$.

【0668】

実施例7: (R)-3-(3-(4-シアノベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(15)の合成

【0669】

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **6** to compound **15**. Compound **6** is a triazoloquinazolinone derivative with a morpholine-4-carbonyl group at position 4, a 4-aminopiperidin-1-yl group at position 2, and a carboxamide group at position 6. Compound **15** is the same as **6** but with a 4-cyanobenzoylamino group at position 2 instead of the piperidine derivative.

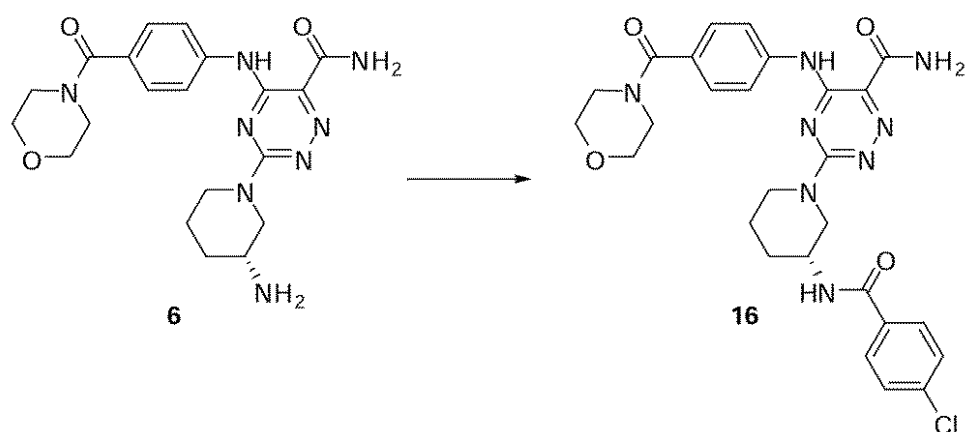
10

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-シアノベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (15) を、4-シアノベンズイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{29}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 556. 2, $(M-H)^-$ 554. 3. UV: $\lambda = 272 \text{ nm}$.

20

実施例 8：(R)-3-(3-(4-クロロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (16) の合成

【化 1 9 6】



30

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-クロロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(16)を、4-クロロベンズイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{29}ClN_8O_4$ as $(M+H)^+$ 565.1 (クロロパターン), $(M-H)^-$ 563.2 (クロロパターン). UV: $\lambda = 272\text{ nm}$.

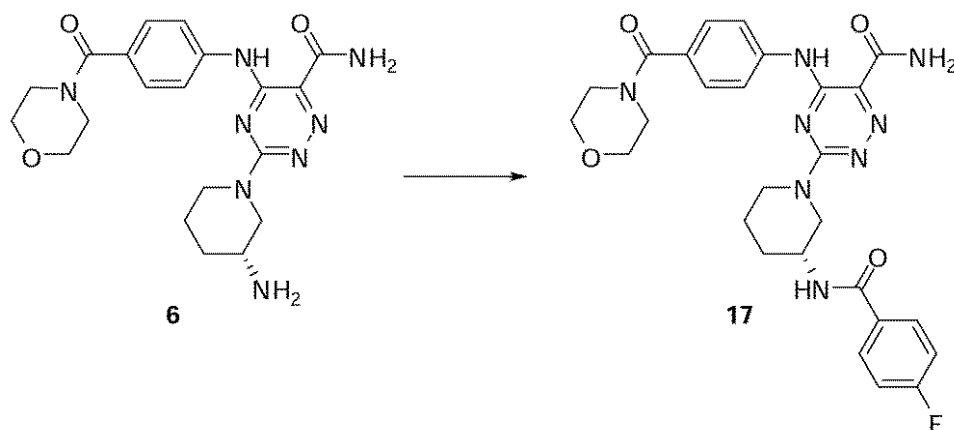
40

実施例 9：(R)-3-(3-(4-フルオロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (17) の合成

50

【0675】

【化197】



10

【0676】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-((3-((4-フルオロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(17)は4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{29}FN_8O_4$ as $(M+H)^+$ 549.2, $(M-H)^-$ 547.3. UV: $\lambda = 274$ nm。

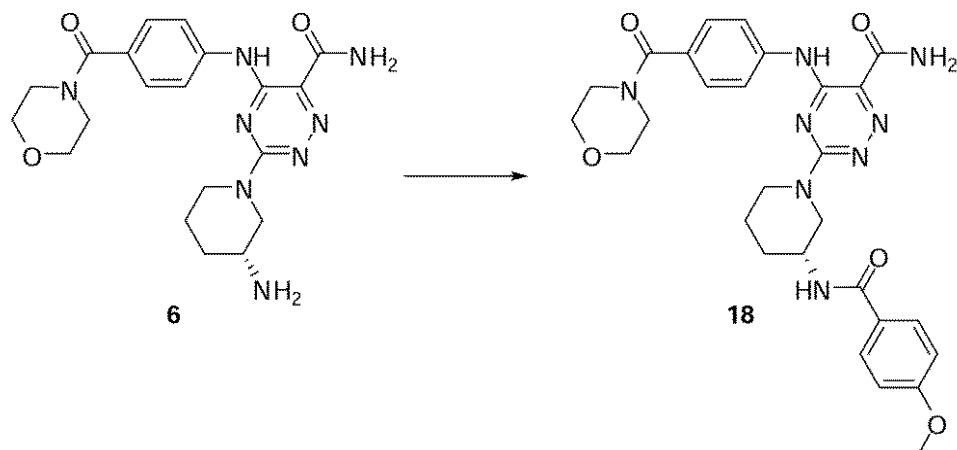
20

【0677】

実施例10: (R)-3-((3-((4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(18)の合成

【0678】

【化198】



30

40

【0679】

DMF (3 mL) 中の 6 (65 mg、0.14 ミリモル) の溶液に、p-アニス酸 (43 mg、0.28 ミリモル)、DIEA (200 μ L、1.12 ミリモル)、およびその後 PyBOP (150 mg、0.28 ミリモル) を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、TFA (0.3 mL) で酸性化し、水 (2 mL) で希釈し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として表題化合物 (18) (55 mg) を分離した。MS found for $C_{28}H_{32}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 561.2, $(M-H)^-$ 559.3. UV: $\lambda = 261$ nm。

【0680】

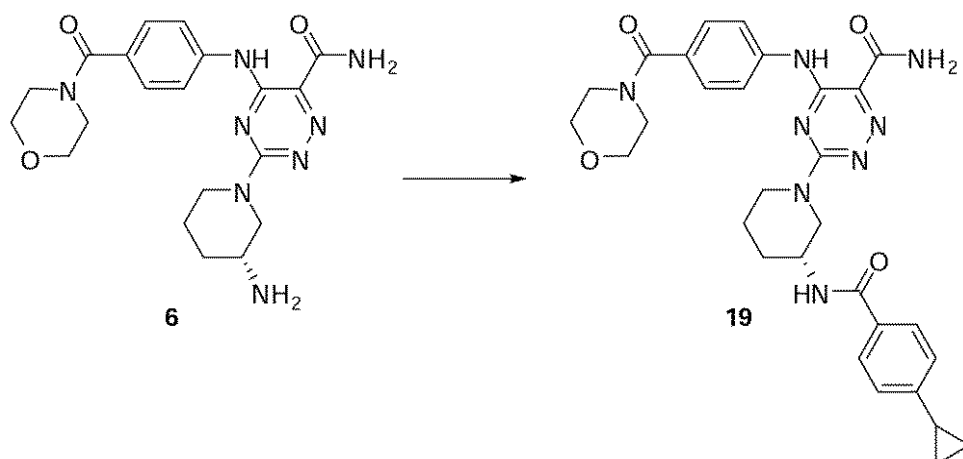
実施例11: (R)-3-((3-((4-シクロプロピルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(19)の合成

50

イル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (19) の合成

【0681】

【化199】



10

【0682】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 3 - (3 - (4 - シクロプロピルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (19) を、4 - シクロプロピル安息香酸を用いて調製した。MS found for $C_{30}H_{34}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 571.2, $(M-H)^-$ 569.3. UV: $\lambda = 260$ nm.

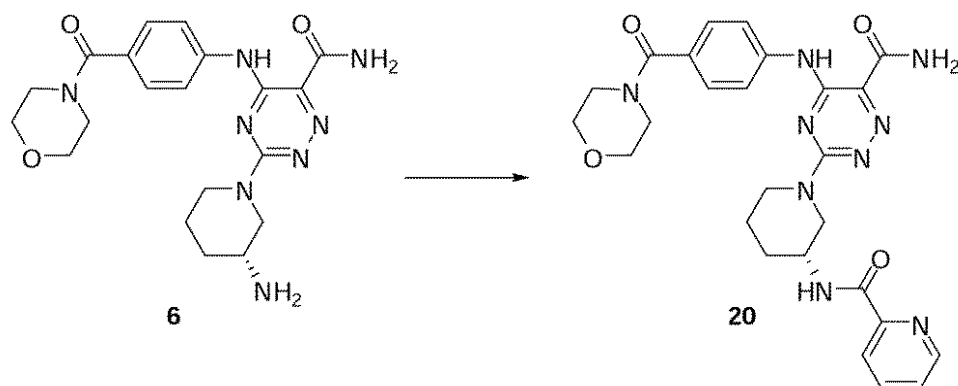
20

【0683】

実施例 12: (R) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 3 - (3 - (ピコリンアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (20) の合成

【0684】

【化200】



40

【0685】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 3 - (3 - (ピコリンアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (20) を、ピコリン酸を用いて調製した。MS found $C_{26}H_{29}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 532.2, $(M-H)^-$ 530.3. UV: $\lambda = 269$ nm.

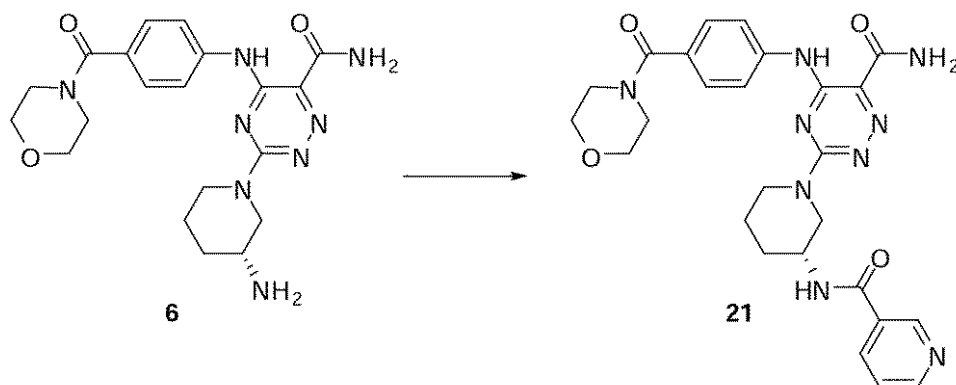
【0686】

50

実施例 13：(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(ニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(21)の合成

【0687】

【化201】



10

【0688】

実施例 10に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(ニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(21)を、ニコチン酸を用いて調製した。MS found $C_{26}H_{29}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 532.1, $(M-H)^-$ 530.3. UV: $\lambda = 269$ nm.

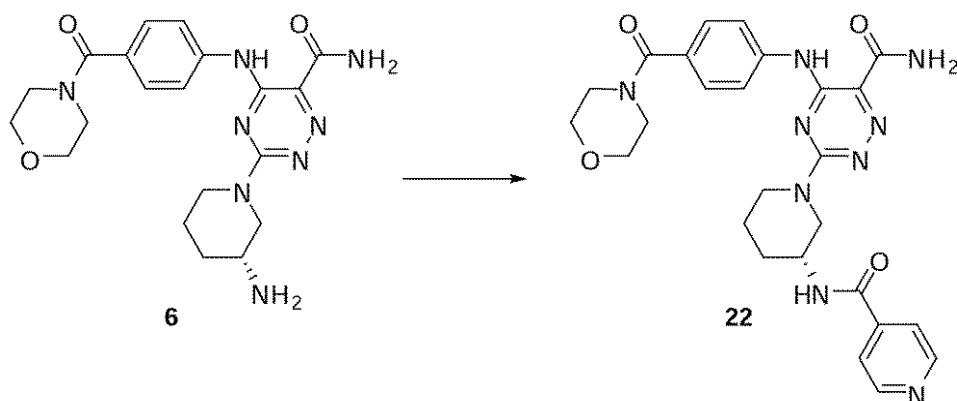
20

【0689】

実施例 14：(R)-3-(3-(isonicotinamido)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(22)の合成

【0690】

【化202】



30

40

【0691】

実施例 10に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(isonicotinamido)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(22)を、isonicotinic acidを用いて調製した。MS found $C_{26}H_{29}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 532.2, $(M-H)^-$ 530.3. UV: $\lambda = 270$ nm.

【0692】

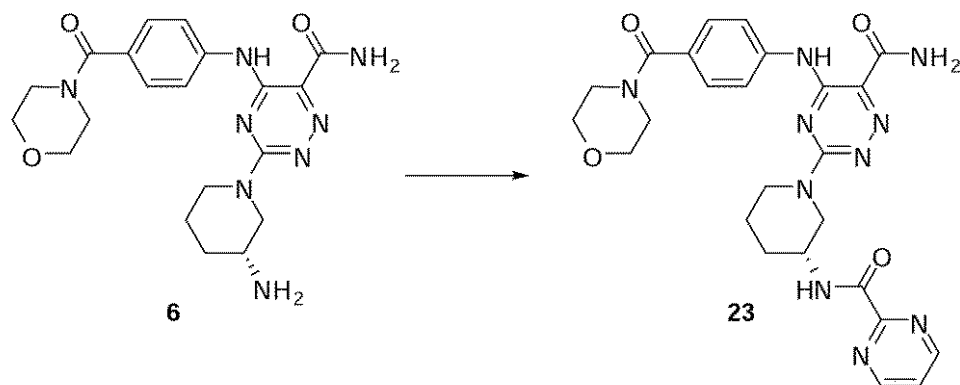
実施例 15：(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピリミジン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-ト

50

リアジン-6-カルボキサミド (23) の合成

【0693】

【化203】



10

【0694】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピリミジン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(23)を、ピリミジン-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{25}H_{28}N_{10}O_4$ as $(M+H)^+$ 533.2, $(M-H)^-$ 531.2. UV: $\lambda = 271$ nm。

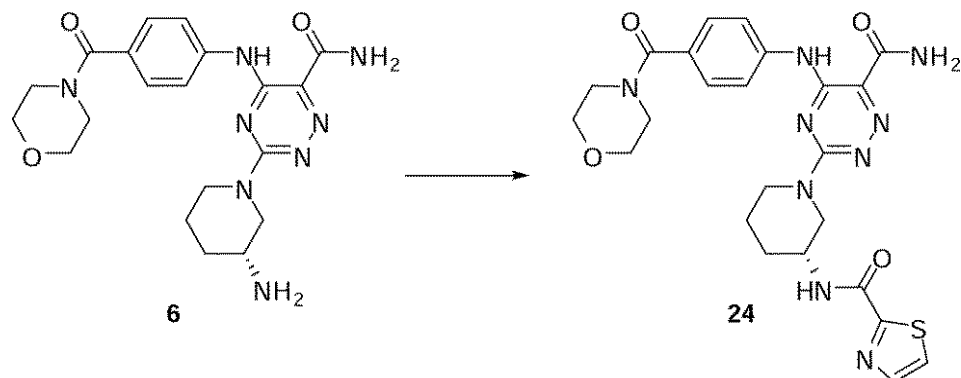
20

【0695】

実施例16: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-チアゾール-2-カルボキサミド(24)の合成

【0696】

【化204】



30

【0697】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-チアゾール-2-カルボキサミド(24)を、チアゾール-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{24}H_{27}N_9O_4S$ as $(M+H)^+$ 538.2, $(M-H)^-$ 536.2. UV: $\lambda = 275$ nm。

40

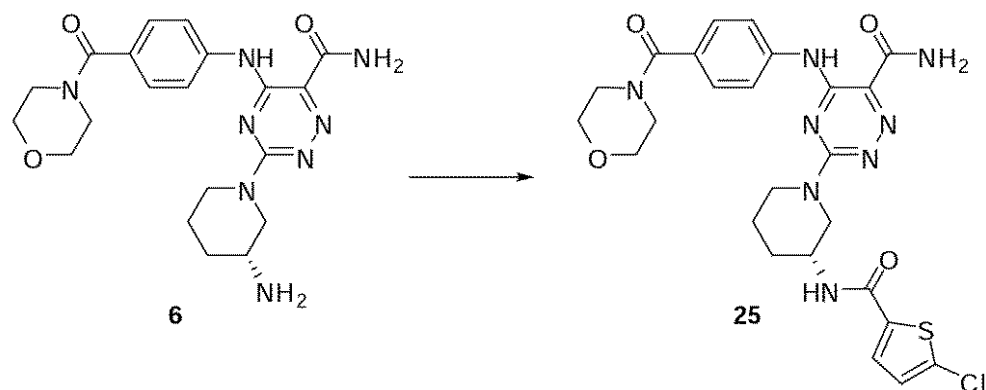
【0698】

実施例17: (R)-3-(3-(5-クロロチオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(25)の合成

50

【0699】

【化205】



10

【0700】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(5-クロロチオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(25)を、5-クロロチオフェン-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{25}H_{27}ClN_8O_4S$ as $(M+H)^+$ 570.1, $(M-H)^-$ 569.2. UV: $\lambda = 278\text{ nm}$.

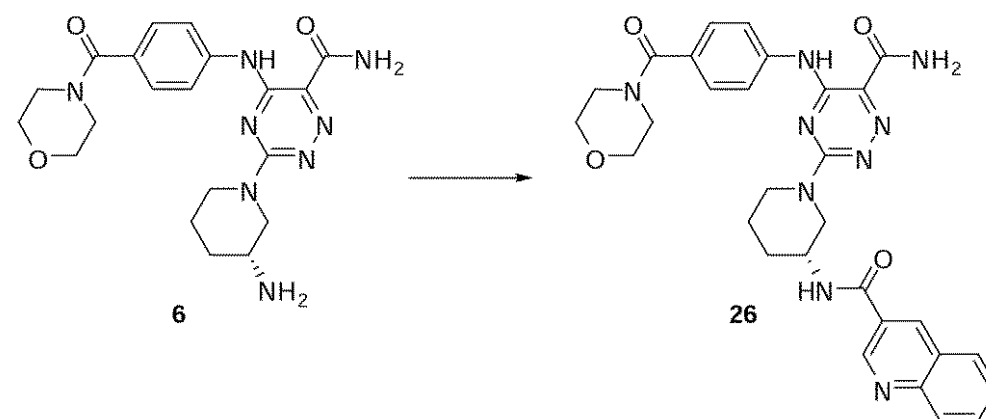
20

【0701】

実施例18: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)キノリン-3-カルボキサミド(26)の合成

【0702】

【化206】



30

【0703】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)キノリン-3-カルボキサミド(26)を、キノリン-3-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{30}H_{31}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 582.2, $(M-H)^-$ 580.3. UV: $\lambda = 277\text{ nm}$.

40

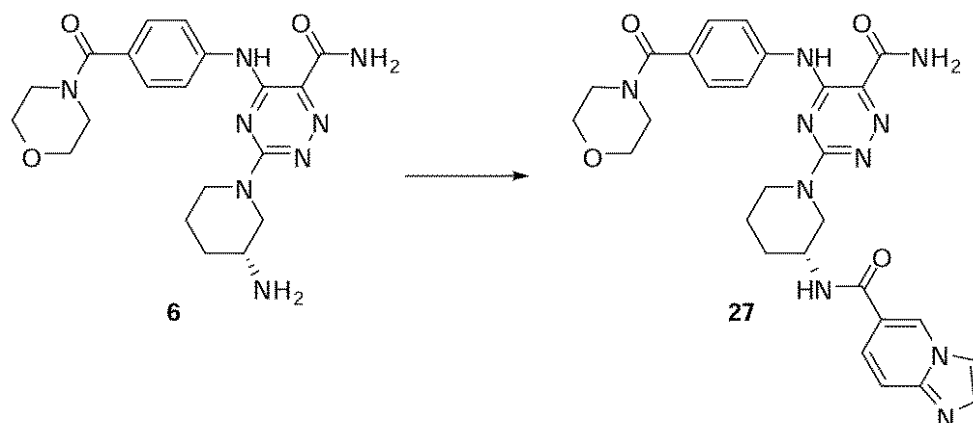
【0704】

実施例19: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(27)の合成

【0705】

50

【化 2 0 7】



10

【0 7 0 6】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(27)を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸を用いて調製した。
 MS found $C_{28}H_{30}N_{10}O_4$ as $(M+H)^+$ 571.2, $(M-H)^-$ 569.3. UV: $\lambda = 276 \text{ nm}$.

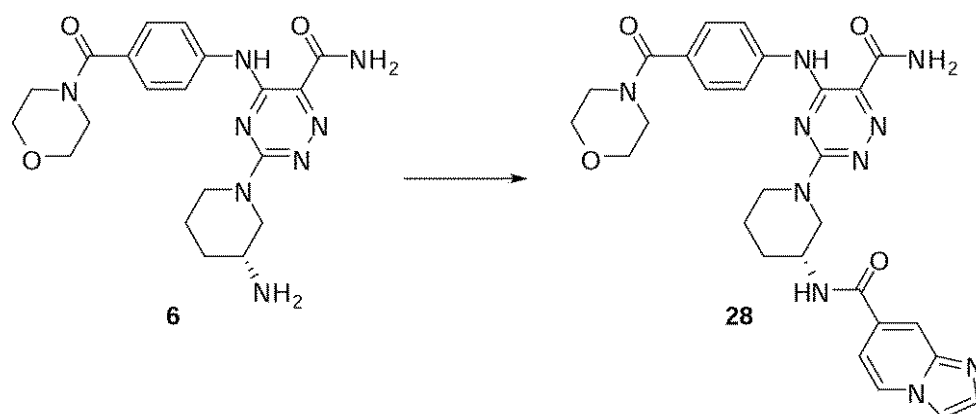
20

【0 7 0 7】

実施例 20: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド(28)の合成

【0 7 0 8】

【化 2 0 8】



30

【0 7 0 9】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド(28)を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸を用いて調製した。
 MS found $C_{28}H_{30}N_{10}O_4$ as $(M+H)^+$ 571.2, $(M-H)^-$ 569.3. UV: $\lambda = 281 \text{ nm}$.

40

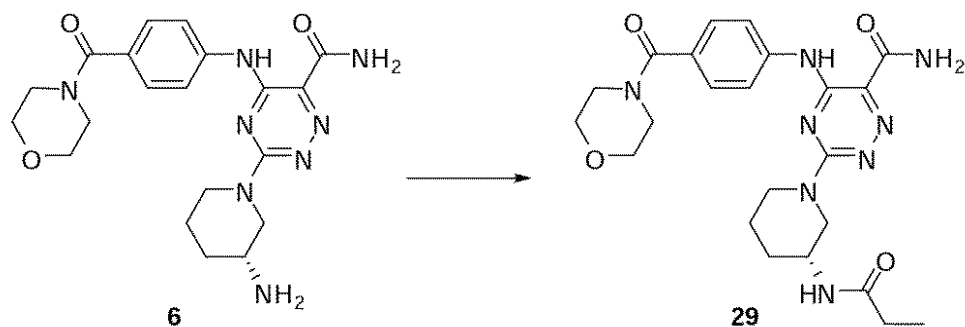
【0 7 1 0】

実施例 21: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(29)の合成

【0 7 1 1】

50

【化 2 0 9】



10

【0 7 1 2】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (29) を、プロピオニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{30}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 483.1, $(M-H)^-$ 481.2. UV: $\lambda = 275 \text{ nm}$.

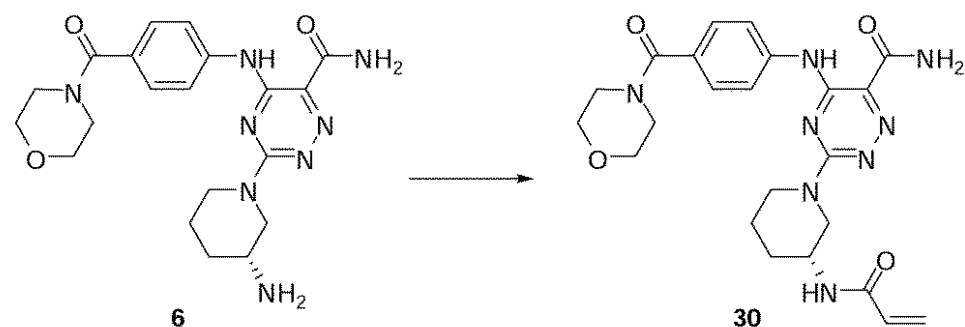
【0 7 1 3】

実施例 22: (R)-3-(3-アクリルアミドピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (30) の合成

20

【0 7 1 4】

【化 2 1 0】



30

【0 7 1 5】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-アクリルアミドピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (30) を、アクリロイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{28}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 481.1, $(M-H)^-$ 479.3. UV: $\lambda = 274 \text{ nm}$.

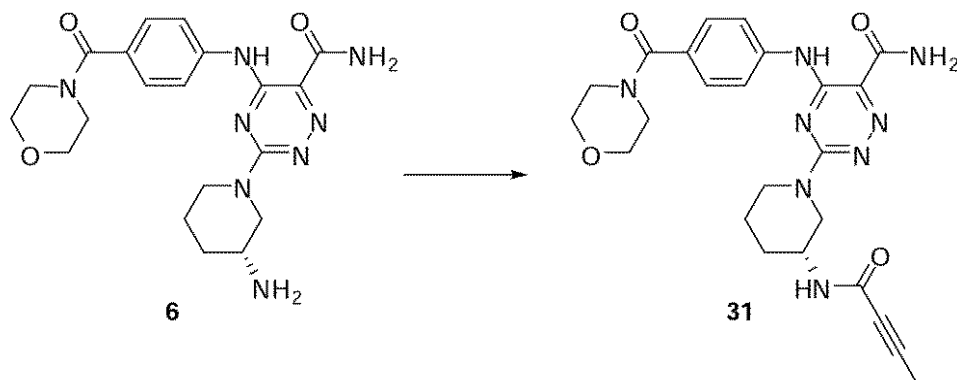
【0 7 1 6】

実施例 23: (R)-3-(3-but-2-イナミドピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (31) の合成

40

【0 7 1 7】

【化 2 1 1】



10

【0 7 1 8】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-((3-*but*-2-イナミドピペリジン-1-イル)-5-((4-((モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (31) を、*but*-2-イノン (ynonic) 酸を用いて調製した。MS found $C_{24}H_{28}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 493.1, $(M-H)^-$ 491.2. UV: $\lambda = 274 \text{ nm}$.

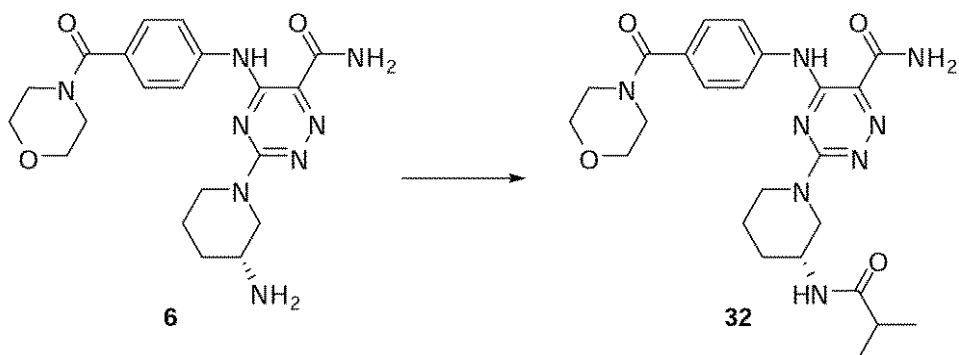
【0 7 1 9】

実施例 24: (R)-3-((3-イソブチルアミドピペリジン-1-イル)-5-((4-((モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (32) の合成

20

【0 7 2 0】

【化 2 1 2】



30

【0 7 2 1】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-((3-イソブチルアミドピペリジン-1-イル)-5-((4-((モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (32) を、塩化イソブチリルを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{32}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 497.2, $(M-H)^-$ 495.3. UV: $\lambda = 275 \text{ nm}$.

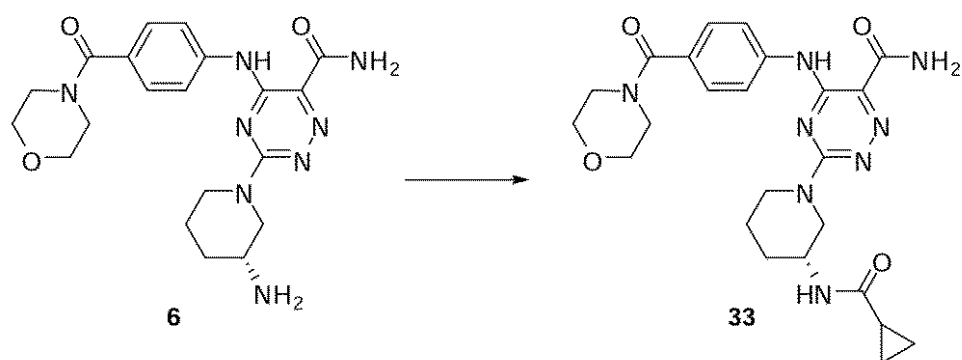
40

【0 7 2 2】

実施例 25: (R)-3-((3-((シクロプロパンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-((モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (33) の合成

【0 7 2 3】

【化 2 1 3】



【 0 7 2 4 】

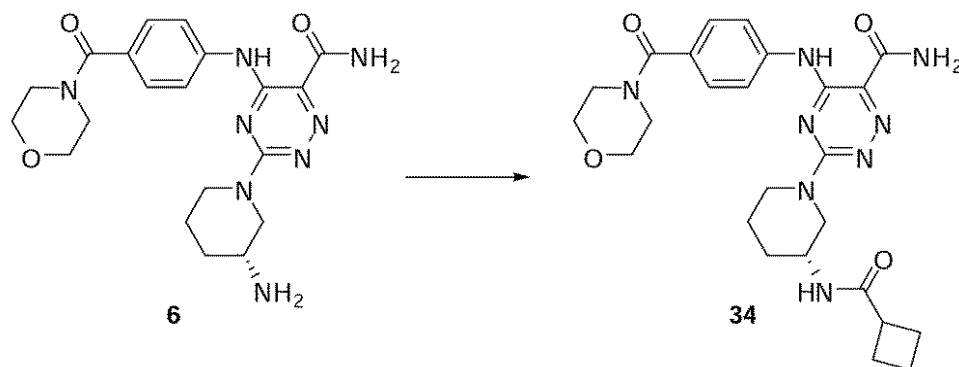
実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(33)を、シクロプロパンカルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{30}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 495. 1, $(M-H)^-$ 493. 3. UV: $\lambda = 275$ nm。

【 0 7 2 5 】

実施例 26：(R)-3-(3-(シクロブタンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(34)の合成

【 0 7 2 6 】

【化 2 1 4】



【 0 7 2 7 】

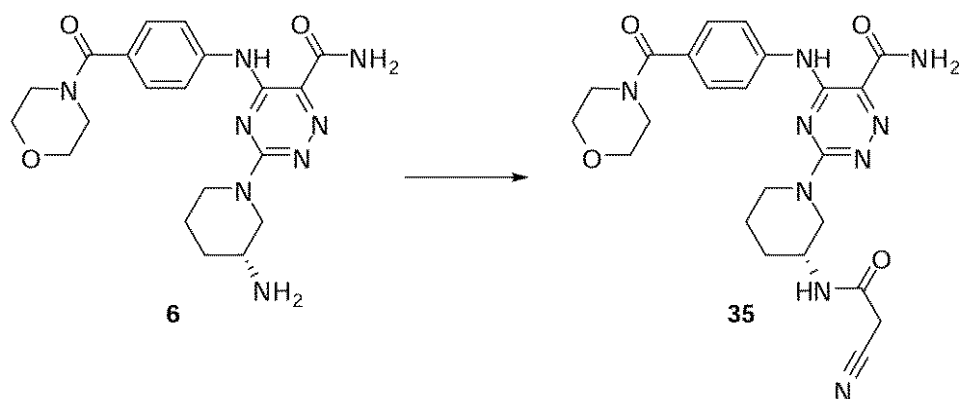
実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(シクロブタンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(34)を、シクロブタンカルボン酸を用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{32}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 509.1, $(M-H)^-$ 507.3. UV: $\lambda = 276\text{ nm}$.

【 0 7 2 8 】

実施例 27: (R)-3-(3-(2-シアノアセトアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (35) の合成

【 0 7 2 9 】

【化 2 1 5】



10

【0 7 3 0】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(2-シアノアセトアミド) ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (35) を、2-シアノ酢酸を用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{27}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 494.1, $(M-H)^-$ 492.2. UV: $\lambda = 275 \text{ nm}$.

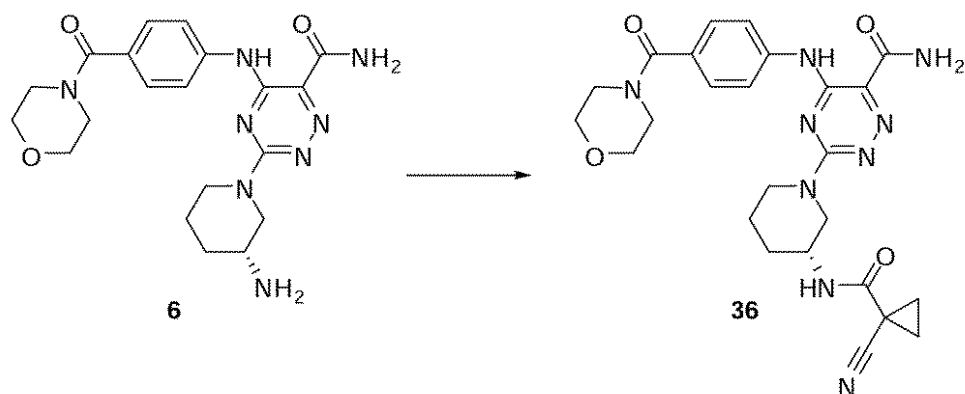
20

【0 7 3 1】

実施例 28: (R)-3-(3-(1-シアノシクロプロパンカルボキサミド) ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (36) の合成

【0 7 3 2】

【化 2 1 6】



30

【0 7 3 3】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(1-シアノシクロプロパンカルボキサミド) ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (36) を、1-シアノシクロプロパンカルボン酸を用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{29}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 520.2, $(M-H)^-$ 518.2. UV: $\lambda = 276 \text{ nm}$.

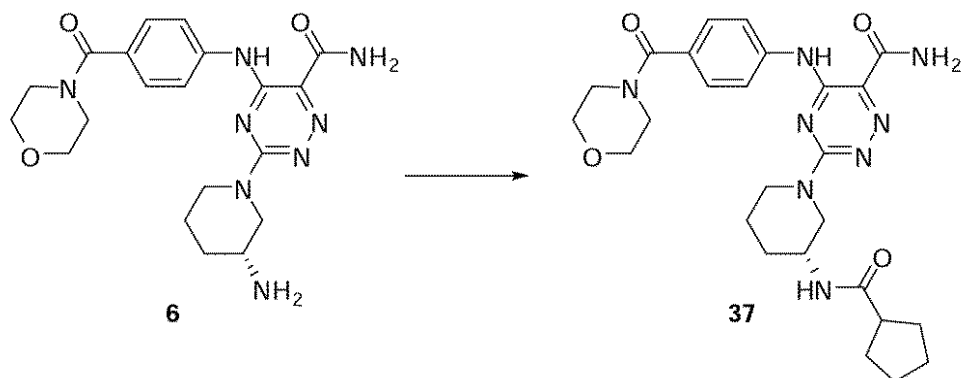
40

【0 7 3 4】

実施例 29: (R)-3-(3-(シクロペンタンカルボキサミド) ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (37) の合成

【0 7 3 5】

【化 2 1 7】



10

【0 7 3 6】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-((3-((シクロペンタンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(37))ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(37)を、シクロペンタンカルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{34}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 523.2, $(M-H)^-$ 521.3. UV: $\lambda = 276 \text{ nm}$.

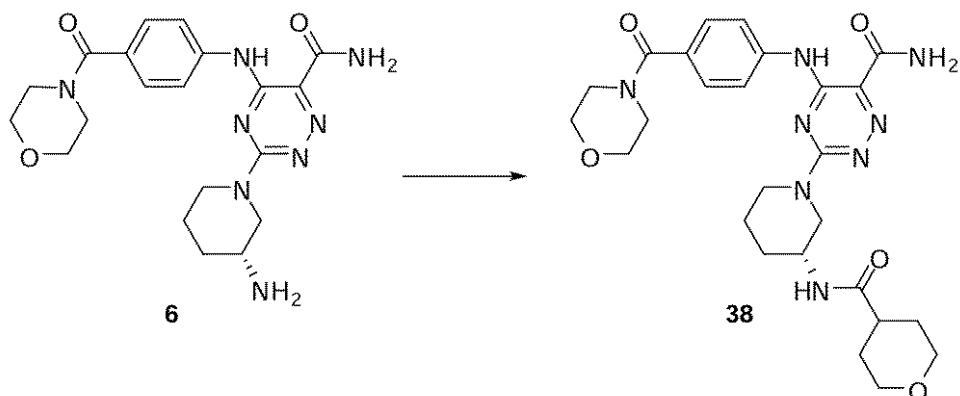
【0 7 3 7】

実施例 30: (R)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-((3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(38))ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(38)の合成

20

【0 7 3 8】

【化 2 1 8】



30

【0 7 3 9】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-((3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(38))ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(38)を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{34}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 539.2, $(M-H)^-$ 537.3. UV: $\lambda = 275 \text{ nm}$.

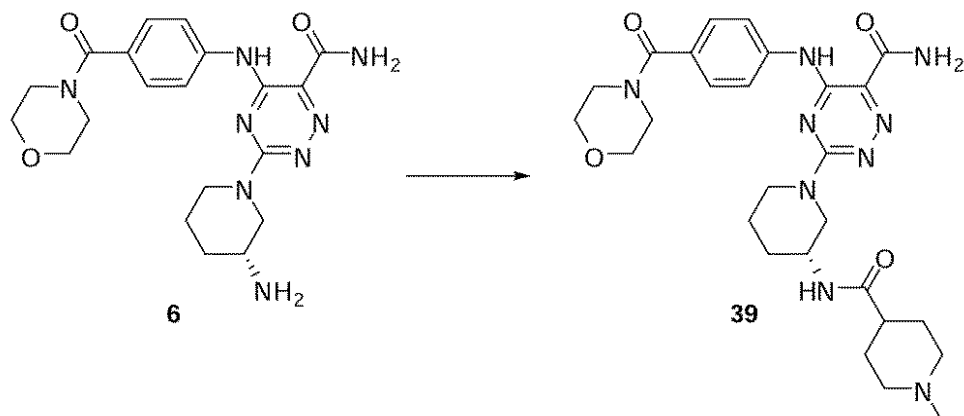
40

【0 7 4 0】

実施例 31: (R)-3-((3-((1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(39))ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(39)の合成

【0 7 4 1】

【化 2 1 9】



10

【0 7 4 2】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド) (39) を、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸を用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{37}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 552.2, $(M-H)^-$ 550.3. UV: $\lambda = 276 \text{ nm}$.

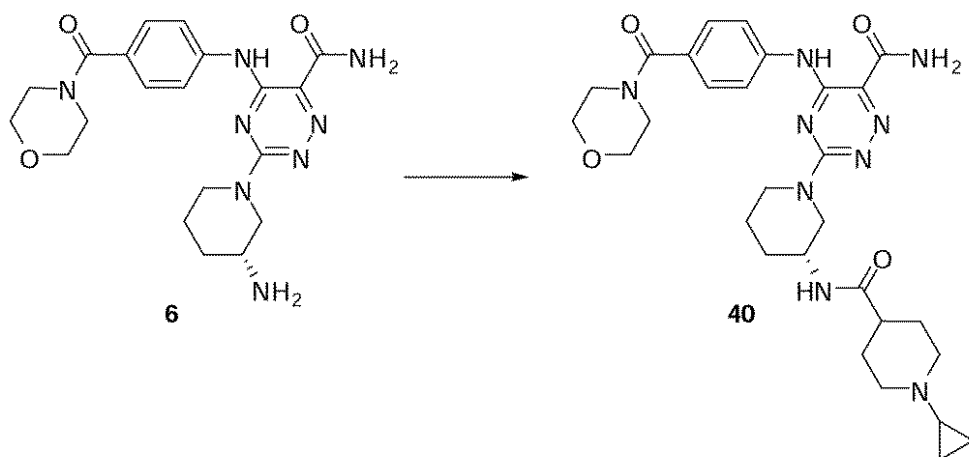
20

【0 7 4 3】

実施例 32: (R)-3-(3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (40) の合成

【0 7 4 4】

【化 2 2 0】



30

40

【0 7 4 5】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (40) を、1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボン酸を用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{39}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 578.2, $(M-H)^-$ 576.3. UV: $\lambda = 276 \text{ nm}$.

【0 7 4 6】

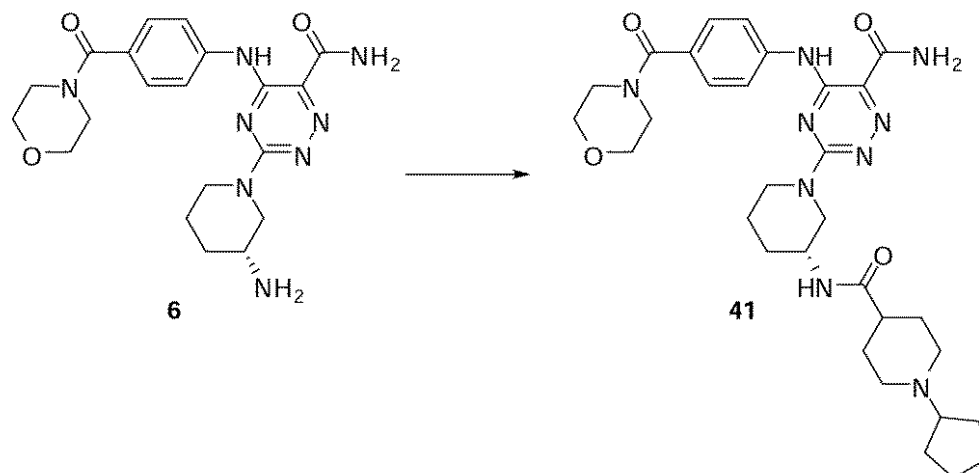
実施例 33: (R)-3-(3-(1-シクロペンチルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)

50

) - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (41) の合成

【0747】

【化221】



10

【0748】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(1-シクロペンチルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(41)を、1-シクロペンチルピペリジン-4-カルボン酸を用いて調製した。MS found for $C_{31}H_{43}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 606.3, $(M-H)^-$ 604.4. UV: $\lambda = 276\text{ nm}$.

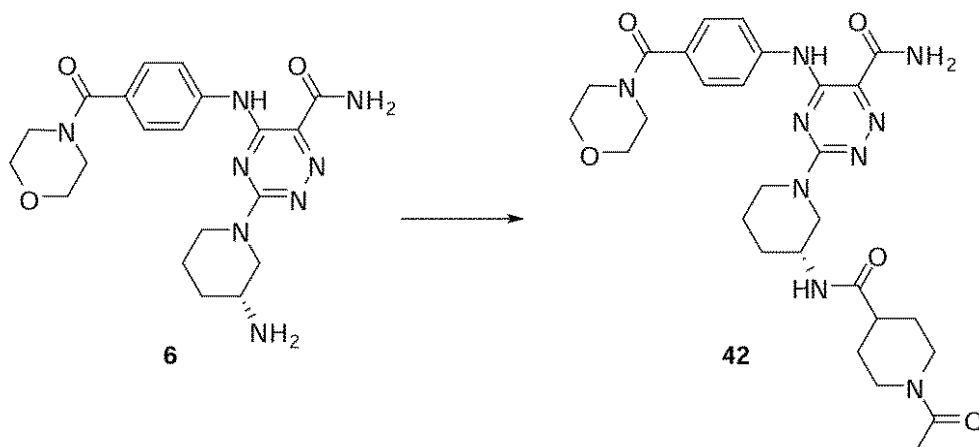
20

【0749】

実施例34: (R)-3-(3-(1-アセチルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(42)の合成

【0750】

【化222】



30

40

【0751】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(1-アセチルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(42)を、1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸を用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{37}N_9O_5$ as $(M+H)^+$ 580.2, $(M-H)^-$ 578.3. UV: $\lambda = 275\text{ nm}$.

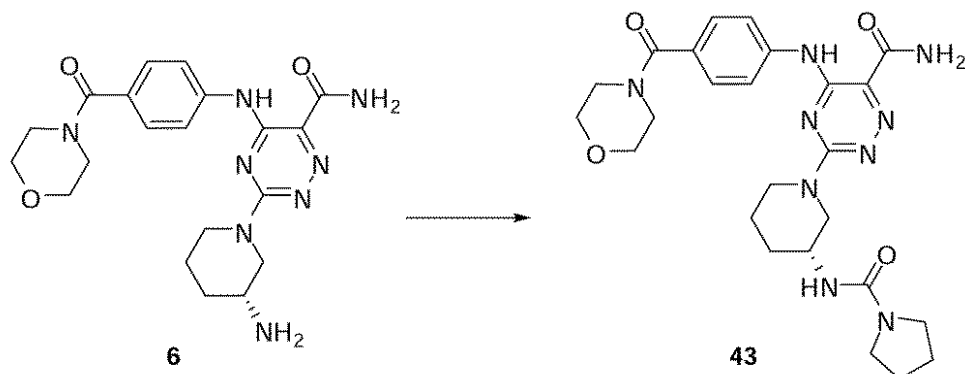
50

【0752】

実施例35：(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピロリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(43)の合成

【0753】

【化223】



10

【0754】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピロリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(43)を、1-ピロリジンカルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{33}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 524.2, $(M-H)^-$ 522.3. UV: $\lambda = 275$ nm.

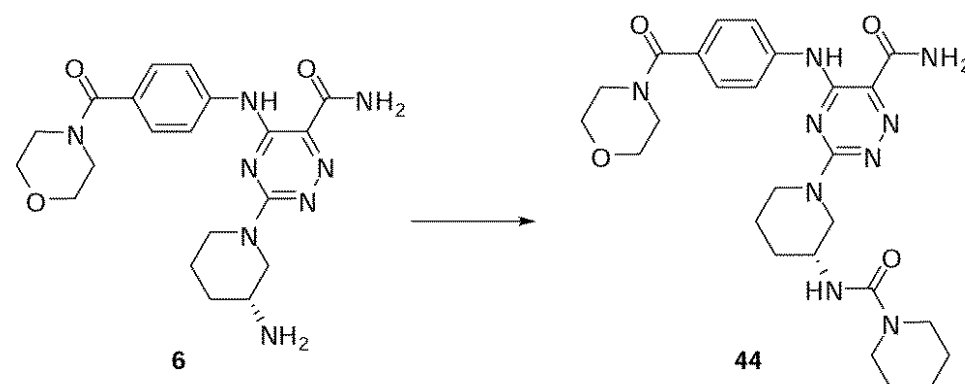
20

【0755】

実施例36：(R)-3-(3-(1-アセチルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(44)の合成

【0756】

【化224】



30

40

【0757】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(1-アセチルピペリジン-4-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(44)を、1-ピペリジンカルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{35}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 538.2, $(M-H)^-$ 536.3. UV: $\lambda = 276$ nm.

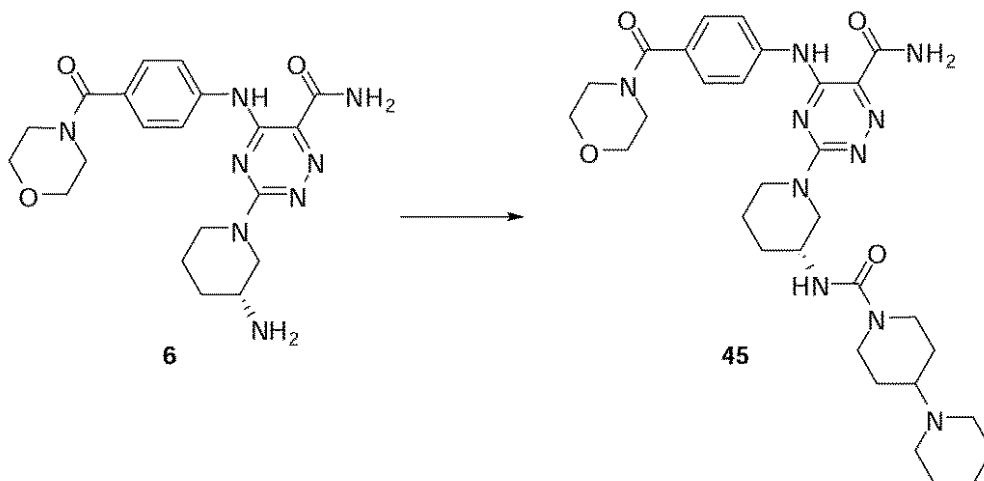
【0758】

50

実施例 37: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1,4'-ビピペリジン(bipiperidine)-1'-カルボキサミド(45)の合成

【0759】

【化225】



10

20

【0760】

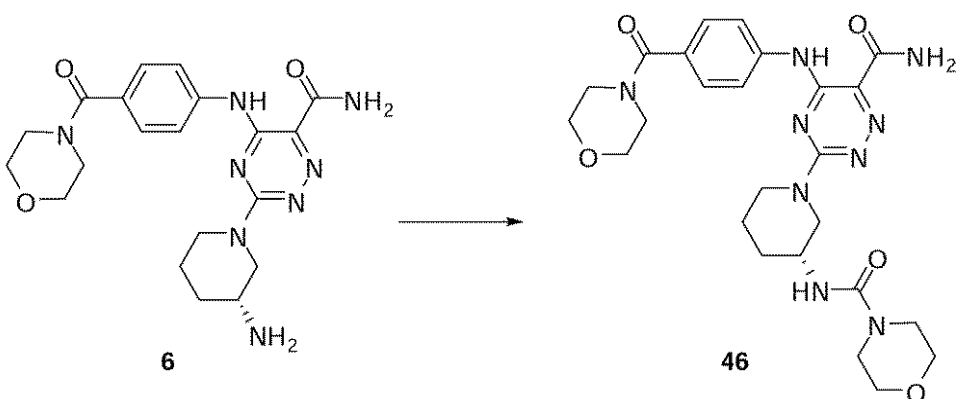
実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキサミド(45)を、4-ピペリジノピペリジン-1-カルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{31}H_{44}N_{10}O_4$ as $(M+H)^+$ 621.2, $(M-H)^-$ 619.4. UV: $\lambda = 277$ nm.

【0761】

実施例 38: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)モルホリン-4-カルボキサミド(46)の合成

【0762】

【化226】



40

【0763】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)モルホリン-4-カルボキサミド(46)を、モルホリン-4-カルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{25}H$

50

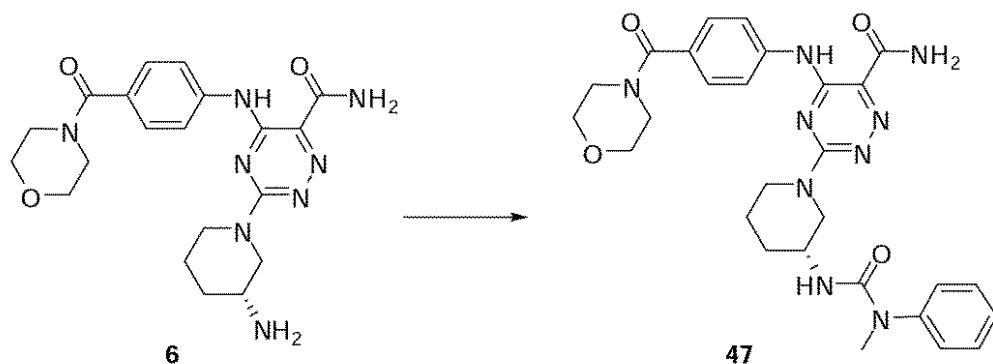
$_{33}\text{N}_9\text{O}_5$ as $(\text{M}+\text{H})^+ 540.2$, $(\text{M}-\text{H})^- 538.3$. UV: $\lambda = 275 \text{ nm}$.

【0764】

実施例39: (R)-3-(3-(3-メチル-3-フェニルウレイド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(47)の合成

【0765】

【化227】



10

【0766】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(3-メチル-3-フェニルウレイド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(47)を、N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロリドを用いて調製した。MS found for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4$ as $(\text{M}+\text{H})^+ 560.2$, $(\text{M}-\text{H})^- 558.3$. UV: $\lambda = 279 \text{ nm}$.

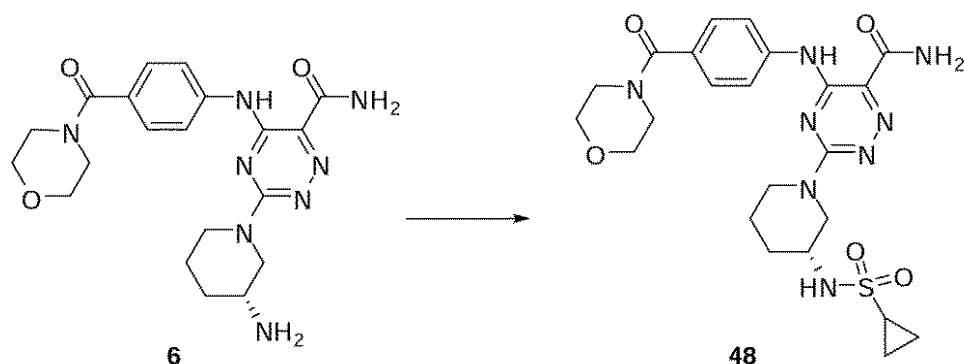
20

【0767】

実施例40: (R)-3-(3-(シクロプロパンスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(48)の合成

【0768】

【化228】



40

【0769】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(シクロプロパンスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(48)を、シクロプロパンスルホニルクロリドを用いて調製した。MS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ as $(\text{M}+\text{H})^+ 519.1$, $(\text{M}-\text{H})^- 517.2$. UV: $\lambda = 275 \text{ nm}$.

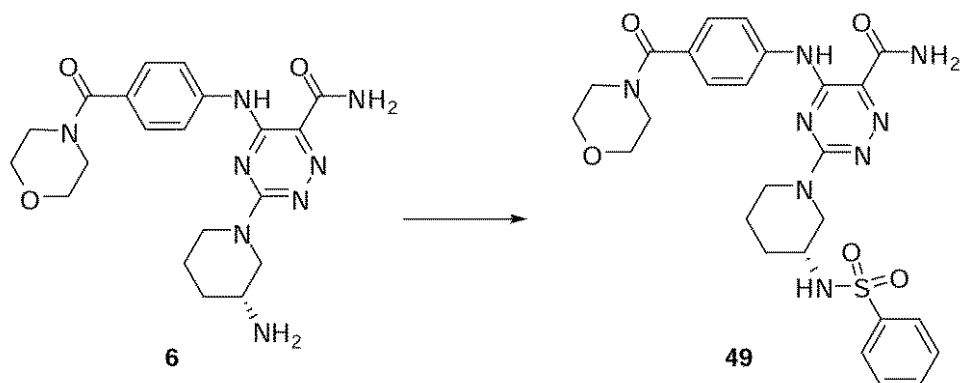
【0770】

50

実施例 41: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(フェニルスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (49) の合成

【0771】

【化229】



10

【0772】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(フェニルスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (49) を、ベンゼンスルホニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{30}N_8O_5S$ as $(M+H)^+$ 567.1, $(M-H)^-$ 565.2. UV: $\lambda = 273$ nm。

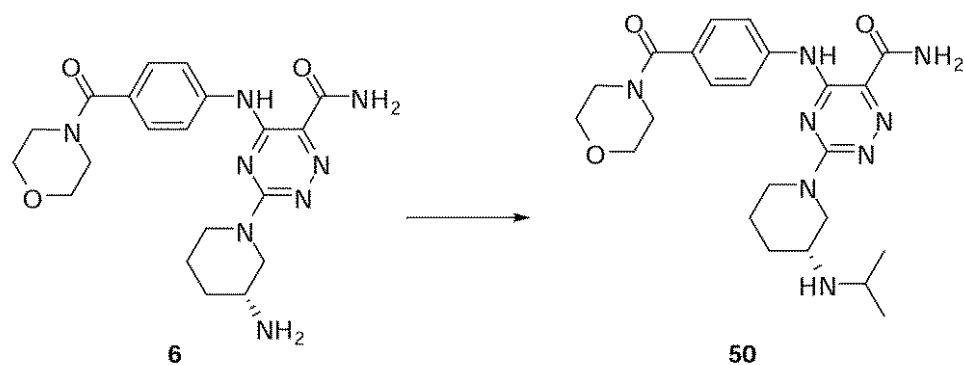
20

【0773】

実施例 42: (R)-3-(3-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (50) の合成

【0774】

【化230】



30

【0775】

1,2-ジクロロエタン (10 mL) とジオキサン (10 mL) 中の (R)-3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド HCl 塩 (100 mg、0.21 ミリモル) の溶液に、DIEA (0.18 mL、1.05 ミリモル) とその後、アセトン (0.31 mL、4.2 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物に、HOAc (0.12 mL、2.1 ミリモル) と、その後 $NaBH(OAc)_3$ (223 mg、1.05 ミリモル) を加えた。混合物を一晩中室温で攪拌し、その後、水 (2 mL) を加えた。混合物を真空内で濃縮し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として表題化合物、50 (17 mg) を得た。MS found for $C_{23}H_{32}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 469.2, $(M-H)^-$ 467.3. UV: $\lambda =$

40

50

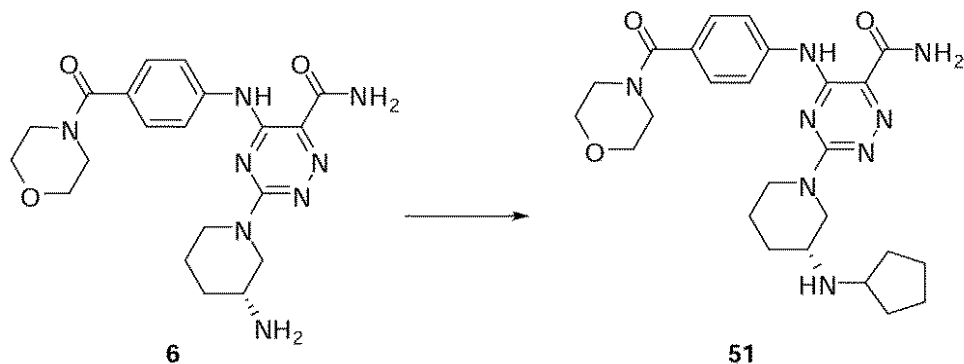
268 nm。

【0776】

実施例43：(R)-3-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(51)の合成

【0777】

【化231】



10

【0778】

実施例42に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(51)を、シクロペンタノンを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{34}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 495.2, $(M-H)^-$ 493.3. UV: $\lambda = 270$ nm.

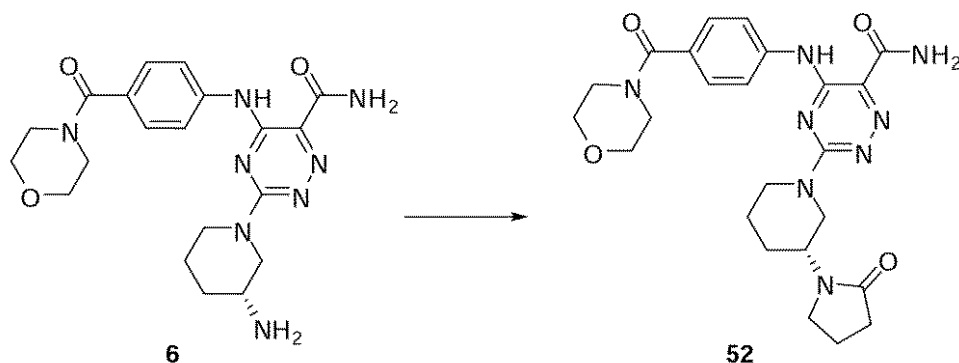
20

【0779】

実施例44：(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(52)の合成

【0780】

【化232】



30

40

【0781】

NMP (3 mL) 中の (R)-3-(3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド HCl 塩 (6) (90 mg、0.19 ミリモル) の溶液に、DIEA (0.27 mL、1.52 ミリモル) と、その後 3-ブロモプロパノイルクロリド (108 mg、0.58 ミリモル) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、60℃で1時間攪拌した。混合物に室温に冷まし、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、真空内で濃縮することで、粗製の (R)-3-(3-(3-(4-クロロブタンアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン

50

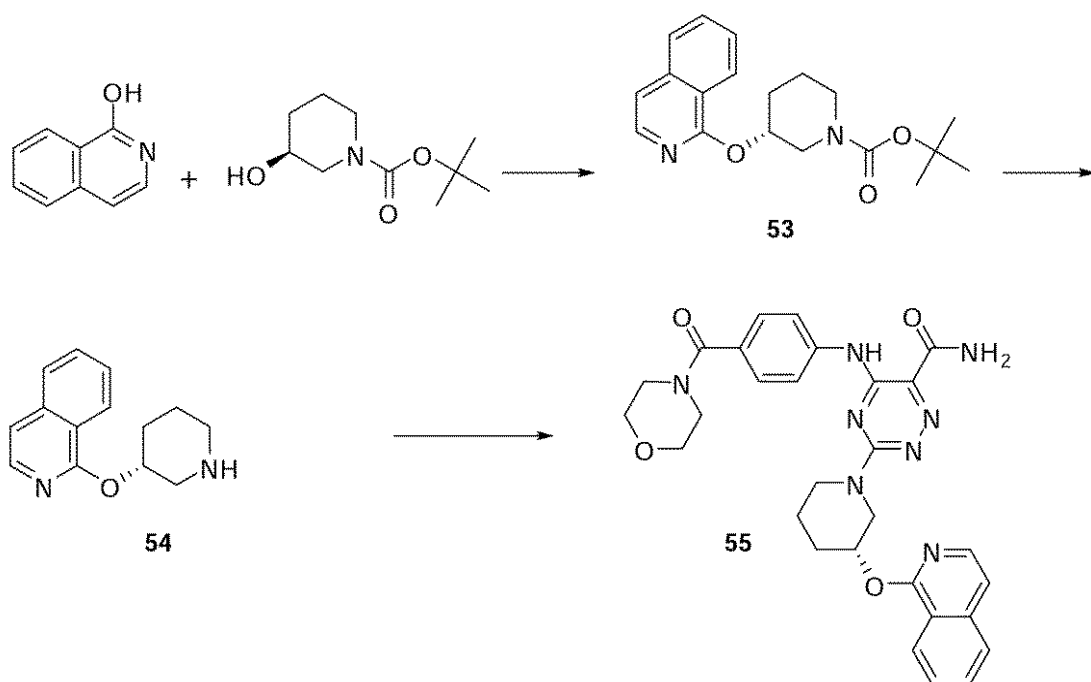
ー6ーカルボキサミドを得た。DMF（3 mL）中の（R）ー3ー（3ー（4ークロロブタンアミド）ピペリジンー1ーイル）ー5ー（4ー（モルホリンー4ーカルボニル）フェニルアミノ）ー1，2，4ートリアジンー6ーカルボキサミドの溶液に、NaH（鉱油中60%、30 mg、0.75ミリモル）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、TFAで酸性化し、逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩（31 mg）として表題化合物、52）を分離した。MS found for $C_{24}H_{30}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 495.1, $(M-H)^-$ 493.2. UV: $\lambda = 275\text{ nm}$.

【0782】

実施例45：（R）ー3ー（3ー（イソキノリンー1ーイルオキシ）ピペリジンー1ーイル）ー5ー（4ー（モルホリンー4ーカルボニル）フェニルアミノ）ー1，2，4ートリアジンー6ーカルボキサミド（55）の合成

【0783】

【化233】



【0784】

THF（40 mL）中の1ーヒドロキシイソキノリン（1.00 g、6.9ミリモル）、（S）ー1ーBOCー3ーヒドロキシピペリジン（4.17 g、20.7ミリモル）、 Ph_3P （7.23 g、27.6ミリモル）の混合物を室温で攪拌して透明な溶液にする。DIAD（5.43 mL、27.6 mmol）を液滴で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、一晩中50℃で攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物をDCM中0%乃至15%のEtOAcを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、（R）ーtertーブチル3ー（イソキノリンー1ーイルオキシ）ピペリジンー1ーカルボキシレート（53）を得た。

【0785】

化合物53を3時間室温でジオキサン（40 mL）中の4N HClで処理した。混合物を真空内で濃縮することで、MeCN（200 mL）に溶解した粘着性の油を得た。この溶液にNaHCO₃粉末（2.0 g）を加えた。混合物を室温で一晩中攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をDCM中の0%ー100%のEtOAcと、その後をDCM中の0%ー9%のMeOHとを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、（R）ー1ー（ピペリジンー3ーイルオキシ）イソキノリン（54）を分離した。

【0786】

NMP (4 mL) 中の 3-(メチルチオ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (75 mg、0.20 ミリモル) の溶液に、mCPBA (77% の強度、140 mg、0.60 ミリモル) を加えた。混合物を 30 分間室温で攪拌することで対応するスルホンとスルホキシドの混合物を得た。次に、混合物に DIEA (0.28 mL、1.60 mmol) と化合物 54 (100 mg、0.40 mmol) を加えた。混合物を 90℃ で 90 時間加熱した。混合物を冷まし、EtOAc (100 mL) で希釈し、1N NaOH とブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を DCM 中の 50~100% の EtOAc を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけ、その後、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩 (45 mg) として表題化合物 (55) を得た。MS found for $C_{29}H_{30}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 555.2, $(M-H)^-$ 553.3. UV: $\lambda = 275$ nm.

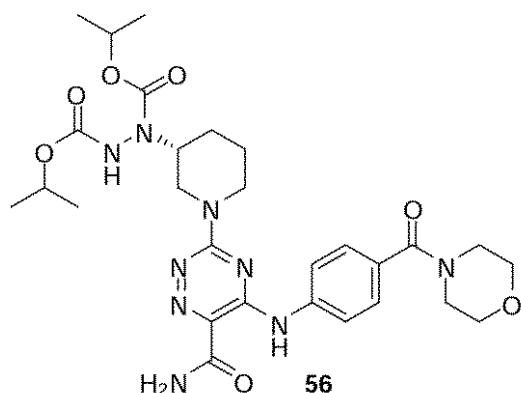
10

【0787】

実施例 46: (R)-ジイソプロピル 1-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボン酸塩 (56) の合成

【0788】

【化234】



20

30

【0789】

逆相分取 HPLC を用いて、HCl 塩として (R)-3-(3-(イソキノリン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (55) の合成調製の間、最終的な工程の反応混合物からの副産物として表題化合物、56) を分離した。MS found for $C_{28}H_{39}N_9O_7$ as $(M+H)^+$ 614.2, $(M-H)^-$ 612.3. UV: $\lambda = 277$ nm.

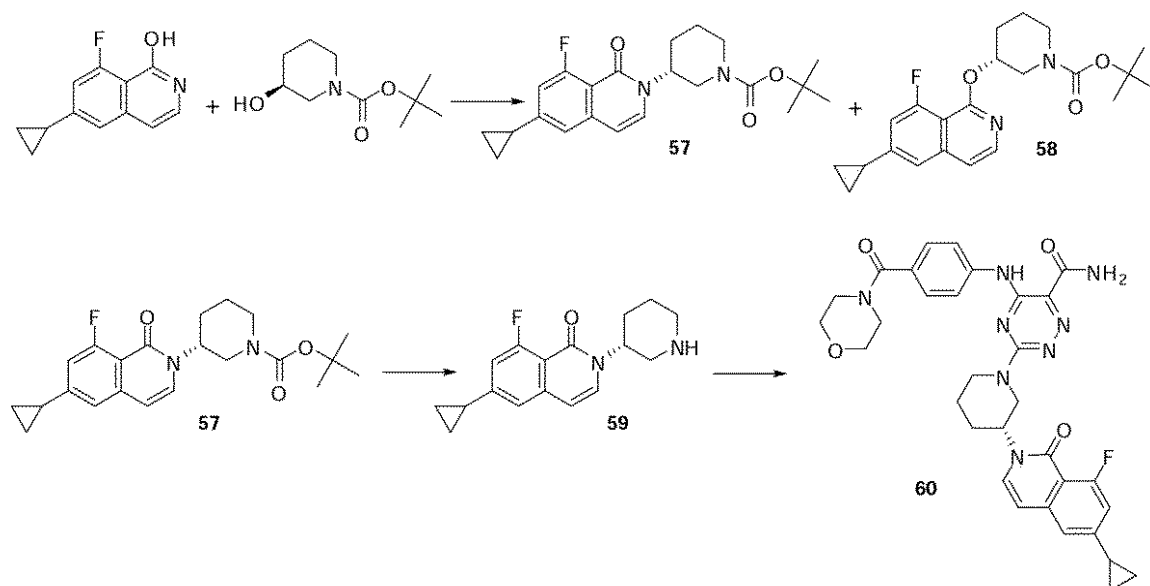
【0790】

実施例 47: (R)-3-(3-(6-シクロプロピル-8-フルオロ-1-オキシイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (60) の合成

40

【0791】

【化 2 3 5】



10

【0 7 9 2】

THF (20 mL) 中の 6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1-オール (500 mg、2.46 ミリモル)、(S)-1-BOC-3-ヒドロキシピペリジン (1.49 g、7.39 ミリモル)、Ph₃P (2.58 g、9.84 ミリモル) の混合物を室温で攪拌して透明な溶液にした。DIAD (1.94 mL、9.84 mmol) を液滴で加えた。混合物を室温で 48 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水 x 3 で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。

20

【0 7 9 3】

残留物を DCM 中の 0% 乃至 5% の EtOAc を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、微量の生成物として (R)-tert-ブチル 3-(6-シクロプロピル-8-フルオロ-1-オキシイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (57) を、および、主要な生成物 (58) として (R)-tert-ブチル 3-(6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。

30

【0 7 9 4】

化合物 57 を 1 時間室温でジオキサン (20 mL) 中の 4N HCl で処理した。混合物を真空内で濃縮して、固形残留物を室温で一晩中 MTBE (40 mL) を用いて粉碎した。固形物を濾過し、MTBE で洗浄し、真空内で乾燥させ、(R)-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-(ピペリジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン 塩酸塩 (59) (51 mg) を得た。

【0 7 9 5】

実施例 3 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(6-シクロプロピル-8-フルオロ-1-オキシイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (60) を、(R)-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-(ピペリジン-3-イル)イソキノリン-1(2H)-オン 塩酸塩 (59) を用いて調製した。MS found for C₃₂H₃₃FN₈O₄ as (M+H)⁺ 613.1, (M-H)⁻ 611.3. UV: λ = 246, 267, 274, 323, 328 nm.

40

【0 7 9 6】

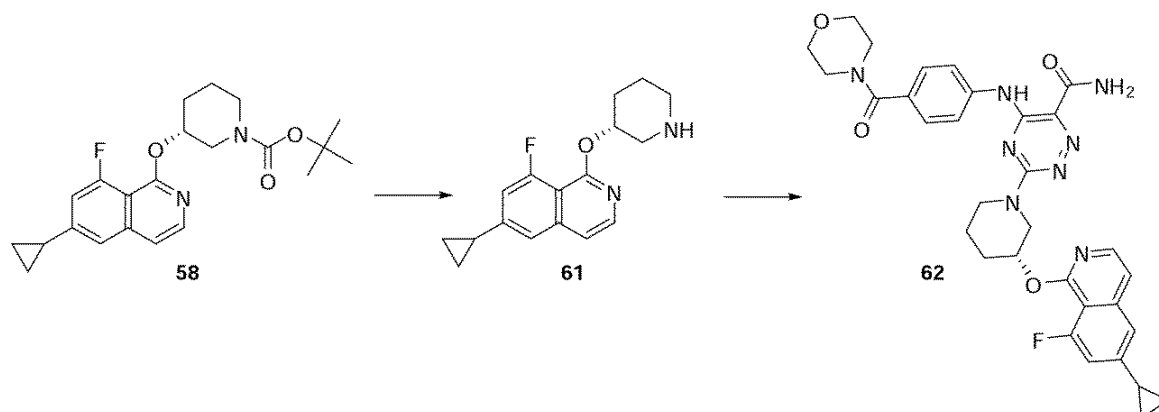
実施例 48: (R)-3-(3-(6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フ

50

フェニルアミノ) - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (62) の合成

【0797】

【化236】



10

【0798】

実施例47に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (62) を、(R)-tert-ブチル 3-(6-シクロプロピル-8-フルオロイソキノリン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (58) を用いて調製した。MS found for $C_{32}H_{33}FN_8O_4$ as $(M+H)^+$ 613.2, $(M-H)^-$ 611.3. UV: $\lambda = 282\text{ nm}$.

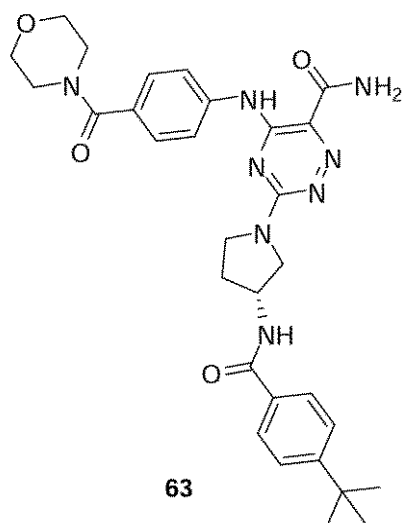
20

【0799】

実施例49: (R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピロリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (63) の合成

【0800】

【化237】



30

40

【0801】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピロリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (63) を、(R)-3-BOC-アミノピロリジンと4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製し

50

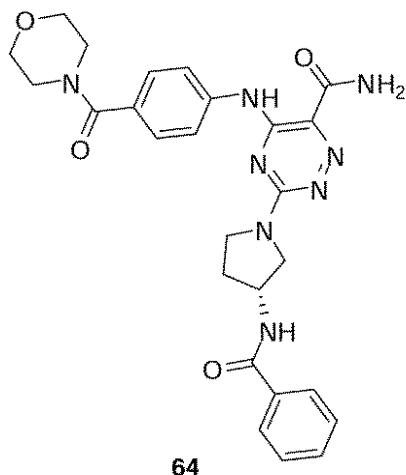
た。MS found for $C_{30}H_{36}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 573.2, $(M-H)^-$ 571.4. UV: $\lambda = 244$ nm。

【0802】

実施例50: (R)-3-(3-ベンズアミドピロリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(64)の合成

【0803】

【化238】



【0804】

実施例5に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-ベンズアミドピロリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(64)を、(R)-3-BOC-アミノピロリジンを用いて調製した。

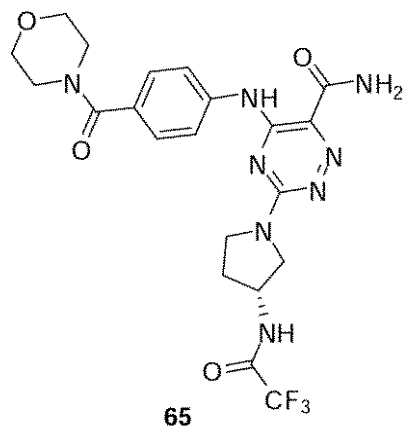
MS found for $C_{26}H_{28}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 517.1, $(M-H)^-$ 515.2. UV: $\lambda = 238, 247, 268, 270$ nm。

【0805】

実施例51: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ピロリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(65)の合成

【0806】

【化239】



【0807】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カル

10

20

30

40

50

ボニル) フェニルアミノ) - 3 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) ピロリジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (65) を、(R) - 3 - BOC - アミノピロリジンとトリフルオロアセチルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{21}H_{23}F_3N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 509.1, $(M-H)^-$ 507.2. UV: $\lambda = 239$ (275 nm)。

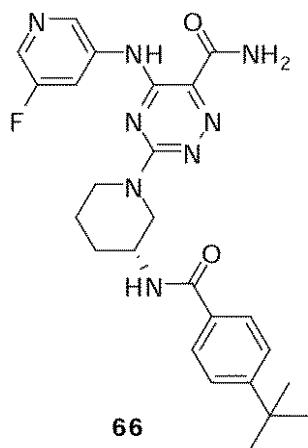
【0808】

実施例 52: (R) - 3 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (66) の合成

【0809】

10

【化 240】



20

【0810】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 3 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (66) を、3 - アミノ - 5 - フルオロピリジンと 4 - tert - ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{29}FN_8O_2$ as $(M+H)^+$ 493.2, $(M-H)^-$ 491.3. UV: $\lambda = 259, 323, 343$ nm。

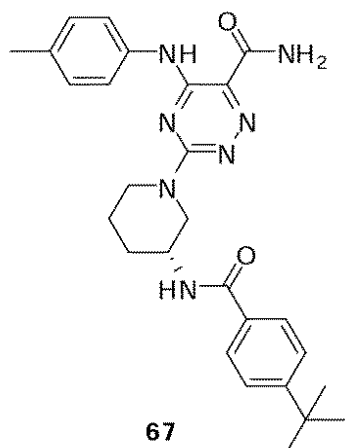
30

【0811】

実施例 53: (R) - 3 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (p - トリルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (67) の合成

【0812】

【化 241】



40

50

【0813】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(p-トリルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(67)を、p-トルイジンと4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{33}N_7O_2$ as $(M+H)^+$ 488.2, $(M-H)^-$ 486.3. UV: $\lambda = 240, 248, 256, 322, 347$ nm。

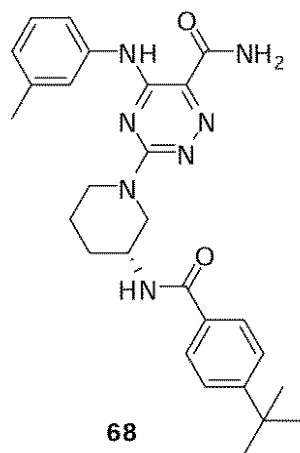
【0814】

実施例54: (R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(m-トリルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(68)の合成

10

【0815】

【化242】



20

【0816】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(m-トリルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(68)を、m-トルイジンと4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{33}N_7O_2$ as $(M+H)^+$ 488.2, $(M-H)^-$ 486.3. UV: $\lambda = 258, 319, 347$ nm。

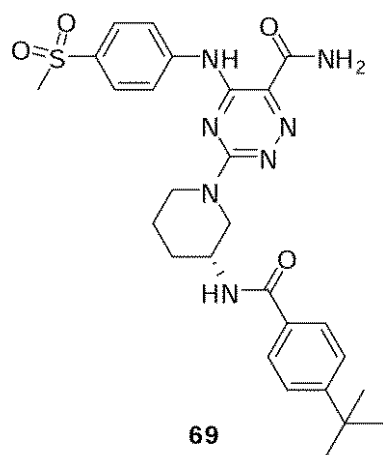
30

【0817】

実施例55: (R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(69)の合成

【0818】

【化 2 4 3】



10

【0 8 1 9】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (69) を、4-メチルスルホニルアニリンと 4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{33}N_7O_4S$ as $(M+H)^+$ 552.2, $(M-H)^-$ 550.3. UV: $\lambda = 283\text{ nm}$ 。

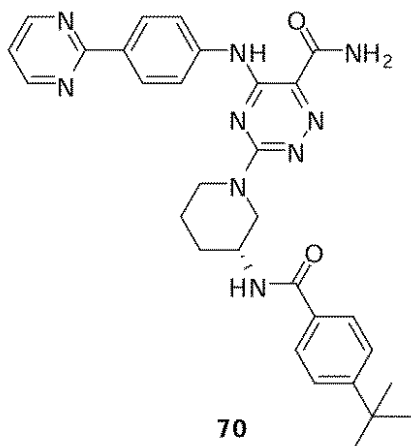
20

【0 8 2 0】

実施例 56: (R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (70) の合成

【0 8 2 1】

【化 2 4 4】



30

40

【0 8 2 2】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (70) を、4-(ピリミジン-2-イル)アニリンと 4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{30}H_{33}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 522.2, $(M-H)^-$ 550.3. UV: $\lambda = 260\text{ (313 nm)}$ 。

【0 8 2 3】

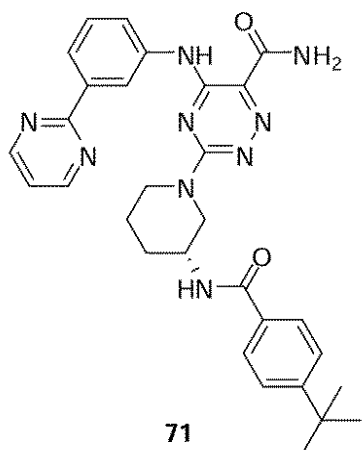
実施例 57: (R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(3-(ピリミジン-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリア

50

ジン-6-カルボキサミド (71) の合成

【0824】

【化245】



10

【0825】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(3-(ピリミジン-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(71)を、3-(ピリミジン-2-イル)アニリンと4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{30}H_{33}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 522.2, $(M-H)^-$ 550.3. UV: $\lambda = 259, 331, 334 \text{ nm}$.

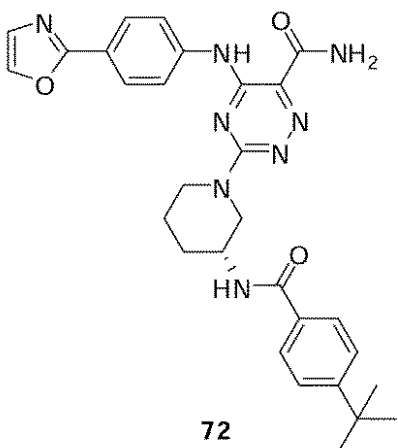
20

【0826】

実施例58: (R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(72)の合成

【0827】

【化246】



30

40

【0828】

実施例4に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(72)を、4-(オキサゾール-2-イル)アニリンと4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{32}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 541.2, $(M-H)^-$ 539.3. UV: $\lambda = 311 \text{ nm}$.

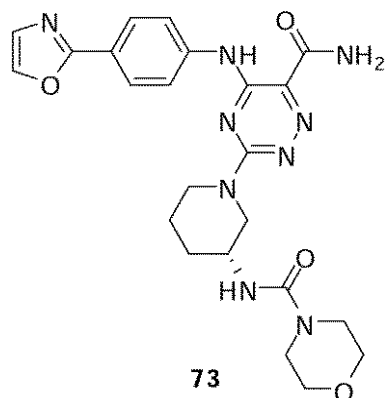
【0829】

50

実施例 59：(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-モルホリン-4-カルボキサミド(73)の合成

【0830】

【化247】



10

【0831】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-モルホリン-4-カルボキサミド(73)を、4-(オキサゾール-2-イル)アニリンとモルホリン-4-カルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{27}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 494.2, $(M-H)^-$ 492.2. UV: $\lambda = 310\text{ nm}$.

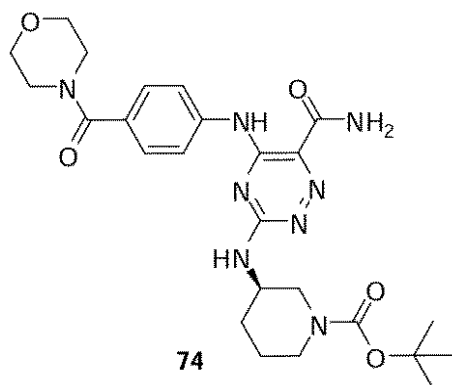
20

【0832】

実施例 60：(R)-tert-ブチル 3-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(74)の合成

【0833】

【化248】



30

40

【0834】

NMP(20 mL)中の3-(メチルチオ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(170 mg、0.46ミリモル)の溶液に、mCPBA(77%の強度、310 mg、1.38ミリモル)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌することで対応するスルホンとスルホキシドの混合物を得た。混合物にその後、DIEA(0.40 mL、2.30ミリモル)と、(R)-tert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシラート(184 mg、0.92ミリモル)を加えた。混合物を90℃で90分加熱した。混合物を冷まし、300 mLのEtOAcで希釈し、1N NaOHとブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し

50

た。残留物をDCM中0～6%のMeOHを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけることで、表題化合物(74)(210mg、87%の収率)を得た。MS found $C_{25}H_{34}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 527.2, $(M-H)^-$ 525.3. UV: $\lambda = 252, 267, 283$ nm。

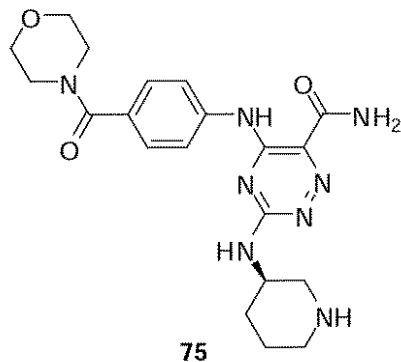
【0835】

実施例61: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(75)の合成

【0836】

【化249】

10



20

【0837】

(R)-tert-butyl 3-(6-carbamoyl-5-(4-(morpholin-4-yl)benzylamino)-1,2,4-triazin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (74) (180mg)を、3時間室温でジオキサン(30mL)中の4N HClで処理した。混合物を真空内で濃縮することで、定量的収率でHCl塩として表題化合物(75)を得た。MS found $C_{20}H_{26}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 427.1, $(M-H)^-$ 425.2. UV: $\lambda = 264, 283$ nm。

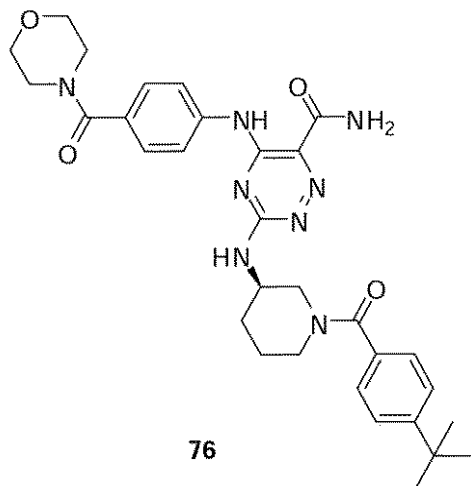
【0838】

30

実施例62: (R)-3-(1-(4-tert-butylbenzoyl)piperidin-3-ylamino)-5-(4-(morpholin-4-yl)benzylamino)-1,2,4-triazin-6-carboxamide (76)の合成

【0839】

【化250】



40

【0840】

50

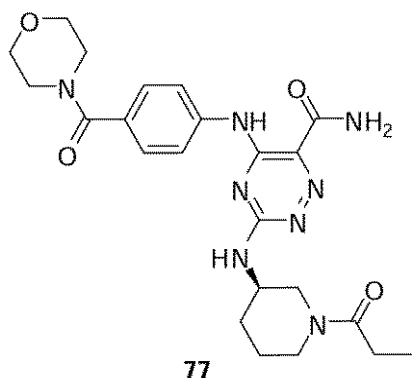
NMP (3 mL) 中の (R) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 3 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (75) HCl 塩 (60 mg、0.13 ミリモル) の溶液に、DIEA (90 μ L、0.76 ミリモル) とその後 4-tert-ブチルベンゾイルクロリド (39 mg、0.20 ミリモル) を加えた。混合物を 20 分間室温で攪拌し、TFA (0.1 mL) でクエンチし、2 mL の水で希釈し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として表題化合物 (76) を得た。MS found for $C_{31}H_{38}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 587.2, $(M-H)^-$ 585.2. UV: $\lambda = 268, 287$ nm。

【0841】

実施例 63: (R) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 3 - (1 - プロピオニルピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (77) の合成

【0842】

【化251】



【0843】

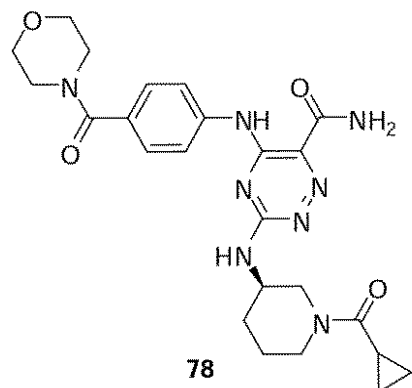
実施例 62 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 3 - (1 - プロピオニルピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (77) はプロピオニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{30}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 483.2, $(M-H)^-$ 481.3. UV: $\lambda = 243, 268, 279$ nm。

【0844】

実施例 64: (R) - 3 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (78) の合成

【0845】

【化252】



【0846】

実施例 62 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 3 - (1 - (シクロプロパンカル

ボニル) ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(78)を、シクロプロパンカルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{30}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 495. 1, $(M-H)^-$ 493. 2. UV: $\lambda = 269, 280\text{ nm}$.

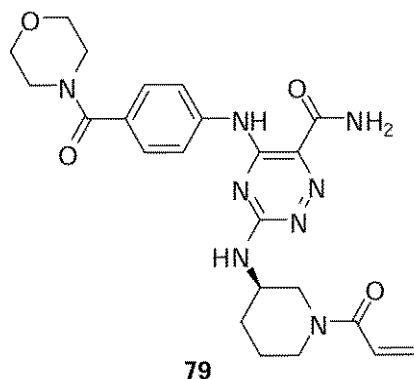
【0847】

実施例65: (R)-3-(1-アクリルオキシピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(79)の合成

【0848】

10

【化253】



20

【0849】

実施例62に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(1-アクリルオキシピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(79)を、アクリロイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{28}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 481. 1, $(M-H)^-$ 479. 2. UV: 傾斜様、明白なピークはない。

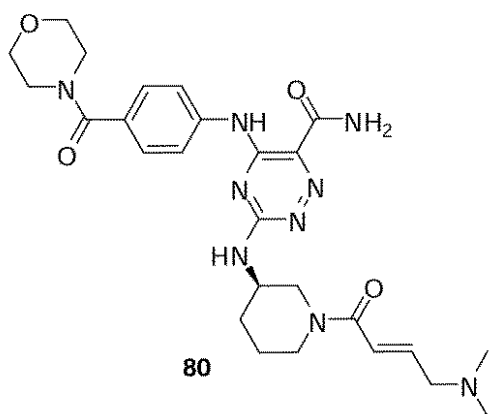
【0850】

実施例66: (R, E)-3-(1-(4-(ジメチルアミノ) but-2-エノイル)ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド(80)の合成

30

【0851】

【化254】



40

【0852】

NMP(4 mL)中の(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ)-3-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミドHCl塩(47 mg、0.10ミリモル)の溶液に、(E)-4-(ジメチルアミ

50

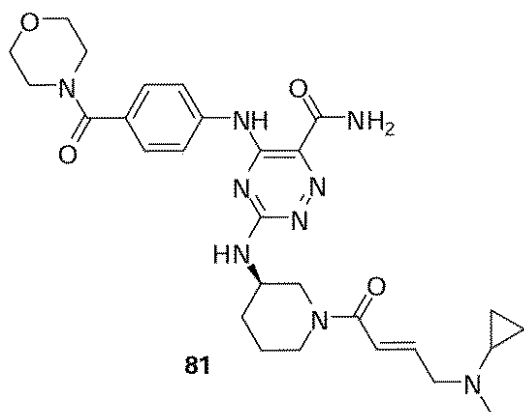
ノ) *but*-2-エノン酸 (50 mg、0.30ミリモル)、DIEA (180 μ L、1.0ミリモル)、およびその後PyBOP (104 mg、0.20ミリモル)を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、TFA (0.2 mL)でクエンチし、2 mLの水で希釈し、逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩 (32 mg)として表題化合物 (80)を分離した。MS found for $C_{26}H_{35}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 538.2, $(M-H)^-$ 536.3. UV: $\lambda = 246$ nm.

【0853】

実施例67: (R, E)-3-(1-(4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)*but*-2-エノイル)ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (81)の合成

【0854】

【化255】



【0855】

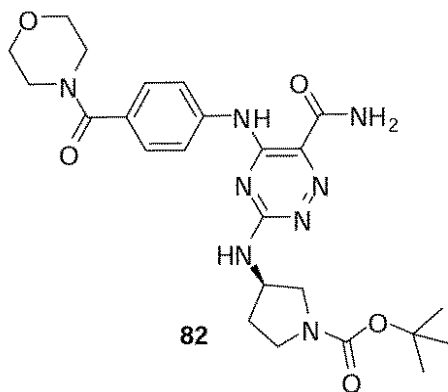
実施例66に記載の方法に類似した方法で、(R, E)-3-(1-(4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)*but*-2-エノイル)ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (81)を、(E)-4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)*but*-2-エノン酸を用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{37}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 564.2, $(M-H)^-$ 562.3. UV: $\lambda = 247$ nm.

【0856】

実施例68: (R)-tert-ブチル3-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (82)の合成

【0857】

【化256】



【0858】

実施例60に記載の方法に類似した方法で、(R)-tert-ブチル3-(6-カル

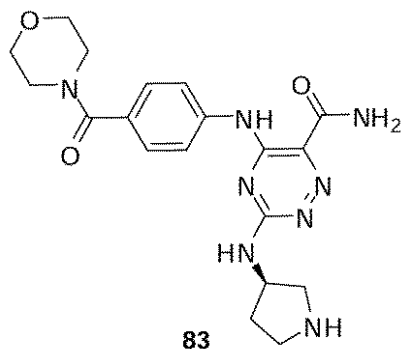
バモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-
 トリアジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(82)を、(R)-
 tert-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシラートを用いて調製した。MS
 found for $C_{24}H_{32}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 513.2, $(M-H)^-$ 511.3. UV: $\lambda = 247, 265, 283$ nm.

【0859】

実施例69: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-
 (ピロリジン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(83)の合成

【0860】

【化257】



83

【0861】

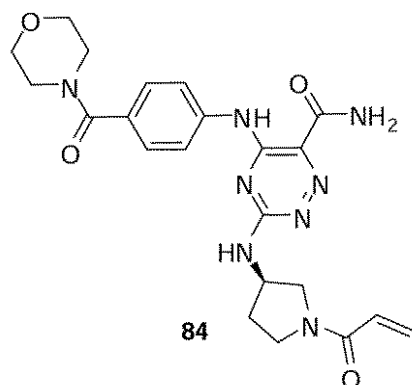
(R)-tert-ブチル3-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(82)(160mg)を、3時間室温でジオキサン(30mL)中の4N HClで処理した。混合物を真空内で濃縮することで定量的収率でHCl塩として表題化合物(83)を得た。MS found $C_{19}H_{24}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 413.1, $(M-H)^-$ 411.3. UV: $\lambda = 264, 283$ nm.

【0862】

実施例70: (R)-3-(1-アクリロイルピロリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(84)の合成

【0863】

【化258】



84

【0864】

NMP(4mL)中の(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(ピロリジン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(83)HCl塩(60mg、0.13ミリモル)に、DIEA(160μL、0.90ミリモル)と、その後、アクリロイルクロリド(25μL、0.30ミリモル)を加

10

20

30

40

50

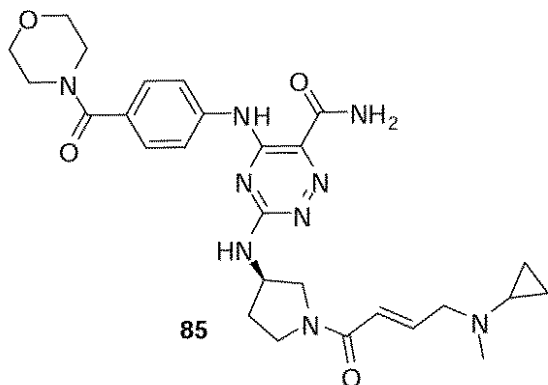
えた。混合物を30分間室温で攪拌し、TFA(0.2mL)でクエンチし、2mLの水で希釈し、逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩として表題化合物(84)を得た。MS found for $C_{22}H_{26}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 467.1, $(M-H)^-$ 465.2. UV: $\lambda = 242\text{ nm}$.

【0865】

実施例71: (R, E)-3-(1-(4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノイル)ピロリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(85)の合成

【0866】

【化259】



【0867】

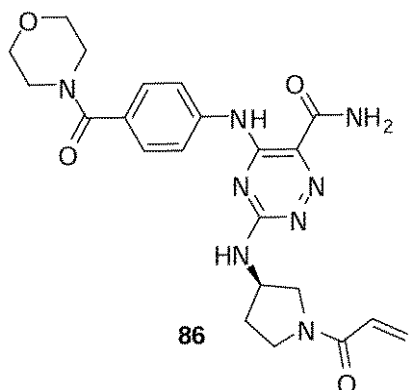
DCM(60mL)中の(E)-4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノン酸(2.00g, 12.9ミリモル)の溶液に、DMF(0.2mL)と塩化オキサリル(4.42mL, 51.6ミリモル)を加えた。混合物を4時間室温で攪拌し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、(E)-4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノイルクロリドを得た。実施例70に記載の方法に類似した方法で、(R, E)-3-(1-(4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノイル)ピロリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(85)を、(E)-4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{35}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 550.2, $(M-H)^-$ 548.3. UV: $\lambda = 248\text{ nm}$.

【0868】

実施例72: (R)-3-(1-アクリルオイルピロリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(86)の合成

【0869】

【化260】



10

20

30

40

50

【0870】

実施例70に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(1-アクリロイルピロリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(86)を、(R)-tert-ブチル3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{28}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 481.1, $(M-H)^-$ 479.2. UV: $\lambda = 265\text{ nm}$.

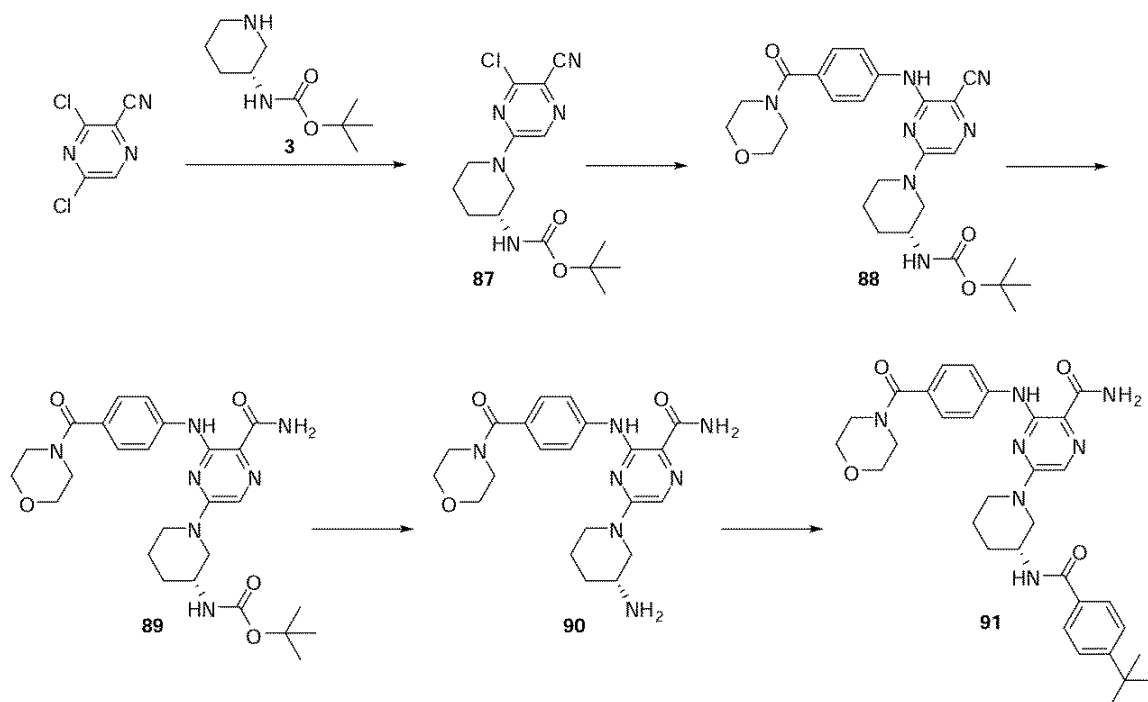
【0871】

実施例73: (R)-5-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(91)の合成

10

【0872】

【化261】



20

30

【0873】

DMF (10 mL) 中の 3,5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル (500 mg、2.87ミリモル) の溶液に、(R)-(3-BOC-アミノ)ピペリジン (690 mg、3.45ミリモル) と、その後、DIEA (1.0 mL、5.74ミリモル) を液滴で加えた。混合物を室温で90分間攪拌した。混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、水x2で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を、DCM中0~25%のEtOAcを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、(R)-tert-ブチル1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(87) (940 mg、97%の収率) を分離した。

40

【0874】

ジオキサン (40 mL) 中の (R)-tert-ブチル1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート (400 mg、1.19ミリモル)、(4-アミノフェニル)(モルノリノ)メタノン (490 mg、2.38ミリモル)、Pd(OAc)₂ (54 mg、0.24ミリモル)、BINAP (150 mg、0.24ミリモル)、微粉Cs₂CO₃ (1.55 g、4.76ミリモル) の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。混合物を2.5時間115°Cで窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を冷まし、100 mLのEtOAcで希釈し、セライトでろ過し、真空で濃縮した

50

。残留物を、DCM中0～65%のEtOAcを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、(R)-tert-ブチル1-(5-シアノ-6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(88)(収率>85%)を得た。

【0875】

MeOH(15mL)とDMSO(1.5mL)中の(R)-tert-ブチル1-(5-シアノ-6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(88)の溶液に、固形のNaOH(200mg)と30%のH₂O₂(1.5mL)を加えた。混合物を20分間室温で攪拌し、アセトニトリル(10mL)と、その10分後にEtOAc(200mL)で希釈した。有機相を水×2で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を、DCM中0～7%のMeOHを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、(R)-tert-ブチル1-(5-カルバモイル-6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(89)(収率>95%)を分離した。(R)-tert-ブチル1-(5-カルバモイル-6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(89)を、40分間ジオキサン(30mL)中の4N HClで処理した。混合物を乾燥するまで真空内で濃縮することで、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(90)を得た。

【0876】

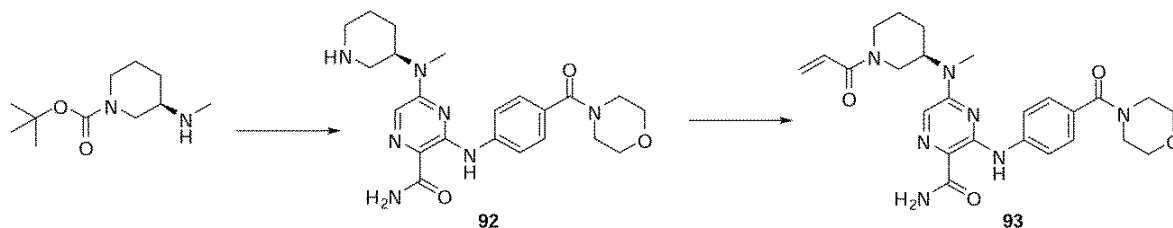
NMP(3mL)中の(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(90)(120mg、0.27ミリモル)の溶液に、DIEA(190μL、1.08ミリモル)と、その後、4-tert-ブチルベンゾイルクロリド(106mg、0.54ミリモル)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、100mLのEtOAcで希釈し、水×2で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を、DCM中0～5%のMeOHを用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、表題化合物(91)(収率114mg)を分離した。MS found for C₃₂H₃₉N₇O₄ as (M+H)⁺ 586.2, (M-H)⁻ 584.3. UV: λ = 259, 276, 286, 314, 344, 369 nm.

【0877】

実施例74: (R)-5-((1-アクリルオキシピペリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(93)の合成

【0878】

【化262】



【0879】

実施例73において述べられているような類似した方法で、(R)-5-(メチル(ピペリジン-3-イル)アミノ)-3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(92)wを、(R)-tert-ブチル3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートをを用いて調製した。

【0880】

NMP (3 mL) 中の (R) - 5 - (メチル (ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (92) (40 mg、0.084 ミリモル) の溶液に、DIEA (150 μ L、0.84 ミリモル) と、その後アクリロイルクロリド (23 mg、0.25 ミリモル) を加えた。混合物を 1.5 時間室温で攪拌し、TFA (0.2 mL) でクエンチし、2 mL の水で希釈し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩 (25 mg) として表題化合物 (93) を分離した。MS found for $C_{25}H_{31}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 494.1, $(M-H)^-$ 492.3. UV: $\lambda = 275, 280, 313, 343, 369$ nm.

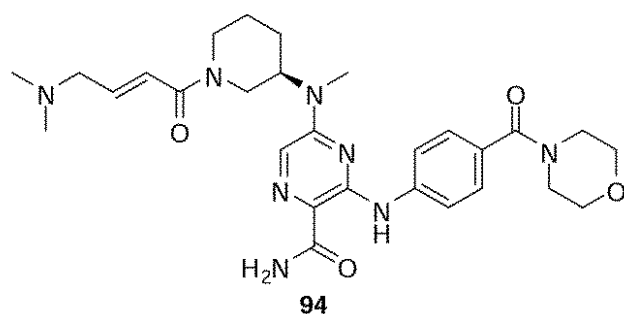
【0881】

10

実施例 75: (R, E) - 5 - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) but - 2 - エノイル) ピペリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (94) の合成

【0882】

【化 263】



20

【0883】

NMP (3 mL) 中の (R) - 5 - (メチル (ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (92) (40 mg、0.084 ミリモル) の溶液に、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) but - 2 - エノン酸 (42 mg、0.25 ミリモル)、DIEA (150 μ L、0.84 ミリモル)、およびその後、PyBOP (88 mg、0.17 ミリモル) を加えた。混合物を 1.5 時間室温で攪拌し、TFA (0.2 mL) でクエンチし、2 mL の水で希釈し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩 (29 mg) として表題化合物 (94) を分離した。MS found for $C_{28}H_{38}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 551.3, $(M-H)^-$ 549.3. UV: $\lambda = 274, 281, 313, 344, 369$ nm.

30

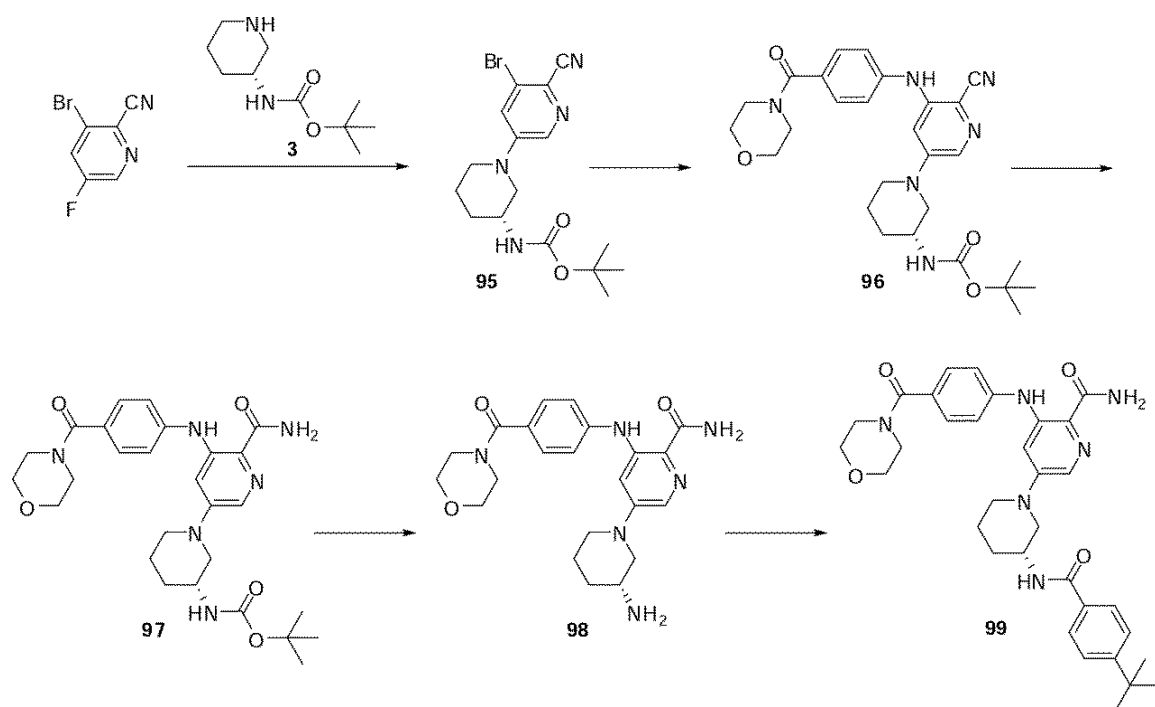
【0884】

実施例 76: (R) - 5 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピコリンアミド (99) の合成

【0885】

40

【化 2 6 4】



10

20

【0 8 8 6】

NMP (20 mL) 中の 3-ブロモ-5-フルオロピコリノニトリル (660 mg、3.28 ミリモル) の溶液に、(R)-tert-ブチル 1-(5-ブロモ-6-シアノピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (95) (1.31 g、6.56 ミリモル) と、その後、DIEA (2.28 mL、13.12 ミリモル) を液滴で加えた。混合物を 90 分間 100℃ で攪拌した。混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、水 x 2 で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 10~50% の EtOAc を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、(R)-tert-ブチル 1-(5-ブロモ-6-シアノピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (95) (1.30 g、定量的収率) を分離した。

30

【0 8 8 7】

ジオキサン (50 mL) 中の (R)-tert-ブチル 1-(5-ブロモ-6-シアノピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (95) (300 mg、0.78 ミリモル)、(4-アミノフェニル) (モルホリノ) メタノン (322 mg、1.56 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (73 mg、0.08 ミリモル)、XantPhos (93 mg、0.16 ミリモル)、微粉 Cs₂CO₃ (765 mg、2.34 ミリモル) の混合物を、3 分間窒素気流でガス抜きした。混合物を 2 時間 115℃ で窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を冷まし、200 mL の EtOAc で希釈し、セライトでろ過し、真空で濃縮した。残留物を、DCM 中の 20~100% の EtOAc を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、(R)-tert-ブチル 1-(6-シアノ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (96) (収率 > 80%) を分離した。

40

【0 8 8 8】

MeOH (15 mL) と DMSO (1.5 mL) 中の (R)-tert-ブチル 1-(6-シアノ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (96) の溶液に、固形の NaOH (100 mg) と 30% の H₂O₂ (1.5 mL) を加えた。混合物を 20 分間室温で攪拌し、アセトニトリル (5 mL) と、その 10 分後に EtOAc (200 mL) で希釈した。有機相を水 x 2 で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を、DCM 中 0~5% の MeOH を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、(R)-tert

50

ーブチル 1- (6-カルバモイル-5- (4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (97) (収率>90%) を得た。(R)-tert-ブチル 1- (6-カルバモイル-5- (4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (97) を、30 分間ジオキサン (30 mL) 中の 4N HCl で処理した。混合物を乾燥するまで真空内で濃縮することで、(R)-5- (3-アミノピペリジン-1-イル) -3- (4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) ピコリンアミド、HCl 塩 (98) を得た。

【0889】

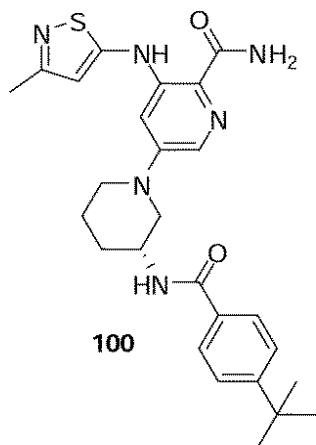
DMF (4 mL) 中の (R)-5- (3-アミノピペリジン-1-イル) -3- (4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) ピコリンアミド HCl 塩 (98) (99 mg、0.50 ミリモル) の溶液に、DIEA (230 μ L、1.32 ミリモル) と、その後 4-tert-ブチルベンゾイルクロリド (106 mg、0.54 ミリモル) を加えた。混合物を 10 分間室温で攪拌し、100 mL の EtOAc で希釈し、水 x 2 で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を、DCM 中 0~5% の MeOH を用いるフラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、表題化合物 (99) を分離した。MS found for $C_{33}H_{40}N_6O_4$ as $(M+H)^+$ 585.2, $(M-H)^-$ 583.3. UV: $\lambda = 263, 310$ nm.

【0890】

実施例 77: (R)-5- (3- (4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル) -3- (3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ) ピコリンアミド (100) の合成

【0891】

【化 265】



【0892】

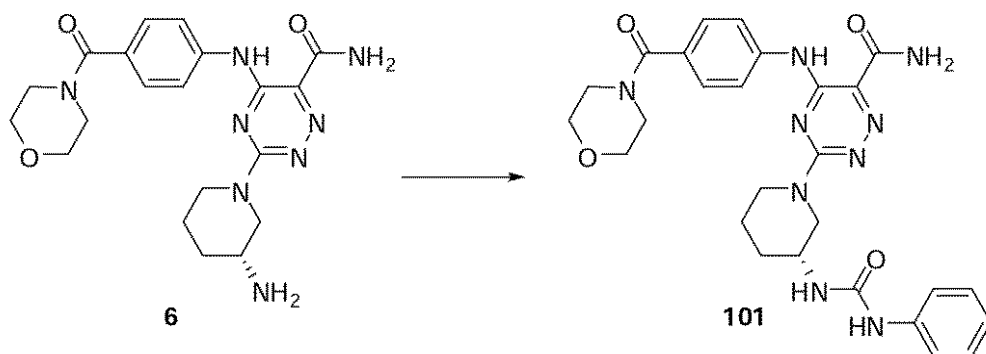
実施例 76 で記載されているような類似した方法で、(R)-5- (3- (4-tert-ブチルベンズアミド) ピペリジン-1-イル) -3- (3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ) ピコリンアミド (100) を、3-メチルイソチアゾール-5-アミンを用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{32}N_6O_2S$ as $(M+H)^+$ 493.1, $(M-H)^-$ 491.3. UV: $\lambda = 307$ nm.

【0893】

実施例 78: ((R)-5- (4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) -3- (3- (3-フェニルウレイド) ピペリジン-1-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (101) の合成

【0894】

【化 2 6 6】



10

【0 8 9 5】

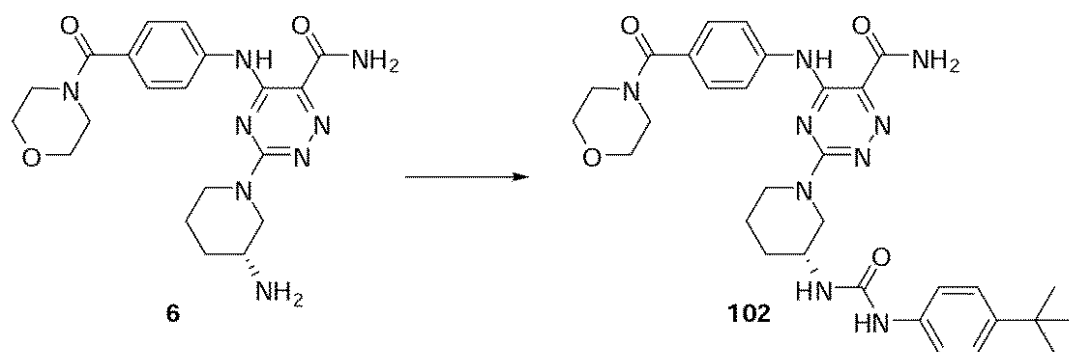
NMP (3 mL) 中の 6 (50 mg、0.11 ミリモル) の溶液に、DIEA (96 μ L、0.55 ミリモル) と、その後、イソシアナ酸フェニル (26 mg、0.22 ミリモル) を加えた。混合物を 50 分間室温で攪拌し、TFA (0.2 mL) で処理した。混合物を逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として表題化合物 (101) (36 mg) を分離した。MS found for $C_{27}H_{31}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 546.2, $(M-H)^-$ 544.3. UV: $\lambda = 240, 257, 276$ nm.

【0 8 9 6】

実施例 79: (R)-3-(3-(3-(4-tert-butylphenyl)ureido) piperidin-1-yl)-5-(4-(morpholin-4-yl)phenyl)phenylamine (102) の合成

【0 8 9 7】

【化 2 6 7】



30

【0 8 9 8】

NMP (3 mL) 中の 6 (50 mg、0.11 ミリモル) の溶液に、DIEA (96 μ L、0.55 ミリモル) と、その後、4-tert-butylphenyl isocyanate (39 mg、0.22 ミリモル) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、TFA (0.2 mL) で処理した。混合物を逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として表題化合物 (102) (73 mg) を分離した。MS found for $C_{31}H_{39}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 602.2, $(M-H)^-$ 600.4. UV: $\lambda = 243, 260, 278$ nm.

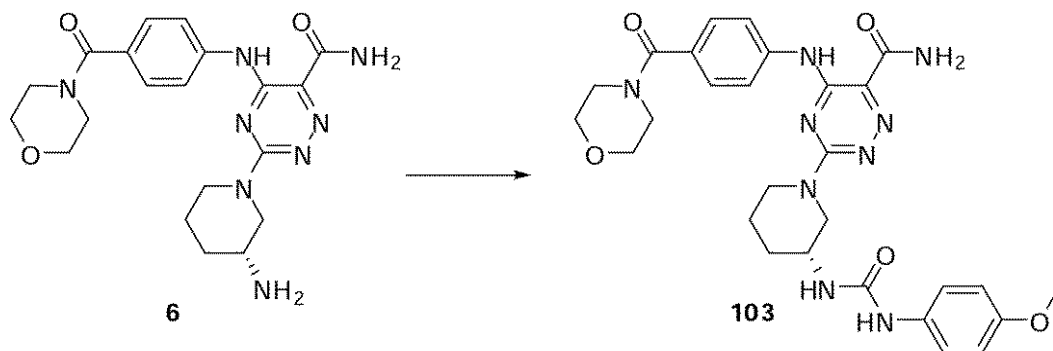
40

【0 8 9 9】

実施例 80: (R)-3-(3-(3-(4-methoxyphenyl)ureido) piperidin-1-yl)-5-(4-(morpholin-4-yl)phenyl)phenylamine (103) の合成

【0 9 0 0】

【化 2 6 8】



10

【0901】

NMP (3 mL) 中の 6 (50 mg、0.11 ミリモル) の溶液に、DIEA (96 μ L、0.55 ミリモル) と、その後、4-メトキシフェニル・イソシアナート (33 mg、0.22 ミリモル) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、TFA (0.2 mL) で処理した。混合物を逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として表題化合物 (103) (75 mg) を分離した。MS found for $C_{28}H_{33}N_9O_5$ as $(M+H)^+$ 576.2, $(M-H)^-$ 574, 2. UV: $\lambda = 244, 262, 279$ nm.

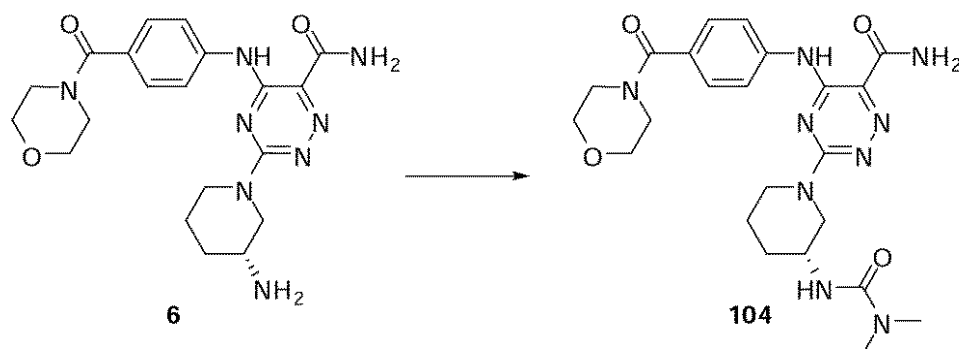
20

【0902】

実施例 81: (R)-3-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (104) の合成

【0903】

【化 2 6 9】



30

【0904】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (104) を、ジメチルカルバミン酸クロリド (dimethylcarbamic chloride) を用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{31}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 498.2, $(M-H)^-$ 496.3. UV: $\lambda = 273$ nm.

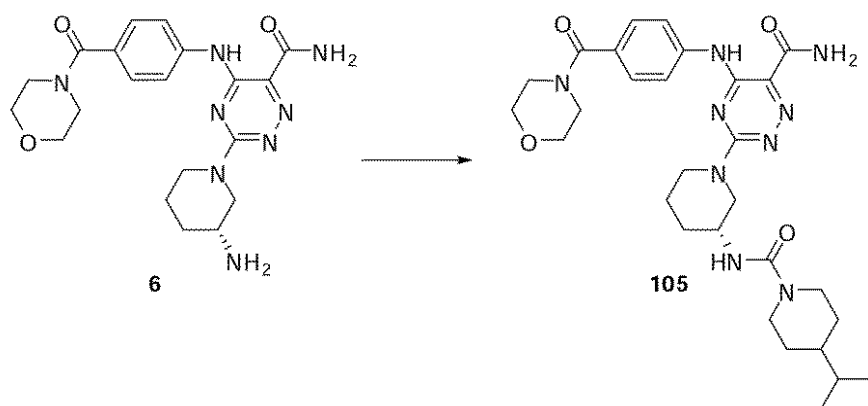
40

【0905】

実施例 82: (R)-3-(3-(4-イソプロピルピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (105) の合成

【0906】

【化 2 7 0】



10

【0 9 0 7】

トリホスゲン（62 mg、0.21ミリモル）を5 mLの乾燥したジクロロメタン中に溶解させ、氷浴で撹拌した。それに、DIEA（190 μ L、1.1ミリモル）を含む5 mLジクロロメタン中の4-イソプロピルピペリジン（81 μ L、0.55ミリモル）の溶液を液滴で加えた。混合物を一晩中撹拌した。混合物を50 mLのEtOAcで希釈し、短いシリカプラグを通して濾過した。プラグをEtOAcで3回すすいだ。濾液を乾燥するまで真空中で濃縮した。

20

【0 9 0 8】

NMP（4 mL）中の6 HCl塩（50 mg、0.11ミリモル）の溶液に、DIEA（191 μ L、1.1ミリモル）と、その後、上のように調製されるような粗製の4-イソプロピルピペリジincarboxylic acidを加えた。混合物を2.5時間室温で撹拌し、TFA（0.3 mL）でクエンチし、逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩として表題化合物（105）（33 mg）を分離した。MS found for $C_{29}H_{41}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 580.3, $(M-H)^-$ 578.3. UV: $\lambda = 278$ nm.

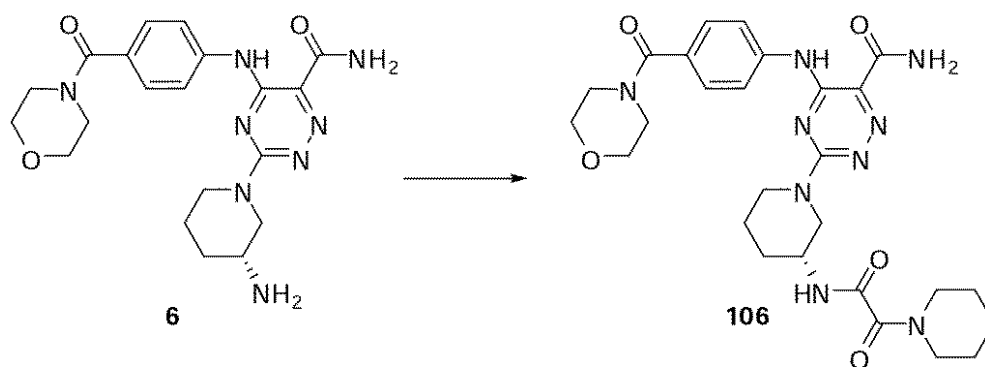
【0 9 0 9】

実施例 83：（R）-5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニルアミノ）-3-（3-（2-オキソ-2-（ピペリジン-1-イル）アセトアミド）ピペリジン-1-イル）-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド（106）の合成

30

【0 9 1 0】

【化 2 7 1】



40

【0 9 1 1】

NMP（3 mL）中の6 HCl塩（60 mg、0.13ミリモル）の溶液に、DIEA（180 μ L、1.04ミリモル）と、その後、エチル・クロログリオキシレート（43 μ L、0.39ミリモル）を加えた。混合物を30分間室温で撹拌し、EtOAcで希釈

50

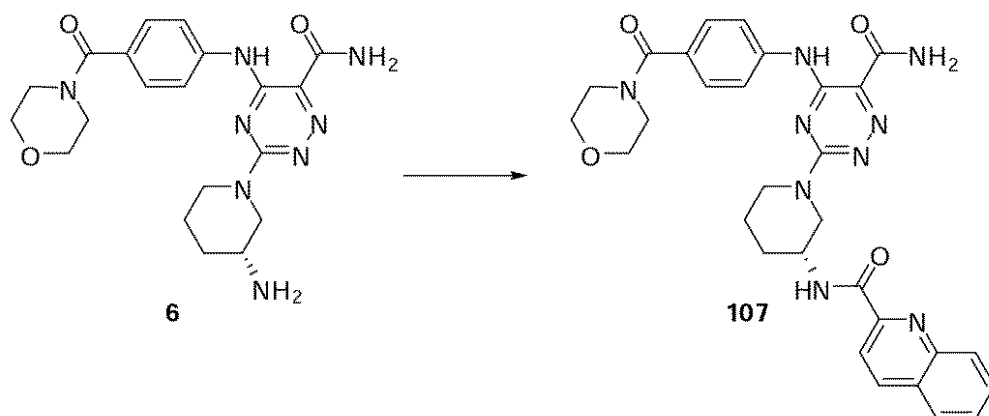
し、飽和した塩化アンモニウム水溶液と水で洗浄し、乾燥するまで真空内で濃縮した。混合物を20 mLのTHFに溶解させた。それに、2 mLの水と水酸化リチウム水和物(100 mg、2.38ミリモル)を加えた。混合物を2時間攪拌し、酸性化され、真空内で濃縮し、逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩として、(R)-2-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イルアミノ)-2-オキソ酢酸を分離した。これを3 mLのDMF中に溶解した。それに、ピペリジン(130 μ L、1.30ミリモル)と、その後、PyBOP(200 mg、0.39ミリモル)を加えた。混合物を3.5時間室温で攪拌し、TFA(0.3 mL)でクエンチし、逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩として表題化合物(106)(16 mg)を分離した。MS found for $C_{27}H_{35}N_9O_5$ as $(M+H)^+$ 566.3, $(M-H)^-$ 564.3. UV: $\lambda = 276$ nm。

【0912】

実施例84: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミド(107)の合成

【0913】

【化272】



【0914】

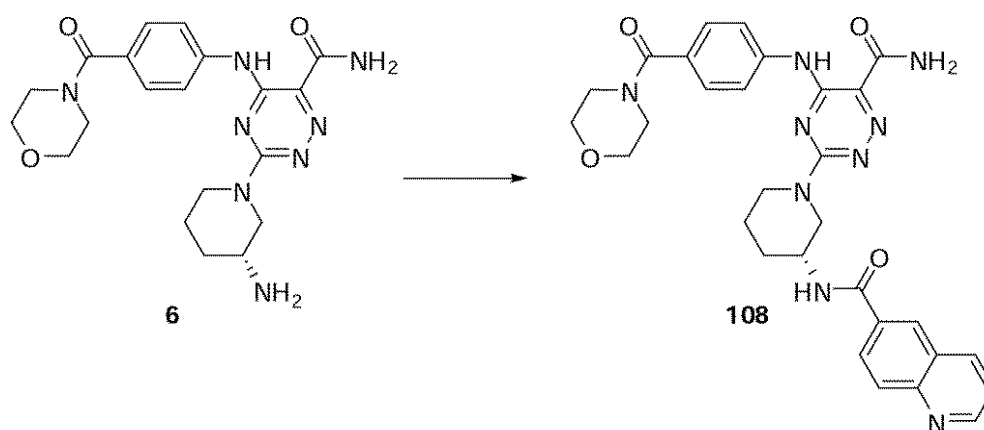
実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)キノリン-2-カルボキサミド(107)を、キナルジン酸を用いて調製した。MS found $C_{30}H_{31}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 582.2, $(M-H)^-$ 580.3. UV: $\lambda = 238, 255, 279$ nm。

【0915】

実施例85: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)キノリン-6-カルボキサミド(108)の合成

【0916】

【化 2 7 3】



10

【0 9 1 7】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)キノリン-6-カルボキサミド(108)を、キノリン-6-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{30}H_{31}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 582.2, $(M-H)^-$ 580.3. UV: $\lambda = 237, 255, 275$ nm.

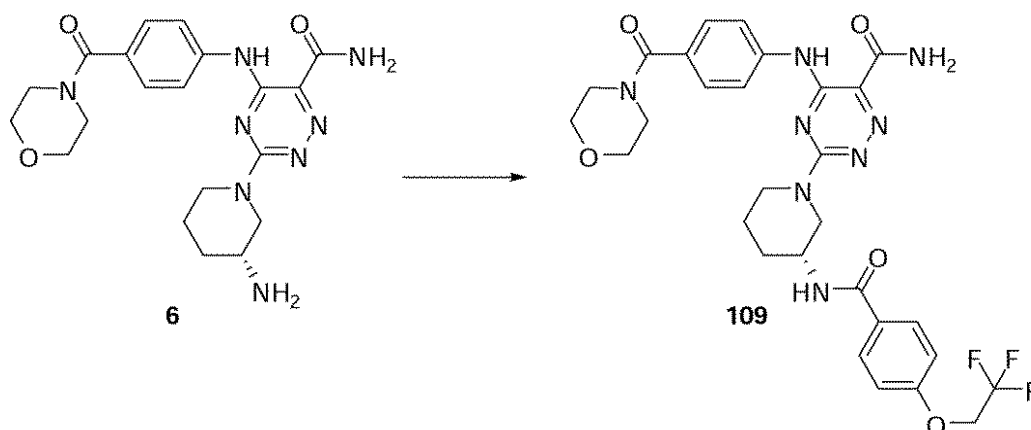
20

【0 9 1 8】

実施例 86: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(109)の合成

【0 9 1 9】

【化 2 7 4】



30

40

【0 9 2 0】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(109)を、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸を用いて調製した。MS found $C_{29}H_{31}F_3N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 629.2, $(M-H)^-$ 627.3. UV: $\lambda = 270$ nm.

【0 9 2 1】

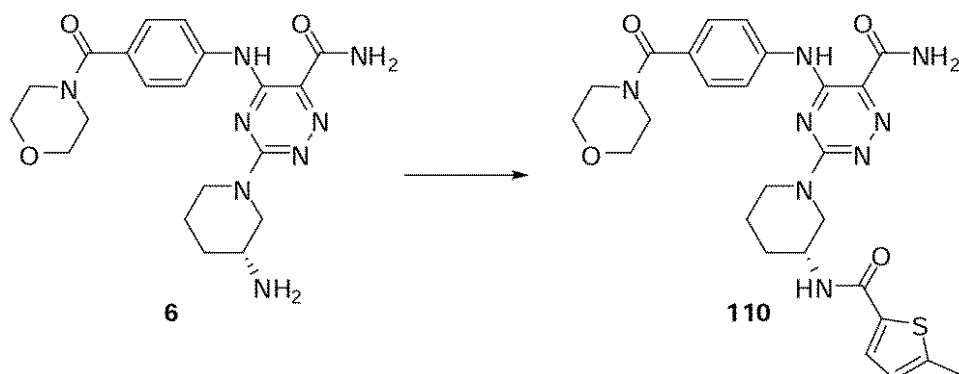
実施例 87: (R)-3-(3-(5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,

50

2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (110) の合成

【0922】

【化275】



10

【0923】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-((3-((5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(110)を、5-メチルチオフェン-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{26}H_{30}N_8O_4S$ as $(M+H)^+$ 551.2, $(M-H)^-$ 549.2. UV: $\lambda = 278\text{ nm}$.

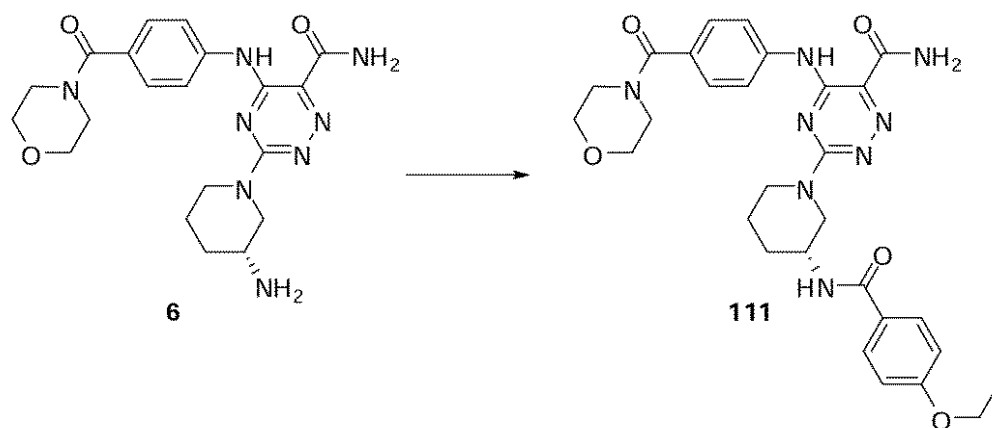
20

【0924】

実施例88: (R)-3-((3-((4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(111)の合成

【0925】

【化276】



30

40

【0926】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-((3-((4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(111)を、4-エトキシ安息香酸を用いて調製した。MS found $C_{29}H_{34}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 575.2, $(M-H)^-$ 573.3. UV: $\lambda = 262\text{ nm}$.

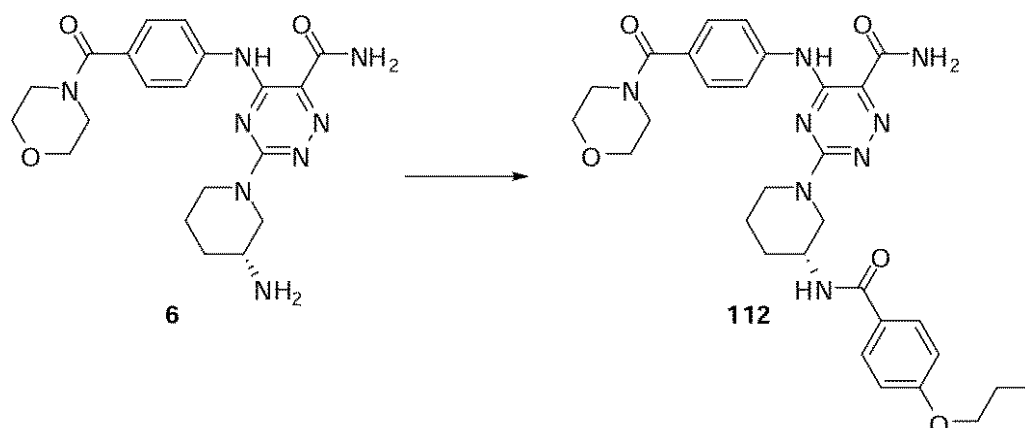
【0927】

実施例89: (R)-5-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-((3-((4-プロポキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(112)の合成

50

【0928】

【化277】



10

【0929】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-プロポキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(112)を、4-プロポキシ安息香酸を用いて調製した。MS found $C_{30}H_{36}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 589.2, $(M-H)^-$ 587.3. UV: $\lambda = 263$ nm。

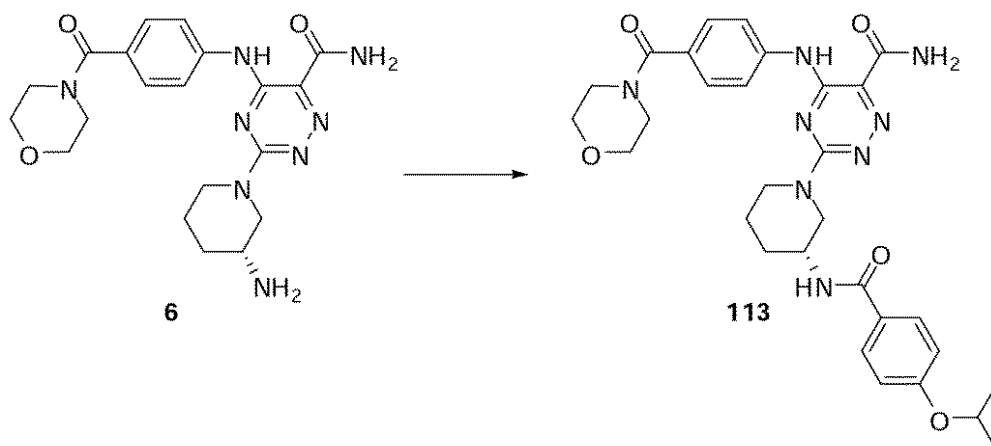
20

【0930】

実施例90: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-イソプロポキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(113)の合成

【0931】

【化278】



30

40

【0932】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(4-イソプロポキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(113)を、4-イソプロポキシ安息香酸を用いて調製した。MS found $C_{30}H_{36}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 589.2, $(M-H)^-$ 587.3. UV: $\lambda = 263$ nm。

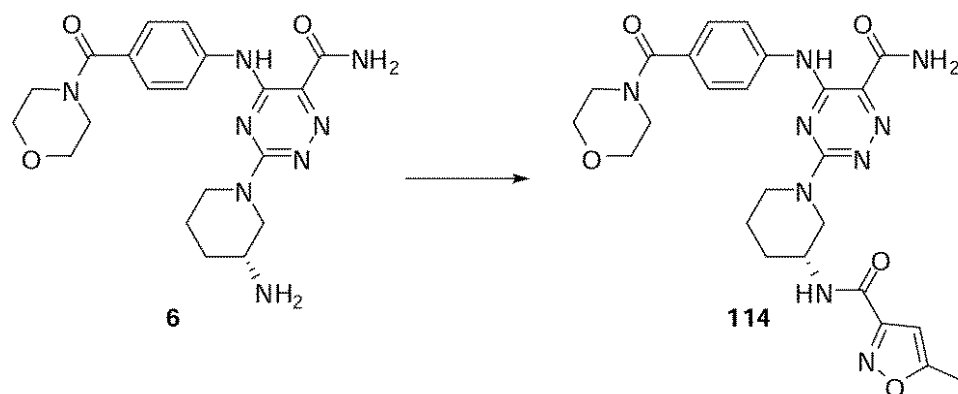
【0933】

実施例91: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド(114)の合成

50

【0934】

【化279】



10

【0935】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド(114)を、5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{25}H_{29}N_9O_5$ as $(M+H)^+$ 536.1, $(M-H)^-$ 534.3. UV: $\lambda = 275\text{ nm}$.

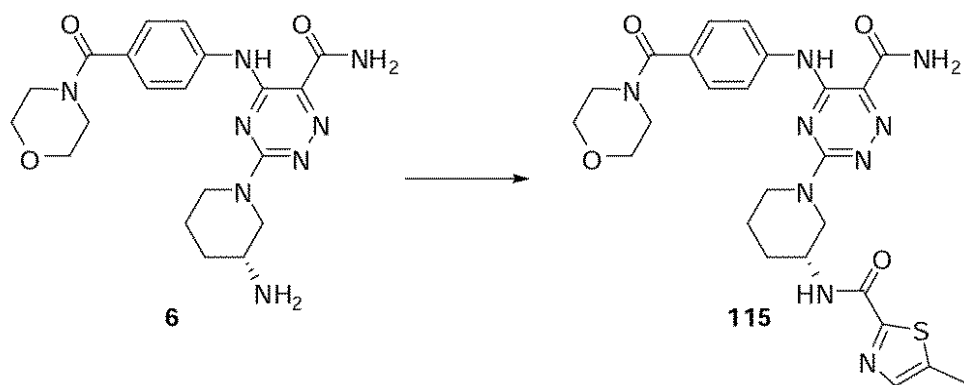
20

【0936】

実施例92: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキサミド(115)の合成

【0937】

【化280】



30

【0938】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキサミド(115)を、5-メチルチアゾール-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{25}H_{29}N_9O_4S$ as $(M+H)^+$ 552.1, $(M-H)^-$ 550.2. UV: $\lambda = 282\text{ nm}$.

40

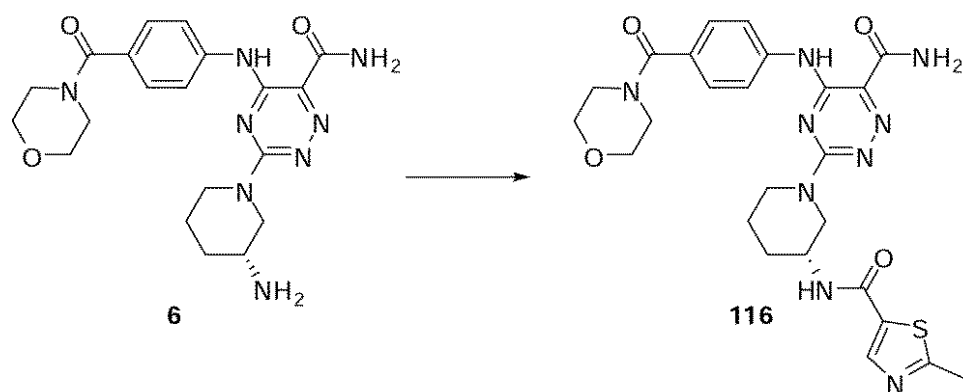
【0939】

実施例93: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルチアゾール-5-カルボキサミド(116)の合成

50

【0940】

【化281】



10

【0941】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルチアゾール-5-カルボキサミド(116)を、2-メチルチアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{25}H_{29}N_9O_4S$ as $(M+H)^+$ 552.1, $(M-H)^-$ 550.2. UV: $\lambda = 265\text{ nm}$.

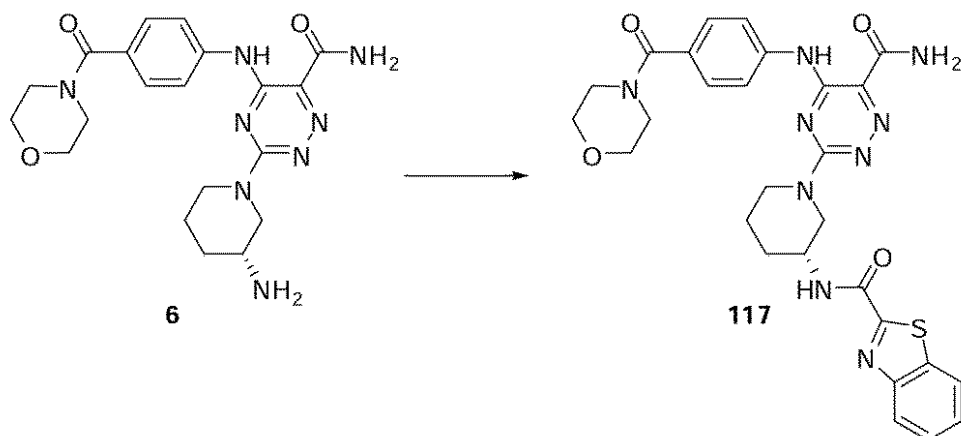
20

【0942】

実施例94: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド(117)の合成

【0943】

【化282】



30

40

【0944】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド(117)を、ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{28}H_{29}N_9O_4S$ as $(M+H)^+$ 588.1, $(M-H)^-$ 586.2. UV: $\lambda = 243, 251, 282\text{ nm}$.

【0945】

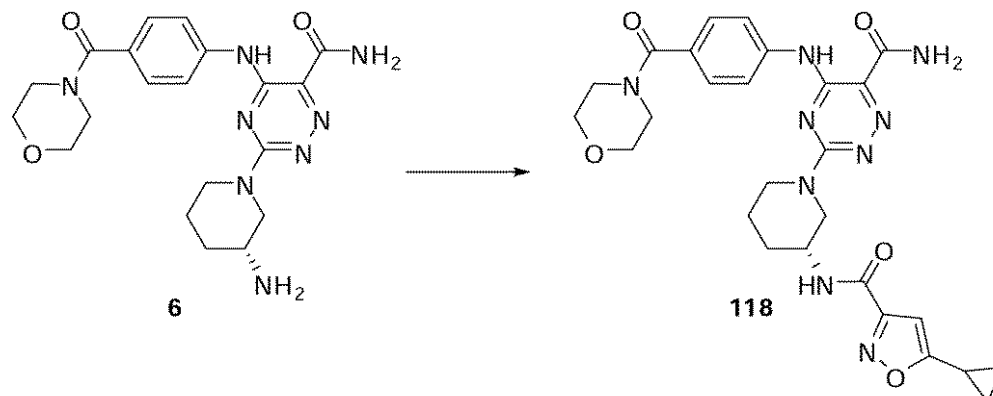
実施例95: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イ

50

ル) 5-シクロプロピルイソキサゾール-3-カルボキサミド (118) の合成

【0946】

【化283】



10

【0947】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-3-カルボキサミド (118) を、5-シクロプロピルイソキサゾール-3-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{27}H_{31}N_9O_5$ as $(M+H)^+$ 562.2, $(M-H)^-$ 560.3. UV: $\lambda = 273\text{ nm}$.

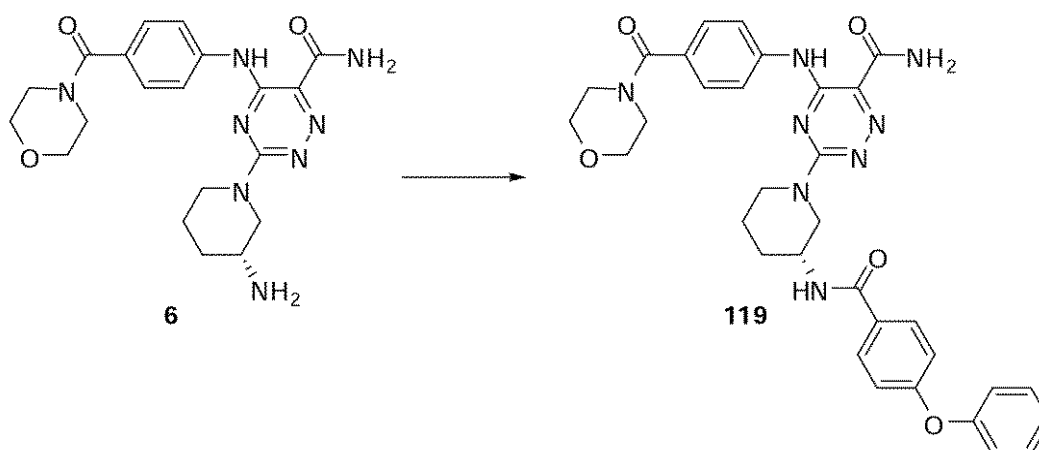
20

【0948】

実施例96: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-フェノキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (119) の合成

【0949】

【化284】



30

40

【0950】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-フェノキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (119) を、4-フェノキシ酸を用いて調製した。MS found $C_{33}H_{34}N_8O_5$ as $(M+H)^+$ 623.2, $(M-H)^-$ 621.3. UV: $\lambda = 265\text{ nm}$.

【0951】

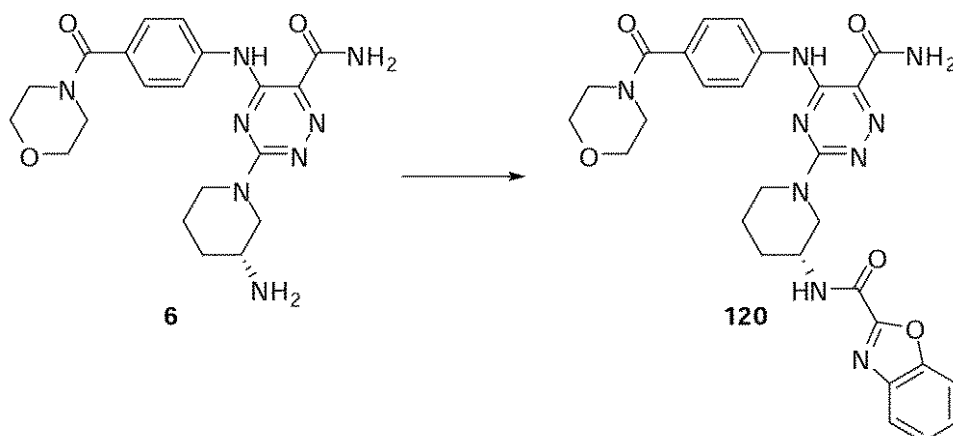
実施例97: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソキサゾール-3-カルボキサミド (118) の合成

50

ルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) ピペリジン-3-イル) ベンゾ [d] オキサゾール-2-カルボキサミド (120) の合成

【0952】

【化285】



10

【0953】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキサミド(120)を、ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{28}H_{29}N_9O_5$ as $(M+H)^+$ 572.1, $(M-H)^-$ 570.3. UV: $\lambda = 279\text{ nm}$.

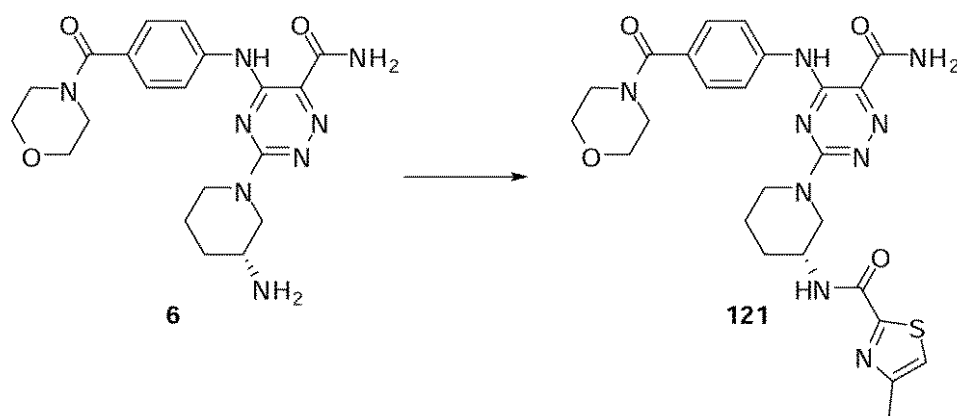
20

【0954】

実施例98: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキサミド(121)の合成

【0955】

【化286】



40

【0956】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキサミド(121)を、4-メチルチアゾール-2-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{25}H_{29}N_9O_4S$ as $(M+H)^+$ 552.1, $(M-H)^-$ 550.2. UV: $\lambda = 281\text{ nm}$.

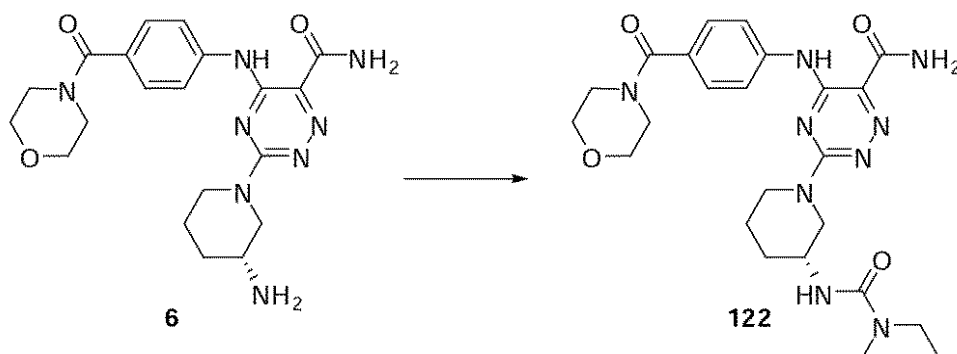
【0957】

50

実施例 99: (R)-3-(3-(3,3-ジエチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (122) の合成

【0958】

【化287】



10

【0959】

実施例 4 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(3,3-ジエチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (122) を、ジエチルカルバミン酸クロリド (diethyl carbamic chloride) を用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{35}N_9O_4$ as $(M+H)^+$ 526.2, $(M-H)^-$ 524.3. UV: $\lambda = 276 \text{ nm}$.

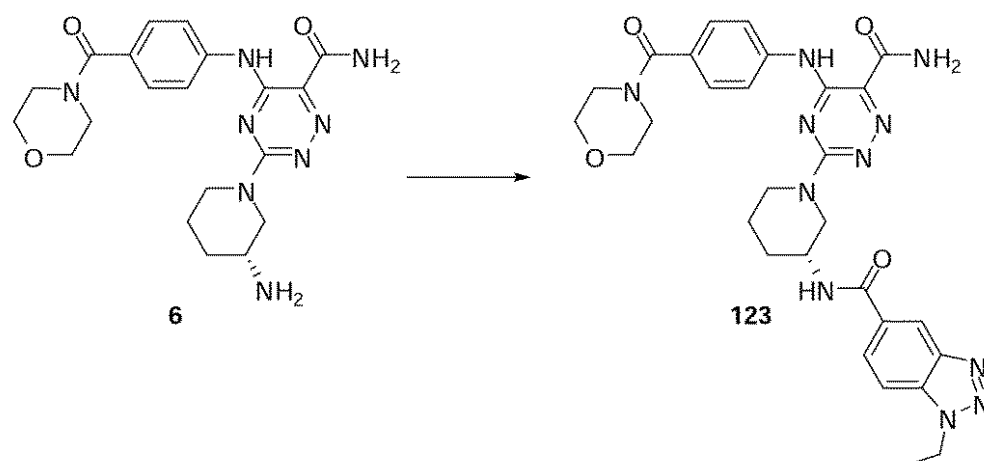
20

【0960】

実施例 100: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-エチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド (123) の合成

【0961】

【化288】



30

40

【0962】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-エチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド (123) を、1-エチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{29}H_{33}N_{11}O_4$ as $(M+H)^+$ 600.2, $(M-H)^-$ 598.3. U

50

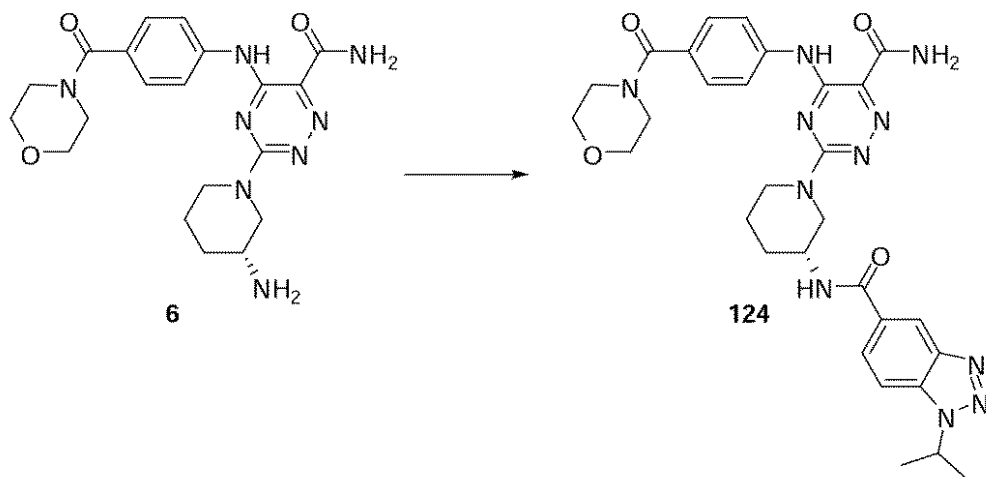
V : $\lambda = 276 \text{ nm}$ 。

【0963】

実施例101 : (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド(124)の合成

【0964】

【化289】



10

20

【0965】

実施例10に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド(124)を、1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]-5-トリアゾールカルボン酸を用いて調製した。MS found $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_{11}\text{O}_4$ as $(\text{M}+\text{H})^+ 614.2$, $(\text{M}-\text{H})^- 612.3$. UV : $\lambda = 276 \text{ nm}$ 。

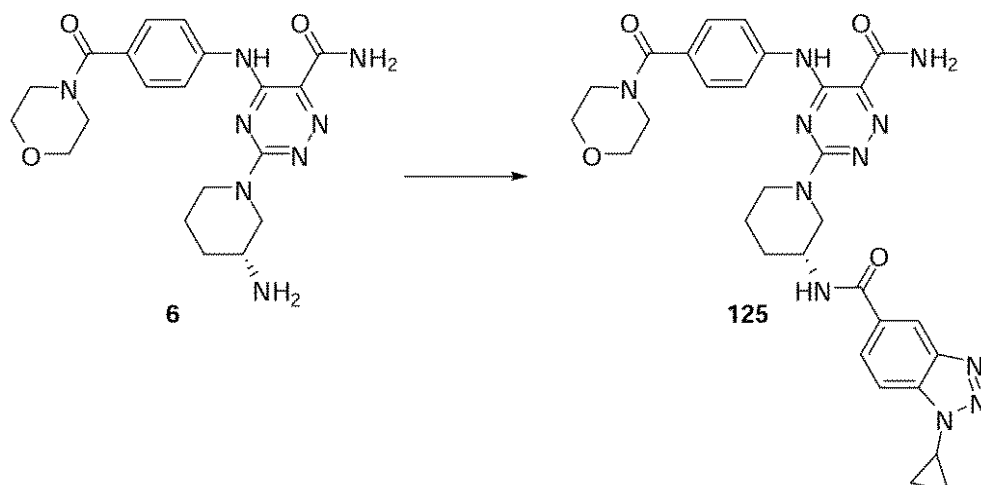
30

【0966】

実施例102 : (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド(125)の合成

【0967】

【化 2 9 0】



10

【0 9 6 8】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド (125) を、1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{30}H_{33}N_{11}O_4$ as $(M+H)^+$ 612.2, $(M-H)^-$ 610.3. UV: $\lambda = 276 \text{ nm}$.

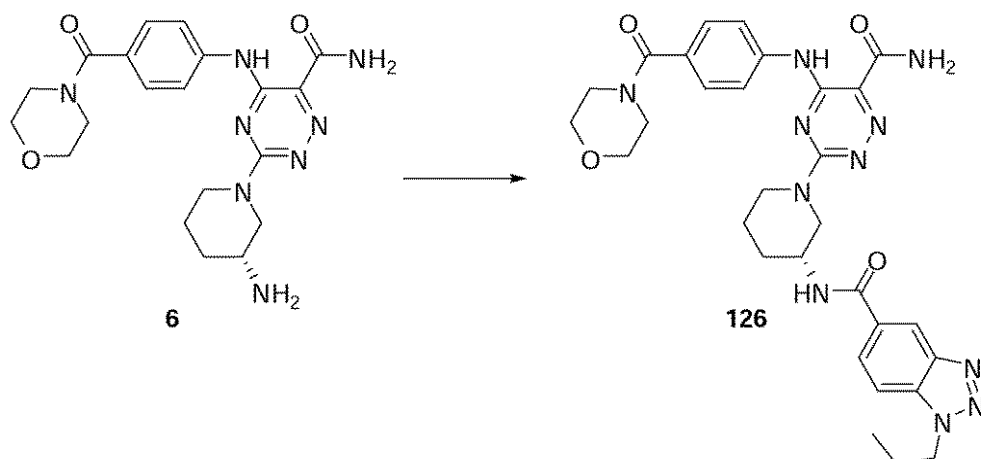
20

【0 9 6 9】

実施例 103: (R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド (126) の合成

【0 9 7 0】

【化 2 9 1】



30

40

【0 9 7 1】

実施例 10 に記載の方法に類似した方法で、(R)-N-(1-(6-カルバモイル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド (126) を、1-プロピル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。MS found $C_{30}H_{35}N_{11}O_4$ as $(M+H)^+$ 614.2, $(M-H)^-$ 612.3

50

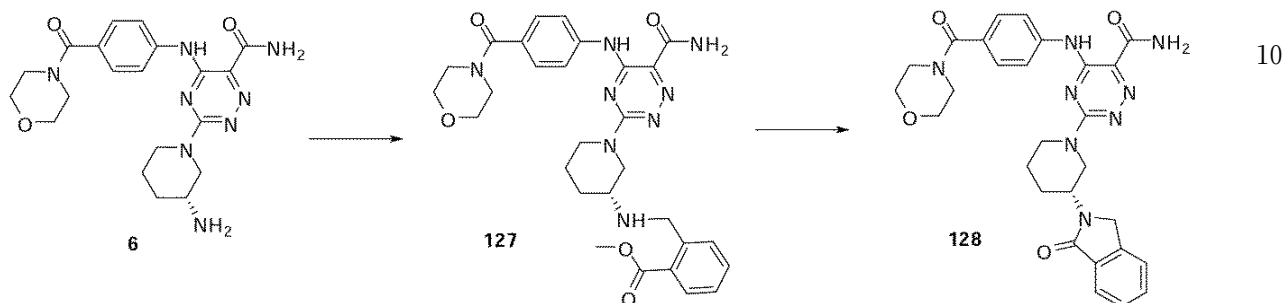
. UV: $\lambda = 277 \text{ nm}$.

【0972】

実施例104: (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(128)の合成

【0973】

【化292】



【0974】

NMP (3 mL) 中の 6 HCl 塩 (70 mg、0.15 ミリモル) の溶液に、DIEA (210 μL 、1.2 ミリモル) と、その後、メチル 2-ブロモメチルベンゾアート (103 mg、0.45 ミリモル) を加えた。混合物を 3 時間室温で攪拌し、EtOAc で希釈し、ブラインで 2 度洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮して、ジクロロメタン中の 0-15% の MeOH を用いるフラッシュカラムにかけることで、化合物 127 を分離した。これを 3 mL の NMP 中で溶解した。それに DIEA (0.2 mL) を加えた。混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。それを TFA (0.3 mL) で酸性化し、逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩として表題化合物 (R)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-3-(3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(128)を分離した。MS found for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4$ as $(\text{M}+\text{H})^+$ 543.2, $(\text{M}-\text{H})^-$ 541.3. UV: $\lambda = 272 \text{ nm}$.

20
30

【0975】

実施例105: (R)-3-(1-but-2-イノイルピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(129)の合成

【0976】

【化293】



【0977】

実施例66に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(1-but-2-イノイル

50

ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(129)を、4-メチルスルホニルアニリンと2-ブチン酸を用いて調製した。MS found for $C_{20}H_{23}N_7O_4S$ as $(M+H)^+$ 458.1, $(M-H)^-$ 456.1. UV: $\lambda = 256$ 、269、293 nm。

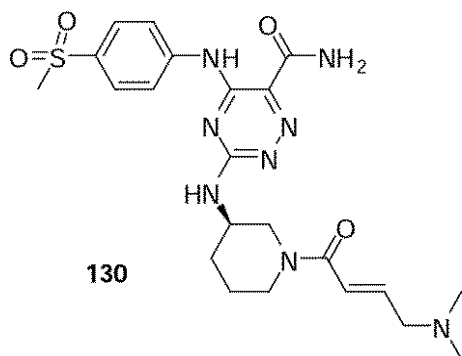
【0978】

実施例106: (R, E)-3-(1-(4-(ジメチルアミノ)but-2-エノイル)ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(130)の合成

【0979】

10

【化294】



130

20

【0980】

実施例66に記載の方法に類似した方法で、(R, E)-3-(1-(4-(ジメチルアミノ)but-2-エノイル)ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(130)を、4-メチルスルホニルアニリンと(E)-4-(ジメチルアミノ)but-2-エノン酸を用いて調製した。MS found for $C_{22}H_{30}N_8O_4S$ as $(M+H)^+$ 503.1, $(M-H)^-$ 501.2. UV: $\lambda = 258$ 、272、286 nm。

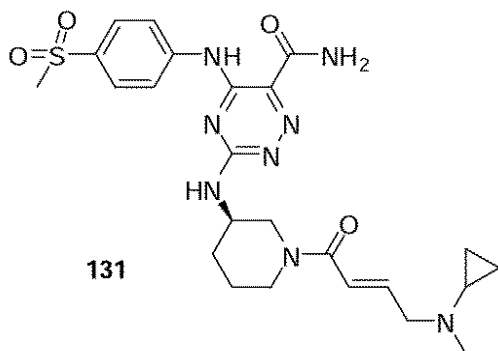
30

【0981】

実施例107: (R, E)-3-(1-(4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノイル)ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(131)の合成

【0982】

【化295】



131

40

【0983】

実施例66に記載の方法に類似した方法で、(R, E)-3-(1-(4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノイル)ピペリジン-3-イルアミノ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキ

50

サミド (131) を、4-メチルスルホニルアニリンと (E)-4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)but-2-エノン酸を用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{32}N_8O_4S$ as $(M+H)^+$ 529.1, $(M-H)^-$ 527.3. UV: $\lambda = 259, 270, 287 \text{ nm}$ 。

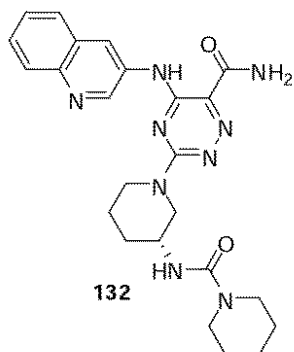
【0984】

実施例108: (R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(キノリン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (132) の合成

【0985】

【化296】

10



20

【0986】

実施例36に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(キノリン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (132) を、3-アミノキノリンを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{29}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 476.1, $(M-H)^-$ 474.2. UV: $\lambda = 268, 316, 333 \text{ nm}$ 。

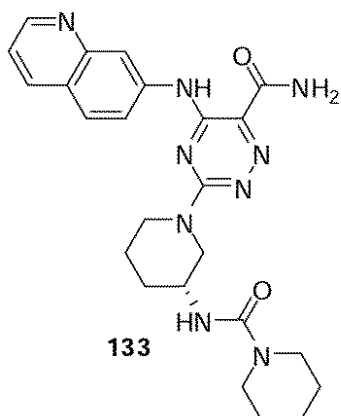
【0987】

実施例109: (R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(キノリン-7-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (133) の合成

30

【0988】

【化297】



40

【0989】

実施例36に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(キノリン-7-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (133) を、7-アミノキノリンを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{29}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 476.1, $(M-H)^-$ 474.2. UV: $\lambda = 268, 316, 333 \text{ nm}$ 。

50

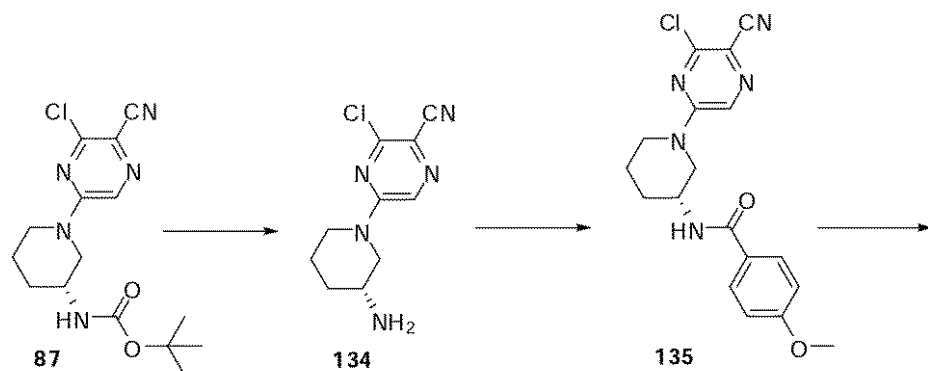
2, (M-H)⁻ 474. 3. UV: λ = 273、330、372 nm。

【0990】

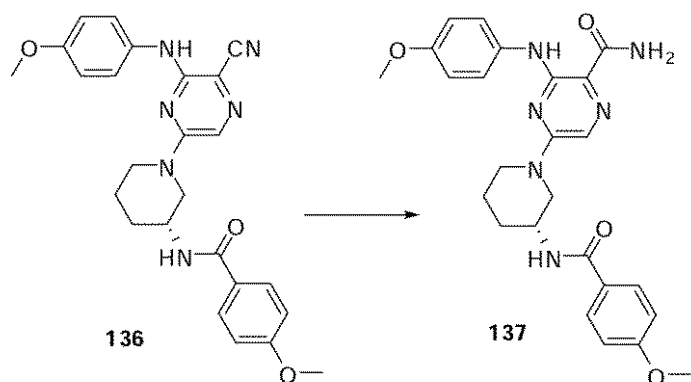
実施例110: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (137) の合成

【0991】

【化298】



10



20

【0992】

(R)-tert-ブチル 1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート (87) (1.5 g) を、1 時間室温で 30 mL の「ジオキサン中の 4N HCl」で処理した。混合物を乾燥するまで真空内で濃縮することで、定量的収率で (R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロピラジン-2-カルボニトリル塩酸塩 (134) を得た。化合物 134 (1.20 g、4.4 ミリモル) と p-アニス酸 (1.34 g、8.8 ミリモル) を、DIEA (3.82 mL、22.0 ミリモル) を含む 20 mL の DMF 中で溶解させた。それに、PyBOP (4.58 g、8.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。これを EtOAc (200 mL) で希釈し、1N NaOH と水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~50% の EtOAc を用いるフラッシュカラムにかけることで、(R)-N-(1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド、化合物 135 (収率 > 90%) を得た。

40

【0993】

15 mL のジオキサン中の化合物 135 (70 mg、0.19 ミリモル)、p-アニシジン (70 mg、0.57 ミリモル)、Pd(OAc)₂ (22 mg、0.10 ミリモル)、BINAP (62 mg、0.10 ミリモル)、微粉 Cs₂CO₃ (326 mg、1.00 ミリモル) の混合物を、3 分間窒素気流でガス抜きした。それを 3 時間窒素雰囲気下で 115 °C で攪拌した。これを室温に冷まし、100 mL の EtOAc で希釈し、激しく拡散し、セライトを通してろ過した。濾液を真空内で濃縮し、ジクロロメタン中 0~3

50

%のMeOHを用いるフラッシュカラムにかけることで、(R)-N-(1-(5-シアノ-6-(4-メトキシフェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-4-メトキシベンズアミド、化合物136を得た。

【0994】

化合物136を3mLのDMSOと6mLのMeOHの混合物で溶かし、室温で攪拌した。それに、NaOH(約50~100mg)の1つの水晶のチップと1mLの30%のH₂O₂を加えた。混合物を2.5時間、室温で攪拌し、3mLのアセトニトリルで希釈し、真空下で濃縮した。混合物を水で希釈し、約2のpHになるまでHClで酸性化した。固形物を濾過により分け、水とMTBEで洗浄した。これを真空で乾燥させて、HCl塩(25mg)として(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(137)を得た。MS found C₂₅H₂₈N₆O₄ as (M+H)⁺ 477.1, (M-H)⁻ 475.3. UV: λ = 258、279、303、338、373 nm。

10

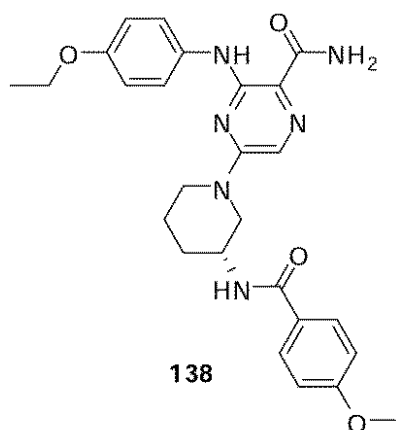
【0995】

実施例111: (R)-3-(4-エトキシフェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(138)の合成

【0996】

【化299】

20



30

【0997】

実施例110に記載されているような類似した方法で、(R)-3-(4-エトキシフェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(138)を、4-エトキシアニリンを用いて調製した。MS found for C₂₆H₃₀N₆O₄ as (M+H)⁺ 491.1, (M-H)⁻ 489.2. UV: λ = 258、279、303、339、373 nm。

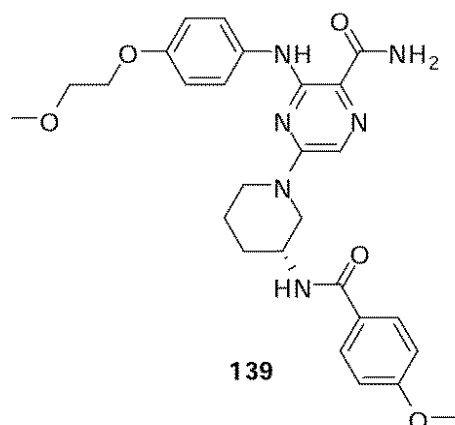
【0998】

40

実施例112: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(139)の合成

【0999】

【化 3 0 0】



10

【1 0 0 0】

実施例 110 で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (139) を、4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{32}N_6O_5$ as $(M+H)^+$ 521.2, $(M-H)^-$ 519.3. UV: $\lambda = 257, 279, 303, 338, 373$ nm.

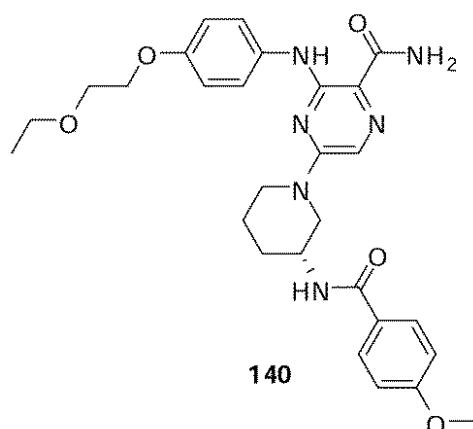
20

【1 0 0 1】

実施例 113: (R)-3-(4-(2-エトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (140) の合成

【1 0 0 2】

【化 3 0 1】



30

【1 0 0 3】

実施例 110 で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(4-(2-エトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (140) を、4-(2-エトキシエトキシ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{34}N_6O_5$ as $(M+H)^+$ 535.2, $(M-H)^-$ 533.3. UV: $\lambda = 257, 279, 303, 338, 373$ nm.

40

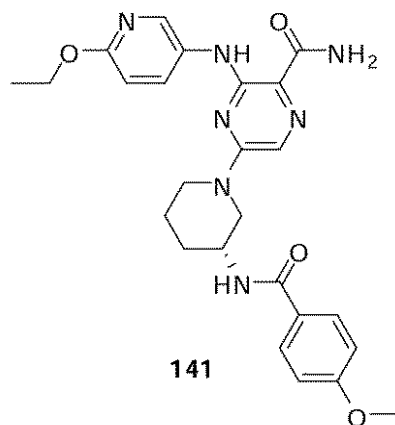
【1 0 0 4】

実施例 114: (R)-3-(6-エトキシピリジン-3-イルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (141) の合成

50

【1005】

【化302】



10

【1006】

10 mL のジオキサン中の化合物 135 (65 mg、0.17 ミリモル)、6-エトキシピリジン-3-アミン (71 mg、0.51 ミリモル)、Pd(OAc)₂ (19 mg、0.085 ミリモル)、BINAP (53 mg、0.085 ミリモル)、微粉 Cs₂CO₃ (280 mg、0.85 ミリモル) の混合物を、3 分間窒素気流でガス抜きした。これを 3 時間窒素雰囲気下で 115 °C で攪拌した。それを室温まで冷まし、100 mL の EtOAc で希釈し、激しく攪拌して、セライトを通してろ過した。濾液を真空内で濃縮し、ジクロロメタン中の 0~4 % の MeOH を用いるフラッシュカラムにかけることで、(R)-N-(1-(5-シアノ-6-(6-エトキシピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを得た。それを 3 mL の DMSO と 6 mL の MeOH の混合物で溶かし、室温で攪拌した。それに、NaOH (約 50~100 mg) の 1 つの水晶のチップと 1 mL の 30 % の H₂O₂ を加えた。混合物を 1 時間、室温で攪拌し、3 mL のアセトニトリルで希釈し、真空下で濃縮した。混合物を TFA (1 mL) で酸性化し、逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (58 mg) として (R)-3-(6-エトキシピリジン-3-イルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (141) を分離した。MS found C₂₅H₂₉N₇O₄ as (M+H)⁺ 492.2, (M-H)⁻ 490.3. UV: λ = 257、278、300、336、369 nm。

20

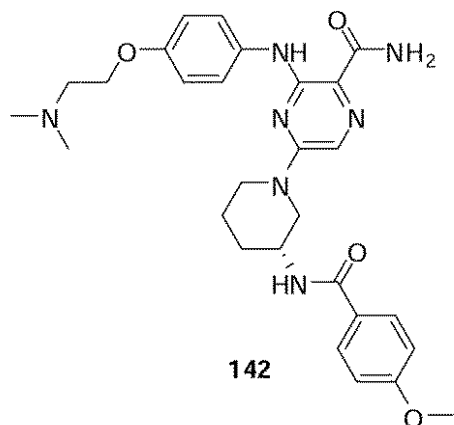
30

【1007】

実施例 115: (R)-3-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (142) の合成

【1008】

【化 3 0 3】



10

【1 0 0 9】

実施例 1 1 4 で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (142) を、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{35}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 534. 2, $(M-H)^-$ 532. 3. UV: $\lambda = 258, 279, 303, 337, 373$ nm.

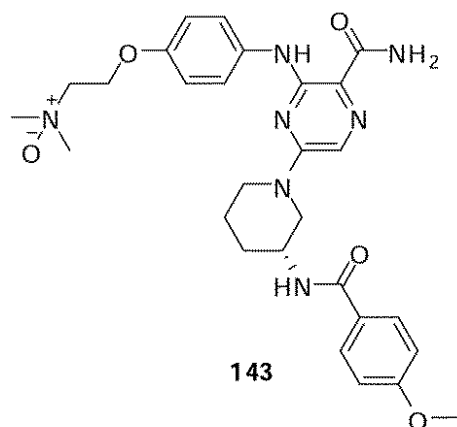
20

【1 0 1 0】

実施例 1 1 6: (R)-2-(4-(3-カルバモイル-6-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェノキシ)-N,N-ジメチルエタンアミンオキシド (143) の合成

【1 0 1 1】

【化 3 0 4】



30

【1 0 1 2】

(R)-2-(4-(3-カルバモイル-6-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェノキシ)-N,N-ジメチルエタンアミンオキシド (143) を、実施例 1 1 5 において、(R)-3-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (142) の合成の間に副産物として分離した。MS found for $C_{28}H_{35}N_7O_5$ as $(M+H)^+$ 550. 2, $(M-H)^-$ 548. 4. UV: $\lambda = 258, 279, 303, 337, 373$ nm.

40

【1 0 1 3】

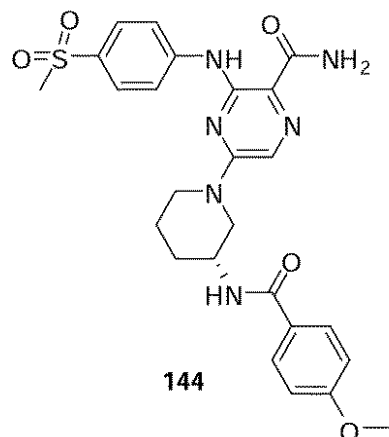
実施例 1 1 7: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)

50

) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (144) の合成

【1014】

【化305】



10

【1015】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(144)を、4-メチルスルホニルアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{28}N_6O_5S$ as $(M+H)^+$ 525.1, $(M-H)^-$ 523.3. UV: $\lambda = 256, 262, 274, 293, 318, 346, 367$ nm.

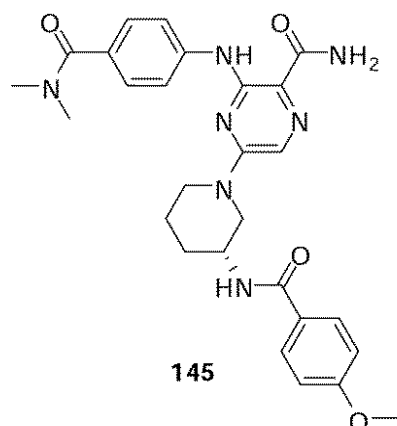
20

【1016】

実施例118: (R)-3-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(145)の合成

【1017】

【化306】



30

40

【1018】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(145)を、4-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{31}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 518.2, $(M-H)^-$ 516.3. UV: $\lambda = 256, 262, 272, 288, 313, 342, 370$ nm.

【1019】

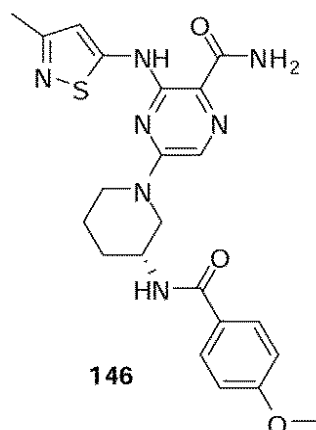
実施例119: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)

50

) - 3 - (3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (146) の合成

【1020】

【化307】



10

【1021】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-((3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (146) を、3-メチルイソチアゾール-5-アミンを用いて調製した。MS found for $C_{22}H_{25}N_7O_3S$ as $(M+H)^+$ 468.1, $(M-H)^-$ 466.2. UV: $\lambda = 257, 262, 271, 289, 314, 341, 368$ nm.

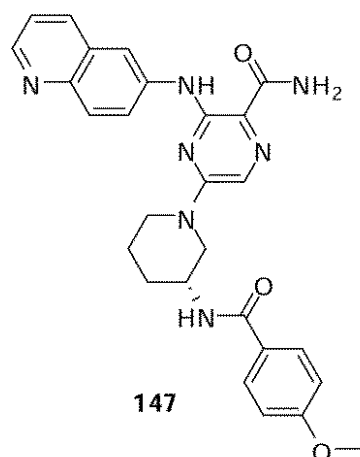
20

【1022】

実施例120: (R)-5-((3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(キノリン-6-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (147) の合成

【1023】

【化308】



30

40

【1024】

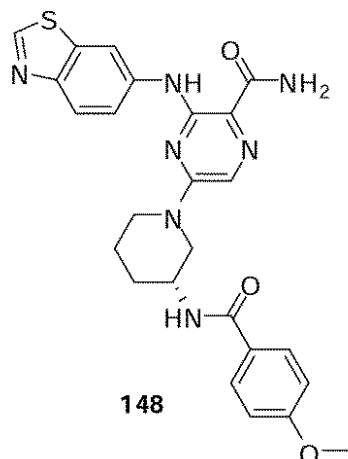
実施例110で記載されているような類似した方法で、(R)-5-((3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(キノリン-6-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (147) を、6-アミノキノリンを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{27}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 498.2, $(M-H)^-$ 496.3. UV: $\lambda = 264, 273, 284, 300, 338, 369$ nm.

【1025】

50

実施例 121:

(R)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (148) の合成
【1026】
【化309】



10

【1027】

実施例 110 で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (148) を、6-アミノベンゾチアゾールを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{25}N_7O_3S$ as $(M+H)^+$ 504.1, $(M-H)^-$ 502.3. UV: $\lambda = 317, 348, 370$ nm。

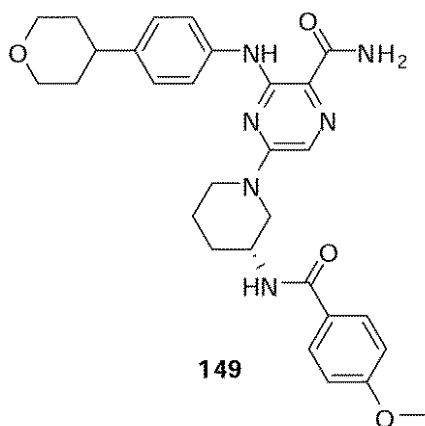
20

【1028】

実施例 122: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (149) の合成

【1029】

【化310】



40

【1030】

実施例 110 で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (149) を、4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{34}N_6O_4$ as $(M+H)^+$ 531.2, $(M-H)^-$ 52

50

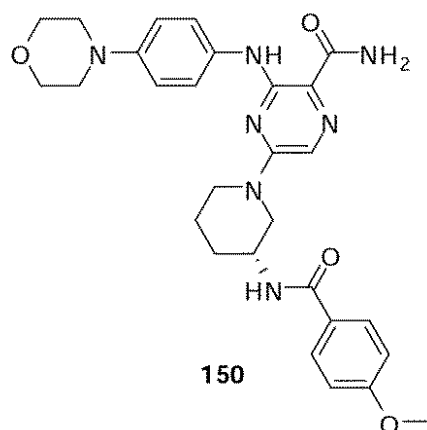
9. 3. UV: $\lambda = 257, 279, 304, 335, 372 \text{ nm}$.

【1031】

実施例123: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(150)の合成

【1032】

【化311】



10

【1033】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(150)を、4-モルホリノアニリンを用いて調製した。

MS found for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4$ as $(\text{M}+\text{H})^+ 532.2$, $(\text{M}-\text{H})^- 530.3$. UV: $\lambda = 259, 285, 309, 345, 372 \text{ nm}$.

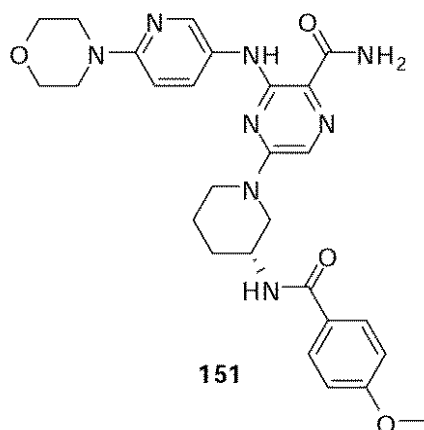
20

【1034】

実施例124: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(6-モルホリノピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(151)の合成

【1035】

【化312】



30

40

【1036】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(6-モルホリノピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(151)を、6-モルホリノピリジン-3-アミンを用いて調製した。MS found for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_4$ as (M

50

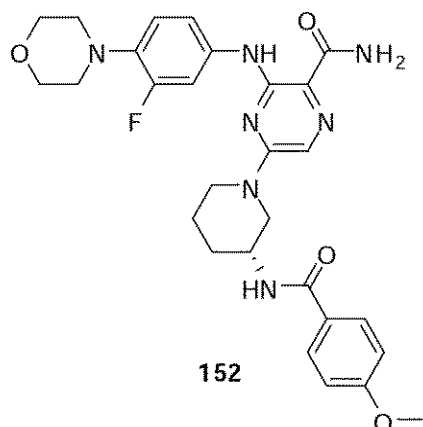
+H)⁺ 533.2, (M-H)⁻ 531.3. UV: λ = 257、285、308、337、367 nm。

【1037】

実施例125: (R)-3-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(152)の合成

【1038】

【化313】



10

20

【1039】

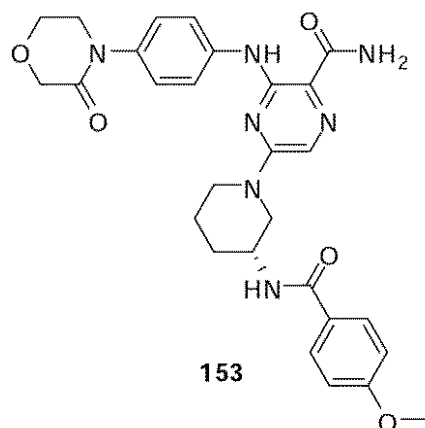
実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(152)を、3-フルオロ-4-モルホリノアニリンを用いて調製した。MS found for C₂₈H₃₂FN₇O₄ as (M+H)⁺ 550.2, (M-H)⁻ 548.3. UV: λ = 310、343、372 nm。

【1040】

実施例126: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(153)の合成

【1041】

【化314】



40

【1042】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(153)を、4-(4-アミノフェニル)

50

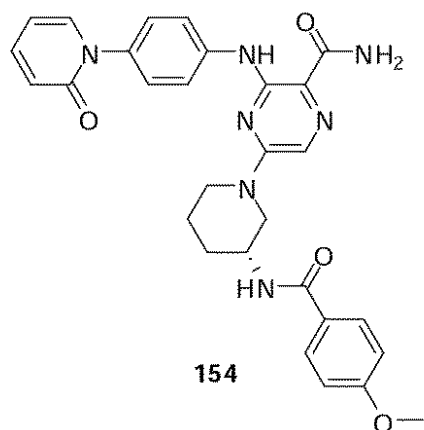
モルホリン-3-オンを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{31}N_7O_5$ as $(M+H)^+$ 546. 2, $(M-H)^-$ 544. 3. UV: $\lambda = 261, 285, 308, 338, 372 \text{ nm}$.

【1043】

実施例127: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(154)の合成

【1044】

【化315】



【1045】

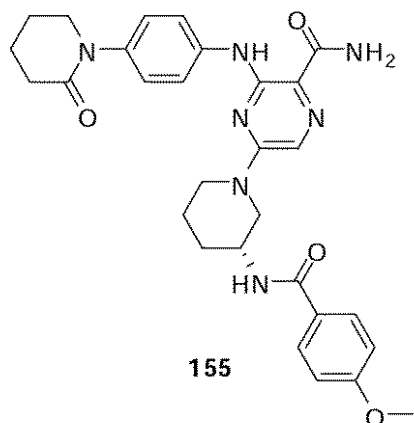
実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(154)を、1-(4-アミノフェニル)ピリジン-2(1H)-オンを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{29}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 540. 1, $(M-H)^-$ 538. 3. UV: $\lambda = 260, 285, 308, 346, 369 \text{ nm}$. 1-(4-アミノフェニル)ピリジン-2(1H)-オンの合成: 6 mLのDMSOと10 mLのジオキサン中の4-ヨードアニリン(1.00 g, 4.56ミリモル)、2-ヒドロキシピリジン(650 mg, 6.84ミリモル)、微粉 Cs_2CO_3 (2.97 g, 9.12ミリモル)、微粉CuI(180 mg, 0.92ミリモル)、8-ヒドロキシキノリン(140 mg, 0.92ミリモル)の混合物を、15時間120°Cで密封管において攪拌した。混合物を300 mLのEtOAcで希釈し、セライトを介して濾過し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、ジクロロメタン中0~7%のMeOHを用いるフラッシュカラムにかけることによって、この化合物(590 mg, 70%)を分離した。

【1046】

実施例128: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(155)の合成

【1047】

【化 3 1 6】



10

【1 0 4 8】

化合物 (R) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (2 - オキソピペリジン - 1 (2 H) - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (1 5 4) (2 0 m g) を、2 0 m L の Me O H 中に溶かした。それに、1 0 % P d / C (2 0 m g) を加えた。混合物を水素バルーン下で一晩中室温で攪拌した。それをセライトを介して濾過し、真空内で濃縮し、逆相分取 H P L C にかけることで、H C l 塩として (R) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (1 5 5) を分離した。MS found for $C_{29}H_{33}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 544. 2, $(M-H)^-$ 542. 3. UV: $\lambda = 259, 282, 307, 337, 372$ nm.

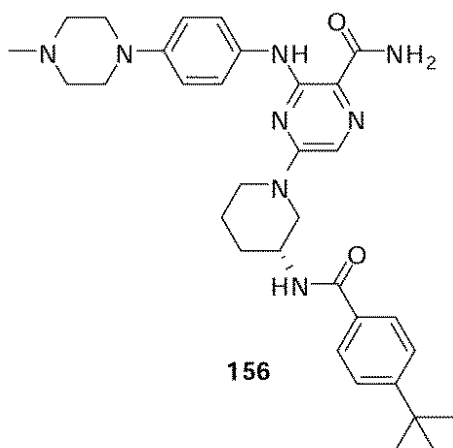
20

【1 0 4 9】

実施例 1 2 9: (R) - 5 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (1 5 6) の合成

【1 0 5 0】

【化 3 1 7】



30

40

【1 0 5 1】

実施例 1 1 4 で記載されているような類似した方法で、(R) - 5 - (3 - (4 - tert - ブチルベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (1 5 6) を、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンと 4 - tert - ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{32}H_{42}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 571. 3, $(M-H)^-$ 569. 4. UV: $\lambda = 309, 346, 372$ nm

50

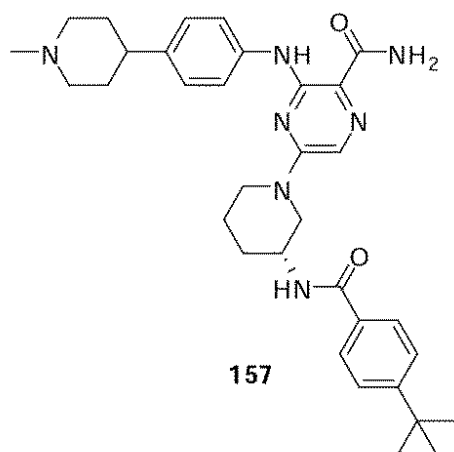
。

【1052】

実施例130：(R)-5-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(157)の合成

【1053】

【化318】



【1054】

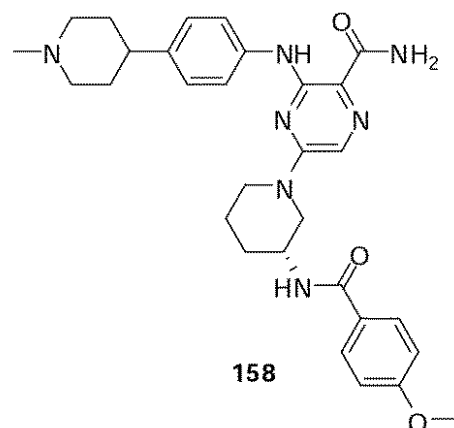
実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(157)を、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンと4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{33}H_{43}N_7O_2$ as $(M+H)^+$ 570.3, $(M-H)^-$ 568.4. UV: $\lambda = 264, 277, 305, 335, 372 \text{ nm}$.

【1055】

実施例131：(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(158)の合成

【1056】

【化319】



【1057】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メト

キシベンズアミド) ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(158)を、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{30}H_{37}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 544. 2, $(M-H)^-$ 542. 3. UV: $\lambda = 258, 280, 305, 336, 372$ nm。

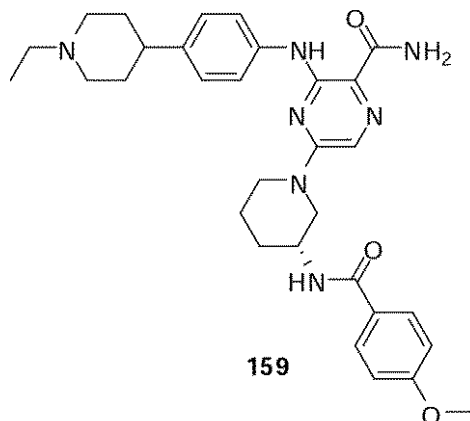
【1058】

実施例132: (R)-3-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(159)の合成

【1059】

10

【化320】



20

【1060】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(159)を、4-(1-エチルピペリジン-4-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{31}H_{39}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 558. 2, $(M-H)^-$ 556. 3. UV: $\lambda = 258, 280, 305, 336, 372$ nm。

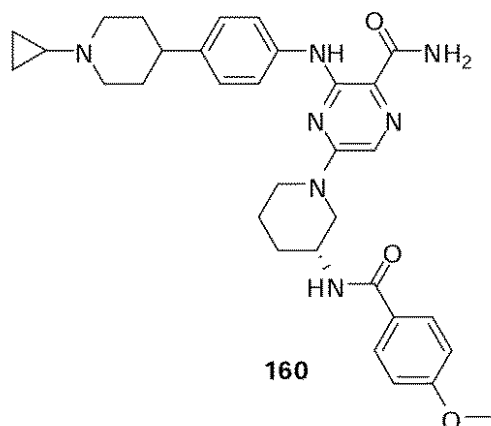
30

【1061】

実施例133: (R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(160)の合成

【1062】

【化321】



40

【1063】

実施例114で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(4-(1-シク

50

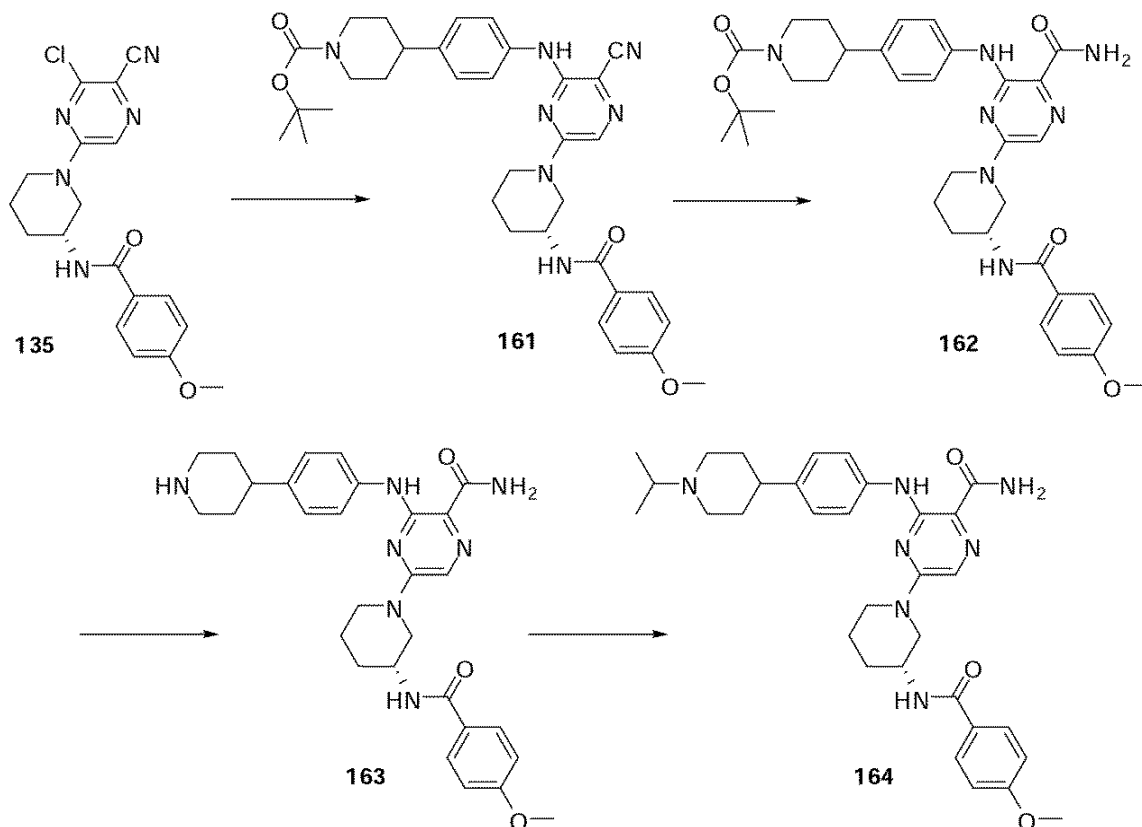
ロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(160)を、4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{32}H_{39}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 570.2, $(M-H)^-$ 568.3. V: $\lambda = 258, 280, 305, 336, 372 \text{ nm}$.

【1064】

実施例134: (R)-3-(4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(164)の合成

【1065】

【化322】



【1066】

80 mLのジオキサン中の化合物135(580 mg、1.56ミリモル)、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(870 mg、3.12ミリモル)、 $Pd(OAc)_2$ (70 mg、0.31ミリモル)、BINAP(200 mg、0.31ミリモル)、微粉 Cs_2CO_3 (2.04 g、6.24ミリモル)の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。それを3時間窒素雰囲気下において115°Cで攪拌した。それを室温に冷まし、300 mLのEtOAcで希釈し、激しく攪拌して、セライトを通してろ過した。濾液を真空内で濃縮し、ジクロロメタン中の0~5%のMeOHを用いるフラッシュカラムにかけると、化合物161を得た。

【1067】

化合物161を10 mLのDMSOと40 mLのMeOHの混合物に溶かし、室温で攪拌した。それに、NaOH(約150~300 mg)の3つの水晶のチップと10 mLの30%の H_2O_2 を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、10 mLのアセトニトリルで希釈した。その後、混合物に200 mLの水を注いだ。混合物を一晩中激しく攪拌した。固形の沈殿物を濾過により単離し、水で徹底的に洗浄し、真空内で乾燥させることで、優れた純度(1.00 g)の化合物162を得た。

【1068】

化合物 162 を一晩中室温で 50 mL の「ジオキサン中の 4 N の HCl」で処理した。混合物を真空内で濃縮し、乾燥するまでポンプで汲み上げることで、HCl 塩として (R) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (163) を得た。

【1069】

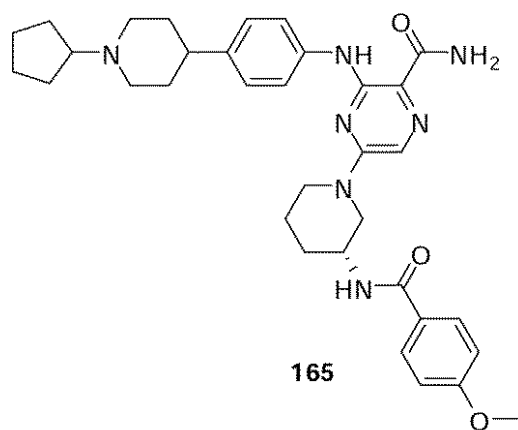
化合物 163 (70 mg、0.12 ミリモル) を、8 mL の 1, 2 - ジクロロエタンと DIEA (105 μ L、0.60 ミリモル) を含む 8 mL のジオキサン中に溶かした。それに、アセトン (180 mg、2.4 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。それに、酢酸 (68 μ L、1.2 ミリモル) と、その後、NaBH(OAc)₃ (127 mg、0.60 ミリモル) を加えた。混合物を一晩中攪拌した。それを 2 mL の水で希釈し、真空内で濃縮し、TFA (0.2 mL) で処理し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩 (34 mg) として (R) - 3 - (4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (164) を分離した。MS found for C₃₂H₄₁N₇O₃ as (M+H)⁺ 572.3, (M-H)⁻ 570.4. UV: λ = 258, 279, 305, 335, 372 nm.

【1070】

実施例 135: (R) - 3 - (4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (165) の合成

【1071】

【化 323】



【1072】

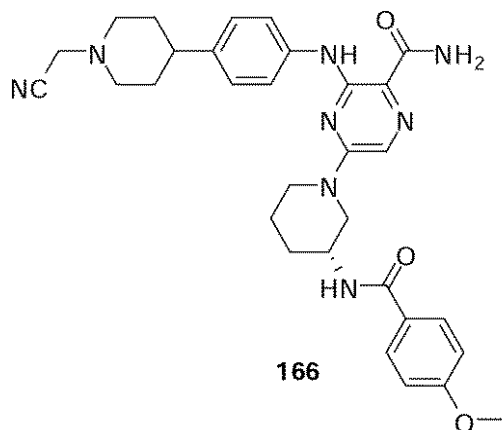
実施例 134 で記載されているような類似した方法で、(R) - 3 - (4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (165) を、シクロペンタノンを用いて調製した。MS found for C₃₄H₄₃N₇O₃ as (M+H)⁺ 598.3, (M-H)⁻ 596.4. UV: λ = 258, 279, 305, 335, 372 nm.

【1073】

実施例 136: (R) - 3 - (4 - (1 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (166) の合成

【1074】

【化 3 2 4】



10

【1075】

化合物163 (50 mg、0.085 mmol) を3 mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA (74 μ L、0.43 mmol) と、その後、ブromoアセトニトリル (31 mg、0.26 mmol) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。それをTFA (0.2 mL) で酸性化し、逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (37 mg) として (R)-3-(4-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (166) を分離した。MS found for $C_{31}H_{36}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 569.2, $(M-H)^-$ 567.3. UV: $\lambda = 256$ 、280、305、335、372 nm。

20

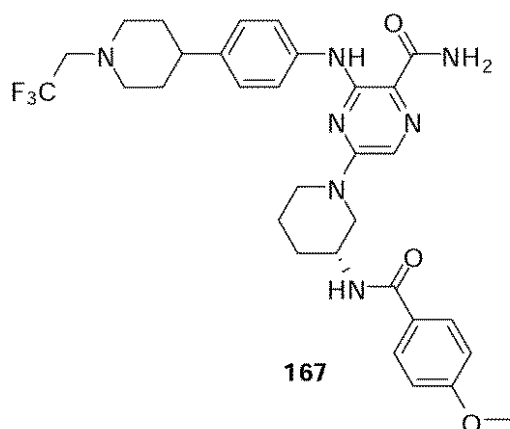
【1076】

実施例137: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (167) の合成

【1077】

【化 3 2 5】

30



40

【1078】

化合物163 (50 mg、0.085 mmol) を3 mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA (74 μ L、0.43 mmol) と、その後、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (60 mg、0.26 mmol) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。それをTFA (0.2 mL) で酸性化し、逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (8 mg) として (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチ

50

ル) ピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (167) を分離した。MS found for $C_{31}H_{36}F_3N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 612.2, $(M-H)^-$ 610.3. UV: $\lambda = 305, 335, 372 \text{ nm}$ 。

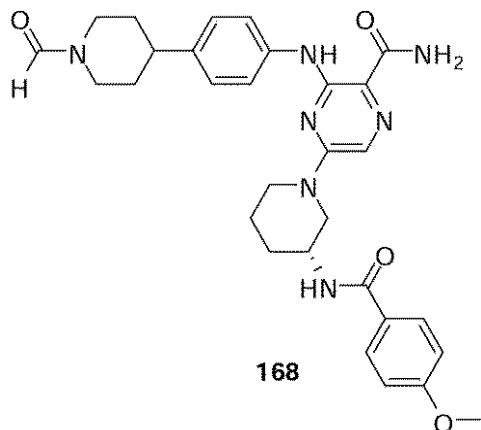
【1079】

実施例138: (R)-3-(4-(1-ホルミルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド (168) の合成

【1080】

【化326】

10



20

【1081】

化合物163 (36 mg、0.06ミリモル) を密封管において0.5 mLのDIEAを含む3 mLのDMF中に溶かした。混合物を2日間130 °Cで攪拌した。それを室温に冷まし、1 mLのTFAで酸性化し、逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (9 mg) として (R)-3-(4-(1-ホルミルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド (168) を分離した。MS found for $C_{30}H_{35}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 558.2, $(M-H)^-$ 556.3. UV: $\lambda = 257, 279, 304, 335, 372 \text{ nm}$ 。

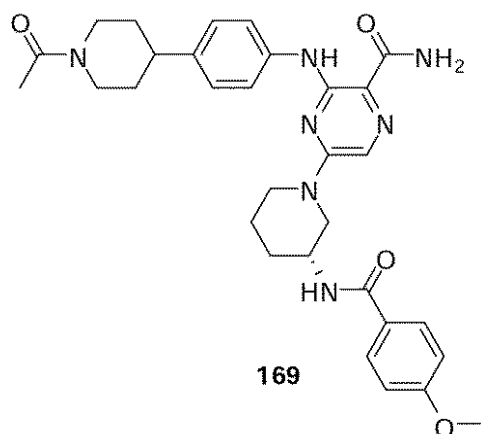
30

【1082】

実施例139: (R)-3-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド (169) の合成

【1083】

【化 3 2 7】



10

【1084】

化合物 163 (42 mg、0.07 ミリモル) を 1 mL の酢酸と 1 mL の Et₃N を含む 2 mL の DMSO 中に溶かした。混合物に PyBOP (200 mg、0.38 mmol) を加えた。混合物を一晩中攪拌し、真空内で濃縮し、TFA (1 mL) で酸性化し、逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (12 mg) として (R)-3-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (169) を分離した。MS found for C₃₁H₃₇N₇O₄ as (M+H)⁺ 572.2, (M-H)⁻ 570.4. UV: λ = 257、279、304、335、372 nm。

20

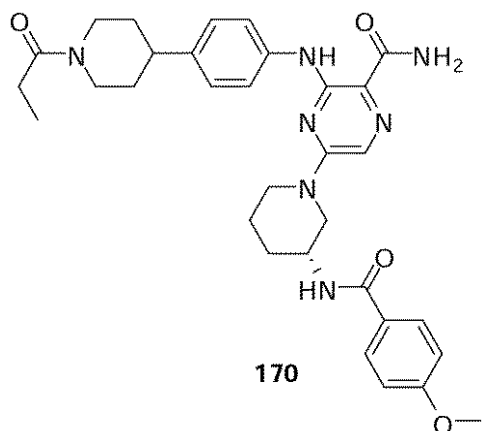
【1085】

実施例 140: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (170) の合成

【1086】

【化 3 2 8】

30



40

【1087】

化合物 163 (50 mg、0.085 mmol) を 3 mL の NMP に溶かした。それに、DIEA (74 μL、0.425 ミリモル) と、その後、プロピオニルクロリド (23 mg、0.255 ミリモル) を加えた。反応を TFA (0.2 mL) を用いて 10 m でクエンチした。混合物を逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩として (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (17

50

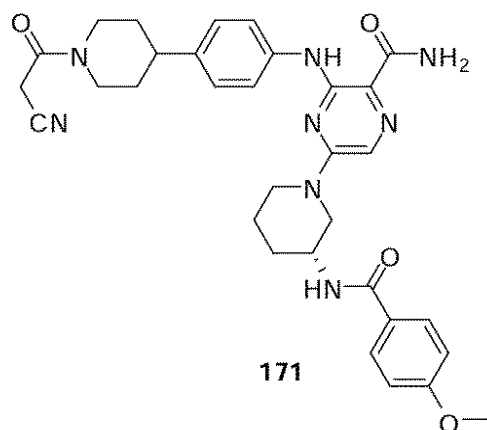
0) を分離した。MS found for $C_{32}H_{39}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 586.2, $(M-H)^-$ 584.4. UV: $\lambda = 257, 279, 304, 335, 372$ nm.

【1088】

実施例141: (R)-3-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (171) の合成

【1089】

【化329】



【1090】

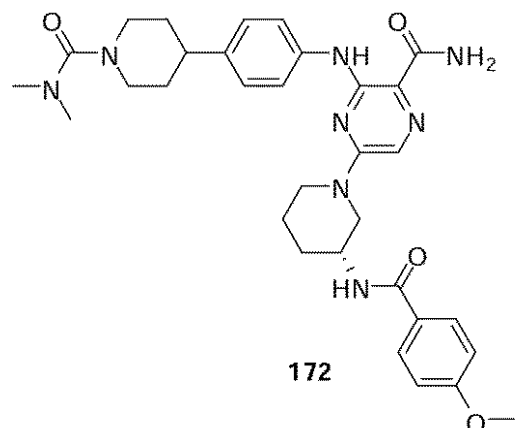
化合物163 (50 mg, 0.085 mmol) を 3 mL の NMP に溶かした。それに、シアノ酢酸 (22 mg, 0.255 mmol)、DIEA (150 μ L, 0.85 mmol)、および、その後、PyBOP (88 mg, 0.17 mmol) を加えた。反応を TFA (0.2 mL) を用いて 1.5 時間でクエンチした。混合物を逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩として (R)-3-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (171) を分離した。MS found for $C_{32}H_{36}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 597.2, $(M-H)^-$ 595.3. UV: $\lambda = 305, 336, 372$ nm.

【1091】

実施例142: (R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (172) の合成

【1092】

【化330】



10

20

30

40

50

【1093】

化合物163 (40 mg、0.07 mmol) を3 mLのNMPに溶かした。それに、DIEA (125 μ L、0.71 mmol) と、その後、ジメチルカルバミン酸クロリド (20 μ L、0.21 mmol) を加えた。反応をTFA (0.2 mL) を用いて1時間でクエンチした。混合物を逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (13 mg) として (R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (172) を分離した。MS found for $C_{32}H_{40}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 601.3, $(M-H)^-$ 599.3. UV: $\lambda = 257, 279, 304, 336, 372$ nm.

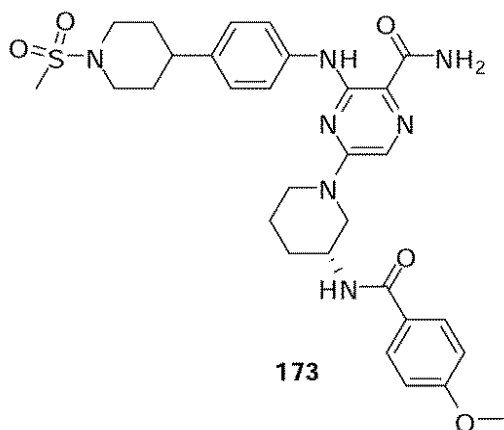
10

【1094】

実施例143: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (173) の合成

【1095】

【化331】



20

【1096】

化合物163 (32 mg、0.056 mmol) を3 mLのNMPに溶かした。それに、DIEA (60 μ L、0.34 mmol) と、その後、メタンスルホニルクロライド (13 μ L、0.17 mmol) を加えた。反応をTFA (0.1 mL) を用いて20分でクエンチした。混合物を逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩として (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (173) を分離した。MS found for $C_{30}H_{37}N_7O_5S$ as $(M+H)^+$ 608.2, $(M-H)^-$ 606.3. UV: $\lambda = 304, 335, 372$ nm.

30

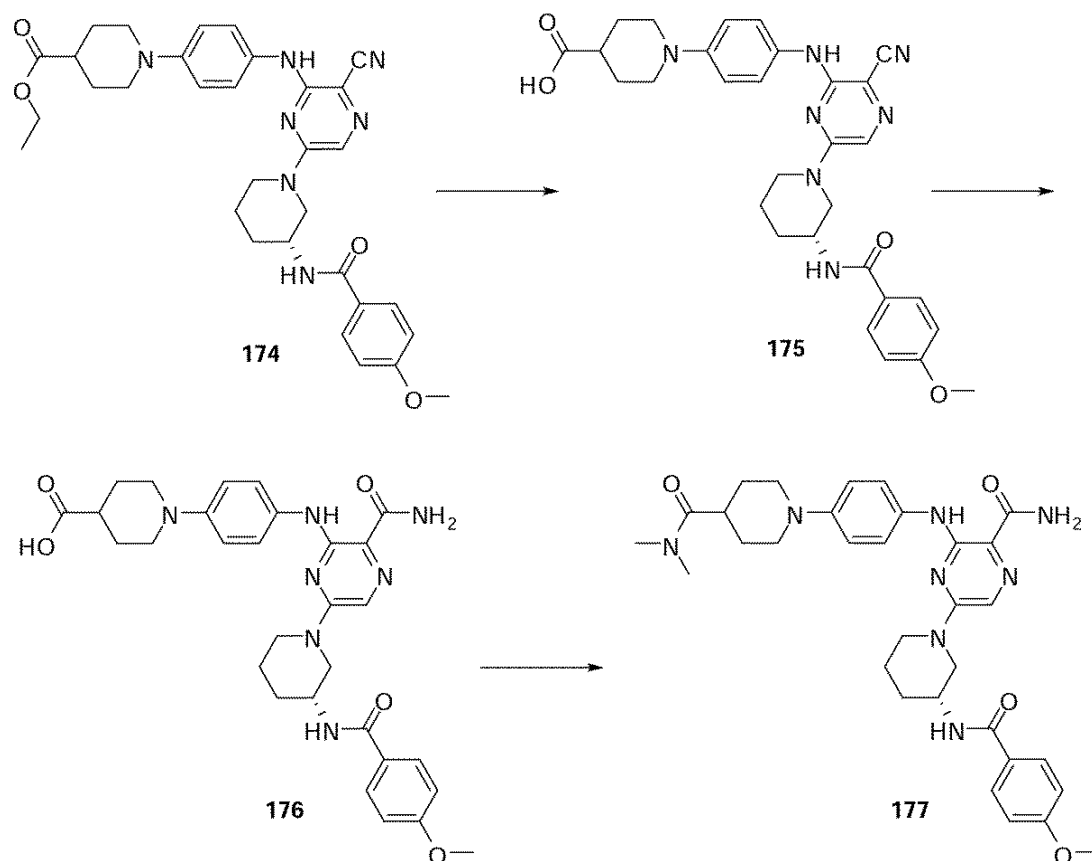
【1097】

実施例144: (R)-3-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (177) の合成

40

【1098】

【化 3 3 2】



10

20

【1099】

実施例 110 に記載の方法に類似した方法で、(R)-エチル 1-(4-(3-シアノ-6-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート (174) を、エチル 1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレートを用いて調製した。化合物 174 (155 mg、0.27 mmol) を 20 mL の THF に溶かした。それに、水酸化リチウム水和物 (61 mg、1.5 mmol) と 5 mL の水を加えた。混合物を一晩中室温で攪拌し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、粗製の化合物 175 を得た。それを 15 mL の MeOH と 3 mL の DMSO 中で溶解した。それに NaOH (100 mg) と、その後、2 mL の 30% H₂O₂ を加えた。混合物を 1 時間、室温で攪拌し、アセトニトリル (3 mL) で希釈した。混合物を真空内で濃縮し、酸性化し、逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩として化合物 176 を分離した。

30

【1100】

化合物 176 (70 mg、0.12 mmol) を 3 mL の NMP に溶かした。それに、ジメチルアミン (THF 中の 2.0 M 溶液、0.6 mL、1.2 mmol) と、その後、PyBOP (125 mg、0.24 mmol) を加えた。混合物を一晩中攪拌した。それを TFA (1 mL) でクエンチし、その後直接逆相分取 HPLC にかけることで、HCl 塩 (36 mg) として (R)-3-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (177) を分離した。MS found for C₃₂H₄₀N₈O₄ as (M+H)⁺ 601.2, (M-H)⁻ 599.4. UV: λ = 262, 285, 308, 335, 369 nm.

40

【1101】

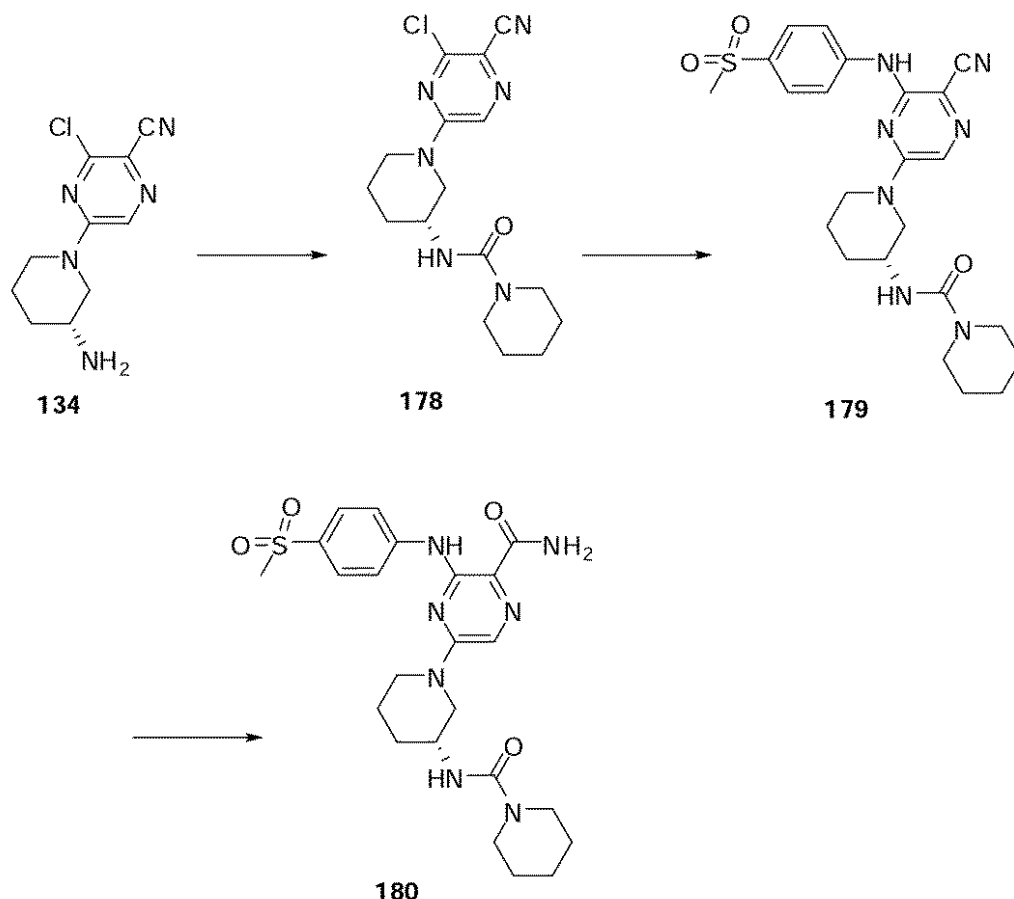
実施例 145: (R)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサ

50

ミド (180) の合成

【1102】

【化333】



【1103】

化合物134 (600mg、2.2ミリモル)を10mLのDMFと10mLのジオキサン中に溶かした。攪拌した溶液に、DIEA (1.9mL、11ミリモル)と、その後、液滴の1-ピペリジニルカルボニルクロリド (550μL、4.4ミリモル)を加えた。混合物を一晩中攪拌し、真空内で濃縮し、200mLのEtOAcに入れて、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、ジクロロメタン中の0~4%のMeOHを用いるフラッシュカラムにかけることで、化合物178 (730mg、95%)を得た。15mLのジオキサン中の化合物178 (90mg、0.26ミリモル)、4-メチルスルホニルアニリン (133mg、0.78ミリモル)、Pd(OAc)₂ (30mg、0.13ミリモル)、BINAP (81mg、0.13ミリモル)、微粉Cs₂CO₃ (430mg、1.30ミリモル)の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。それを3時間窒素雰囲気下で115℃で攪拌した。それを室温に冷まし、100mLのEtOAcで希釈し、激しく攪拌して、セライトを通してろ過した。濾液を真空内で濃縮し、ジクロロメタン中の0~5%のMeOHを用いるフラッシュカラムにかけることで、化合物179を得た。化合物179を3mLのDMSOと6mLのMeOHの混合物中に溶かし、室温で攪拌した。それに、NaOH (約50~100mg)の1つの水晶のチップと1mLの30%H₂O₂を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、3mLのアセトニトリルで希釈し、真空下で濃縮した。それをTFA (0.2mL)で酸性化し、逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (61mg)として、(R)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (180)を得た。MS found C₂₃H₃₁N₇O₄S as (M+H)⁺ 502.1, (M-H)⁻ 500.2. UV: λ = 280、

10

20

30

40

50

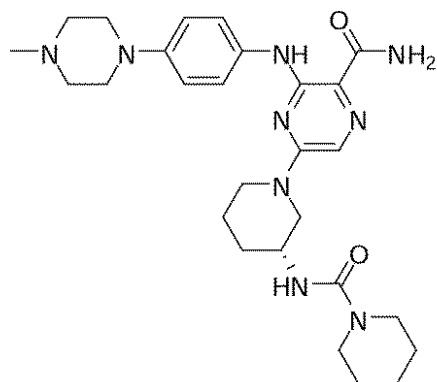
293、319、346、367 nm。

【1104】

実施例146：(R)-3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(181)の合成

【1105】

【化334】



181

【1106】

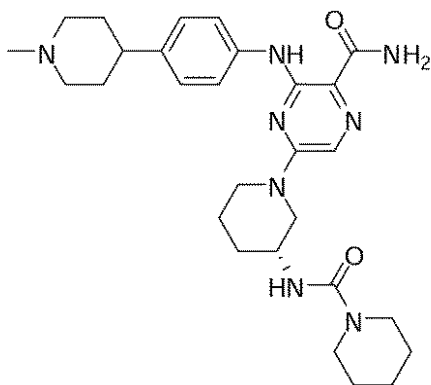
実施例145に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(181)を、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{39}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 522.3, $(M-H)^-$ 520.4. UV: $\lambda = 310, 346, 373$ nm。

【1107】

実施例147：(R)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(182)の合成

【1108】

【化335】



182

【1109】

実施例145に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(182)を、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{40}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 521.3, $(M-H)^-$ 519.4. UV:

10

20

30

40

50

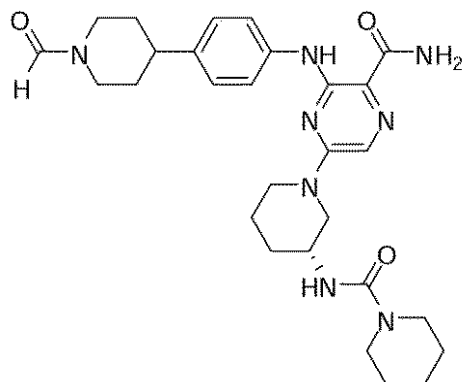
$\lambda = 268、278、306、336、372 \text{ nm}$ 。

【1110】

実施例148：(R)-3-(4-(1-ホルミルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(183)の合成

【1111】

【化336】



183

【1112】

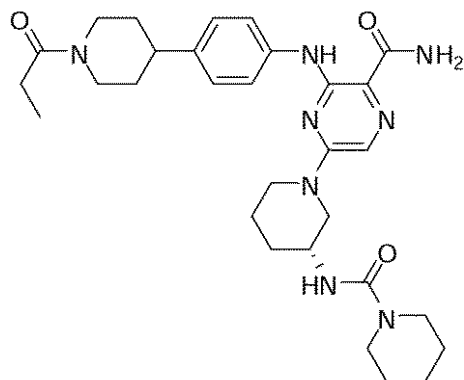
実施例138と145に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-ホルミルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(183)を調製した。MS found for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_3$ as $(\text{M}+\text{H})^+ 535.2$, $(\text{M}-\text{H})^- 533.3$. UV: $\lambda = 268、277、306、336、373 \text{ nm}$ 。

【1113】

実施例149：(R)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(184)の合成

【1114】

【化337】



184

【1115】

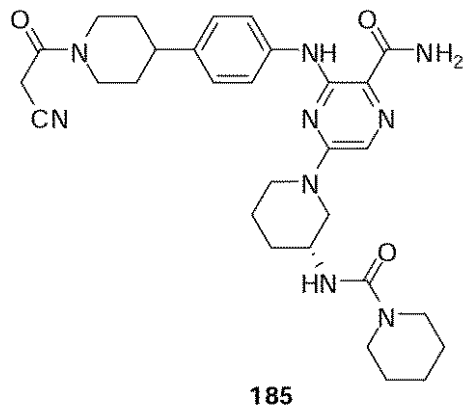
実施例140と145に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(184)を調製した。MS found for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_3$ as $(\text{M}+\text{H})^+ 563.2$, $(\text{M}-\text{H})^- 561.4$. UV: $\lambda = 268、277、305、336、372 \text{ nm}$ 。

【1116】

実施例150：(R)-3-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(185)の合成

【1117】

【化338】



10

【1118】

実施例141と145に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(185)を調製した。MS found for $C_{30}H_{39}N_9O_3$ as $(M+H)^+$ 574.2, $(M-H)^-$ 572.4. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 372$ nm.

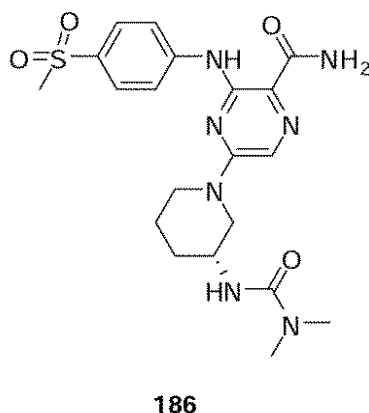
20

【1119】

実施例151：(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(186)の合成

【1120】

【化339】



40

【1121】

実施例145に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(186)を、ジメチルカルバミン酸クロリドを用いて調製した。MS found for $C_{20}H_{27}N_7O_4S$ as $(M+H)^+$ 462.1, $(M-H)^-$ 460.2. UV: $\lambda = 280, 293, 319, 346, 367$ nm.

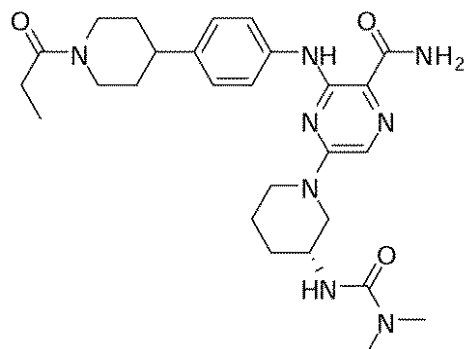
50

【1122】

実施例152：(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(187)の合成

【1123】

【化340】



187

10

【1124】

実施例149に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(187)を、ジメチルカルバミン酸クロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{38}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 523.2, $(M-H)^-$ 521.4. UV: $\lambda = 268, 276, 305, 336, 372$ nm.

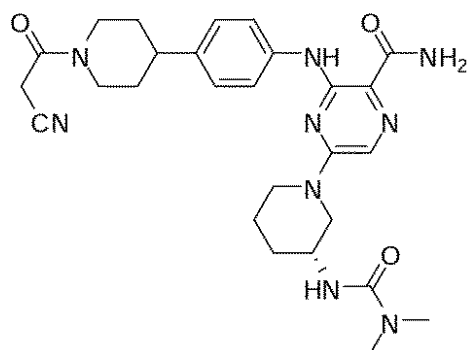
20

【1125】

実施例153：(R)-3-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(188)の合成

【1126】

【化341】



188

40

【1127】

実施例149に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(188)を、ジメチルカルバミン酸クロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{35}N_9O_3$ as $(M+H)^+$ 534.2, $(M-H)^-$ 532.3. UV: $\lambda = 268, 277, 305, 336, 372$ nm.

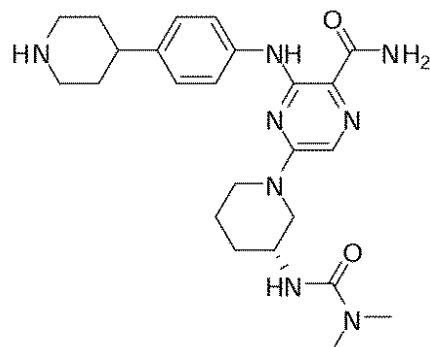
50

【1128】

実施例154：(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(189)の合成

【1129】

【化342】



189

10

【1130】

実施例134で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(189)を、ジメチルカルバミン酸クロリドを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{34}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 467.2, $(M-H)^-$ (弱い). UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm.

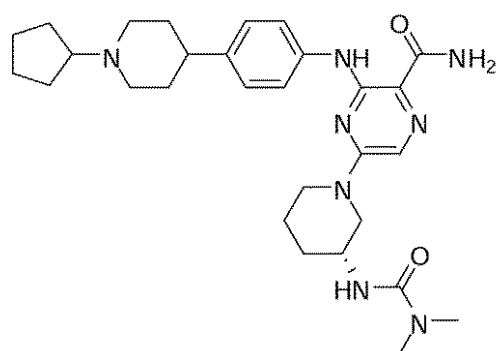
20

【1131】

実施例155：(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(190)の合成

【1132】

【化343】



190

40

【1133】

実施例135に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(190)を、ジメチルカルバミン酸クロリドを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{42}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 535.3, $(M-H)^-$ 533.4. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm. プロトンNMR(CD_3OD): δ 7.65 (1H

50

, s), 7.61 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.2 (1H, dd, $J=13.0; 3.5$ Hz), 4.20 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.71 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 3.56 (1H, m), 3.27–3.10 (4H, m), 2.87 (7H, s), 2.25–2.10 (4H, m), 2.05–1.85 (7H, m), 1.80–1.65 (5H, m) ppm.

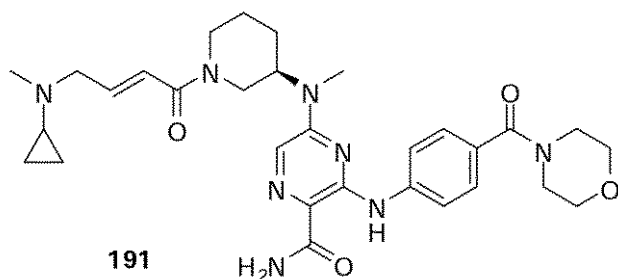
【1134】

実施例156: (R, E)–5–((1–(4–(シクロプロピル(メチル)アミノ)but–2–エノイル)ピペリジン–3–イル)(メチル)アミノ)–3–(4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン–2–カルボキサミド(191)の合成

10

【1135】

【化344】



191

20

【1136】

実施例75に記載の方法に類似した方法で、(R, E)–5–((1–(4–(シクロプロピル(メチル)アミノ)but–2–エノイル)ピペリジン–3–イル)(メチル)アミノ)–3–(4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン–2–カルボキサミド(191)を、(E)–4–(シクロプロピル(メチル)アミノ)but–2–エノン酸を用いて調製した。MS found for $C_{30}H_{40}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 577.2, $(M-H)^-$ 575.4. UV: $\lambda=274, 281, 313, 344, 369$ nm.

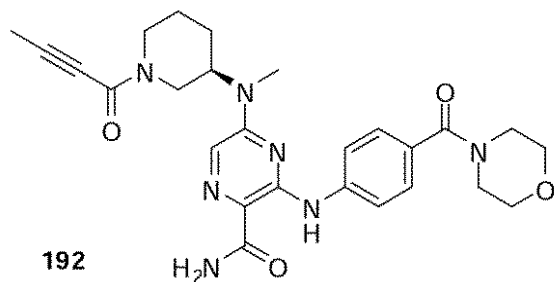
【1137】

30

実施例157: (R)–5–((1–but–2–イノイルピペリジン–3–イル)(メチル)アミノ)–3–(4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン–2–カルボキサミド(192)の合成

【1138】

【化345】



192

40

【1139】

実施例75に記載の方法に類似した方法で、(R)–5–((1–but–2–イノイルピペリジン–3–イル)(メチル)アミノ)–3–(4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニルアミノ)ピラジン–2–カルボキサミド(192)を、2–ブチン酸を用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{31}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 506.2, $(M-H)^-$ 504.3. UV: $\lambda=313, 342, 369$ nm.

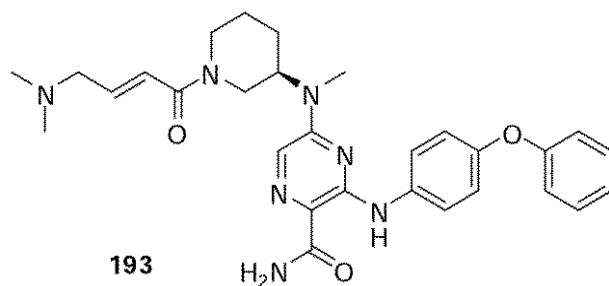
【1140】

50

実施例 158: (R, E) - 5 - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) b u t - 2 - エノイル) ピペリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - (4 - フェノキシフェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (193) の合成

【1141】

【化346】



193

10

【1142】

実施例 75 に記載の方法に類似した方法で、(R, E) - 5 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ) b u t - 2 - エノイル) ピペリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - (4 - フェノキシフェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (193) を、4 - フェノキシアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{35}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 530. 2, $(M-H)^-$ 528. 3. UV: $\lambda = 265, 274, 302, 335, 372$ nm。

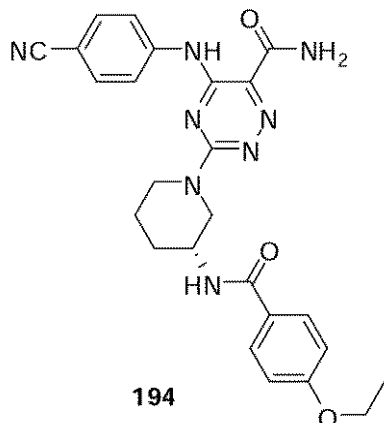
20

【1143】

実施例 159: (R) - 5 - (4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - (3 - (4 - エトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (194) の合成

【1144】

【化347】



194

30

【1145】

実施例 110 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 5 - (4 - シアノフェニルアミノ) - 3 - (3 - (4 - エトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボキサミド (194) を、4 - アミノベンズニトリルと 4 - エトキシ安息香酸を用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{26}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 487. 1, $(M-H)^-$ 485. 3. UV: $\lambda = 275$ nm。

40

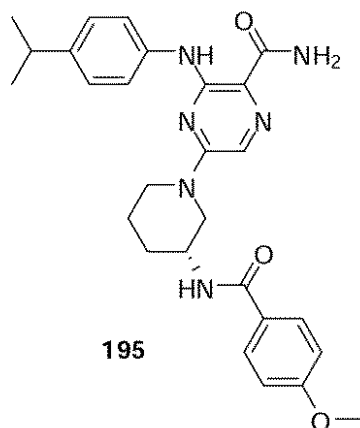
【1146】

実施例 160: (R) - 3 - (4 - イソプロピルフェニルアミノ) - 5 - (3 - (4 - メトキシベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (195) の合成

【1147】

50

【化 3 4 8】



10

【1 1 4 8】

実施例 1 1 0 で記載されているような類似した方法で、(R)-3-(4-イソプロピルフェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (1 9 5) を、4-イソプロピルアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{32}N_6O_3$ as $(M+H)^+$ 489.1, $(M-H)^-$ 487.3. UV: $\lambda = 257, 279, 304, 335, 372$ nm.

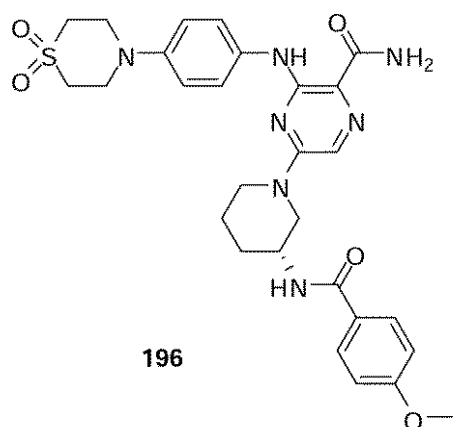
20

【1 1 4 9】

実施例 1 6 1: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (1 9 6) の合成

【1 1 5 0】

【化 3 4 9】



30

【1 1 5 1】

実施例 1 1 0 で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (1 9 6) を、4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{33}N_7O_5S$ as $(M+H)^+$ 580.1, $(M-H)^-$ 578.2. UV: $\lambda = 309, 349, 375$ nm.

40

【1 1 5 2】

実施例 1 6 2: (R)-3-(2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (2 0 1) の合成

【1 1 5 3】

50

tert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシラート (197、1.95 g、6.32ミリモル)、4-ブromo-2フルオロアニリン (1.00 g、5.26ミリモル)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.43 g、0.526ミリモル)、K₂CO₃ (1.45 g、10.5ミリモル)を、40mLのジオキサンと20mLの水において混合した。混合物を3分間N₂気流でガス抜きし、一晩中N₂雰囲気下で90°Cで攪拌した。混合物を室温に冷まし、真空内で濃縮し、120mLのEtOAcで希釈し、水x2で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の0~25%のEtOAcを用いてシリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシラート (198、1.55 g、定量的収率)を分離した。それを150mLのiPrOH中に溶かし、一晩中バルーンを用いて10%のPd/Cで水素化した。混合物をセライトを介して濾過し、真空内で濃縮することで、定量的収率でtert-ブチル4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (199)を得た。

実施例 110に記載の方法に類似した方法で、(R)-tert-ブチル 4-(4-(3-カルバモイル-6-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート(200)を、tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートを用いて調製した。それを30分間室温で1:1のTFA/DCMで処理し、(R)-3-(2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(201)を、移動相として5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを用いて、逆相分取HPLCを駆使してHCl塩として分離した。MS found for $C_{29}H_{34}FN_7O_3$ as $(M+H)^+$ 548.2, $(M-H)^-$ 546.3. UV: $\lambda = 257, 280, 306, 334, 369$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 8.34 (1H, m), 7.79 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.46 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.86 (3H, m), 3.45 (1H, s), 3.42 (1H, s), 3.25 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.0

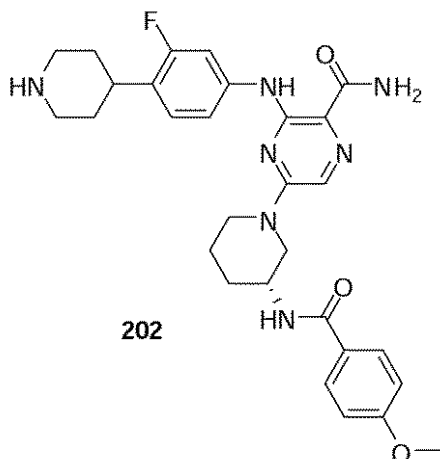
1-1.94 (3H, m), 1.81-1.70 (4H, m) ppm.

【1156】

実施例163: (R)-3-(3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(202)の合成

【1157】

【化351】



10

20

【1158】

実施例162に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(202)を、4-ブロモ-3-フルオロアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{34}FN_7O_3$ as $(M+H)^+$ 548.2, $(M-H)^-$ 546.3. UV: $\lambda = 259, 281, 307, 335, 372$ nm. NMR (CD_3OD): δ 7.78 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.45 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.86 (3H, m), 3.46 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.13-3.06 (3H, m), 2.13 (1H, m), 2.04-1.86 (5H, m), 1.82-1.70 (2H, m) ppm.

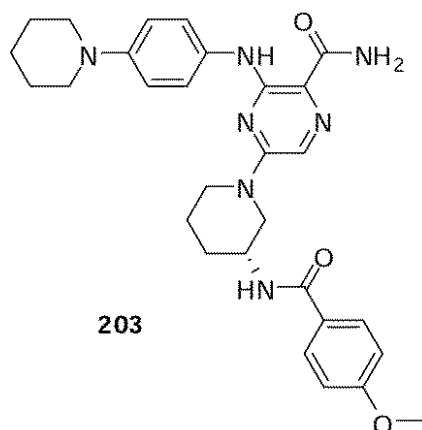
30

【1159】

実施例164: (R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(203)の合成

【1160】

【化 3 5 2】



10

【1161】

実施例 110 で記載されているような類似した方法で、(R)-5-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (203) を、4-(ピペリジン-1-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{35}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 530.4. UV: $\lambda = 261, 285, 308, 335, 369 \text{ nm}$ 。NMR (CD_3OD): δ 7.83 (4H, m), 7.76 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.00 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 4.52 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.86 (3H, m), 3.46 (2H, m), 3.22 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.01-1.94 (6H, m), 1.84-1.69 (3H, m) ppm.

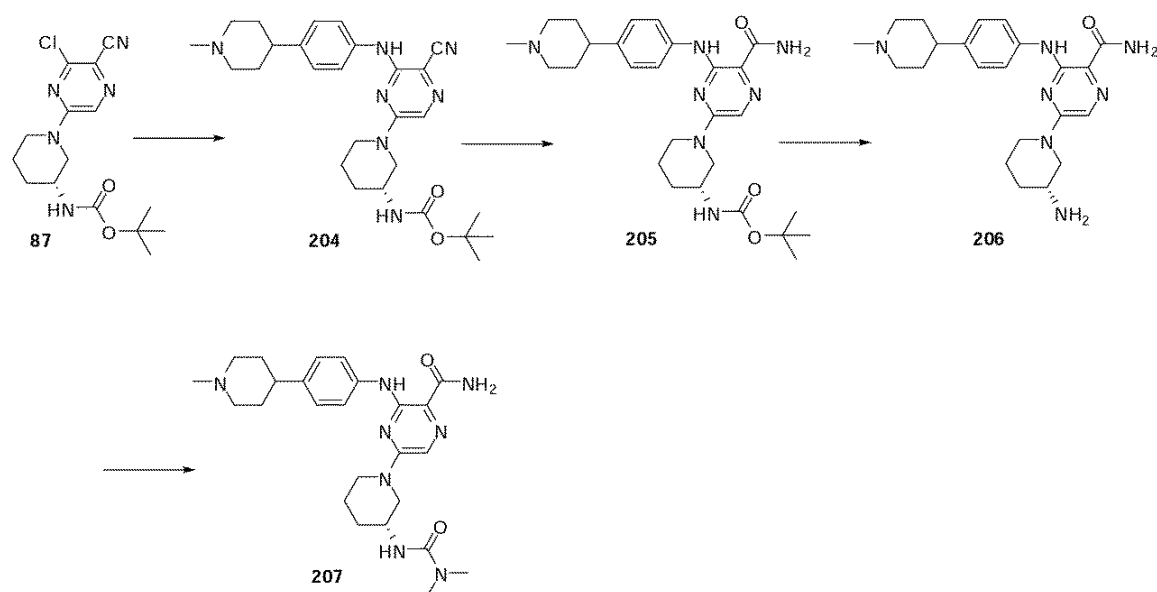
20

【1162】

実施例 165: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1163】

【化 3 5 3】



40

【1164】

20 mL のジオキサン中の (R)-tert-ブチル 1-(6-クロロ-5-シアノピ

50

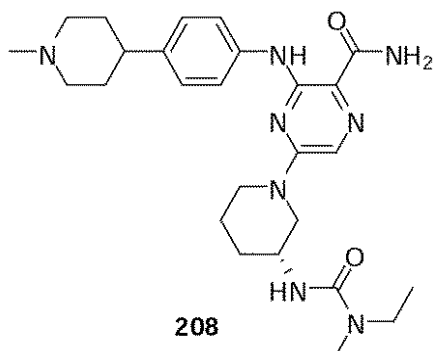
ラジン-2-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (87、240 mg、0.71 ミリモル)、4-(1-メチルピペリジン-4-イル) アニリン (280 mg、1.42 ミリモル)、微粉炭酸セシウム (930 mg、2.84 ミリモル)、Pd(OAc)₂ (32 mg 0.14 ミリモル)、BINAP (88 mg、0.14 ミリモル) の混合物を3分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを2時間窒素雰囲気下において115°Cの槽で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、100 mLのEtOAcで希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、クロロホルム中の0~15%のMeOHを用いるシリカ・フラッシュカラムにかけることで、>90%の収率で、(R)-tert-ブチル1-(5-シアノ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (204) を分離した。それを30 mLのMeOHと3 mLのDMSO中で溶解した。それに、2つのNaOHの固形のビーズ (約200 mg) と、その後、1 mLの30% H₂O₂を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、10 mLのMeCNで希釈し、5分間攪拌して、ロータリーエバポレーター (rotavap) で濃縮した。残留物を120 mLのEtOAcで希釈し、水で洗浄し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、粗製の(R)-tert-ブチル1-(5-カルバモイル-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-イル) ピペリジン-3-イルカルバマート (205) を得た。それを40分間ジオキサン中の40 mLの市販の4N HClで処理し、真空内で濃縮することで、粗製の(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (206) 塩酸塩を得た。粗製の206塩酸塩 (60 mg、0.12 ミリモル) を3 mL mp DMF中に溶かした。それに、DIEA (210 μL、1.2 ミリモル) とジメチルカルバモイルクロリド (34 μL、0.36 ミリモル) を加えた。混合物を1.5時間室温で攪拌し、0.3 mLのTFAで酸性化し、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを用いる逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (36 mg) として(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド) ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (207) を分離した。MS found for C₂₅H₃₆N₈O₂ as (M+H)⁺ 481.2, (M-H)⁻ 479.3. UV: λ=268、277、306、336、372 nm.

【1165】

実施例166: (R)-5-(3-(3-エチル-3-メチルウレイド) ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1166】

【化354】



【1167】

実施例165に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3-エチル-3-メチルウレイド) ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (208) を、エチル (メチル) カルバミン酸クロリドを用いて調製した。MS found for C₂₆H₃₈N₈O

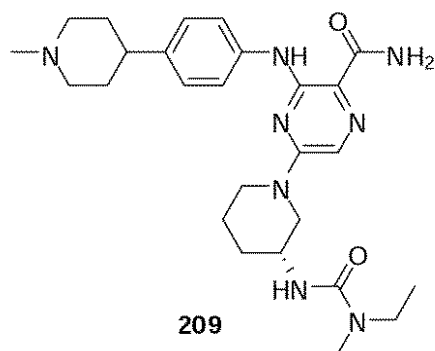
^{2} as $(M+H)^+$ 495.2, $(M-H)^-$ 493.3. UV: $\lambda = 268$, 277, 306, 336, 373 nm.

【1168】

実施例167: (R)-5-(3-(3,3-ジエチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1169】

【化355】



10

【1170】

実施例165に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジエチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(209)を、ジエチルカルバミン酸クロリドを用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{40}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 509.2, $(M-H)^-$ 507.4. UV: $\lambda = 267$, 277, 306, 336, 372 nm.

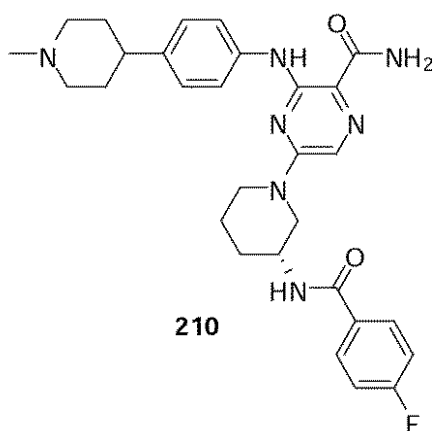
20

【1171】

実施例168: (R)-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1172】

【化356】



30

40

【1173】

実施例165に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(210)を、4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{34}FN_7O_2$ as $(M+H)^+$ 532.1, $(M-H)^-$ 530.3. UV: $\lambda = 266$, 276, 305, 336, 372 nm.

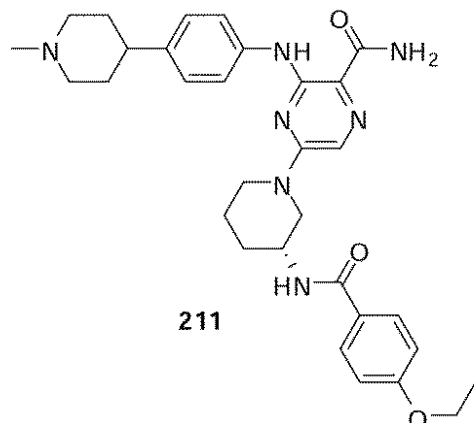
50

【1174】

実施例169：(R)-5-(3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1175】

【化357】



10

【1176】

実施例165に記載の方法に類似した方法で、((R)-5-(3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(210)を、4-エトキシ安息香酸とPyBOPを用いて調製した。MS found for $C_{31}H_{39}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 558.2, $(M-H)^-$ 556.3. UV: $\lambda = 259, 280, 305, 336, 372$ nm.

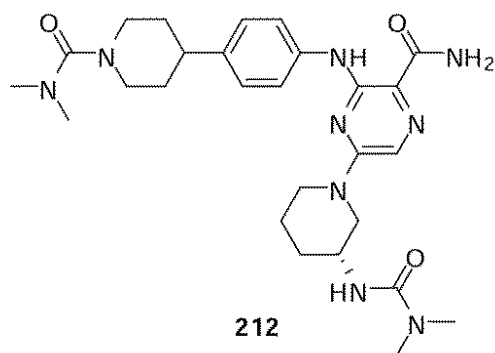
20

【1177】

実施例170：(R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1178】

【化358】



30

40

【1179】

(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(189) TFA塩(115mg, 0.20ミリモル)を、4mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(350μL, 2.0ミリモル)と、その後、ジメチルカルバモイルクロリド(55μL, 0.60ミリモル)を加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、0.5mLのTFAでクエンチし、移動相として5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(90mg)として、(R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3

50

－（３，３－ジメチルウレイド）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（２０７）を分離した。MS found for $C_{27}H_{39}N_9O_3$ as $(M+H)^+$ 538.7, $(M-H)^-$ 536.3. UV: $\lambda = 267, 276, 305, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.62 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.33 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.80–3.73 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.89 (6H, s), 2.88 (6H, s), 2.67 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.88–1.82 (3H, m), 1.72–1.62 (4H, m) ppm.

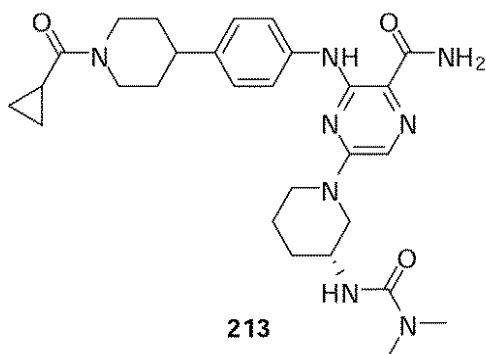
10

【１１８０】

実施例１７１：（Ｒ）－３－（４－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）フェニルアミノ）－５－（３－（３，３－ジメチルウレイド）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【１１８１】

【化３５９】



20

【１１８２】

実施例１７０に記載の方法に類似した方法で、（Ｒ）－３－（４－（１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）フェニルアミノ）－５－（３－（３，３－ジメチルウレイド）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（２１３）を、シクロプロパンカルボニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{38}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 535.7, $(M-H)^-$ 533.3. UV: $\lambda = 268, 277, 305, 336, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.62 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.65 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.79 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.87 (2H, m), 1.70–1.55 (4H, m), 0.89 (2H, m), 0.82 (2H, m) ppm.

30

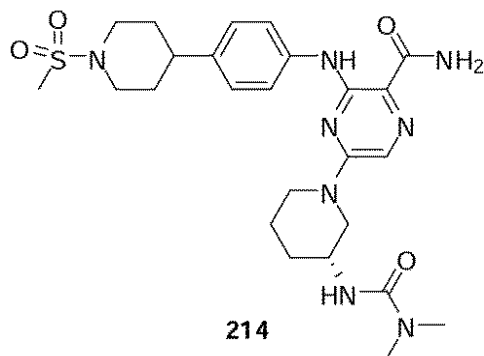
40

【１１８３】

実施例１７２：（Ｒ）－５－（３－（３，３－ジメチルウレイド）ピペリジン－１－イル）－３－（４－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）フェニルアミノ）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【１１８４】

【化 3 6 0】



10

【1185】

実施例 170 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (214) を、メタンスルホニルクロライドを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{36}N_8O_4S$ as $(M+H)^+$ 545.6, $(M-H)^-$ 543.2. UV: $\lambda = 268$ 、276、305、336、372 nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.35 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.84 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.89 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.85-2.80 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.66 (2H, m) ppm.

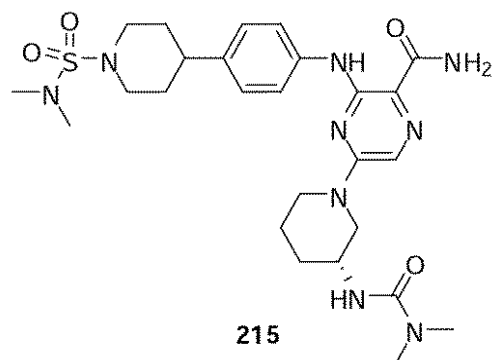
20

【1186】

実施例 173: (R)-3-(4-(1-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1187】

【化 3 6 1】



30

40

【1188】

実施例 170 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (215) を、ジメチルスルファモイルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{39}N_9O_4S$ as $(M+H)^+$ 571.8, $(M-H)^-$ 569.3. UV: $\lambda = 266$ 、276、305、335、373 nm.

【1189】

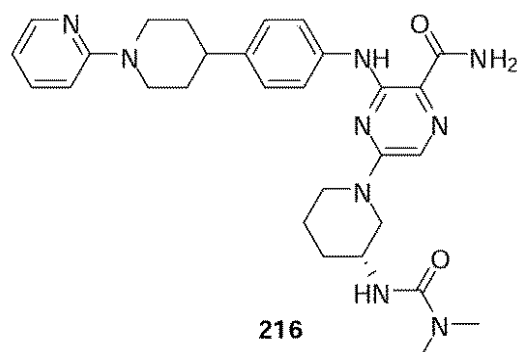
実施例 174: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)

50

ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1190】

【化362】



10

【1191】

(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(189) HCl 塩(44 mg, 0.082ミリモル)を、密封管において4 mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(150 μL, 0.82ミリモル)と、その後、2-フルオロピリジン(35 μL, 0.41ミリモル)を加えた。混合物を3時間120 °Cで攪拌し、0.5 mLのTFAでクエンチし、移動相として5 mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl 塩として(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(216)を分離した。MS found for $C_{29}H_{37}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 544.4. UV: $\lambda = 307, 344, 370$ nm.

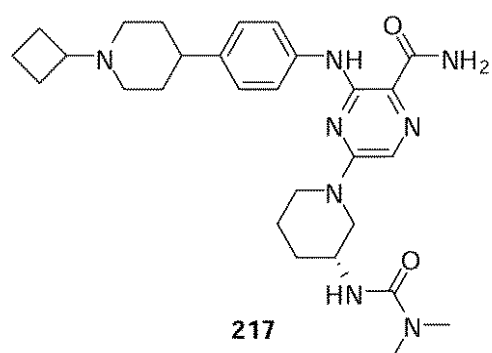
20

【1192】

実施例175: (R)-3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1193】

【化363】



40

【1194】

(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-(シクロブチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(189) TFA 塩(115 mg, 0.20ミリモル)を、10 mLのジオキサンとDIEA(175 μL, 1.0ミリモル)を含む10 mLの1,2-ジクロロエタン(DCE)中に溶かした。それにシクロブタノン(450 μL, 6.0ミリモル)を加え、その後、混合物を一晩室温で攪拌した。それに、HOAc(112 μL, 2.0ミリモル)と、その後、 $NaBH(OAc)_3$ (212 mg, 1.0ミリモル)を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、10 mLのMeOHで希釈し、真空内で濃縮し、0.5 mLのTFAで酸性化し

50

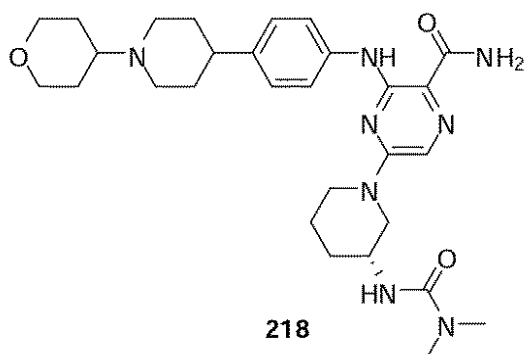
、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(73 mg)として(R)-3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(217)を分離した。MS found for $C_{28}H_{40}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 521.7, $(M-H)^-$ 519.3. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.29 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.60 (1H, s), 3.57 (1H, s), 3.30-3.20 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.87 (6H, s), 2.86 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.90 (5H, m), 1.67 (2H, m) ppm.

【1195】

実施例176: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1196】

【化364】



【1197】

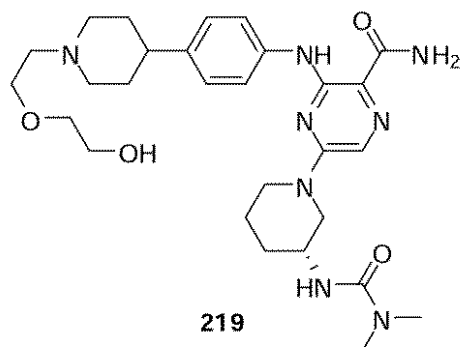
実施例175に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(218)を、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを用いて調製した。MS found for $C_{29}H_{42}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 551.5. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm. 化合物219、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドも副産物として発見し、分離した。

【1198】

実施例177: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1199】

【化 3 6 5】



10

【1 2 0 0】

(R)-5-(3-(3,3-dimethylureido)piperidin-1-yl)-3-(4-(1-(2-(2-hydroxyethyl)ethyl)piperidin-4-yl)phenylamino)pyrazin-2-carboxamide (219) が見られ、(R)-5-(3-(3,3-dimethylureido)piperidin-1-yl)-3-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)phenylamino)pyrazin-2-carboxamide (218) の調製のための最終的な工程で副産物として単離された。MS found for $C_{28}H_{42}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 555.6, $(M-H)^-$ 553.3. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm.

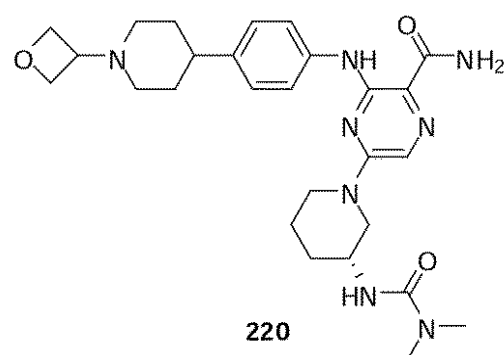
20

【1 2 0 1】

実施例 178: (R)-5-(3-(3,3-dimethylureido)piperidin-1-yl)-3-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenylamino)pyrazin-2-carboxamide の合成

【1 2 0 2】

【化 3 6 6】



30

【1 2 0 3】

実施例 175 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-dimethylureido)piperidin-1-yl)-3-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenylamino)pyrazin-2-carboxamide (220) を、3-oxetanone を用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{38}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 523.8, $(M-H)^-$ 521.3. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.75 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.68 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.31 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.74 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.88 (6H, s), 2.60 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.94-1.78 (5H, m), 1.64 (2H, m) ppm.

40

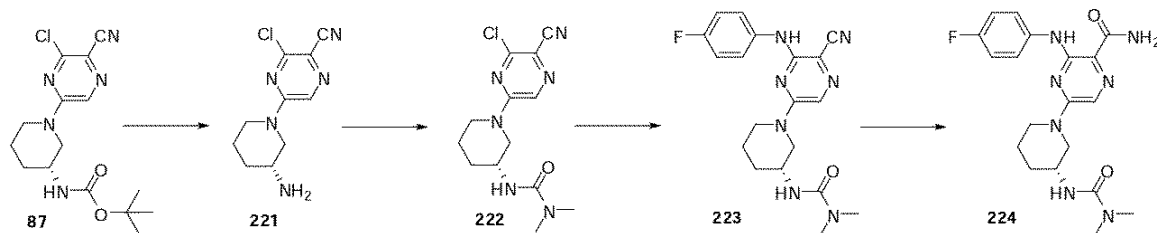
【1 2 0 4】

50

実施例 179: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-フルオロフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1205】

【化367】



10

【1206】

(R)-tert-butyl 1-(6-chloro-5-cyano-2-pyridyl)pyrrolidine-3-carboxylate (87, 2.00 g, 5.93 mmol) を、2時間室温でジオキサン中で25 mLの市販の4N HClで処理した。それを真空内で濃縮することで、白色固形物として粗製の(R)-5-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-3-chloropyridine-2-carbonitrile (221) 塩酸塩を得た。それを10 mLのDMFと50 mLのジオキサン中に溶かした。それに、DIEA (8.25 mL, 47.4 mmol) と、その後、滴下のジメチルカルバモイルクロリド (1.64 mL, 17.8 mmol) を加えた。混合物を室温で3時間撹拌した。それを真空内で濃縮し、200 mLのEtOAcで希釈し、水x2で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮して、DCM中の0~4%のMeOHを用いるシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として(R)-3-(1-(6-chloro-5-cyano-2-pyridyl)pyrrolidine-3-yl)-1,1-dimethylurea (222) (1.47 g, 80%) を分離した。

20

【1207】

15 mLのジオキサ中の(R)-3-(1-(6-chloro-5-cyano-2-pyridyl)pyrrolidine-3-yl)-1,1-dimethylurea (222, 40 mg, 0.13 mmol)、4-フルオロアニリン (29 mg, 0.26 mmol)、微粉炭酸セシウム (170 mg, 0.52 mmol)、Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.04 mmol)、BINAP (25 mg, 0.04 mmol) を、3分間窒素気流でガス抜きした。それを1時間窒素雰囲気下において115 °Cの槽で撹拌した。混合物を室温まで冷まし、60 mLのEtOAcで希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、クロロホルム中の0~7%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(R)-3-(1-(5-cyano-6-(4-fluorophenylamino)pyridine-2-yl)pyrrolidine-3-yl)-1,1-dimethylurea (223) を分離した。それを10 mLのMeOHと2 mLのDMSOの中で溶解した。それに、1つのNaOHの固形のビーズ (約100 mg) と、その後、0.5 mLの30% H₂O₂を加えた。混合物を1.5時間室温で撹拌し、10 mLのMeCNで希釈し、5分間撹拌し、真空内で濃縮し、0.2 mLのTFAで酸性化し、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (40 mg, 76%) として、(R)-5-(3-(3,3-dimethylureido)pyrrolidine-1-yl)-3-(4-fluorophenylamino)pyridine-2-carboxamide (224) を分離した。MS found for C₁₉H₂₄FN₇O₂ as (M+H)⁺ 402.1, (M-H)⁻ 400.1. UV: λ = 264, 274, 300, 331, 372 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.63 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.02 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.34 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.89 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.70-1.61 (2H, m) ppm.

30

40

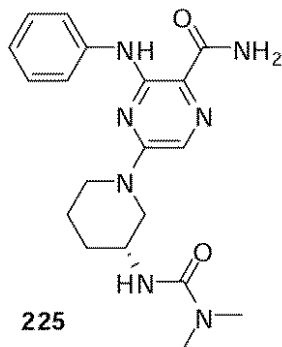
【1208】

50

実施例 180: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1209】

【化368】



10

【1210】

実施例 179に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(225)を、アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{19}H_{25}N_7O_2$ as $(M+H)^+$ 384.4, $(M-H)^-$ 382.1. UV: $\lambda = 266, 276, 306, 333, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 6.98 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 4.32 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.70-1.60 (2H, m) ppm.

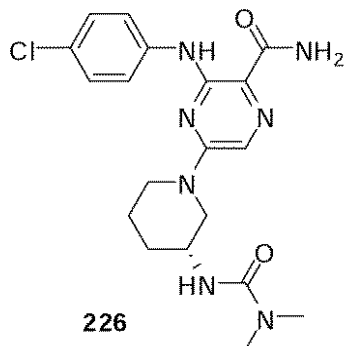
20

【1211】

実施例 181: (R)-3-(4-クロロフェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1212】

【化369】



30

40

【1213】

実施例 179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-クロロフェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(226)を、4-クロロアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{19}H_{24}ClN_7O_2$ as $(M+H)^+$ 418.1 (クロロパターン), $(M-H)^-$ 416.1 (クロロパターン). UV: $\lambda = 269, 278, 306, 335, 370$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.37 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.89 (6H, s),

50

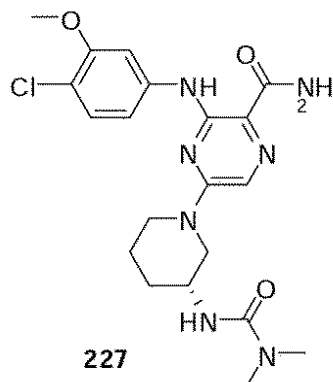
2.02 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.70–1.60 (2H, m) ppm.

【1214】

実施例182: (R)-3-(4-クロロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1215】

【化370】



10

【1216】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-クロロ-3-メトキシフェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(227)を、4-クロロ-3-メトキシアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{20}H_{26}ClN_7O_3$ as $(M+H)^+$ 448.1 (クロロパターン), $(M-H)^-$ 446.1 (クロロパターン). UV: $\lambda = 267, 277, 308, 339, 373$ nm.

20

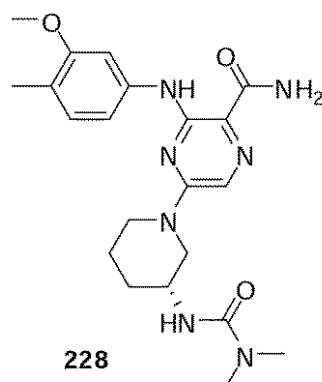
【1217】

実施例183: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(3-メトキシ-4-メチルフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

30

【1218】

【化371】



40

【1219】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(3-メトキシ-4-メチルフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(228)を、3-メトキシ-4-トルイジンを用いて調製した。MS found for $C_{21}H_{29}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 428.3. UV: $\lambda = 267, 277, 308, 339, 373$ nm.

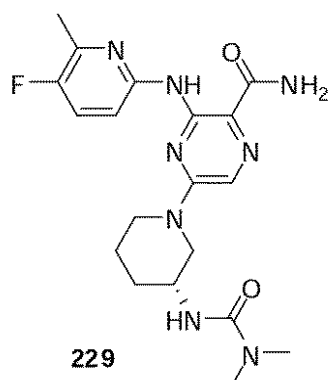
【1220】

50

実施例 184: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1221】

【化372】



10

【1222】

実施例 179に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(229)を、2-アミノ-5-フルオロ-6-メチルピリジンを用いて調製した。MS found for $C_{19}H_{25}FN_8O_2$ as $(M+H)^+$ 417.4, $(M-H)^-$ 415.1. UV: $\lambda = 268$, 271, 296, 303, 311, 334, 366 nm.

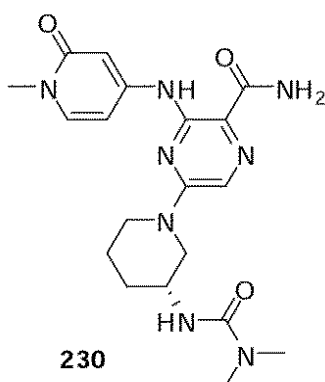
20

【1223】

実施例 185: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1224】

【化373】



30

【1225】

実施例 179に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(230)を、4-アミノ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて調製した。MS found for $C_{19}H_{26}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 415.2, $(M-H)^-$ 413.2. UV: $\lambda = 279$, 291, 315, 344, 364 nm.

40

【1226】

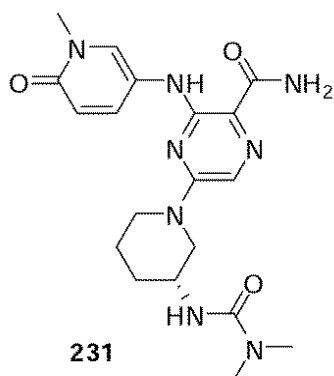
実施例 186: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピラ

50

ジン-2-カルボキサミドの合成

【 1 2 2 7 】

【化 3 7 4】



10

【 1 2 2 8 】

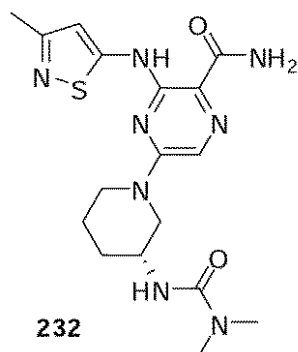
実施例 179 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(231)を、5-アミノ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて調製した。MS found for $C_{19}H_{26}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 415.2, $(M-H)^-$ 413.1. UV: $\lambda = 300, 335, 369 \text{ nm}$.

【 1 2 2 9 】

実施例 187: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【 1 2 3 0 】

【化 3 7 5】



30

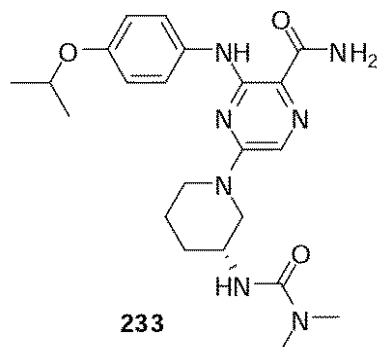
【 1 2 3 1 】

実施例 179 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(232)を、5-アミノ-3-メチルイソチアゾール塩酸塩を用いて調製した。MS found for $C_{17}H_{24}N_8O_2S$ as $(M+H)^+$ 405.3, $(M-H)^-$ 403.1. UV: $\lambda = 280, 286, 315, 344, 368$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.91 (1H, s), 6.92 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.38 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.90 (6H, s), 2.49 (3H, s), 2.08 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.74 (2H, m) ppm.

【 1 2 3 2 】

実施例 188 : (R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル

) - 3 - (4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成
 【1233】
 【化376】



10

【1234】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(233)を、4-イソプロポキシアニリンを用いて調製した。
 MS found for $C_{22}H_{31}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 442.4, $(M-H)^-$ 440.2. UV: $\lambda = 269, 275, 304, 339, 373$ nm.
 Proton NMR (CD_3OD): δ 7.59 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.52 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.18 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.30 (6H, d, $J = 6.0$ Hz) ppm.

20

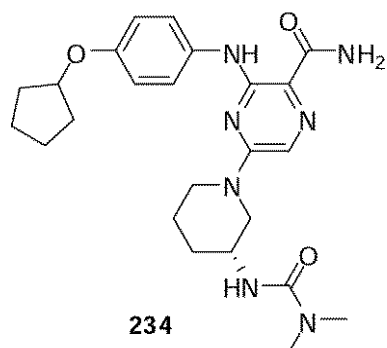
【1235】

実施例189: (R)-3-(4-(シクロペンチロキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

30

【1236】

【化377】



40

【1237】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(シクロペンチロキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(234)を、4-シクロペンチロキシアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{33}N_7O_3$ as $(M+H)^+$ 468.4. UV: $\lambda = 270, 276, 304, 340, 373$ nm.

【1238】

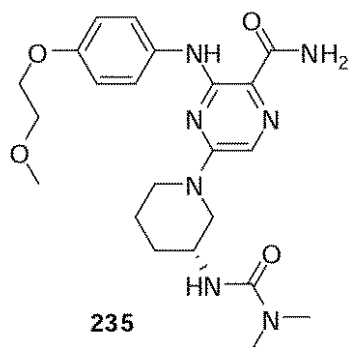
実施例190: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)

50

)-3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1239】

【化378】



10

【1240】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(235)を、4-(2-メトキシエトキシ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{22}H_{31}N_7O_4$ as $(M+H)^+$ 458.2, $(M-H)^-$ 456.2. UV: $\lambda = 270, 275, 303, 339, 373$ nm。

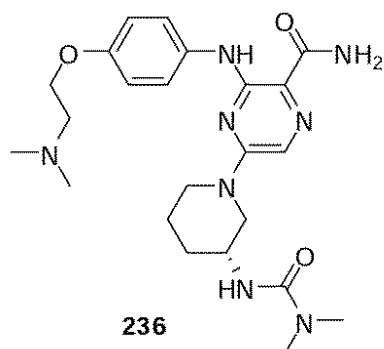
20

【1241】

実施例191: (R)-3-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1242】

【化379】



30

【1243】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(236)を、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{34}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 471.3. UV: $\lambda = 270, 275, 304, 337, 373$ nm。

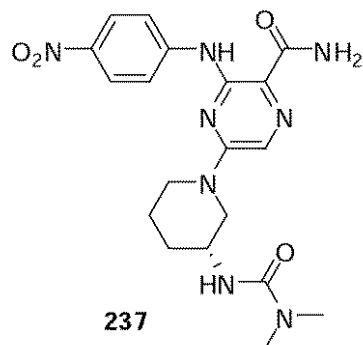
40

【1244】

実施例192: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-ニトロフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1245】

【化 3 8 0】



10

【1 2 4 6】

実施例 1 7 9 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-ニトロフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(237)を、4-ニトロアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{19}H_{24}N_8O_4$ as $(M+H)^+$ 429.1, $(M-H)^-$ 427.1. UV: $\lambda = 283, 308, 359$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 8.20 (2H, d, $J=9.5$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.77 (1H, s), 4.53 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.93 (6H, s), 2.05 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.68 (2H, m) ppm.

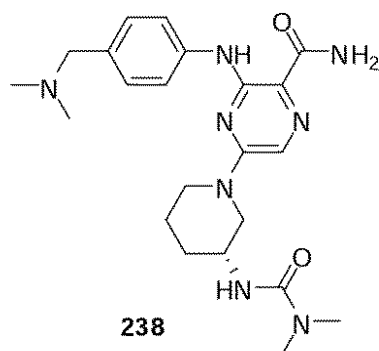
20

【1 2 4 7】

実施例 1 9 3: (R)-3-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 2 4 8】

【化 3 8 1】



30

【1 2 4 9】

実施例 1 7 9 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(ジメチルアミノ)メチル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(238)を、4-(ジメチルアミノ)メチルアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{22}H_{32}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 441.3. UV: $\lambda = 271, 282, 310, 337, 372$ nm.

40

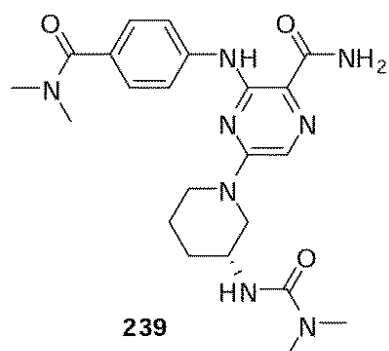
【1 2 5 0】

実施例 1 9 4: (R)-3-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 2 5 1】

50

【化 3 8 2】



10

【1 2 5 2】

実施例 1 7 9 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 3 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (2 3 9) を、4 - アミノ - N, N - ジメチルベンズアミドを用いて調製した。MS found for $C_{22}H_{30}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 455.6, $(M-H)^-$ 453.2. UV: $\lambda = 278, 288, 312, 343, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.38 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.09 (7H, s), 2.89 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.69 (2H, m) ppm.

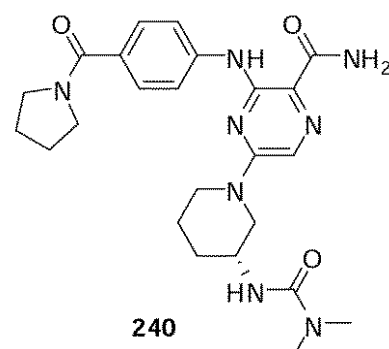
20

【1 2 5 3】

実施例 1 9 5: (R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1 2 5 4】

【化 3 8 3】



30

【1 2 5 5】

実施例 1 7 9 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (2 4 0) を、(4 - アミノフェニル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノンを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{32}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 481.5, $(M-H)^-$ 479.2. UV: $\lambda = 280, 286, 315, 345, 370$ nm.

40

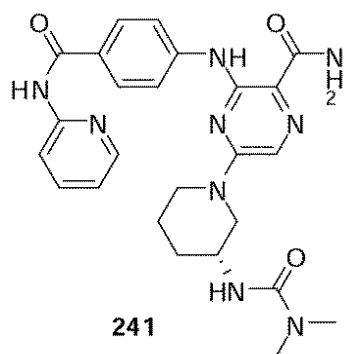
【1 2 5 6】

実施例 1 9 6: (R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (ピロリジン - 2 - イルカルバモイル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

50

【 1 2 5 7 】

【化 3 8 4】



10

【 1 2 5 8 】

実施例 179 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピリジン-2-イルカルバモイル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (241) を、4-アミノ-N-(ピリジン-2-イル)-ベンズアミドを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{29}N_9O_3$ as $(M+H)^+$ 504.2, $(M-H)^-$ 502.2. UV: $\lambda = 288, 299, 343$ nm.

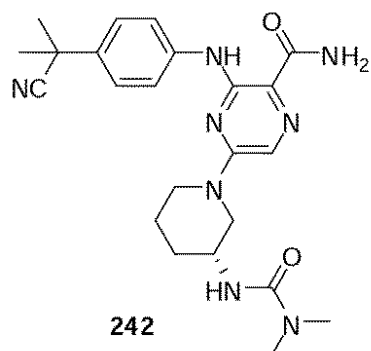
【 1 2 5 9 】

20

実施例 197: (R)-3-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【 1 2 6 0 】

【化 3 8 5】



30

【 1 2 6 1 】

実施例 179 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (242) を、2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリルを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{30}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 451.5, $(M-H)^-$ 449.2. UV: $\lambda = 268, 278, 306, 335, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.69 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.43 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.05 (7H, s), 2.90 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.71 (6H, s), 1.66 (2H, m) ppm. 最終工程で主な副産物として、(R)-3-(4-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (243) も発見され、分離した。

40

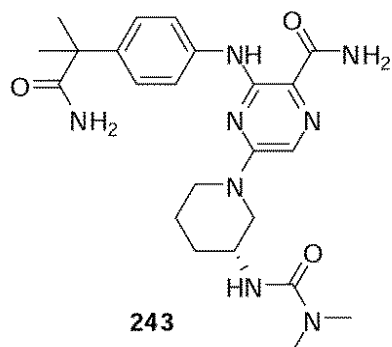
50

【1262】

実施例198：(R)-3-(4-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1263】

【化386】



10

【1264】

(R)-3-(4-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(243)を、(R)-3-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(242)の調製の間に最終的な工程で発見し、主な副産物として分離した。MS found for $C_{23}H_{32}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 469.4, $(M-H)^-$ 467.2. UV: 269, 278, 307, 336, 372 nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.40 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.05 (7H, s), 2.90 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.54 (6H, s) ppm.

20

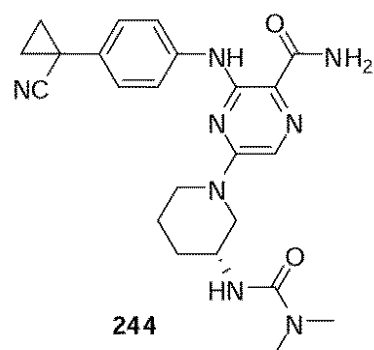
30

【1265】

実施例199：(R)-3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1266】

【化387】



40

【1267】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(244)を、1-(4-アミノフェニル)シク

50

ロブopanカルボニトリルを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{28}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 449.4, $(M-H)^-$ 447.1. UV: $\lambda = 270, 279, 308, 337, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.41 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.91 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.43 (2H, m) ppm. 最終工程で、主な副産物として(R)-3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(245)も発見し、分離した。

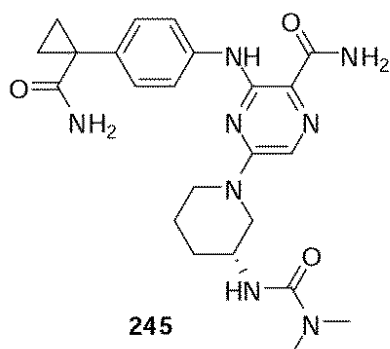
10

【1268】

実施例200: (R)-3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1269】

【化388】



20

【1270】

(R)-3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(243)を、(R)-3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(244)の調製の間に最終的な工程で主な副産物として発見し、分離した。MS found for $C_{23}H_{30}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 467.3, $(M-H)^-$ 465.2. UV: 270, 279, 307, 336, 372 nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.66 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.43 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.05 (1H, s), 2.90 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.08 (2H, m) ppm.

30

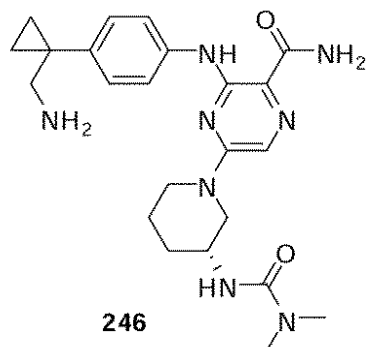
40

【1271】

実施例201: (R)-3-(4-(1-(アミノメチル)シクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1272】

【化 3 8 9】



10

【 1 2 7 3 】

(R)-3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(244, 25 mg, 0.05ミリモル)を、5 mLのMeOH中に溶かした。それに、CoCl₂(20 mg, 0.15ミリモル)と、その後、NaBH₄(19 mg, 0.5ミリモル)を加えた。混合物はすぐに黒くなった。それを15分間室温で攪拌し、1 mLのMeCNと0.5 mLのTFAクエンチした。混合物を10分間室温で攪拌し、濾過し、移動相として5 mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩として(R)-3-(4-(1-(アミノメチル)シクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(246)を分離した。MS found for C₂₃H₃₂N₈O₂ as (M+H)⁺ 453.3. UV: λ = 269、278、307、336、373 nm。

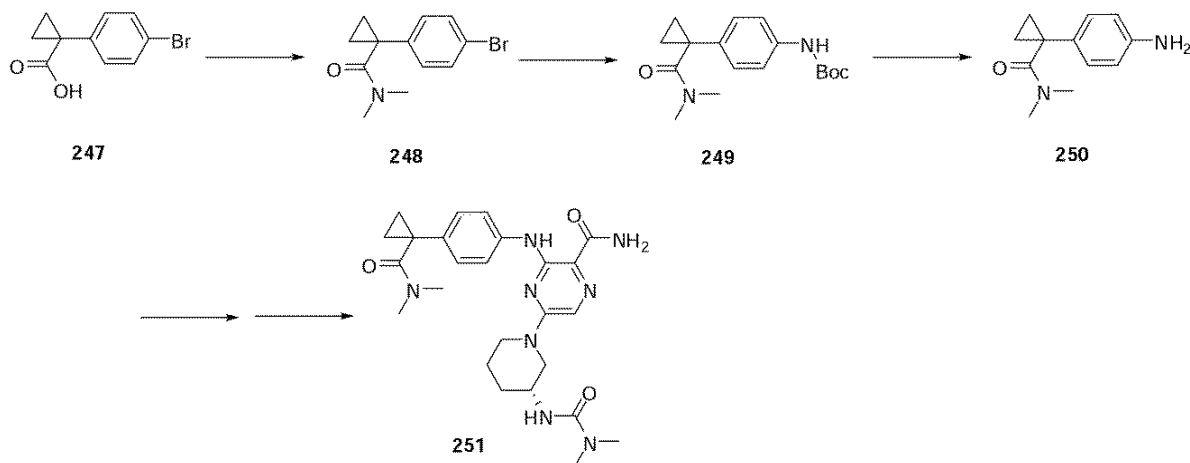
20

【 1 2 7 4 】

実施例 202: (R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)シクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3, 3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【 1 2 7 5 】

【化 3 9 0】



30

40

【 1 2 7 6 】

1- (4-ブロモフェニル) シクロプロパンカルボン酸 (247、1.00g、4.15ミリモル) を、10mLのDMFと90mLのジオキサン中に溶かした。それに、ジメチルアミン (THF中2M、10.4mL、20.7ミリモル) と、その後、PyBOP (4.32g、8.30ミリモル) を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、真空内で濃縮し、100mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮して、DCM中の0~3%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、

50

定量的収率で1-(4-ブロモフェニル)-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド(248)を分離した。それを100mLのジオキサン中に溶かした。その溶液に、tert-ブチルカルバメート(2.91g、24.9ミリモル)、Pd₂(dba)₃(760mg、0.83ミリモル)、XantPhos(1.44g、2.49ミリモル)、微粉炭酸セシウム(8.12g、24.9ミリモル)を加えた。混合物をN₂気流を用いて5分間ガス抜きし、2日間115°CでN₂大気下で攪拌した。それを室温まで冷まし、真空内で濃縮し、200mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、シリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル4-(1-(ジメチルカルバモイル)シクロプロピル)フェニルカルバメート(249、600mg)を分離した。それを1.5時間室温でジオキサン中の20mLの市販の4N HClで処理した。混合物を乾燥するまで真空内で濃縮することで、HCl塩として1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド(250)を得た。

10

【1277】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)シクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(251)を、1-(4-アミノフェニル)-N,N-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド(250)を用いて調製した。MS found for C₂₅H₃₄N₈O₃ as (M+H)⁺ 495.4, (M-H)⁻ 493.2. UV: λ=271、279、308、338、372nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 4.37(1H, m), 4.20(1H, m), 3.75(1H, m), 3.19(1H, m), 3.07(1H, s), 2.96(6H, s), 2.89(6H, s), 2.03(1H, m), 1.87(1H, m), 1.67(2H, m), 1.33(2H, m), 1.20(2H, m) ppm.

20

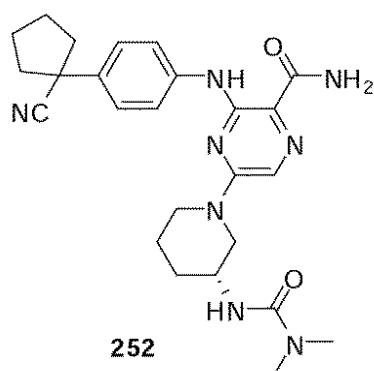
【1278】

実施例203: (R)-3-(4-(1-シアノシクロペンチル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1279】

30

【化391】



40

【1280】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-シアノシクロペンチル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(252)を、1-(4-アミノフェニル)シクロペンタンカルボニトリルを用いて調製した。MS found for C₂₅H₃₂N₈O₂ as (M+H)⁺ 477.5, (M-H)⁻ 475.2. UV: λ=269、279、307、335、373nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.68(2H, d, J=8.5Hz), 7.66(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.5Hz), 4.42(1H, m), 4.21(1H, m), 3

50

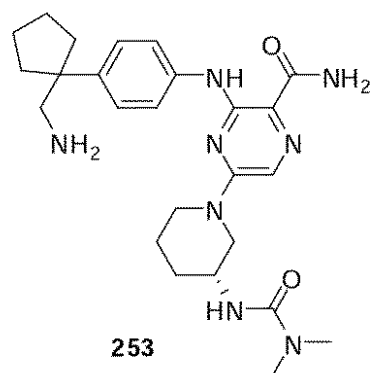
. 76 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.90 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.04–1.97 (5H, m), 1.88 (1H, m), 1.67 (2H, m) ppm.

【1281】

実施例204: (R)-3-(4-(1-(アミノメチル)シクロペンチル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1282】

【化392】



【1283】

実施例201に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-(アミノメチル)シクロペンチル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(253)を、(R)-3-(4-(1-シアノシクロペンチル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(252)を用いて調製した。

MS found for $C_{25}H_{36}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 481.3.

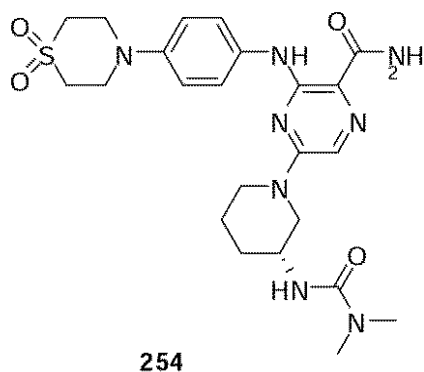
UV: $\lambda = 269, 278, 307, 336, 372 \text{ nm}$.

【1284】

実施例205: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1285】

【化393】



【1286】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(254)を、4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{23}H_{32}N$

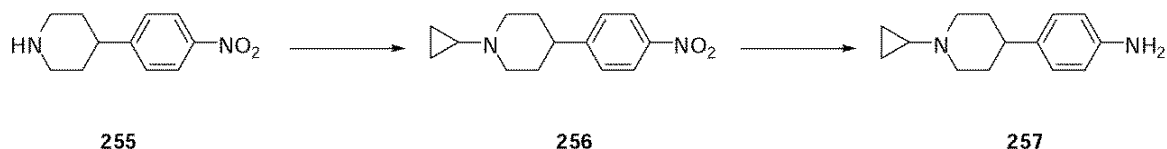
$_{8}O_{4}S$ as $(M+H)^{+}$ 517.4, $(M-H)^{-}$ 515.2. UV: $\lambda = 310, 349, 374$ nm.

【1287】

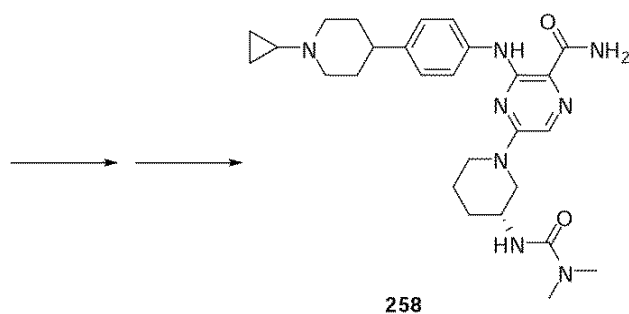
実施例206: (R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1288】

【化394】



10



20

【1289】

4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン(1.00 g、4.85ミリモル)を、80 mLのMeOHと2 mLのHOAc中に溶かした。それに、(1-エトキシシクロプロキシ)トリメチルシランを加え、混合物を40分間室温で撹拌した。それに、 $NaBH_3CN$ (1.83 g、29.0ミリモル)を加え、混合物を65°Cの槽で一晩中撹拌した。それを乾燥するまで真空内で濃縮し、120 mLのEtOAcで希釈し、1 NのNaOHと水x2で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、DCM中の0~4%のMeOHを用いるシリカ・フラッシュカラムにかけることで、1-シクロプロピル-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン(256)を分離した。それを50 mLのEtOAc中に溶解した。それに10%のPd/C(0.5 g)を加え、混合物を一晩中室温でH₂バルーンを用いて水素化した。混合物をセライトを介して濾過し、真空内で濃縮することで、白色固形物として4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アニリン(257)(960 mg、全体で91%)を得た。

30

【1290】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(258)を、4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アニリン(257)を用いて調製した。MS found for $C_{27}H_{38}N_8O_2$ as $(M+H)^{+}$ 507.7, $(M-H)^{-}$ 505.3. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.29 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.75 (3H, m), 3.33 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.92-2.80 (8H, m), 2.14 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.96-1.83 (3H, m), 1.66 (2H, m), 1.02 (4H, m) ppm.

40

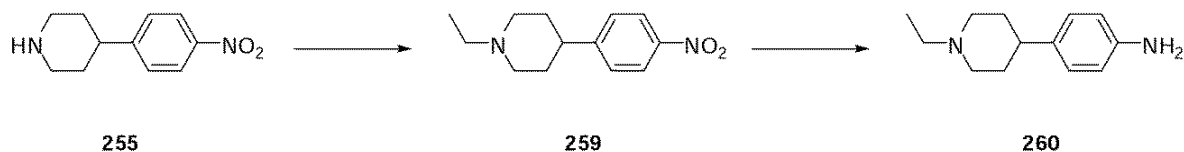
【1291】

50

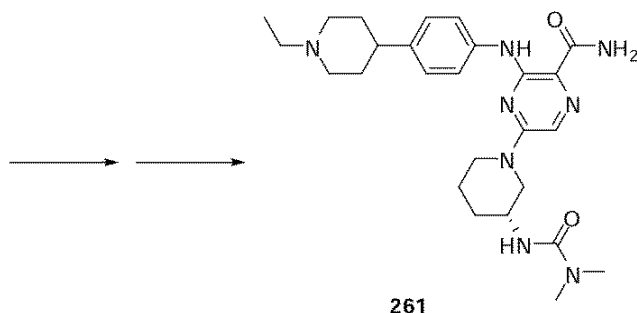
実施例 207: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1292】

【化395】



10



20

【1293】

4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (255, 500 mg, 2.4 mmol) を 30 mL の MeCN 中に溶かした。それに、DIEA (830 μ L, 4.8 mmol) と、その後、EtOtf (460 μ L, 3.6 mmol) を加えた。混合物を 10 分間室温で攪拌し、それに 0.5 mL のモルホリンを加えた。それを真空内で濃縮し、DCM 中の 0~7% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、1-エチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (259) を分離した。それを 40 mL の EtOAc 中に溶解した。それに、10% の Pd/C (0.3 g) を加え、混合物を一晩中室温で H₂ バルーンを用いて水素化した。混合物をセライトを介して濾過し、真空内で濃縮することで、白色固形物として 4-(1-エチルピペリジン-4-イル)アニリン (260) (410 mg, 全体で 83%) を得た。

30

【1294】

実施例 179 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (261) を、4-(1-エチルピペリジン-4-イル)アニリン (260) を用いて調製した。MS found for C₂₆H₃₈N₈O₂ as (M+H)⁺ 495.6, (M-H)⁻ 493.2. UV: λ = 268, 277, 306, 336, 373 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.63 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.29 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.22-3.05 (6H, m), 2.89 (6H, s), 2.84 (1H, m), 2.12 (2H, m), 2.00 (3H, m), 1.87 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz) ppm.

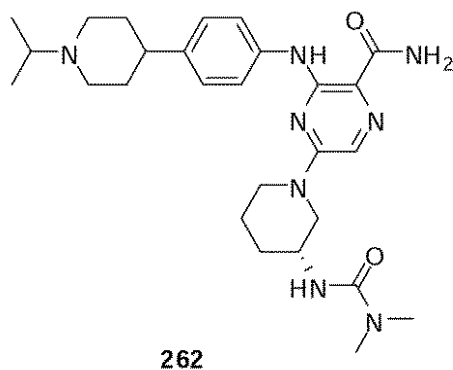
40

【1295】

実施例 208: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1296】

【化 3 9 6】



10

【1 2 9 7】

実施例 2 0 7 に記載の方法に類似した方法で、(R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (2 6 2) を、2 - ヨードプロパンと炭酸セシウムを用いて調製し、一晩中 8 0 ° C で密封管において 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペリジン (2 5 5) をアルキル化した。MS found for $C_{27}H_{40}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 509. 7, $(M-H)^-$ 507. 3. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD) : δ 7. 64 (1H, s), 7. 59 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7. 21 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4. 29 (1H, m), 4. 21 (1H, m), 3. 75 (1H, m), 3. 56 (3H, m), 3. 24 - 3. 12 (4H, m), 2. 88 (6H, s), 2. 85 (1H, m), 2. 13 (2H, m), 2. 05 (3H, m), 1. 86 (1H, m), 1. 67 (2H, m), 1. 39 (6H, d, $J=7.0$ Hz) ppm. 最終的な工程で副産物として、(R) - 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルアミノ) フェニル) - 1 - イソプロピルピペリジン 1 - オキシド (2 6 3) も発見し、分離した。

20

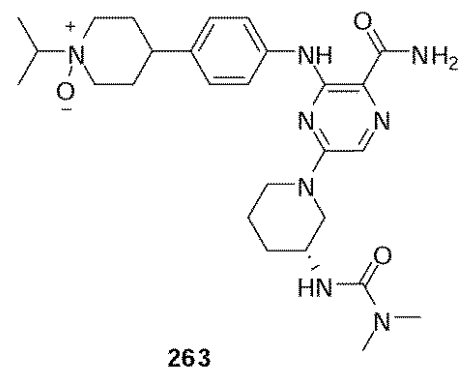
【1 2 9 8】

実施例 2 0 9 : (R) - 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルアミノ) フェニル) - 1 - イソプロピルピペリジン 1 - オキシドの合成

30

【1 2 9 9】

【化 3 9 7】



40

【1 3 0 0】

(R) - 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルアミノ) フェニル) - 1 - イソプロピルピペリジン 1 - オキシド (2 6 3) を、(R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルア

50

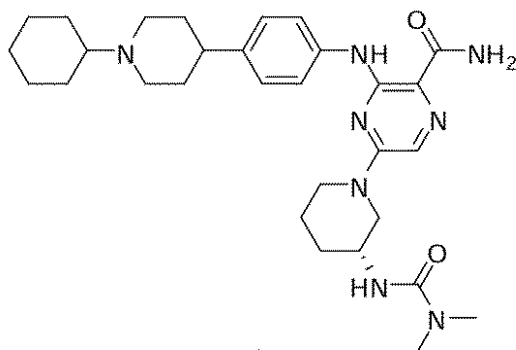
ミノ) ピラジン-2-カルボキサミド (262) の調製の際に最終的な工程で副産物として発見し、分離した。MS found for $C_{27}H_{40}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 525.4. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm。

【1301】

実施例210: (R)-3-(4-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1302】

【化398】



264

【1303】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (264) を、4-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{30}H_{44}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 549.9, $(M-H)^-$ 547.4. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.29 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.60 (1H, s), 3.57 (1H, s), 3.24-3.15 (5H, m), 2.86 (6H, s), 2.84 (1H, m), 2.14 (4H, m), 2.03-1.95 (5H, m), 1.87 (1H, m), 1.75-1.65 (3H, m), 1.54 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.24 (1H, m) ppm.

【1304】

実施例211: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-フェニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

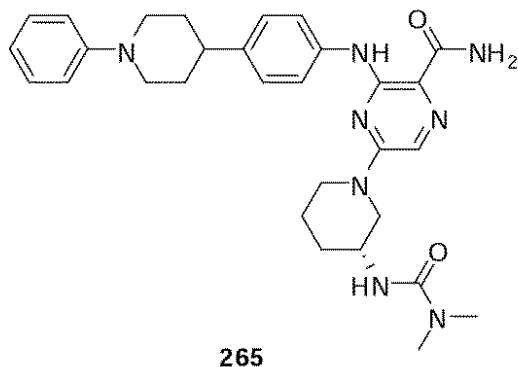
【1305】

10

20

30

【化 3 9 9】



10

【1 3 0 6】

実施例 1 7 9 に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-フェニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (265) を、4-(1-フェニルピペリジン-4-イル)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{30}H_{38}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 543.9, $(M-H)^-$ 541.3. UV: $\lambda = 267, 278, 306, 336, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.72 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65–7.62 (5H, m), 7.57 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.31 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.80–3.75 (5H, m), 3.23 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.89 (6H, s), 2.23 (4H, m), 2.03 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.74–1.64 (2H, m) ppm.

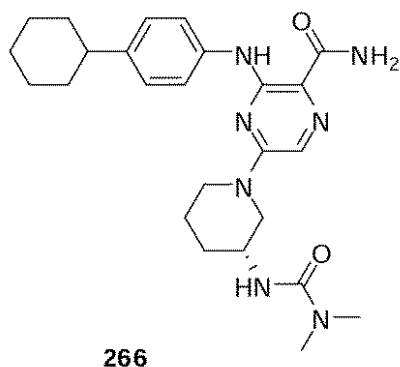
20

【1 3 0 7】

実施例 2 1 2: (R)-3-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 3 0 8】

【化 4 0 0】



30

40

【1 3 0 9】

実施例 1 7 9 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (266) を、4-シクロヘキシルアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{35}N_7O_2$ as $(M+H)^+$ 466.5. UV: $\lambda = 267, 276, 305, 336, 373$ nm.

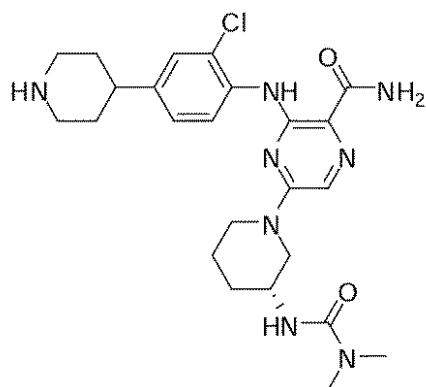
【1 3 1 0】

実施例 2 1 3: (R)-3-(2-クロロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

50

【1311】

【化401】



267

10

【1312】

実施例162に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(2-クロロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(267)を調製した。MS found for $C_{24}H_{33}ClN_8O_2$ as $(M+H)^+$ 501.2 (クロロパターン)。UV: $\lambda = 309, 344, 388 \text{ nm}$ 。

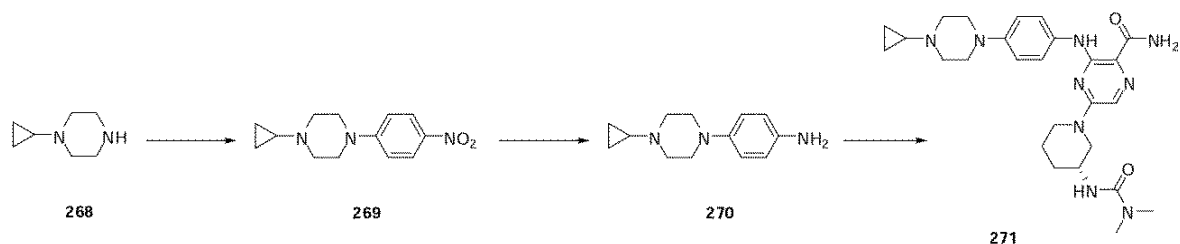
【1313】

20

実施例214: (R)-3-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1314】

【化402】



30

【1315】

1-シクロプロピルピペラジン(268、1.76g、14.0ミリモル)を、15mLのDMF中に溶かした。それに、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.00g、7.0ミリモル)とDIEA(1.24mL、7.0ミリモル)を加えた。混合物を90°Cで一晩中攪拌し、室温まで冷まし、EtOAcで希釈し、水x2で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、DCM中の0~40%のEtOAcシリカ・フラッシュカラムにかけることで、1-シクロプロピル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(269)を分離した。それを2:1のEtOAc/MeOH(80mL/40mL)中に溶かし、40μLの6N HClと10%Pd/C(0.5g)を加えた。混合物を水素バルーン下で一晩室温で攪拌した。それをセライトを介して濾過し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、オフホワイト固形物として、4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)アニリン塩酸塩(270、1.30g、全体で73%)を得た。

40

【1316】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(271)を、4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)アニリン塩酸塩(270)を用いて調製した。MS f

50

ound for $C_{26}H_{37}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 508.5. UV: $\lambda = 309, 346, 375$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.58 (3H, m), 7.03 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.65–3.50 (5H, m), 3.20 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.93 (7H, s), 2.02 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.09–1.00 (4H, m) ppm.

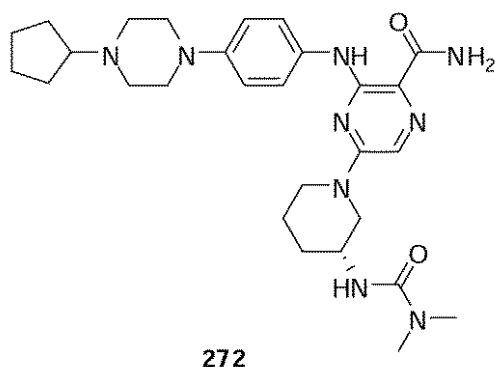
【1317】

実施例215: (R)-3-(4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

10

【1318】

【化403】



272

20

【1319】

実施例214に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(272)を、1-シクロペンチルピペラジンをを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{41}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 536.3. UV: $\lambda = 309, 347, 374$ nm.

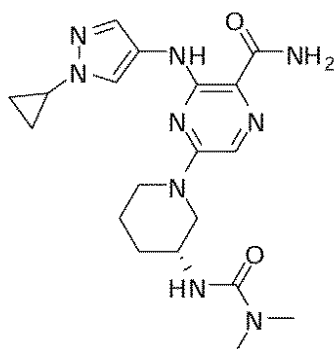
30

【1320】

実施例216: (R)-3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1321】

【化404】



273

40

【1322】

実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン

50

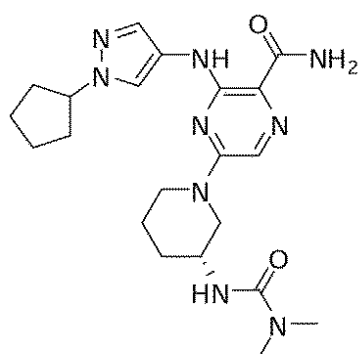
ー１－イル）ピラジンー２－カルボキサミド（２７３）を、１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾル－４－アミンを用いて調製した。MS found for $C_{19}H_{27}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 414.4, $(M-H)^-$ 412.2. UV: $\lambda = 254, 270, 298, 331, 376$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.97 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.55 (1H, s), 4.38 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.87 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.06 (2H, m), 0.99 (2H, m) ppm.

【１３２３】

実施例２１７：（Ｒ）－３－（１－シクロペンチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イルアミノ）－５－（３－（３，３－ジメチルウレイド）ピペリジン－１－イル）ピラジンー２－カルボキサミドの合成

【１３２４】

【化４０５】



274

【１３２５】

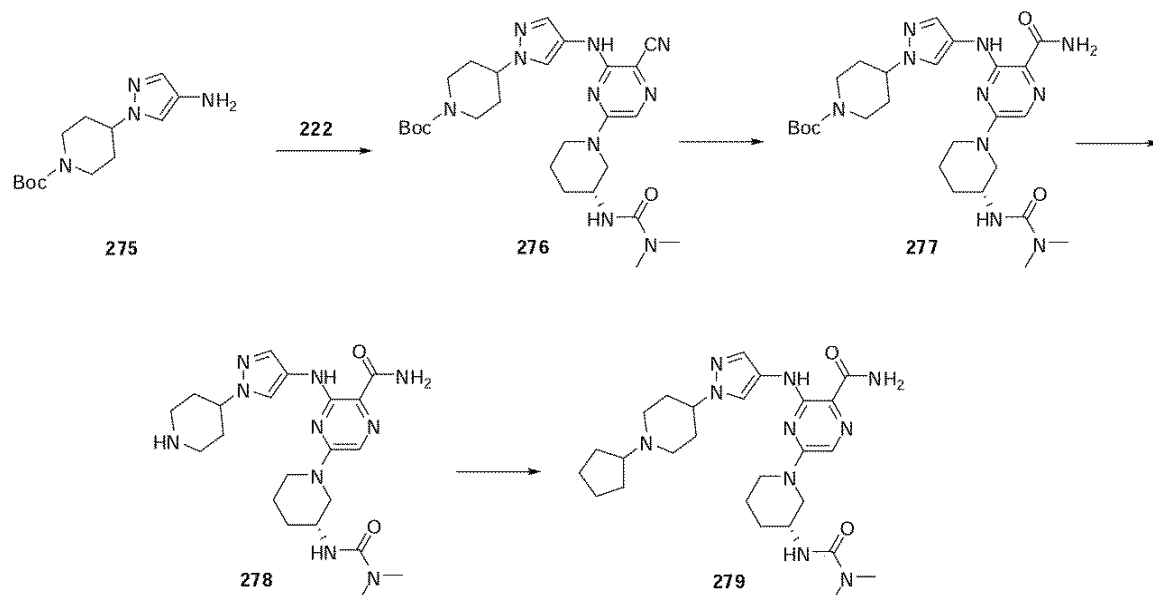
実施例１７９に記載の方法に類似した方法で、（Ｒ）－３－（１－シクロペンチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イルアミノ）－５－（３－（３，３－ジメチルウレイド）ピペリジン－１－イル）ピラジンー２－カルボキサミド（２７４）を、１－シクロペンチル－１Ｈ－ピラゾル－４－アミンを用いて調製した。MS found for $C_{21}H_{31}N_9O_2$ as $(M+H)^+$ 442.5, $(M-H)^-$ 440.2. UV: $\lambda = 254, 270, 298, 332, 375$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 8.05 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.59 (1H, s), 4.71 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.87 (6H, s), 2.16 (2H, m), 2.04–1.96 (3H, m), 1.87 (3H, m), 1.74 (2H, m), 1 (2H, m) ppm.

【１３２６】

実施例２１８：（Ｒ）－３－（１－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾル－４－イルアミノ）－５－（３－（３，３－ジメチルウレイド）ピペリジン－１－イル）ピラジンー２－カルボキサミドの合成

【１３２７】

【化 4 0 6】



10

【1 3 2 8】

60 mL のジオキサン中の (R) - 3 - (1 - (6 - クロロ - 5 - シアノピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) - 1, 1 - ジメチル尿素 (222、330 mg、1.07 ミリモル)、tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 1H - ピラゾル - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (275、426 mg、1.60 ミリモル)、微粉炭酸セシウム (1.05 g、3.21 ミリモル)、Pd (OAc)₂ (72 mg、0.32 ミリモル)、BINAP (200 mg、0.32 ミリモル) の混合物を、3 分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを 2 時間窒素雰囲気下において 115 °C の槽で撹拌した。混合物を室温まで冷まし、60 mL の EtOAc で希釈し、濾過した。濾液を真空内で濃縮し、クロロホルム中の 0 ~ 6 % の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(R) - tert - ブチル 4 - (4 - (3 - シアノ - 6 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1H - ピラゾル - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (276) を分離した。それを 20 mL の MeOH と 4 mL の DMSO 中に溶かした。それに、1 つの NaOH の固形のビーズ (約 100 mg) と、その後、0.5 mL の 30 % H₂O₂ を加えた。混合物を 2 時間室温で撹拌し、10 mL の MeCN で希釈し、5 分間撹拌し、真空内で濃縮し、EtOAc 150 mL で希釈し、水 x 3 で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮することで、粗製の (R) - tert - ブチル 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1H - ピラゾル - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (277) を得た。

20

30

【1 3 2 9】

粗製の (R) - tert - ブチル 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1H - ピラゾル - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (277、108 mg、0.19 ミリモル) を 1 時間室温で 2 : 1 の DCM / TFA で処理し、真空内で濃縮することで、(R) - 5 - (3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾル - 4 - イルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (278) TFA 塩を得た。それを 10 mL の DCE と 2 mL の NMP 中に溶かした。それに、DIEA (330 μL、1.9 ミリモル) とシクロペンタノン (480 mg、5.7 ミリモル) を加えた。混合物を 5 時間室温で撹拌し、それに HOAc (220 μL、3.8 ミリモル) と NaBH(OAc)₃ (240 mg、1.14 ミリモル) を加えた。混合物を一晩中室温で撹拌した。それを 10 mL の MeOH で希釈し、真空内で濃縮

40

50

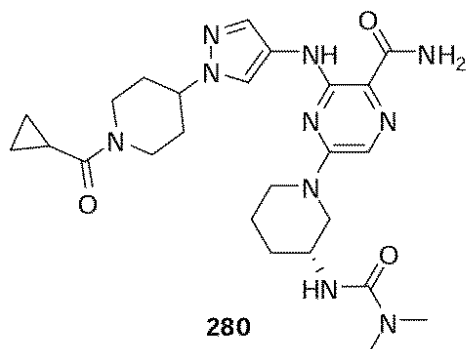
し、0.3 mLのTFAで酸性化し、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(45 mg、45%)として、(R)-3-(1-(1-(シクロペンチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(279)を分離した。MS found for $C_{26}H_{40}N_{10}O_2$ as $(M+H)^+$ 525.6, $(M-H)^-$ 523.3. UV: $\lambda = 254, 270, 297, 331, 374$ nm。

【1330】

実施例219: (R)-3-(1-(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1331】

【化407】



【1332】

粗製の(R)-tert-ブチル4-(4-(3-カルバモイル-6-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾル-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(277、72 mg、0.13ミリモル)を、1時間室温で2:1のDCM/TFAで処理し、真空内で濃縮することで、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(278)TFA塩を得た。それを4 mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(230 μ L、1.3ミリモル)とシクロプロパンカルボニルクロリド(41 mg、0.39ミリモル)を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、0.5 mLのTFAで酸性化し、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(32 mg、47%)として(R)-3-(1-(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(280)を分離した。MS found for $C_{25}H_{36}N_{10}O_3$ as $(M+H)^+$ 525.5, $(M-H)^-$ 523.3. UV: $\lambda = 253, 269, 298, 331, 374$ nm。

【1333】

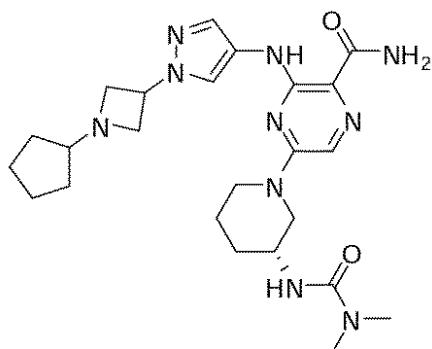
実施例179に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(266)を、4-シクロヘキシルアニリンを用いて調製した。MS found for $C_{25}H_{35}N_7O_2$ as $(M+H)^+$ 466.5. UV: $\lambda = 267, 276, 305, 336, 373$ nm。

【1334】

実施例220: (R)-3-(1-(1-(シクロペンチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1335】

【化408】



281

10

【1336】

実施例218に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(1-(1-シクロペンチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾル-4-イルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(281)を、tert-ブチル3-(4-アミノ-1H-ピラゾル-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシラートをを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{36}N_{10}O_2$ as $(M+H)^+$ 497.4, $(M-H)^-$ 495.2. UV: $\lambda = 253$ 、269、298、330、372 nm.

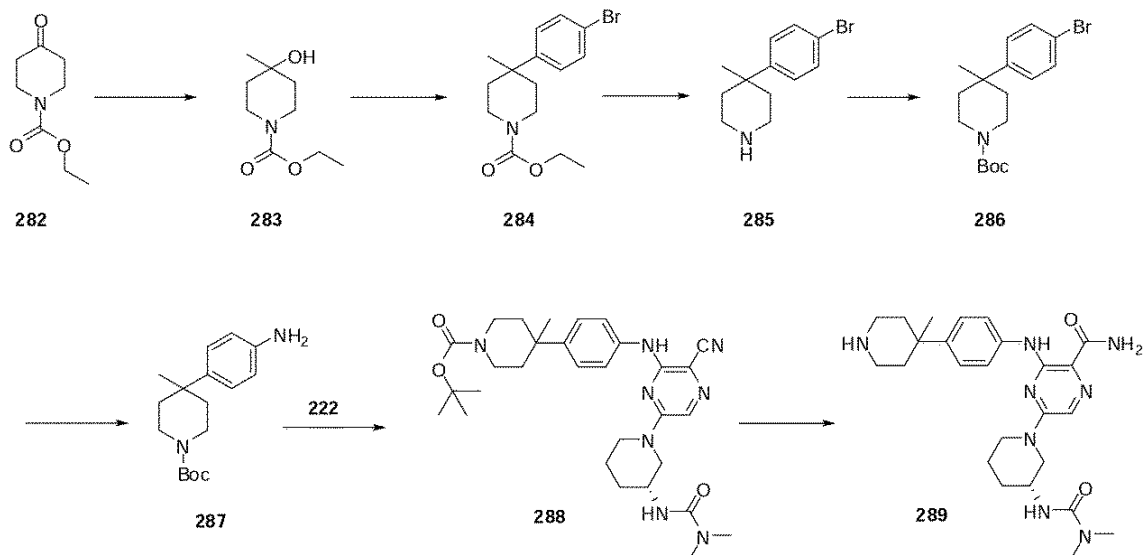
20

【1337】

実施例221: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(289)の合成

【1338】

【化409】



30

40

【1339】

-30°CかつN₂大気下で、無水のEt₂O(100mL)中のエチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(282)(6.0g、35.1ミリモル)の溶液に、MeMgBr(3.0M、14mL、42.1ミリモル)を加えた。結果として生じた混合物を、水性のNH₄Cl溶液でクエンチする前に2時間0°Cで攪拌した。混合物をDCM(30mL x 3)で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮し、PE(石油エーテル)中の0~50%のEtOAcを

50

使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、油としてエチル 4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (283) (4 g、61%) を分離した。

【1340】

0 °C かつ N₂ 大気下で、ブロモベンゼン (20.1 g、128 ミリモル) 中のエチル 4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (283) (2.4 g、12.8 ミリモル) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (19.2 g、128 ミリモル) を加えた。結果として生じた混合物を氷の上に注ぐ前に室温で 3 時間攪拌した。混合物を 1 N NaOH で塩基化し、DCM (20 mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、PE 中の 0~20% の EtOAc を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、淡黄色油としてエチル 4-(4-ブロモフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (284) (3.4 g、81%) を得た。

10

【1341】

EtOH (75 mL) 中のエチル 4-(4-ブロモフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (284) (5.36 g、16 ミリモル) の溶液に、KOH (17.9 g、320 ミリモル) を加えた。結果として生じた混合物を室温まで冷ます前に一晩中 80 °C で攪拌した。溶媒を除去し、残留物を水 (30 mL) と DCM (20 mL) で区分した。層を分け、水層を DCM (10 mL x 5) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空で濃縮することで、定量的収率で粗製の 4-(4-ブロモフェニル)-4-メチルピペリジン (285) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

20

【1342】

DCM (20 mL) 中の 4-(4-ブロモフェニル)-4-メチルピペリジン (285) (4.1 g、16 ミリモル) の溶液に (BOC)₂O (5.7 g、26 ミリモル) を加えた。結果として生じた混合物を水 (10 mL) で希釈する前に室温で 30 分間攪拌した。混合物を DCM (10 mL x 2) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、PE 中の 0~20% の EtOAc を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、無色の油として tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (286) (5 g、88%) を得た。

30

【1343】

密封管を無水 THF (15 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (286) (2.6 g、7.37 ミリモル)、(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (65 mg、0.18 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (68 mg、0.074 ミリモル)、および LiHMDS (1M、14.7 mL、14.7 ミリモル) で満たした。結果として生じた混合物を N₂ 気流でパージし、65 °C の槽において一晩中攪拌した。室温まで冷ました後、混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (5 mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、PE 中の 0~30% の EtOAc を使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、白色固形物として tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (287) (750 mg、36%) を得た。Proton NMR (CDCl₃): δ 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.69 (2H, d, J=8.5 Hz), 3.67-3.57 (2H, m), 3.54-3.44 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.03 (2H, s), 1.67-1.61 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.22 (3H, s) ppm.

40

【1344】

30 mL のジオキサン中の 3-((2R, 3R)-1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素 (222

50

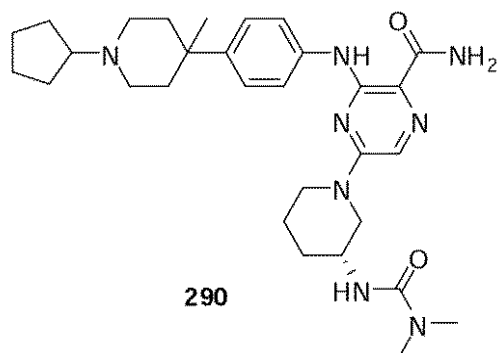
) (250mg、0.81ミリモル)、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)-
 4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(287)(400mg、1.22ミリモ
 ル)、微粉炭酸セシウム(800mg、2.43ミリモル)、Pd(OAc)₂(55m
 g、0.24ミリモル)、BINAP(150mg、0.24ミリモル)の混合物を、3
 分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを2時間窒素雰囲気下において115°Cの
 槽で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、100mLのEtOAcで希釈し、ChemG
 lass OP-6602-12の使い捨ての漏斗を用いて濾過した。濾液を真空内で濃
 縮し、DCM中の0~8%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけること
 で、(R)-tert-ブチル4-(4-(3-シアノ-6-(3-(3,3-ジメチル
 ウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-メチル
 ピペリジン-1-カルボキシラート(288)を分離した。それを10mLのMeOHと
 3mLのDMSO中に溶かした。それに、1つのNaOHの固形のビーズ(約100mg
)と、その後、1mLの30%H₂O₂を加えた。混合物を室温で一晩中攪拌し、10m
 LのMeCNで希釈し、5分間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を
 150mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、DCM中の0~10%の
 MeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(R)-tert-ブチ
 ル4-(4-(3-カルバモイル-6-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン
 -1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペリジン-1-カル
 ボキシラートを分離した。それを45分間室温でジオキサン中の20mLの市販の4N
 HClで処理し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、HCl塩として粗製の(R)
 -5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-
 メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(289
)を得た。それを移動相として5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相
 分取HPLCにかけることで精製した。MS found for C₂₅H₃₆N₈O
₂ as (M+H)⁺ 481.3.
 UV: λ = 268、277、306、336、373nm。

【1345】

実施例222: (R)-3-(4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-
 イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イ
 ル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1346】

【化410】



【1347】

(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-
 (4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド
 (289)(190mg、0.4ミリモル)を、20mLのDCEと20mLのジオキサ
 ン中に溶かした。それに、DIEA(350μL、2.0ミリモル)とシクロペンタノン
 (710μL、8.0ミリモル)を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、それにHOAc
 (250μL、4.0ミリモル)とNaBH(OAc)₃(430mg、2.0ミリモ
 ル)を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。それは10mLのMeOHで希釈し

、真空内で濃縮し、0.5 mLのTFAで酸性化し、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(82 mg、37%)として(R)-3-(4-(1-(シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(290)を分離した。MS found for $C_{30}H_{44}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 549.6. UV: $\lambda = 268, 278, 306, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.71-7.63 (3H, m), 7.36-7.33 (2H, m), 4.38-4.32 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.66-3.50 (2H, m), 3.28-3.10 (2H, m), 2.89 (6H, s), 2.86-2.80 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.23-1.62 (16H, m), 1.42-1.26 (3H, s) ppm.

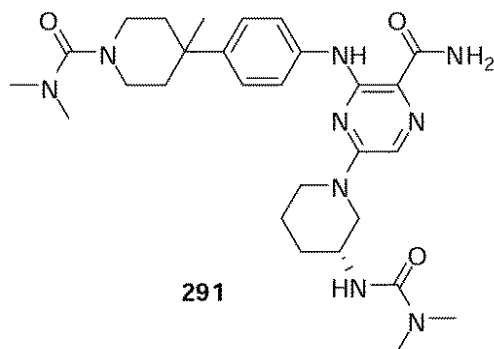
10

【1348】

実施例223: (R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1349】

【化411】



20

【1350】

(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(289)(90 mg、0.2ミリモル)を、4 mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(350 μ L、2.0ミリモル)と、その後、ジメチルカルバモイルクロリド(55 μ L、0.6ミリモル)を加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、0.5 mLのTFAでクエンチし、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(61 mg、55%)として、(R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(291)を分離した。MS found for $C_{28}H_{41}N_9O_3$ as $(M+H)^+$ 552.4, $(M-H)^-$ 550.3. UV: $\lambda = 268, 277, 305, 336, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.37 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.37-3.31 (2H, m), 3.21-3.15 (3H, m), 3.10 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.83 (6H, s), 2.15 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.75-1.63 (4H, m), 1.26 (3H, s) ppm.

30

40

【1351】

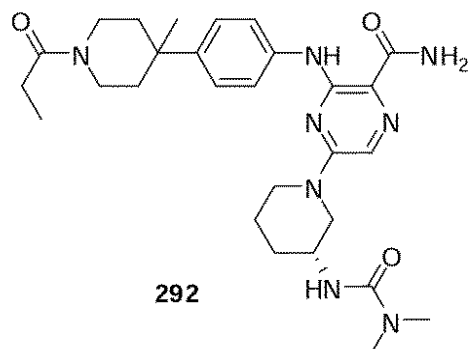
実施例224: (R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-メチル-1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ

50

) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1352】

【化412】



10

【1353】

実施例223に記載の方法に類似した方法で、(R)-5-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-メチル-1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(292)を、プロピオニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{40}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 537.4, $(M-H)^-$ 535.3. UV: $\lambda = 268, 277, 306, 336, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.37 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.20-2.11 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.71-1.61 (3H, m), 1.27 (3H, s), 1.11 (3H, t, $J=7.5$ Hz) ppm.

20

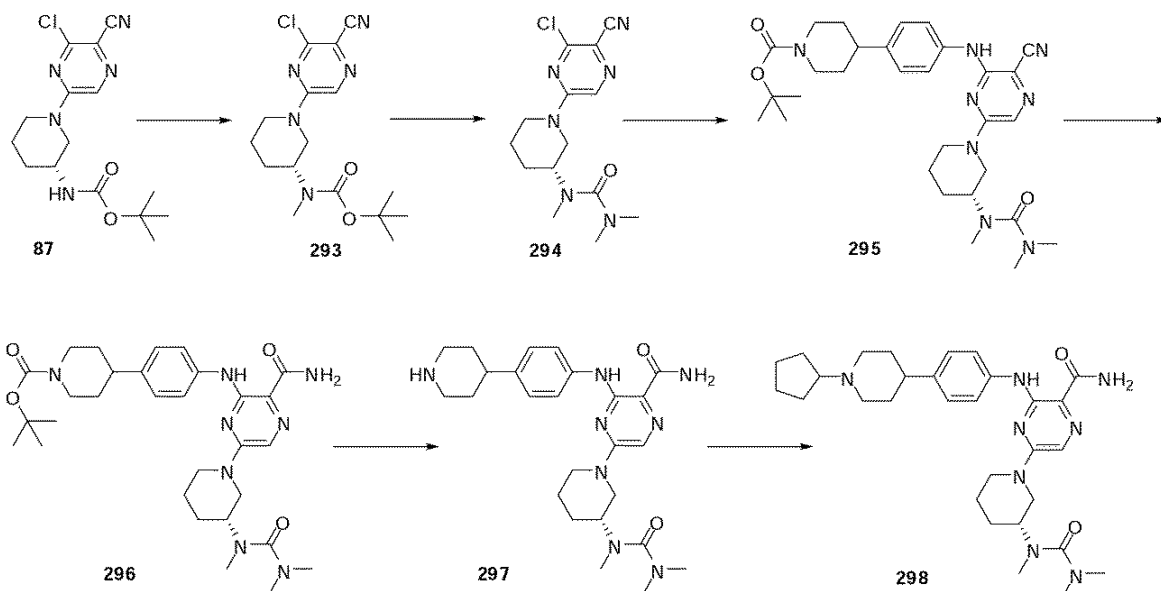
【1354】

実施例225: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1,3,3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

30

【1355】

【化413】



40

50

【1356】

(R)-tert-Butyl 1-(6-chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)pyridin-3-ylcarbamate (87, 550 mg, 1.63 mmol) を、20 mL の DMF 中に溶かした。それに NaH (鉱油中 60%, 98 mg, 2.45 mmol) を加えた。混合物を 20 °C で 30 分間攪拌し、その後、ヨードメタン (305 µL, 4.89 mmol) を加えた。それを 1.5 時間攪拌し、120 mL の EtOAc で希釈し、水 x 3 で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中の 0~50% の EtOAc を使用するフラッシュカラムにかけることで、(R)-tert-butyl 1-(6-chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)pyridin-3-yl (methyl) carbamate (293) を分離した。それを 1 時間室温でジオキサン中の 20 mL の市販の 4N HCl で処理し、混合物を乾燥するまで真空内で濃縮した。それを 5 mL の DMF と 15 mL のジオキサン中で溶解した。それに、DIEA (1.45 mL, 8.15 mmol) と、その後、ジメチルカルバモイルクロリド (300 µL, 3.26 mmol) を加えた。混合物を一晩中室温で攪拌し、120 mL の EtOAc で希釈し、水 x 2 で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~5% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として、(R)-1-(1-(6-chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-1,3,3-trimethylurea (294, 490 mg, 全体で 93%) を分離した。

10

【1357】

60 mL のジオキサン中の (R)-1-(1-(6-chloro-5-cyano-pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-1,3,3-trimethylurea (294, 390 mg, 1.21 mmol)、tert-butyl 4-(4-amino-phenyl)pyridin-1-carboxylate (670 mg, 2.42 mmol)、微粉炭酸セシウム (1600 mg, 4.84 mmol)、Pd(OAc)₂ (134 mg, 0.60 mmol)、BINAP (374 mg, 0.60 mmol) の混合物を、5 分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを 2 時間窒素雰囲気下において 115 °C の槽で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、120 mL の EtOAc で希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、DCM 中の 20~100% の EtOAc を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、>80% の収率で、(R)-tert-butyl 4-(4-(3-cyano-6-(3-(1,3,3-trimethylureid)pyridin-1-yl)pyridin-2-ylamino)phenyl)pyridin-1-carboxylate (295) を分離した。それを 40 mL の MeOH と 10 mL の DMSO の中で溶解した。それに、2 つの NaOH の固形のビーズ (約 200 mg) と、その後、2 mL の 30% の H₂O₂ を加えた。その混合物を 3 時間室温で攪拌し、10 mL の MeCN で希釈し、5 分間攪拌し、rotavap で濃縮した。残留物を 120 mL の EtOAc で希釈し、水 x 2 で洗浄し、濃縮し、DCM 中の 0~7% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、粗製の (R)-tert-butyl 4-(4-(3-carbamoyl-6-(3-(1,3,3-trimethylureid)pyridin-1-yl)pyridin-2-ylamino)phenyl)pyridin-1-carboxylate (296) を得た。それを 90 分間ジオキサン中の 30 mL の市販の 4N HCl で処理し、真空内で濃縮することで、粗製の (R)-3-(4-(pyridin-4-yl)phenylamino)-5-(3-(1,3,3-trimethylureid)pyridin-1-yl)pyridin-2-carboxamide (297) 塩酸塩を得た。

20

30

40

【1358】

粗製の (R)-3-(4-(pyridin-4-yl)phenylamino)-5-(3-(1,3,3-trimethylureid)pyridin-1-yl)pyridin-2-carboxamide (297) (100 mg, 0.18 mmol) を、10 mL の DCE と 10 mL のジオキサン中に溶かした。それに、DIEA (160 µL, 0.90 mmol) とシクロペンタノン (320 µL, 3.60 mmol) を加えた。その混合物を 2 時間室温で攪拌し、それに HOAc (100 µL, 1.8 mmol) と NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0.90 mmol) を加えた。混合物を一晩中室温で攪拌した。それを 10 mL の MeO

50

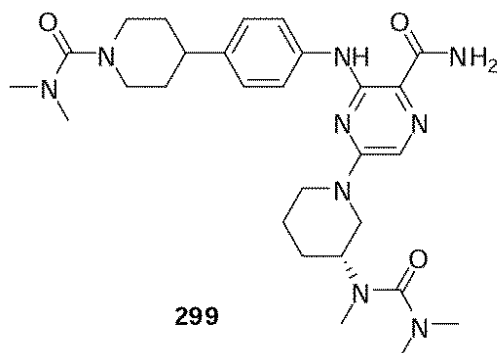
Hで希釈し、真空内で濃縮し、0.5 mLのTFAで酸性化し、移動相として、5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (29 mg, 29%) として、(R)-3-(4-(1-(シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1,3,3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (298) を分離した。MS found for $C_{30}H_{44}N_8O_2$ as $(M+H)^+$ 549.6. UV: $\lambda = 269, 276, 306, 335, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.53 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.72 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.56 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.77 (6H, s), 2.21 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.03-1.65 (12H, m) ppm.

【1359】

実施例226: (R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1,3,3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1360】

【化414】



【1361】

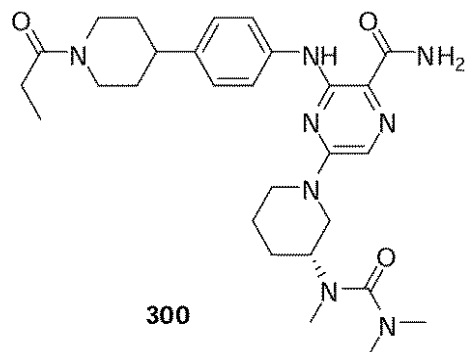
実施例223に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1,3,3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (299) を、(R)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1,3,3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (297) を用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{41}N_9O_3$ as $(M+H)^+$ 552.5. UV: $\lambda = 268, 276, 305, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.54 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.80 (1H, s), 3.77 (1H, s), 3.58 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.87 (6H, s), 2.82 (3H, s), 2.78 (6H, s), 2.65 (1H, m), 2.42 (2H, m), 1.98-1.63 (8H, m) ppm.

【1362】

実施例227: (R)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1,3,3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1363】

【化 4 1 5】



10

【1 3 6 4】

実施例 2 2 6 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1, 3, 3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(300)を、プロピオニルクロリドを用いて調製した。MS found for $C_{28}H_{40}N_8O_3$ as $(M+H)^+$ 537.5. UV: $\lambda = 268, 276, 305, 336, 373$ nm。

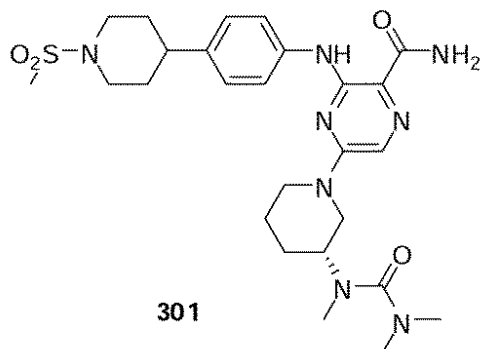
【1 3 6 5】

実施例 2 2 8: (R)-3-(4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1, 3, 3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20

【1 3 6 6】

【化 4 1 6】



30

【1 3 6 7】

実施例 2 2 6 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1, 3, 3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(301)を、メタンスルホニルクロライドを用いて調製した。MS found for $C_{26}H_{38}N_8O_4S$ as $(M+H)^+$ 559.4. UV: $\lambda = 268, 277, 305, 336, 372$ nm。

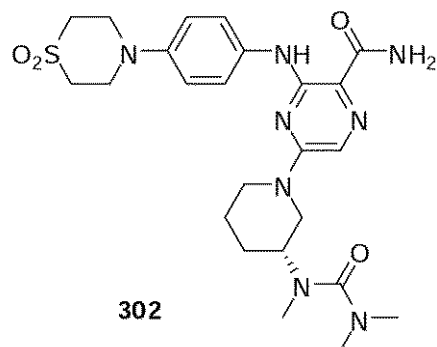
40

【1 3 6 8】

実施例 2 2 9: (R)-3-(4-(1, 1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)-5-(3-(1, 3, 3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 3 6 9】

【化 4 1 7】



10

【1 3 7 0】

実施例 2 2 6 に記載の方法に類似した方法で、(R)-3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)-5-(3-(1,3,3-トリメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(302)を、4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)アニリンを用いて調製した。MS found for $C_{24}H_{34}N_8O_4S$ as $(M+H)^+$ 531.1, $(M-H)^-$ 529.3. UV: $\lambda = 310, 348, 373 \text{ nm}$. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=9.0 \text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=9.0 \text{ Hz}$), 4.54 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.77 (4H, m), 3.56 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.16 (4H, m), 2.99 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.78 (6H, s), 2.01-1.88 (3H, m), 1.65 (1H, m) ppm.

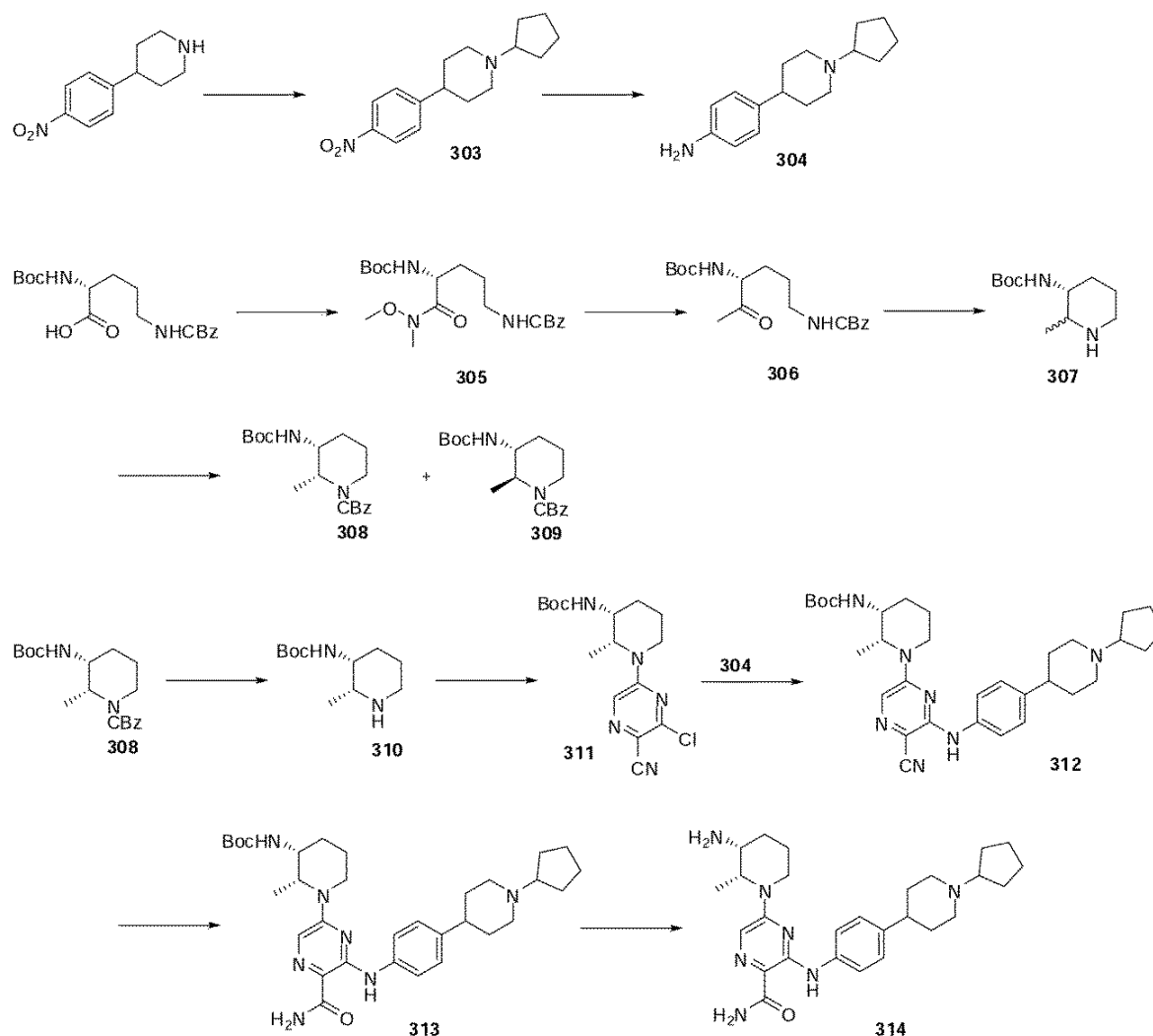
20

【1 3 7 1】

実施例 2 3 0: 5-((2R, 3R)-3-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 3 7 2】

【化 4 1 8】



【1 3 7 3】

4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (5 g、24ミリモル) を、MeOH (240 mL) 中に溶かした。溶液に、シクロペンタノン (6.5 mL、73ミリモル) と酢酸 (3 mL) を加えた。混合物を1時間攪拌し、曾於語 NaBH₃CN (6.1 g、97 mmol) を加えた。混合物を12時間室温で攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残留物を EtOAc 中に懸濁した。有機懸濁液を1N NaOH (aq)、水、およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラム・クロマトグラフィー (MeOH/DCM) により精製することで、1-シクロペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (303) (6.5 g、24ミリモル、100%の収率) を得た。

【1 3 7 4】

1-シクロペンチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン (303) (6.5 g、24ミリモル) を、IPA (70 mL) と2MのHCl (aq) (18 mL) 中に溶かし、10%のPd/C (2 g) を加えた。結果として生じた混合物を18時間50 psi 水素下でParrシェーカー上で攪拌した。反応混合物をセライトを介して濾過し、溶媒を減圧下で取り除くことで、4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩 (304) (4.0 g、14ミリモル、60%の収率) を得た。

【1 3 7 5】

1リットルの丸下フラスコに、(R)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸 (10 g、27ミリモル)、N-メトキシ-N-メチルアミン-HCl (5.3 g、55ミリモル)、PyBOP (21 g、41ミリモル)、およびMeCN (400 mL) を加えた。DIEA (19 mL、11

0 mmol) を加え、反応を 12 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を EtOAc 中で懸濁し、1 N NaOH (aq) (x 3) で、その後、2 N HCl (aq) (x 2) で洗浄し、その後、飽和 NaHCO₃ (aq) (x 1) で、その後、ブライン (x 1) で洗浄した。生成物をその後、カラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) により精製することで、透明な油として、N-メトキシ-N-メチル-(R)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタンアミド (305) (10.9 g、26.7 ミリモル、99% の収率) を得た。

【1376】

N-メトキシ-N-メチル-(R)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタンアミド (305) (10 g、24 ミリモル) を、THF (250 mL) 中に溶かし、溶液をドライアイス・アセトン槽中で -30 °C に冷やした。MeMgBr (Et₂O 中の 3 M、123 mL、369 ミリモル) を 30 分以上液滴で加えた。浴温をゆっくりと 0 °C まで上昇させ、その後、TLC がそれ以上の反応の進行を見せなくなるまで (~80-90% 完了)、0 °C で維持した。飽和した NH₄Cl (aq) を 0 °C で反応混合物にゆっくりと加え、THF を減圧下で除去した。その後、結果として生じた水溶液を EtOAc で抽出し、抽出物を水とブラインで洗浄した。その後、残留物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) により精製することで、(R)-6-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヘキサノン (306) (6.5 g、18 ミリモル、75% の収率) を得た。

【1377】

(R)-6-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヘキサノン (306) (14.3 g、39.3 ミリモル) を、2 つの均等なバッチに分け、それぞれのバッチを IPA (70 mL) 中に溶かし、10% Pd/C (5.5 g) と組み合わせ、12 時間 50 psi の圧力で Parr シェーカー上で水素化した。バッチを組み合わせ、セライトを介して濾過し、真空内で濃縮することで、透明な油として、(R)-tert-ブチル 2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート (307) (8.2 g、38 ミリモル、97% の収率) を得た。

【1378】

(R)-tert-ブチル 2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート (307) (8.2 g、38 ミリモル) を、DCM (500 mL) と DIEA (13.4 mL、76.9 ミリモル) の溶液中で懸濁した。その後、クロロギ酸ベンジル (6.6 mL、46 ミリモル) を 5 分以上液滴で加え、反応を 30 分間 0 °C で攪拌した。その後、水を加え、混合物を室温にして、30 分間攪拌した。有機相を分け、1 M HCl (aq)、飽和 NaHCO₃ (aq)、およびブラインで洗浄した。TLC で、トランス異性体 (309) はシス異性体 (308) よりも高いシリカ R_f 値を表示した。2 つのジアステレオマーをシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) により分離した。第 1 の精製からの混合した画分を組み合わせ、第 2 の精製にかけた。2 回の精製後、(2R, 3R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (308) (2.5 g、7.2 ミリモル、19% の収率) と、(2S, 3R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (309) (8 g、23 ミリモル、61% の収率) を得た。

【1379】

(2R, 3R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (308) (1.7 g、4.9 ミリモル) を IPA (20 mL) 中に溶かした。10% Pd/C (1 g) を加え、混合物を 12 時間 50 psi の圧力で Parr シェーカー上で水素化した。反応混合物をセライトを介して濾過し、溶媒を減圧下で取り除くことで、tert-ブチル (2R, 3R)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート (310) (1.1 g、5.1 ミリモル、100% の収率) を得

た。

【1380】

tert-ブチル(2R, 3R)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート(310)(1.1g、5.1ミリモル)をTHF(20mL)中に溶かした。この溶液にDIEA(1.34mL、7.7mmol)を加え、その後、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル(1.07g、6.2mmol)を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。さらなる量の3,5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル(200mg、1.2ミリモル)を加え、反応物をもう1時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をEtOAcに懸濁した。有機混合物を1N HCl(aq)、飽和NaHCO₃(aq)、およびブラインで洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。その後、シリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により残留物を精製することで、tert-ブチル(2R, 3R)-1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート(311)(1.54g、4.38ミリモル、86%の収率)を得た。

10

【1381】

tert-ブチル(2R, 3R)-1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート(311)(390mg、1.1ミリモル)、4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)アニリンHCl塩(304)(406mg、1.7ミリモル)、微粉Cs₂CO₃(1.1g、3.3ミリモル)、BINAP 207mg、0.33ミリモル、およびPd(OAc)₂(75mg、0.33ミリモル)を組み合わせて、ジオキサン(30mL)と水(1mL)中で懸濁した。その混合物を10分間窒素気流で散布し、その後、5時間115°Cの油浴で窒素雰囲気下において攪拌した。混合物を室温まで冷まし、EtOAc(100mL)で希釈し、攪拌し、ろ過し、減圧下で濃縮した。結果として生じた残留物をシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィー(MeOH/DCM)にかけることで、tert-ブチル(2R, 3R)-1-(5-シアノ-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート(312)(430mg、0.74ミリモル、68%の収率)を得た。

20

【1382】

tert-ブチル(2R, 3R)-1-(5-シアノ-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート(312)(430mg、0.74ミリモル)を、MeOH(25mL)、DMSO(4.4mL)、およびTEA(0.22mL、1.6ミリモル)中に溶かした。その溶液を0°Cに冷まし、30%のH₂O₂(175μL、1.5ミリモル)と4NのNaOH(384μL、1.5ミリモル)のあらかじめ混合した溶液を加えた。反応物を0°Cで1時間攪拌した。30%のH₂O₂(175μL、1.5ミリモル)と4N NaOH(384μL、1.5ミリモル)のあらかじめ混合した溶液の追加量を加え、反応を0°Cでさらなる時間攪拌した。その後、MeCN(10mL)を加え、溶液を室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物をシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィー(MeOH/DCM)にかけることで、tert-ブチル(2R, 3R)-1-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート(313)(430mg、0.74ミリモル、97%の収率)を得た。

30

40

【1383】

tert-ブチル(2R, 3R)-1-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート(313)(430mg、0.74ミリモル)を、2時間に室温でDCM(20mL)とTFA(7mL)中で処理した。混合物を真空内で濃縮し、MeOH/水中に溶かし、移動相として水中の5mMのHClと純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩として5-((2R, 3R)-3-ア

50

ミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(314)を分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 478.5。UV: λ =264、274、304、335、372nm。Proton NMR(CD₃OD): δ 7.66(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.5Hz), 7.27(2H, d, J=8.5Hz), 5.03(1H, m), 4.32(1H, d, J=11.0Hz), 3.72(2H, d, J=10.0Hz), 3.56(1H, m), 3.45(1H, m), 3.14(2H, m), 3.11(1H, m), 2.88(1H, m), 2.22-1.70(16H, m), 1.32(3H, d, J=7.0Hz) ppm.

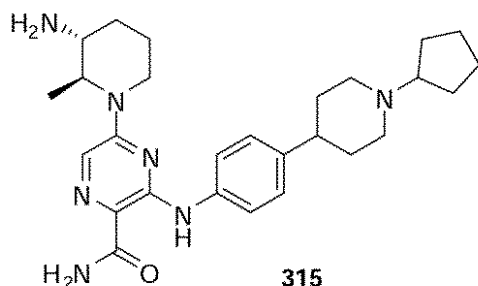
10

【1384】

実施例231:5-(2S,3R)-3-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1385】

【化419】



20

【1386】

表題化合物、5-(2S,3R)-3-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(315)を、(2S,3R)-ベンジル3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(309)を用いて、実施例230について例示された同じ合成スキームにより調製した。それを逆相分取HPLCを用いてHCl塩として分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 478.4。UV: λ =263、272、304、334、370nm。Proton NMR(CD₃OD): δ 7.70(1H, s), 7.59(2H, d, J=9.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 4.89(1H, m), 4.30(1H, d, J=13.5Hz), 3.72(2H, d, J=10.0Hz), 3.56(2H, m), 3.25(1H, m), 3.14(2H, m), 2.89(1H, m), 2.24-1.71(16H, m), 1.39(3H, d, J=7.0Hz) ppm.

30

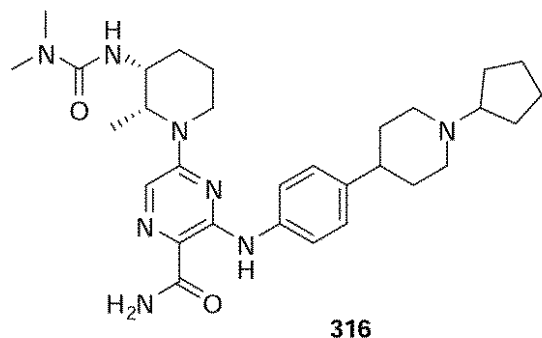
【1387】

実施例232:3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(2R,3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

40

【1388】

【化 4 2 0】



10

【1 3 8 9】

5-((2R, 3R)-3-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (314) (15 mg、0.027ミリモル、HCl塩)を、3 mLのNMP中に溶かし、室温で攪拌した。それに、DIEA (47 μ L、0.27ミリモル)と、その後、ジメチルカルバモイルクロリド (15 μ L、0.162ミリモル)を加えた。混合物を1時間攪拌し、TFA (0.1 mL)でクエンチし、逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (14 mg)として、3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (316)を分離した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 549.8。UV: λ = 268、277、306、336、373 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.98 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.54 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.02 (6H, s), 2.85 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.88 (4H, m), 1.79-1.64 (5H, m), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz) ppm.

20

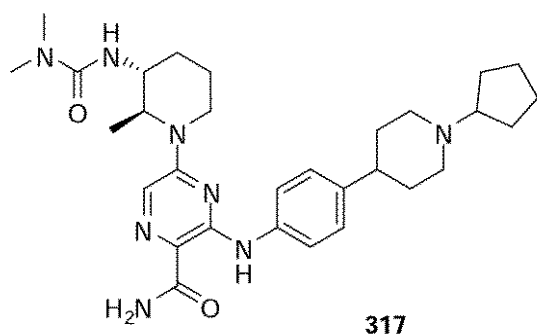
30

【1 3 9 0】

実施例 233: 3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2S, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 3 9 1】

【化 4 2 1】



40

【1 3 9 2】

表題化合物、3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2S, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (317)を、5-((2S, 3R)-3-

50

アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(315)を用いて、実施例232について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 549.8。UV: λ = 268、277、306、336、373 nm。

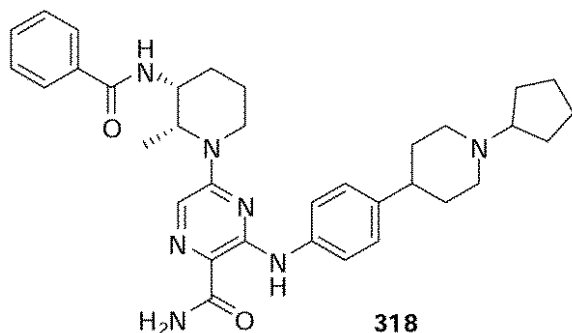
【1393】

実施例234: 5-((2R, 3R)-3-ベンズアミド-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1394】

10

【化422】



20

【1395】

表題化合物、5-((2R, 3R)-3-ベンズアミド-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(318)を、ベンゾイルクロリドを用いて、実施例232について示された同じ合成方法により調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 582.8。UV: λ = 268、276、304、334、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.88 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.52 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0 Hz), 5.24 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.04 (3H, m), 1.97 (1H, m), 1.85 (5H, m), 1.74 (5H, m), 1.21 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm.

30

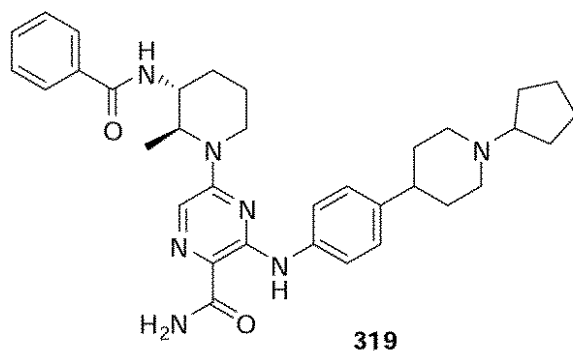
【1396】

実施例235: 5-((2S, 3R)-3-ベンズアミド-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1397】

40

【化 4 2 3】



10

【1 3 9 8】

表題化合物、5-((2S, 3R)-3-ベンズアミド-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(319)を、ベンゾイルクロリドを用いて実施例233について示された同じ合成方法により調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 582. 9。UV: λ=267、277、306、336、373 nm。

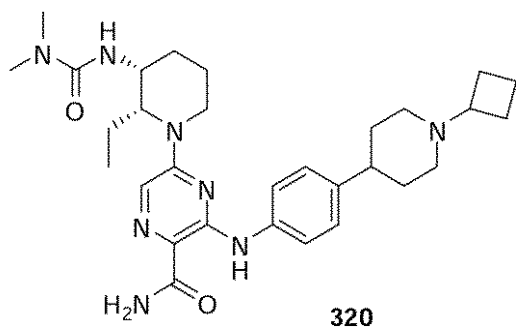
【1 3 9 9】

実施例236: 3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-エチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20

【1 4 0 0】

【化 4 2 4】



30

【1 4 0 1】

表題化合物、3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-エチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(320)を、市販のEtMgBr試薬とシクロブタノンを用いて、実施例232について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 549. 6。UV: λ=269、280、307、337、373 nm。

40

【1 4 0 2】

実施例237: 3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 4 0 3】

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 328 through several steps:

- Top Row:** 4-nitrophenylpiperidine reacts to form intermediate 321 (4-nitro-1-(cyclopropylmethyl)piperidine). Reduction of the nitro group yields 322 (4-aminophenylpiperidine).
- Middle Row:** 323 (a piperidine derivative with a benzyl ester and a methyl amide) is converted to 324 (a piperidine derivative with a benzyl ester and a methyl amide). Further conversion leads to 325 (a piperidine derivative with a methyl amide). Finally, 325 reacts with 2-chloro-6-cyanoquinoline to form 326 (a piperidine derivative with a 2-chloro-6-cyanoquinoline moiety).
- Bottom Row:** Compound 326 reacts with 322 to form 327 (a piperidine derivative with a 2-chloro-6-cyanoquinoline moiety and a 4-aminophenylpiperidine moiety). Finally, 327 is converted to 328 (a piperidine derivative with a 2-chloro-6-cyanoquinoline moiety and a 4-aminophenylpiperidine moiety).

4-（4-ニトロフェニル）ピペリジン（3.0 g、14.5ミリモル）を、200 mLのMeOHと6 mL酢酸中に溶かした。それに、（1-エトキシシクロプロキシ）トリメチルシラン（8.8 mL、43.6ミリモル）を加え、混合物を2時間室温で攪拌した。それに、NaBH₃CN（5.5 g、87.3ミリモル）を加え、混合物を付属のコンデンサーを備えた65 °Cの槽に送り出した。反応は16時間できれいに完了したことが分かった。混合物をrotavap上で濃縮し、EtOAcを残留物に注いだ。有機混合物を1N NaOHと水（x2）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、rotavapで濃縮し、DCM中の0～4%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、濃油として1-シクロプロピル-4-（4-ニトロフェニル）ピペリジン（321）を分離した。それを300 mLのiPrOH中で溶解した。それに、40 μLの6N HClと10%のPd/C（1.0 g）を加えた。その混合物を16時間Parrシェーカー上に40 psiで水素化した。それをセライトを介して濾過し、固体ケーキをMeOHで徹底的にすすいだ。濾液を真空内で濃縮することで、白色固形物（3.06 g、2つの工程で83%）として、4-（1-シクロプロピルピペリジン-4-イル）アニリン（322、HCl塩）を得た。

市販の(2R, 3R)-ベンジル3-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(323、CAS: 104461-49-7)(900mg、3.63ミリモル)を、30mLのMeCN中に溶かし、室温で攪拌した。それに、DIEA(1.89mL、10.89ミリモル)と、その後、液滴のジメチルカルバモイルクロリド(1.00mL、10.89ミリモル)を加えた。混合物を一晩中攪拌し、rotavapで濃縮し、EtOAcで希釈し、水x2で洗浄し、MgSO4で乾燥させ、rotavapで濃縮し、DCM中の0~4%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(2R, 3R)-ベンジル3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(324)を得た。それを100mLのiPrOHに溶かし、10%Pd/C(1.0g)を備えたParrシェーカーで35psiで一晩中水素化した。その混合物をセライトを介して濾過し、濾液を真空内で濃縮することで、濃油として1-ジメチル-3-((2R, 3R)-2-メチルピペリジン-3-イル)尿素(325)を得た。それを30mLの乾燥したDMF中に溶かした。それに、3,5-ジクロロピラジ

ン-2-カルボニトリル (630 mg、3.6ミリモル) と、その後、DIEA (1.25 mL、7.2ミリモル) を加えた。混合物を一晩室温で撹拌した。それを300 mL の EtOAc で希釈し、水 x 3 で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、rotavap 上で濃縮し、DCM 中の 0~4% の MeOH を備えたシリカ・フラッシュカラムにかけることで、3-((2R, 3R)-1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イル)-1, 1-ジメチル尿素 (326) (850 mg、3つの工程で73%の全収率) を分離した。

【1406】

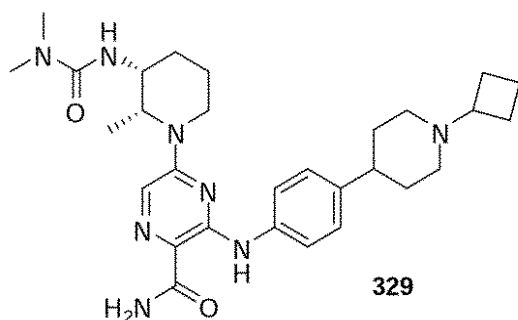
15 mL のジオキサン中の 3-((2R, 3R)-1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イル)-1, 1-ジメチル尿素 (326) (80 mg、0.25ミリモル)、4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) アニリン (322、HCl 塩、76 mg、0.30ミリモル)、微粉炭酸セシウム (326 mg、1.00ミリモル)、Pd(OAc)₂ (18 mg、0.08ミリモル)、BINAP (50 mg、0.08ミリモル) の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。それを3時間窒素雰囲気下において115°Cの槽で撹拌した。混合物を室温まで冷まし、100 mL の EtOAc で希釈し、ChemGlass OP-6602-12の使い捨ての漏斗を用いて濾過した。濾液を真空内で濃縮し、DCM 中の 0~5% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、3-((2R, 3R)-1-(5-シアノ-6-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イル)-1, 1-ジメチル尿素 (327) を分離した。それを10 mL の MeOH と 2 mL の DMSO 中に溶解した。それに、100 µL の Et₃N、100 mg の粉末炭酸セシウム、および0.5 mL の 30% H₂O₂ を加えた。その混合物を1.5時間室温で撹拌し、10 mL の MeCN で希釈し、rotavap で濃縮し、5分間撹拌した。残留物を0.3 mL の TFA で処理し、移動相として5 mM の HCl (aq) と純粋な MeCN を使用する逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (76 mg、58%の収率) として、3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (328) を分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 521.8。UV: λ = 268、277、306、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.98 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.77 (1H, s), 3.74 (1H, s), 3.34 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.90 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.95-1.65 (6H, m), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.02 (4H, m) ppm.

【1407】

実施例 238: 3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (329) の合成

【1408】

【化 4 2 6】



10

【1 4 0 9】

表題化合物、3-((4-((1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (329) を、シクロブタノンを用いて、実施例 237 について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 535. 8。UV: λ=268、277、306、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.97 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.59 (1H, s), 3.56 (1H, s), 3.04 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.92 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.95-1.90 (6H, m), 1.73 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.17 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm.

20

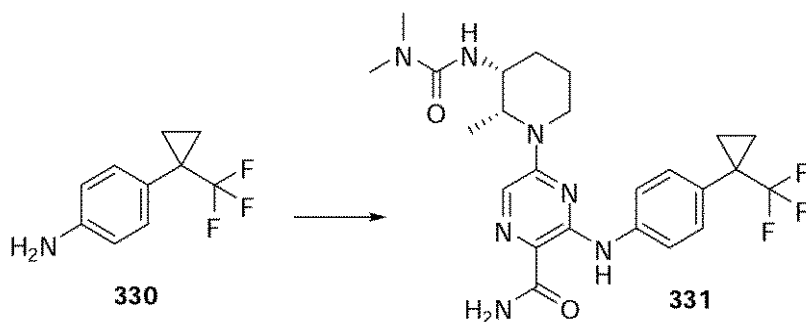
【1 4 1 0】

実施例 239: 5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-((4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド)の合成

【1 4 1 1】

【化 4 2 7】

30



40

【1 4 1 2】

1-ブromo-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン (1.00 g、3.77 ミリモル) を、80 mL のジオキサン中で tert-ブチル・カルバメート (1.77 g、15.1 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (350 mg、0.38 ミリモル)、XantPhos (650 mg、1.13 ミリモル)、微粉炭酸セシウム (7.40 g、22.6 ミリモル) と混合した。混合物を窒素気流を用いて 5 分間ガス抜きし、7 時間窒素雰囲気下の 115 °C の槽で攪拌した。それを室温まで冷まし、200 mL の EtOAc で希釈し、十分に攪拌し、ChemGlass OP-6602-12 の使い捨ての漏斗を用いて濾過し、真空内で濃縮し、DCM 中の 0~1% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル 4-((1-(トリフルオロメ

50

チル)シクロプロピル)フェニルカルバマートを分離した。それを10分間室温で1:1のDCM/TFA(10mL/10mL)で処理し、真空内で濃縮し、クロロホルムに入れて、1N NaOH(aq)と水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、シリカ・フラッシュカラムにかけることで、4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アニリン(330)(300mg、40%)を分離した。

【1413】

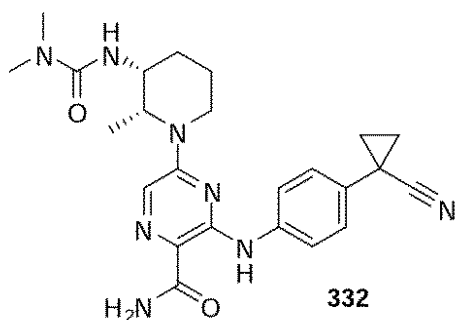
表題化合物、5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(331)を、4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アニリン(330)を用いて、実施例237について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 506.5。UV: λ = 269、279、307、334、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.05 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.96 (6H, s), 1.89 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.04 (2H, m) ppm.

【1414】

実施例240: 3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1415】

【化428】



【1416】

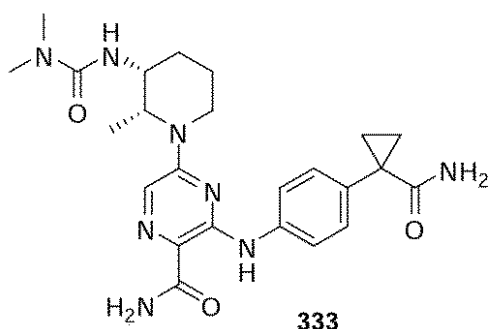
表題化合物、3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(332)を、1-(4-アミノフェニル)シクロプロパンカルボニトリルを用いて実施例237について示された同じ合成スキームによって調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 463.4。UV: λ = 270、280、308、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.08 (1H, m), 4.27 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.97 (6H, s), 1.90 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.67 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 7.0 Hz) ppm. 主要な副産物として最終的な工程で、化合物333、3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド)も発見し、分離した。

【1417】

実施例 241: 3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1418】

【化429】



10

【1419】

表題化合物、3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(333)を、3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(332)の調製の間の最終的な工程で主要な副産物として発見し、分離した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 481.3。UV: $\lambda = 270, 279, 307, 336, 372$ nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.67 (2H, d, $J=8, 5$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=8, 5$ Hz), 5.08 (1H, m), 4.27 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.96 (6H, s), 1.90 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.48 (2H, m), 1.16 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.06 (2H, m) ppm.

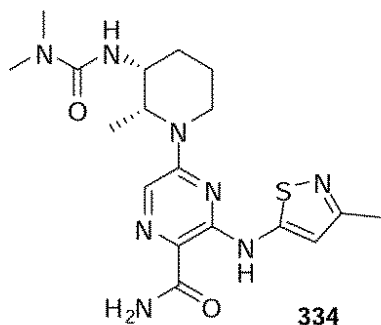
20

【1420】

実施例 242: 5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1421】

【化430】



40

【1422】

表題化合物、5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(334)を、5-アミノ-3-メチルイソチアゾール塩酸塩を用いて、実施例 237 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(E

50

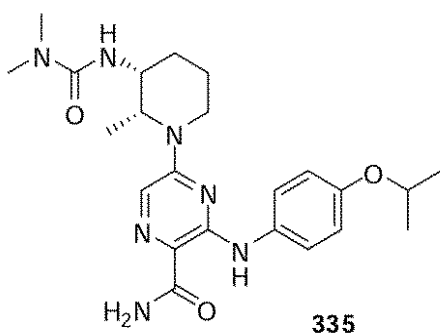
SI) : m/z ($M+1$) 419.5。UV : $\lambda = 279$ 、 287 、 315 、 343 、 368 nm。Proton NMR (CD_3OD) : δ 7.88 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.05 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.47 (3H, s), 1.99–1.90 (2H, m), 1.80–1.72 (2H, m), 1.27 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm.

【1423】

実施例243 : 5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1424】

【化431】



【1425】

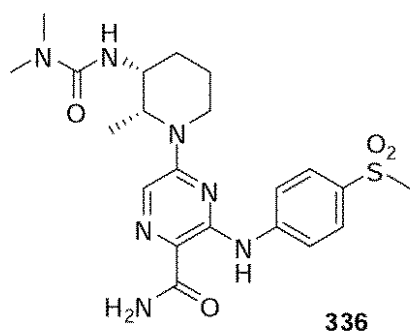
表題化合物、5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (335) を、4-イソプロポキシアニリンを用いて、実施例237について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) 456.3。UV : $\lambda = 269$ 、 275 、 304 、 339 、 373 nm。Proton NMR (CD_3OD) : δ 7.58 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.97 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.95 (6H, s), 1.87 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.30 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm.

【1426】

実施例244 : 5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1427】

【化432】



10

20

30

40

50

【1428】

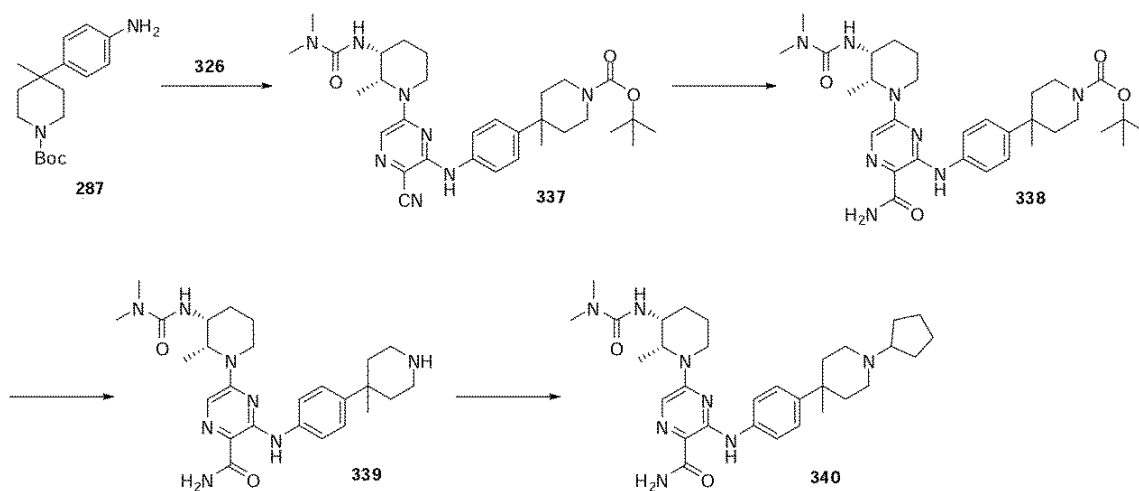
表題化合物、5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(336)を、4-メチルスルホニルアニリンを用いて、実施例237について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 476. 2。UV: λ=280、293、319、346、367 nm。

【1429】

実施例245: 3-(4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1430】

【化433】



【1431】

45 mLのジオキサン中の3-((2R, 3R)-1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イル)-1, 1-ジメチル尿素(326)(300 mg、0.93ミリモル)、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)、4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(287)(325 mg、1.12ミリモル)、微粉炭酸セシウム(1300 mg、4.00ミリモル)、Pd(OAc)₂(67 mg、0.30ミリモル)、BINAP(190 mg、0.30ミリモル)の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを3時間窒素雰囲気下において115 °Cの槽で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、150 mLのEtOAcで希釈し、Chem Glass OP-6602-12の使い捨ての漏斗を用いてろ過した。濾液を真空内で濃縮し、DCM中の0~5%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル4-(4-(3-シアノ-6-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(337)を分離した。それを20 mLのMeOHと4 mLのDMSO中で溶解した。それに、1つのNaOHの固形のビーズ(約100 mg)と、その後、1 mLの30% H₂O₂を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌し、10 mLのMeCNで希釈し、5分間攪拌し、rotavapで濃縮した。残留物を150 mLのEtOAcで希釈し、水(x2)で洗浄し、乾燥させ、DCM中の0~5%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル4-(4-(3-カルバモイル-6-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(338)を分離した。それを30分間室温で2:1のDCMとTFA(10 mL/5 mL)で処理し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、TFA塩として粗製の5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチル

10

20

30

40

50

ウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (339) を得た。この塩の半分を 10 mL の 1, 2 - ジクロロエタン (DCE) と 2 mL の NMP 中に溶かした。それに、DIEA (700 μ L、4.0 ミリモル) とシクロペンタノン (1.06 mL、12.0 ミリモル) を加えた。混合物を 25 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。それに酢酸 (450 μ L、8.0 ミリモル) と、その後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (510 mg、2.4 ミリモル) を加えた。混合物を一晩中室温で攪拌し、20 mL の MeOH で希釈し、真空内で濃縮し、TFA (1 mL) で酸性化した。その後、移動相として 5 mM の HCl (aq) と純粋な MeCN を使用する逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩として、3 - (4 - (1 - シクロペンチル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (340) を分離した (142 mg、4 つの工程で 54 % の全収率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 564.0。UV: $\lambda = 268$ 、278、306、336、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.73 - 7.63 (3H, m), 7.34 (2H, m), 5.05 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.64 - 3.50 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.89 - 2.63 (3H, m), 2.23 - 2.09 (4H, m), 2.01 - 1.91 (4H, m), 1.89 - 1.62 (8H, m), 1.41 - 1.27 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm.

10

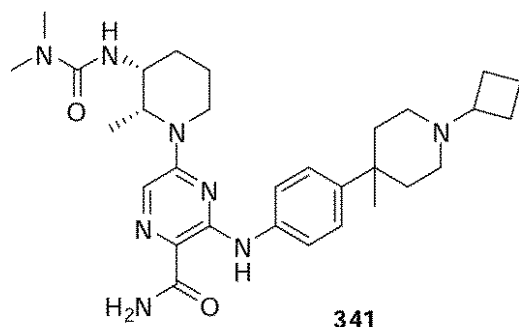
20

【1432】

実施例 246: 3 - (4 - (1 - シクロブチル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1433】

【化 434】



30

【1434】

表題化合物、3 - (4 - (1 - シクロブチル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (341) を、シクロブタノンを用いて、実施例 245 について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 549.9。UV: $\lambda = 268$ 、278、306、336、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.72 - 7.64 (3H, m), 7.34 (2H, m), 5.06 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.51 - 3.35 (2H, m), 3.12 - 3.04 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.70 - 2.61 (3H, m), 2.40 - 2.11 (6H, m), 1.93 - 1.64 (8H, m), 1.40 - 1.27 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) ppm.

40

【1435】

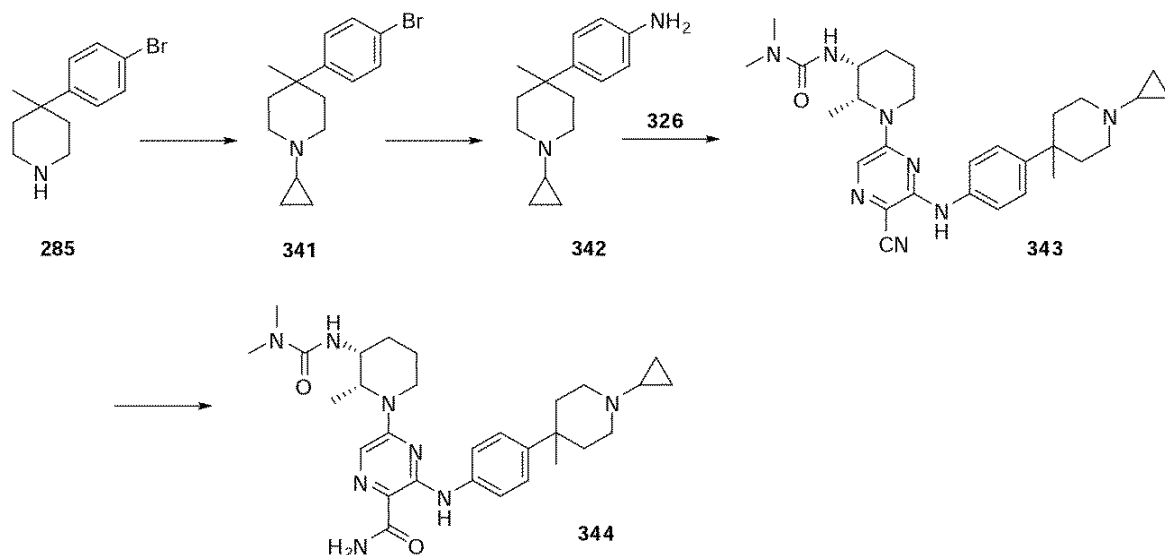
実施例 247: 3 - (4 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) フ

50

エニルアミノ) - 5 - ((2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1436】

【化435】



10

20

【1437】

MeOH (100 mL) 中の 4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチルピペリジン (285) (10.5 g、41.3 ミリモル)、(1 - エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (18.0 g、103.6 ミリモル)、および NaBH₃CN (12.46 g、198.1 ミリモル) の溶液に、酢酸 (0.5 mL) を加えた。結果として生じた混合物を 2 時間 N₂ 雰囲気下で 90 °C で攪拌した。反応を室温まで冷ました後、溶媒を真空で取り除き、残留物を水性の NaHCO₃ (200 mL) と DCM (200 mL) において区分した。層を分け、水層を DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、PE において 0 ~ 5 % の EtOAc を使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、油として 4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - シクロプロピル - 4 - メチルピペリジン (341) (8 g、66 %) を得た。

30

【1438】

無水 THF (100 mL) 中の 4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - シクロプロピル - 4 - メチルピペリジン (341) (16.0 g、54.5 ミリモル)、(ジシクロヘキシルホスフィノ) ピフェニル (1.9 g、5.4 ミリモル)、および Pd₂(dba)₃ (2.5 g、27.2 ミリモル) の懸濁液に、LiHMDS (1M、109 mL、109 ミリモル) を加えた。結果として生じた混合物を N₂ でパージし、その後、N₂ 雰囲気下で一晩 60 °C で攪拌した。室温に冷ました後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、PE において 0 ~ 50 % の EtOAc を使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、白色固形物として 4 - (1 - シクロプロピル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) アニリン (342) (5 g、40 %) を得た。Proton NMR (CDCl₃): δ 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.58 (2H, s), 2.82 - 2.65 (2H, m), 2.64 - 2.49 (2H, m), 2.14 - 2.04 (2H, m), 1.77 - 1.65 (2H, m), 1.21 (3H, s), 0.96 - 0.82 (1H, m), 0.56 - 0.28 (4H, m) ppm.

40

【1439】

20 mL のジオキサン中の 3 - ((2R, 3R) - 1 - (6 - クロロ - 5 - シアノピラ

50

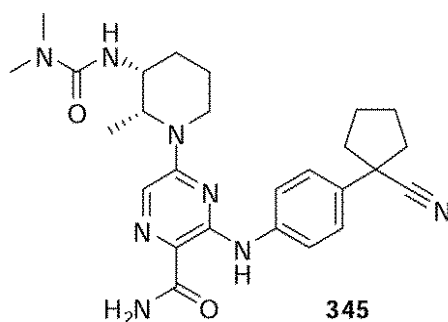
ジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イル)-1, 1-ジメチル尿素 (326) (75 mg、0.23ミリモル)、4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル) アニリン (342) (65 mg、0.28ミリモル)、微粉炭酸セシウム (230 mg、0.70ミリモル)、Pd(OAc)₂ (16 mg、0.07ミリモル)、BINAP (44 mg、0.07ミリモル) の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを2時間窒素雰囲気下において115°Cの槽で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、100 mLのEtOAcで希釈し、ChemGlass OP-6602-12の使い捨ての漏斗を用いてろ過した。濾液を真空内で濃縮し、DCM中の0~10%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、3-((2R, 3R)-1-(5-シアノ-6-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-3-イル)-1, 1-ジメチル尿素 (343) を分離した。それを10 mLのMeOHと2 mLのDMSOの中で溶解した。それに、微粉炭酸セシウム (50 mg)、DIEA (60 µL)、および0.5 mLの30%のH₂O₂を加えた。その混合物を30分間室温で攪拌し、10 mLのMeCNで希釈し、5分間攪拌し、rotavap上で濃縮した。残留物をTFA (0.5 mL) で酸性化し、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩として、3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド (344) を分離した (68 mg、2つの工程で55%の全収率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 535.9。UV: λ=268、278、306、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.74-7.64 (3H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 5.08 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.62-3.47 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.70-2.64 (2H, m), 2.20-2.12 (2H, m), 1.91-1.86 (4H, m), 1.75 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.45-1.26 (3H, s), 1.17 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02-0.89 (4H, m) ppm.

【1440】

実施例248: 3-(4-(1-シアノシクロペンチル) フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1441】

【化436】



【1442】

表題化合物、3-(4-(1-シアノシクロペンチル) フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド (345) を、1-(4-アミノフェニル) シクロペンタンカルボニトリルを用いて、実施例247について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 491.6。UV: λ=269、279、

307、335、372 nm。Proton NMR (CD₃OD) : δ 7.69 (2H, d, J=8, 5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.08 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.99 (4H, m), 1.90 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.16 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm. 主要な副産物として最終的な工程で、化合物346、3-(4-(1-カルバモイルシクロペンチル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドも発見し、分離した。

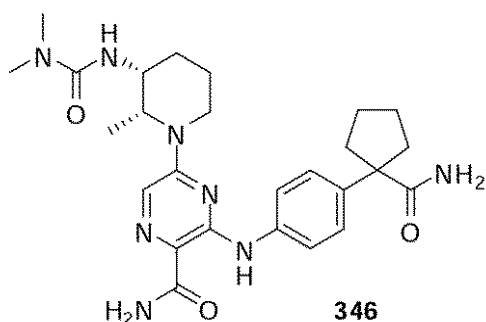
10

【1443】

実施例249：3-(4-(1-カルバモイルシクロペンチル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1444】

【化437】



20

【1445】

表題化合物、3-(4-(1-カルバモイルシクロペンチル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(346)を、3-(4-(1-シアノシクロペンチル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(345)の調製の際に最終的な工程で主要な副産物として発見し、分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 509.5。UV: λ = 270、278、307、336、372 nm。

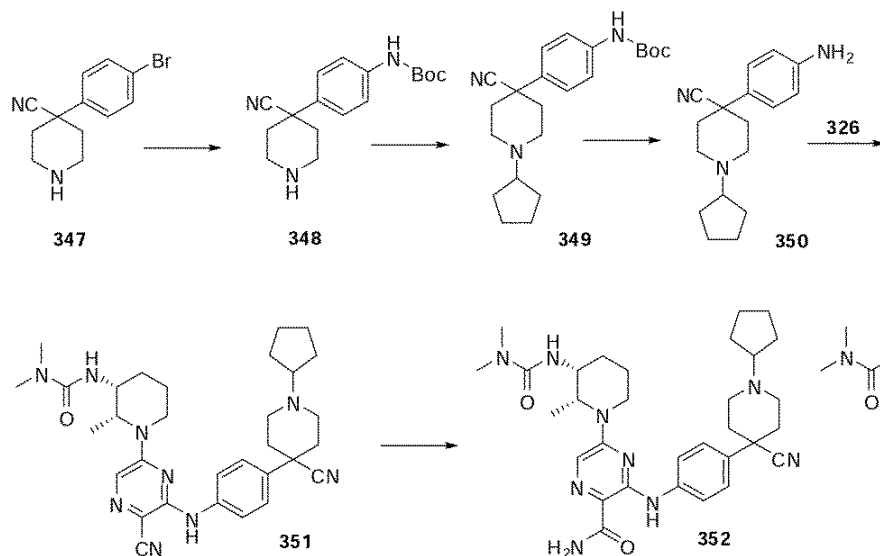
30

【1446】

実施例250：3-(4-(4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(54)の合成

【1447】

【化 4 3 8】



10

【1 4 4 8】

30 mL のジオキサン中の 4- (4-ブロモフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (347、520 mg、1.96 ミリモル)、tert-ブチル・カルバマート (460 mg、3.92 ミリモル)、Pd₂(dba)₃ (180 mg、0.20 ミリモル)、XantPhos (350 mg、0.60 ミリモル)、微粉 Cs₂CO₃ (1.96 g、6.0 ミリモル) の混合物を N₂ 気流を用いて 5 分間ガス抜きし、N₂ 雰囲気下において 115 °C の槽で一晩中撹拌した。それを室温まで冷まし、EtOAc 200 mL で希釈し、濾過した。濾液を真空内で濃縮し、DCM 中の 0~30 % の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル 4- (4-シアノピペリジン-4-イル) フェニルカルバマート (348、230 mg、39 %) を得た。

20

【1 4 4 9】

化合物 348 (230 mg、0.77 ミリモル) を、20 mL の MeOH と 1 mL の HOAc 中に溶かした。溶液にシクロペンタノン (280 μL、3.08 ミリモル) を加え、混合物を 2.5 時間室温で撹拌した。その後、NaBH₃CN (290 mg、4.62 mmol) を加え、混合物を一晩中室温で撹拌した。それを真空内で濃縮し、EtOAc 150 mL で希釈し、1N NaOH と水で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮することで、粗製の tert-ブチル 4- (4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニルカルバマート (349、280 mg、98 %) を得た。それを 4 時間室温でジオキサン中の 4N HCl で処理し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、4- (4-アミノフェニル) -1-シクロペンチルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (350、250 mg、定量的収率) を得た。

30

【1 4 5 0】

20 mL のジオキサン中の 3- ((2R, 3R) -1- (6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル) -2-メチルピペリジン-3-イル) -1,1-ジメチル尿素 (326) (100 mg、0.31 ミリモル)、4- (4-アミノフェニル) -1-シクロペンチルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (350) (114 mg、0.37 ミリモル)、微粉炭酸セシウム (400 mg、1.24 ミリモル)、Pd(OAc)₂ (22 mg、0.1 ミリモル)、BINAP (62 mg、0.1 ミリモル) の混合物を、3 分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを 2.5 時間窒素雰囲気下において 115 °C の槽で撹拌した。その混合物を室温まで冷まし、100 mL の EtOAc で希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、クロロホルム中の 0~10 % の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、3- ((2R, 3R) -1- (5-シアノ-6- (4- (4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-

40

50

イル) - 2 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 1, 1 - ジメチル尿素 (351) を分離した。それを 10 mL の MeOH と 1 mL の DMSO 中で溶解した。それに 1 つの NaOH の固形のビーズ (約 100 mg)、DIEA (60 μ L)、および 1 mL の 30% H₂O₂ を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、10 mL の MeCN で希釈し、5 分間攪拌し、rotavap 上で濃縮した。残留物を TFA (0.5 mL) で酸性化し、移動相として 5 mM の HCl (aq) と純粋な MeCN を使用する逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (22 mg) として 3 - (4 - (4 - シアノ - 1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - ((2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (352) を分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 574.6。UV: λ = 270、281、309、336、371 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.09 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.88 (3H, m), 3.69 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.97 (6H, s), 2.51 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.26 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.86 - 1.66 (6H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz) ppm。主要な副産物として最終的な工程で、化合物 353、3 - (4 - (4 - カルバモイル - 1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - ((2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド も発見し、分離した。

10

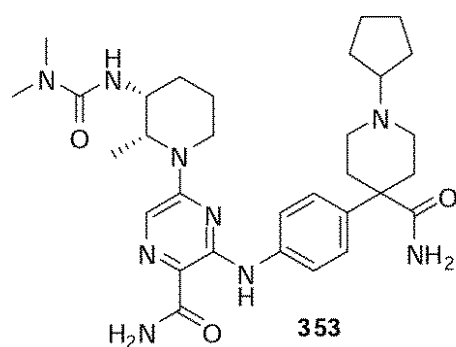
20

【1451】

実施例 251: 3 - (4 - (4 - カルバモイル - 1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - ((2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド の合成

【1452】

【化 439】



30

【1453】

表題化合物、3 - (4 - (4 - カルバモイル - 1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - ((2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (353、15 mg) を、3 - (4 - (4 - シアノ - 1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - ((2R, 3R) - 3 - (3, 3 - ジメチルウレイド) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (352) の調製の際に最終的な工程で主要な副産物として発見し、HCl 塩として分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 592.7。UV: λ = 271、281、309、337、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.82 - 7.71 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.46 - 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.06 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.08 (1H, m)

40

50

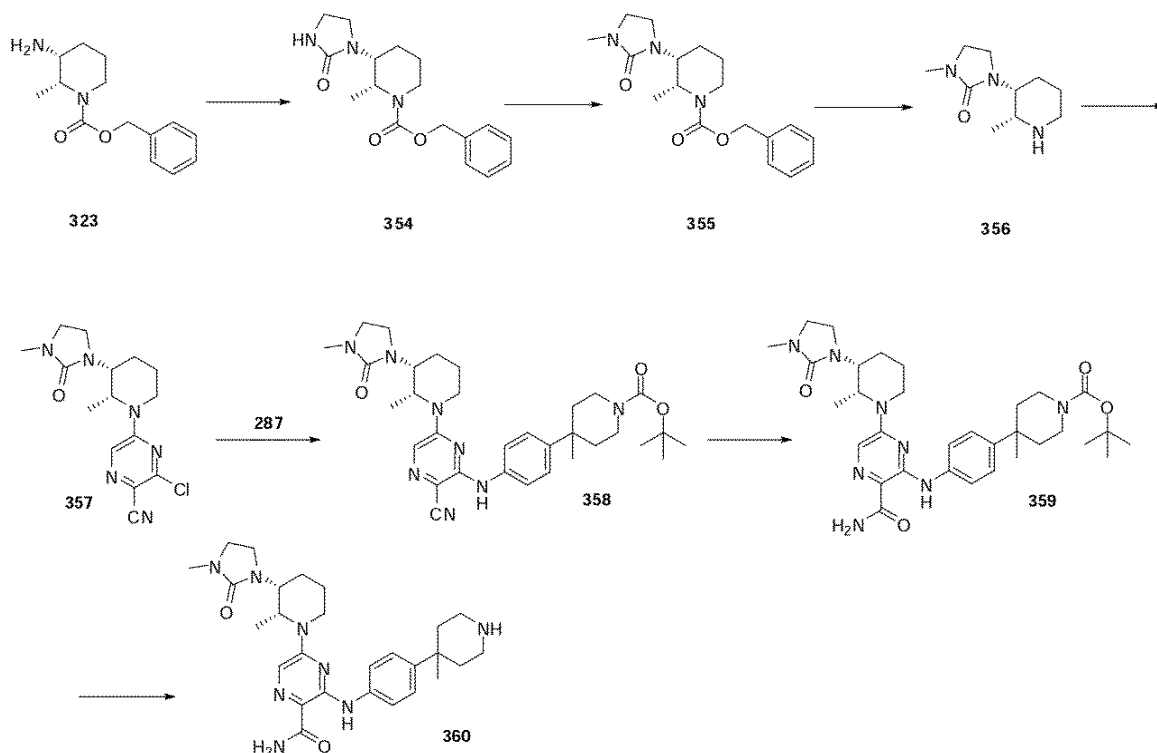
), 2.96 (6H, s), 2.83 (2H, m), 2.39–2.22 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.87 (4H, m), 1.76–1.63 (6H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) ppm.

【1454】

実施例252: 5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1455】

【化440】



【1456】

(2R, 3R)-ベンジル 3-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (323、610 mg、2.46ミリモル) を 10 mL の乾燥した THF 中に溶かした。それに、2-クロロエチル イソシアネート (210 μ L、2.46ミリモル) を加え、混合物を 2 時間室温で攪拌した。それに、NaH (鉱油中の 60%、120 mg、2.95ミリモル) を加え、混合物を一晩中攪拌した。その後、NaH (120 mg、2.95ミリモル) の別のバッチを加えて、完了するまで一晩中環化させた。混合物を 150 mL の EtOAc と 50 mL の水で希釈した。有機相を分け、水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮し、DCM 中の 0~4% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として (2R, 3R)-ベンジル 2-メチル-3-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (354、490 mg、63%) を分離した。

【1457】

化合物 354 (490 mg、1.55ミリモル) を 15 mL の乾燥した THF 中に溶かした。それを室温で 15 分間 NaH (鉱油中の 60%、125 mg、3.1ミリモル) で処理した。混合物にヨードメタン (200 μ L、3.1 mmol) を加えた。混合物を 1.5 時間室温で攪拌し、150 mL の EtOAc と 50 の水で希釈した。有機相を分け、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~4% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(2R, 3R)-ベンジル 2-メチル-3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (355、

470 mg、92%)を分離した。それを100 mLのiPrOH中で溶解した。それに10%のPd/C (0.5 g)を加え、混合物をParrシェーカー上で40 psiで一晩中水素化した。混合物をセライトを介して濾過し、真空内で濃縮することで、白色固形物として定量的収率で1-メチル-3-((2R, 3R)-2-メチルピペリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(356)を得た。

【1458】

上記からの化合物356を10 mLのDMF中に溶かした。それに、3, 5-ジクロピラジン-2-カルボニトリル(250 mg、1.42ミリモル)とDIEA(500 μ L、2.84ミリモル)を加えた。その混合物を2時間室温で攪拌し、150 mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、DCM中の0~3%MeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、3-クロロ-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(357、200 mg、42%の収率)を分離した。

【1459】

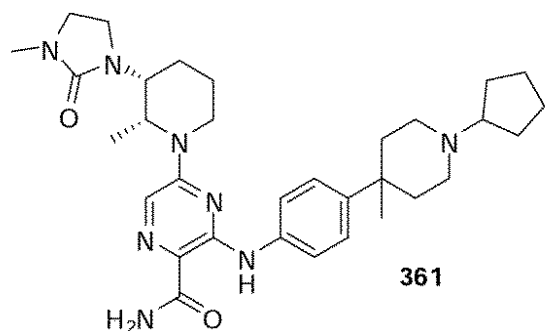
30 mLのジオキサンにおける3-クロロ-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(357)(100 mg、0.60ミリモル)、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(287)(175 mg、0.60ミリモル)、微粉炭酸セシウム(590 mg、1.80ミリモル)、Pd(OAc)₂(45 mg、0.2ミリモル)、BINAP(125 mg、0.2ミリモル)の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを70分間窒素雰囲気下において115°Cの槽で攪拌した。その混合物を冷まし、120 mLのEtOAcで希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、クロロホルムにおける0~4%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル4-(4-(3-シアノ-6-((2R, 3R)-2-メチル-3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(358)を分離した。それを10 mLのMeOHと2 mLのDMSOの中で溶解した。それに微粉Cs₂CO₃(50 mg)と、その後、1 mLの30%H₂O₂を加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、10 mLのMeCNで希釈し、5分間攪拌し、rotavap上で濃縮した。残留物を150 mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、DCM中の0~4%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、tert-ブチル4-(4-(3-カルバモイル-6-((2R, 3R)-2-メチル-3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(359)を分離した。それを30分間室温で2:1のDCM/TFA(12 mL/6 mL)で処理した。混合物を真空下で濃縮した。残留物の三分の一をMeOH/水中に溶かし、移動相として5 mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(65 mg)として、5-((2R, 3R)-2-メチル-3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(360)を得た。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 507.8。UV: λ =268、277、306、336、372 nm。Proton NMR(CD₃OD): δ 7.68(2H, d, J=9.0 Hz), 7.62(1H, s), 7.35(2H, d, J=8.5 Hz), 5.11(1H, m), 4.28(1H, m), 3.89(1H, m), 3.53(2H, m), 3.38(2H, m), 3.30(2H, m), 3.06(3H, m), 2.81(3H, s), 2.42(2H, m), 2.03(1H, m), 1.95(3H, m), 1.83(1H, m), 1.68(1H, m), 1.31(3H, s), 1.21(3H, d, J=7.0 Hz) ppm.

【1460】

実施例253：3-(4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1461】

【化441】



10

【1462】

5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (360) (0.2ミリモル) の粗製のTFA塩を、10mLのDCEと2mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA (350μL、2.0ミリモル) とシクロペンタノン (530μL、6.0ミリモル) を加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した。それにHOAc (230μL、4.0ミリモル) とNaBH(OAc)₃ (260mg、1.2ミリモル) を加えた。その混合物を1.5時間室温で攪拌し、10mLのMeOHで希釈し、攪拌し、真空内で濃縮し、0.6mLのTFAで酸性化し、移動相として5mMのHCl(aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (80mg) として、3-(4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (361) を分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 575.9。UV: λ=268、277、306、336、372nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.72-7.62 (3H, m), 7.35 (2H, m), 5.12 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.65-3.45 (4H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.65 (2H, m), 2.23-1.62 (16H, m), 1.42-1.27 (3H, s), 1.21 (3H, d, J=7.0Hz) ppm.

20

30

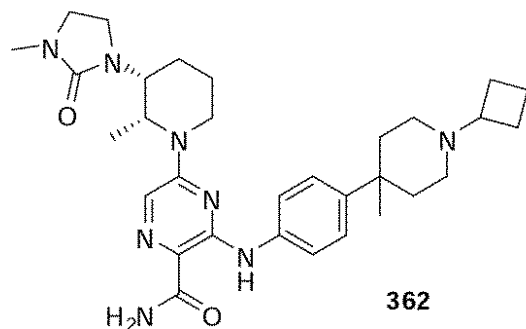
【1463】

実施例254：3-(4-(1-シクロブチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1464】

40

【化 4 4 2】



10

【1 4 6 5】

表題化合物、3-((4-((1-シクロブチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(362)を、シクロブタノンを用いて実施例20について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 575.9。UV: λ = 268、277、306、336、372 nm。

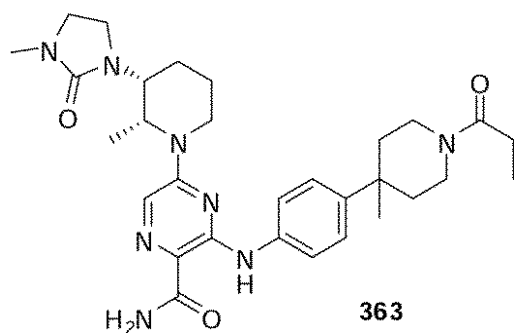
【1 4 6 6】

実施例255: 3-((4-((4-メチル-1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20

【1 4 6 7】

【化 4 4 3】



30

【1 4 6 8】

5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-((4-((4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(360)(50 mg、0.092ミリモル)を、3 mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(160 μ L、0.92ミリモル)とプロピオニルクロリド(32 μ L、0.36ミリモル)を加えた。混合物を20分間室温で攪拌し、0.5 mLのTFAでクエンチし、移動相として5 mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(46 mg)として、3-((4-((4-メチル-1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(363)を分離した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 563.7。UV: λ = 268、277、305、335、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.62 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.10 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.51 (2

40

50

H, m), 3.45–3.35 (4H, m), 3.08 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.0 Hz), 2.41 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.05–1.65 (6H, m), 1.28 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm.

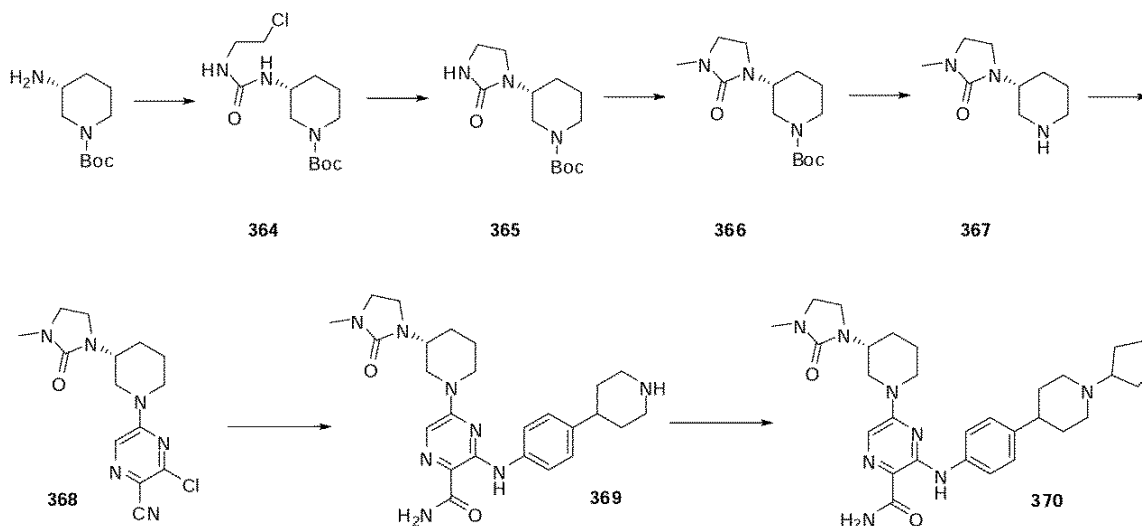
【1469】

実施例256: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1470】

【化444】

10



20

【1471】

DCM (500 mL) 中の (R)-tert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (50 g, 250 ミリモル) と Et₃N (50.5 g, 500 ミリモル) の溶液に、2-クロロエチルイソシアナート (31.65 g, 300 ミリモル) を液滴で加えた。結果として生じた混合物を水 (100 mL) でクエンチする前に室温で 4 時間攪拌した。層を分け、有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、0~50% の EA を用いてシリカ・フラッシュカラムにかけることで、無色の油として、(R)-tert-ブチル 3-(3-(2-クロロエチル)ウレイド)ピペリジン-1-カルボキシレート (364) (63.6 g, 81.5%) を分離した。0 °C で、無水 THF (350 mL) 中の (R)-tert-ブチル 3-(3-(2-クロロエチル)ウレイド)ピペリジン-1-カルボキシレート (364, 31.0 g, 102 ミリモル) に、少量ずつゆっくりと NaH (鉱油中の 60%, 4.82 g, 122 ミリモル) を加えた。結果として生じた混合物を水 (50 mL) でクエンチする前に室温で 6 時間攪拌した。層を分け、水層を DCM (20 mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~5% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として、(R)-tert-ブチル 3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (365) (25.4 g, 93%) を分離した。0 °C で、無水 THF (160 mL) 中の (R)-tert-ブチル 3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (365) (16.2 g, 60.2 ミリモル) を少量ずつゆっくりと NaH (60%, 3.6 g, 90.3 ミリモル) を加えた。結果として生じた混合物を 30 分間室温で攪拌し、再度 0 °C まで冷やし、その後、ヨードメタン (12.9 g, 90.3 ミリモル) を液滴で加えた。その追加の後、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCM (50 mL x 2) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~3% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにより生成することで、淡

30

40

50

黄色油として、(R)-tert-ブチル 3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(366)(13.0g、74%)を得た。(R)-tert-ブチル 3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(366)(3.5g、12.37ミリモル)を、2時間に室温でジオキサン・ジオキサン中の40mLの市販の4N HClで処理した。溶媒を真空内で取り除き、残留物は水酸化アンモニウムと共にpH 9まで塩基化された。その後、溶媒は真空内で取り除き、残留物を、DCM中の0~10%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、油として、(R)-1-メチル-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(367)(1.2g、53%)を分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 184.2。Proton NMR (CDCl₃): δ 3.95-3.83(2H, m), 3.75(1H, s), 3.39-3.26(5H, m), 3.08-2.97(1H, m), 2.93-2.79(1H, m), 2.78(3H, s), 1.94-1.86(2H, m), 1.82-1.56(2H, m), 1.48-1.21(1H, m) ppm.

【1472】

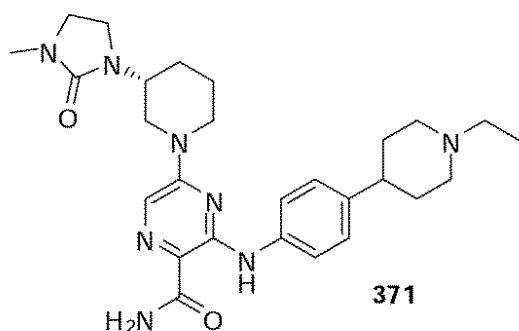
表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(370)は、中間体(R)-3-クロロ-5-(3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(368)と、(R)-5-(3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(369)を介して、(R)-1-メチル-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(367)を用いて、実施例252と253について示された同じ合成スキームにより調製された。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 547.5。UV: λ=268、276、305、336、373nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.65(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.5Hz), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 4.41-4.36(2H, m), 3.78-3.71(3H, m), 3.56(1H, m), 3.50-3.42(2H, m), 3.38-3.31(2H, m), 3.19-3.11(3H, m), 3.03(1H, m), 2.87(1H, m), 2.81(3H, s), 2.22(2H, m), 2.15(2H, m), 1.96-1.84(7H, m), 1.77-1.67(5H, m) ppm.

【1473】

実施例257: (R)-3-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1474】

【化445】



【1475】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ

)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(371)を、アルデヒドを用いて、実施例256について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1)507.4。UV: λ =268、276、305、336、372nm。

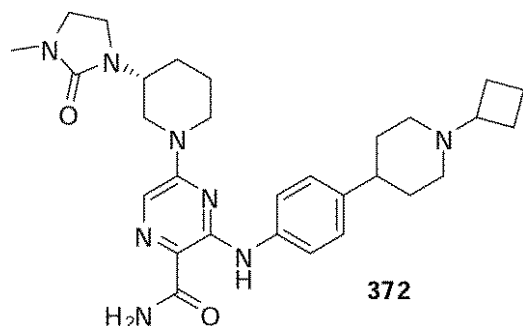
【1476】

実施例258:(R)-3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1477】

【化446】

10



20

【1478】

表題化合物(R)-3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(372)を、シクロブタノンを用いて実施例256について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1)533.8。UV: λ =268、276、305、335、372nm。Proton NMR(CD₃OD): δ 7.63(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.5Hz), 7.19(2H, d, J=8.5Hz), 4.40-4.34(2H, m), 3.76(1H, m), 3.68(1H, m), 3.59(1H, s), 3.56(1H, s), 3.47(1H, m), 3.42(1H, m), 3.36(2H, m), 3.14(1H, m), 3.01(1H, m), 2.92-2.87(2H, m), 2.81(3H, s), 2.37(2H, m), 2.32(2H, m), 2.12(2H, m), 1.95-1.85(7H, m), 1.66(1H, m) ppm.

30

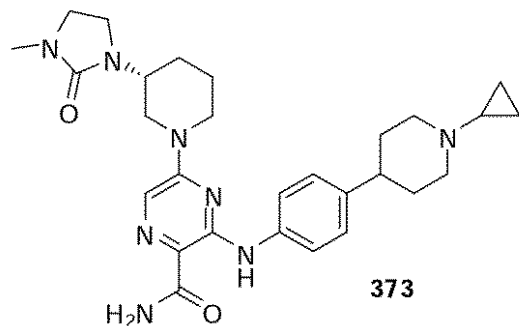
【1479】

実施例259:(R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1480】

【化447】

40



50

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(373)を、4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アニリン(322)塩酸塩を用いて実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 519.2。UV: λ = 268、276、305、336、373 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.40-4.35 (2H, m), 3.77 (3H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.92-2.85 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.95-1.85 (5H, m), 1.66 (1H, m), 1.02 (4H, m) ppm.

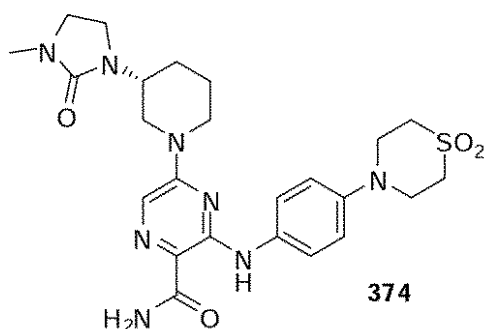
10

【1481】

実施例260: (R)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1482】

【化448】



20

【1483】

表題化合物、(R)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(374)を、4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)アニリンを用いて実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 529.3。UV: λ = 309、348、374 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.60 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.43 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.78 (5H, m), 3.47-3.33 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.08 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.81 (3H, s), 1.97-1.83 (3H, m), 1.66 (1H, m) ppm.

30

40

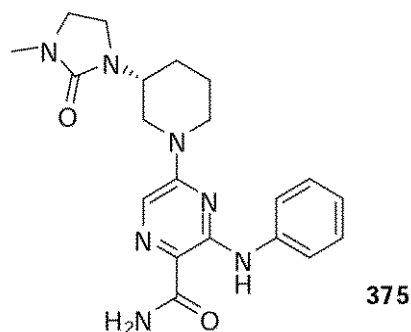
【1484】

実施例261:

(R)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1485】

【化 4 4 9】



10

【1 4 8 6】

表題化合物、(R)-5-((3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(375)を、アニリンを用いて実施例256について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 396.3。UV: λ = 265、275、303、333、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.98 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.42 (1H, m), 4.36 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.47-3.41 (2H, m), 3.37-3.32 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (3H, s), 1.95-1.83 (3H, m), 1.67 (1H, m) ppm.

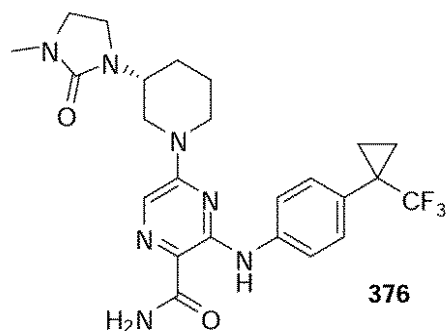
20

【1 4 8 7】

実施例262: (R)-5-((3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 4 8 8】

【化 4 5 0】



30

【1 4 8 9】

表題化合物、(R)-5-((3-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(376)を、4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アニリン(330)を用いて実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 504.5。UV: λ = 268、278、306、334、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.47 (1H, m), 4.32 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.48-3.40 (2H, m), 3.47-3.34 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.82 (3

40

50

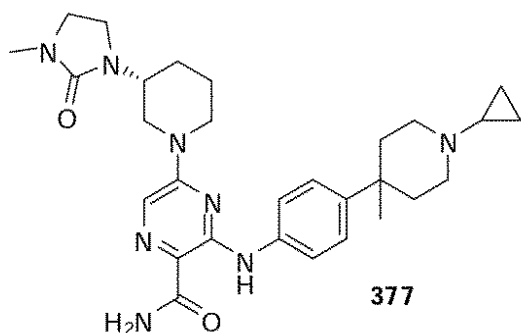
H, s), 1.96–1.82 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.05 (2H, m) ppm.

【1490】

実施例263: (R)-3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1491】

【化451】



10

【1492】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(377)を、4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(342)を用いて実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 533.7。UV: λ=269、277、306、335、372 nm。

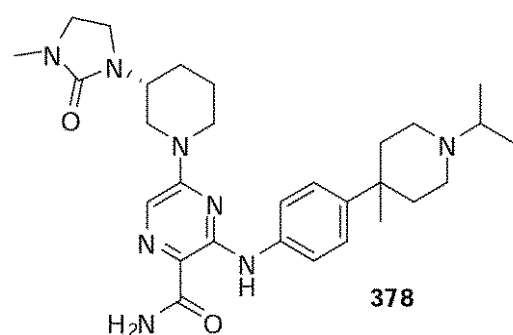
20

【1493】

実施例264: (R)-3-(4-(1-イソプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1494】

【化452】



30

40

【1495】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-イソプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(378)を、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(287)とアセトンを用いて実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 535.9。UV: λ=269、277、306、336、372 nm。

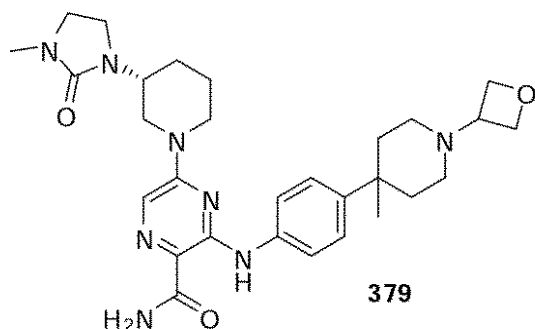
【1496】

50

実施例 265: (R)-3-(4-(4-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1497】

【化453】



10

【1498】

表題化合物、(R)-3-(4-(4-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(379)を、tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(287)とオキセタン-3-オンを用いて実施例 256 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 549.8。UV: $\lambda = 269, 277, 306, 336, 372$ nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.67 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.60 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.46 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.32 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.95-1.65 (4H, m), 1.23 (3H, s) ppm.

20

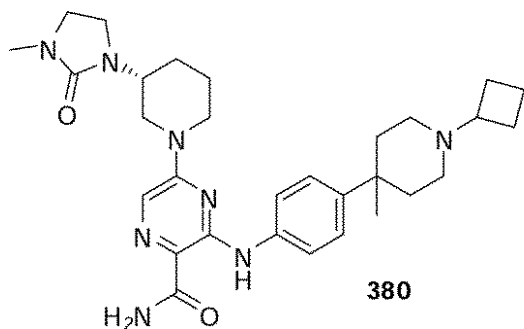
30

【1499】

実施例 266: (R)-3-(4-(1-シクロブチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1500】

【化454】



40

【1501】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロブチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(379)を、tert-ブチ

50

ル4-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(287)とシクロブタノンを用いる実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 547.9。UV: $\lambda = 268$ 、 277 、 306 、 336 、 372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.69–7.61 (3H, m), 7.34–7.32 (2H, m), 4.48–4.43 (1H, m), 4.38–4.35 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.50–3.35 (6H, m), 3.16–3.02 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.67–2.64 (2H, m), 2.42–1.65 (14H, m), 1.40–1.27 (3H, s) ppm.

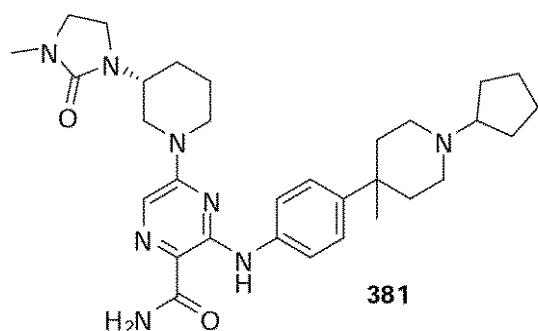
【1502】

10

実施例267: (R)-3-(4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1503】

【化455】



20

【1504】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(381)を、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(287)とシクロペンタノンを用いる実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 561.9。UV: $\lambda = 268$ 、 277 、 306 、 336 、 372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.69–7.61 (3H, m), 7.34–7.32 (2H, m), 4.47–4.43 (1H, m), 4.38–4.35 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.55–3.35 (6H, m), 3.16–2.82 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.66–2.63 (2H, m), 2.25–1.60 (16H, m), 1.42–1.27 (3H, s) ppm.

30

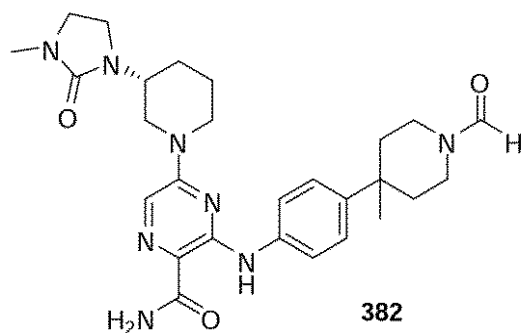
【1505】

実施例268: (R)-3-(4-(1-ホルミル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

40

【1506】

【化 4 5 6】



10

【1 5 0 7】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-ホルミル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (382) を、(R)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (369)、ギ酸、および PyBOP を用いる実施例 255 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 521.5。UV: $\lambda = 268$ 、276、305、335、372 nm。

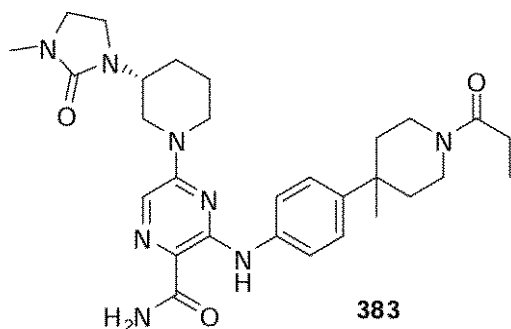
20

【1 5 0 8】

実施例 269: (R)-3-(4-(4-メチル-1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 5 0 9】

【化 4 5 7】



30

【1 5 1 0】

表題化合物、(R)-3-(4-(4-メチル-1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (383) を、(R)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (369) を用いる実施例 255 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 549.7。UV: $\lambda = 268$ 、276、305、335、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.48 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.47-3.33 (7H, m), 3.12-2.99 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.41 (2H, m), 2.20-2.10 (2H

40

50

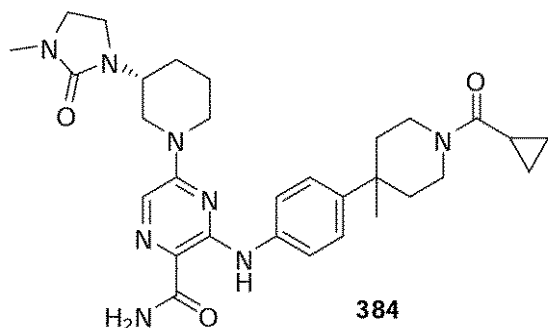
, m), 1.96–1.65 (6H, m), 1.27 (3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm.

【1511】

実施例270: (R)-3-(4-(1-(シクロプロパンカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1512】

【化458】



10

【1513】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-(シクロプロパンカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(384)を、(R)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(369)とシクロプロパンカルボニルクロリドを用いる実施例255について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 561.7。UV: λ=268、276、305、335、372 nm。Proton NMR(CD₃OD): δ 7.64(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.5 Hz), 7.33(2H, d, J=9.0 Hz), 4.48(1H, m), 4.34(1H, m), 3.88(1H, m), 3.78(2H, m), 3.61(1H, m), 3.47–3.34(5H, m), 3.12–2.98(2H, m), 2.81(3H, s), 2.21(1H, m), 2.12(1H, m), 1.97–1.65(6H, m), 1.29(3H, s), 0.88–0.78(4H, m) ppm.

20

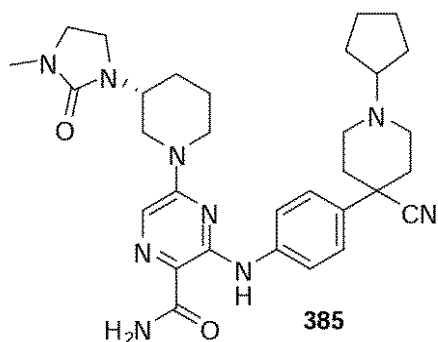
30

【1514】

実施例271: (R)-3-(4-(4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1515】

【化459】



40

50

【1516】

表題化合物、(R)-3-(4-(4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(385)を、4-(4-アミノフェニル)-1-シクロペンチルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(350)を用いる実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 572.8。UV: λ = 270、280、308、336、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.47 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.76 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.47-3.34 (6H, m), 3.10 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.52-2.40 (4H, m), 2.25 (2H, m), 1.95-1.65 (10H, m) ppm. 主要な副産物として最終的な工程で、化合物386、(R)-3-(4-(4-カルバモイル-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド)も発見し、分離した。

10

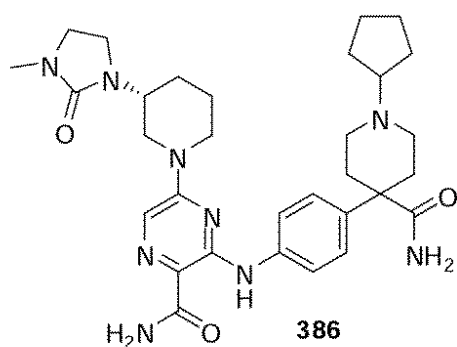
【1517】

実施例272: (R)-3-(4-(4-カルバモイル-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20

【1518】

【化460】



30

【1519】

表題化合物、(R)-3-(4-(4-カルバモイル-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(386)を、(R)-3-(4-(4-シアノ-1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(385)の調製の間に最終的な工程で主要な副産物として発見し、分離した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 590.5。UV: λ = 271、280、309、337、372 nm。

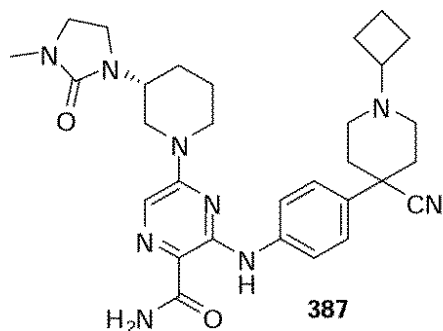
40

【1520】

実施例273: (R)-3-(4-(4-シアノ-1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1521】

【化 4 6 1】



10

【1 5 2 2】

表題化合物、(R)-3-(4-(4-シアノ-1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(387)を、シクロブタノンを使用する実施例271について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 558.8。UV: $\lambda = 270$ 、 279 、 308 、 336 、 370 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.74 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.49 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.73 (2H, m), 3.49-3.35 (4H, m), 3.20-3.02 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.52-2.32 (8H, m), 1.95-1.66 (6H, m) ppm.

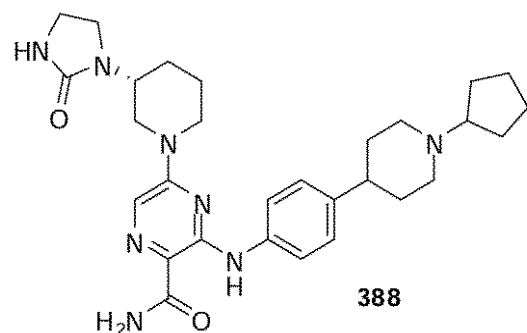
20

【1 5 2 3】

実施例274: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 5 2 4】

【化 4 6 2】



30

40

【1 5 2 5】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(388)を、ヨードメタンと水素化ナトリウムによるメチル化を伴わずに(R)-tert-ブチル3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(365)を用いる実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 533.8。UV: $\lambda = 268$ 、 276 、 305 、 335 、 372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.43 (1H, m), 4.36 (1

50

H, m), 3.77 (1H, m), 3.72 (1H, s), 3.70 (1H, s),
 , 3.59–3.52 (3H, m), 3.42 (2H, m), 3.13 (3H, m),
 , 3.01 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.
 13 (2H, m), 1.97–1.64 (12H, m) ppm.

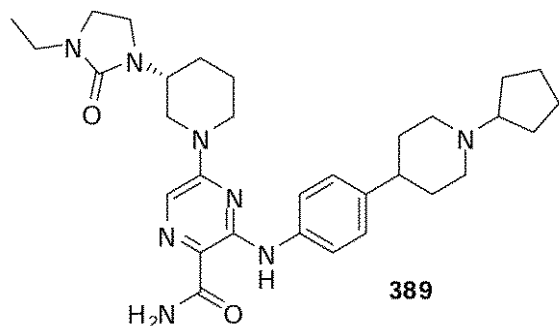
【1526】

実施例275: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1527】

【化463】

10



20

【1528】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(389)を、ヨードエタンを使用する実施例256について示した同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 561.8。UV: λ=268、276、305、335、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.38 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.51 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.17 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.98–1.66 (12H, m), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz) ppm.

30

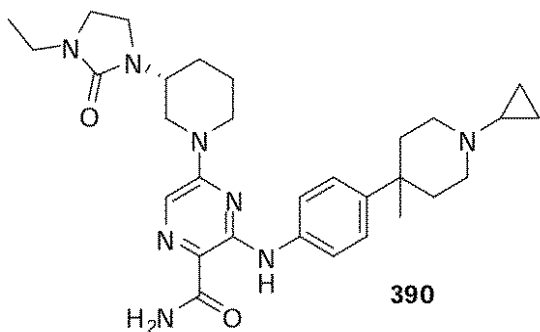
【1529】

実施例276: (R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1530】

【化464】

40



50

【1531】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(390)を、4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(342)を用いて実施例275について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 547.5。UV: λ = 269、277、306、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.70-7.62 (3H, m), 7.36-7.32 (2H, m), 4.47-4.35 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.61-3.37 (6H, m), 3.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.16-2.99 (3H, m), 2.69-2.62 (2H, m), 2.16-1.66 (8H, m), 1.44-1.26 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.02-0.87 (4H, m) ppm.

10

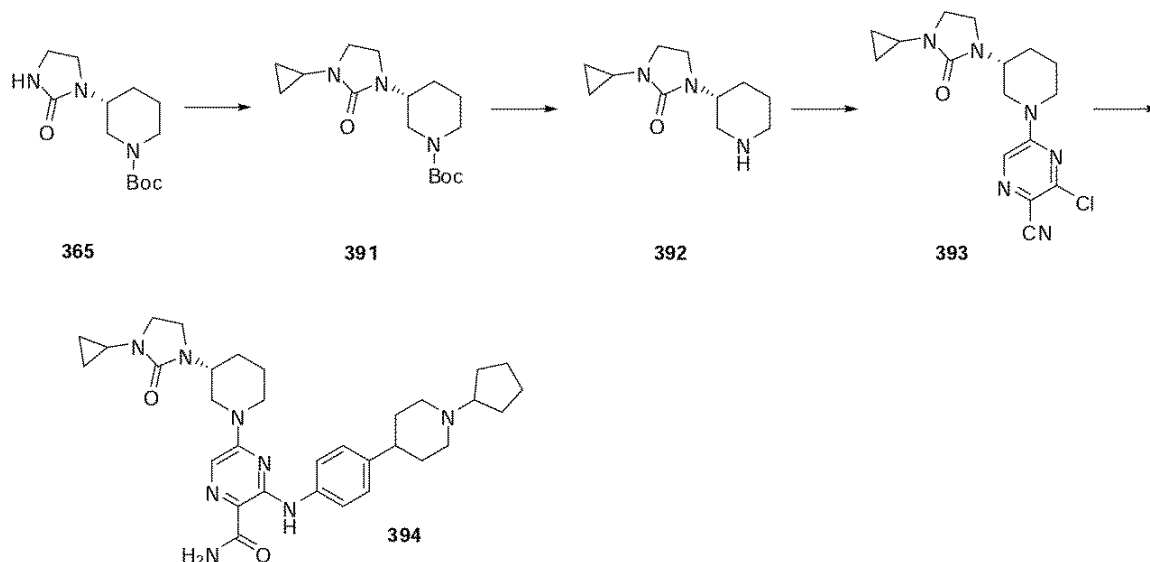
【1532】

実施例277: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1533】

【化465】

20



30

【1534】

無水DMF(100 mL)中の(R)-tert-ブチル3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(365)(10.0 g、31.17ミリモル)、シクロプロピルboron酸(6.39 g、74.35ミリモル)、およびピラジン(8.82 g、111.5ミリモル)に、Cu(OAc)₂(6.75 g、37.17ミリモル)を加えた。結果として生じた混合物を48時間O₂大気(バルーン)下の40°Cで攪拌した。NH₃・H₂O(10 mL)でクエンチした後、混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(100 mL x 3)で抽出した。有機質層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、PE中の0~70%のEtOAcを使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、淡黄色油として、(R)-tert-ブチル3-(3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(391)(2.6 g、23%)を分離した。

40

【1535】

(R)-tert-ブチル 3-(3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-

50

1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (391) (3.0 g、9.7ミリモル) を室温でジオキサン中の市販の4N HClで処理して、真空で濃縮後の薄茶色の固形物として、(R)-1-シクロプロピル-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン塩酸塩 (392) (2.05 g、86%)を得た。Proton NMR (DMSO-d₆): δ 9.37 (1H, s), 8.99 (1H, s), 3.89-3.82 (1H, m), 3.64-3.57 (1H, m), 3.28-3.18 (4H, m), 3.11-3.03 (1H, m), 2.97-2.87 (1H, m), 2.77-2.67 (1H, m), 2.44-2.29 (1H, m), 1.89-1.80 (1H, m), 1.75-1.64 (3H, m), 0.81-0.36 (4H, m) ppm.

10

【1536】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (394) は、中間体(R)-3-クロロ-5-(3-(3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル (393) を介して、(R)-1-シクロプロピル-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン塩酸塩 (392) と4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩 (304) を使用して実施例252について示された同じ合成スキームにより調製された。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 573.7。UV: λ = 268、277、305、335、372 nm.

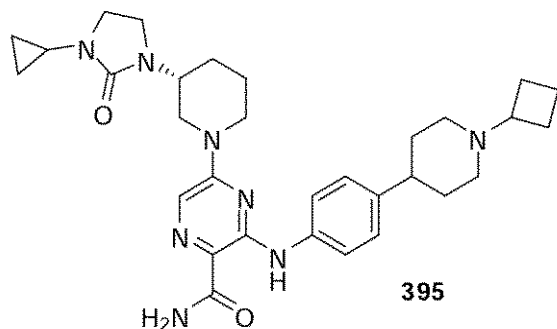
20

【1537】

実施例278: (R)-3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1538】

【化466】



30

【1539】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-シクロプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (395) を、4-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩を用いて実施例277について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 559.9。UV: λ = 268、276、305、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.59 (1H, s), 3.57 (1H, s), 3.43 (1H, m), 3.36 (3H, m), 3.15 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.40 (3H, m), 2.29 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.97-1.65 (8H, m).

40

50

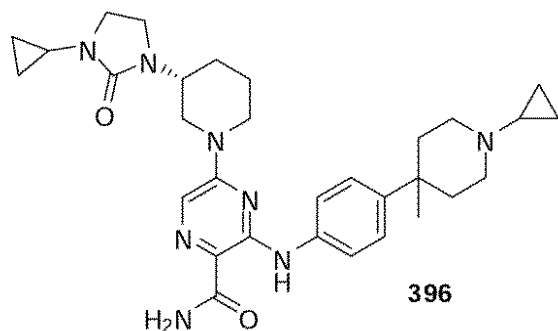
m), 0.72–0.66 (4H, m) ppm.

【1540】

実施例279: (R)-5-(3-(3-(3-シクロプロピル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1541】

【化467】



10

【1542】

表題化合物、(R)-5-(3-(3-(3-シクロプロピル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(396)を、4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(342)を用いて実施例277について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 559.8。UV: λ=268、277、306、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.71–7.61 (3H, m), 7.38–7.32 (2H, m), 4.45–4.35 (2H, m), 3.79 (1H, m), 3.60–3.36 (7H, m), 3.16–2.99 (3H, m), 2.70–2.64 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.19–1.66 (7H, m), 1.45–1.26 (3H, s), 1.02–0.87 (4H, m), 0.72–0.67 (4H, m) ppm.

20

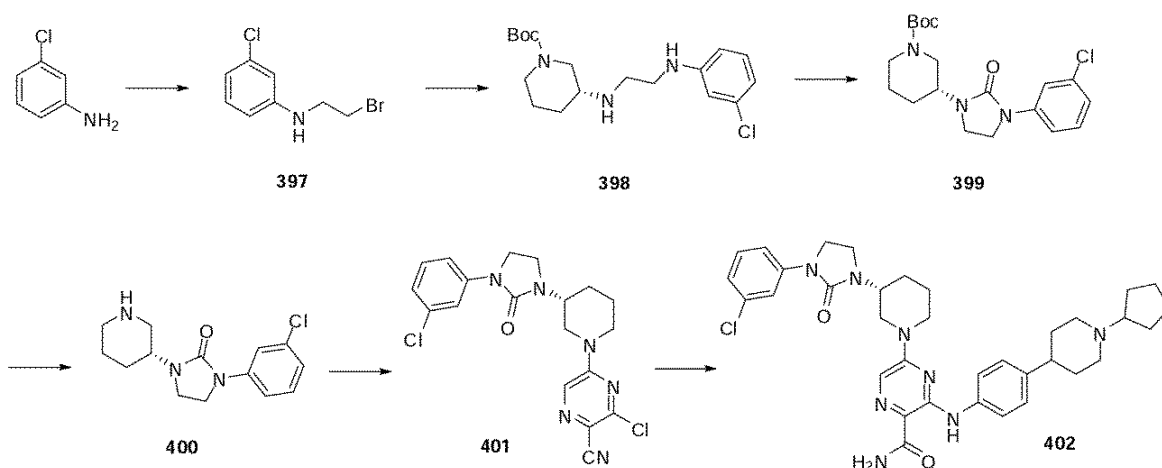
30

【1543】

実施例280: (R)-5-(3-(3-(3-(3-クロロフェニル)-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1544】

【化468】



40

【1545】

50

MeCN (500 mL) 中の 3-クロロアニリン (50 g、0.39 mol) と 1,2-ジブromoエタン (73 g、0.39 mol) の混合物を 2 日間 80 °C で加熱した。反応混合物を rotavap で濃縮し、PE 中の 0~30% の EtOAc を使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、黄色の固形物として、N-(2-ブromoエチル)-3-クロロアニリン (397) (9.0 g、10%) を分離した。THF (100 mL) 中の N-(2-ブromoエチル)-3-クロロアニリン (397) (9.0 g、38.46 ミリモル) と、(R)-tert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (7.74 g、38.46 ミリモル) の溶液に、DIEA (14.88 g、115.38 ミリモル) を加えた。結果として生じた混合物を 2 日間 70 °C で攪拌した。それを EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) で区分した。層を分け、水層を EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~5% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、白色固形物として、(R)-tert-ブチル 3-(2-(3-クロロフェニルアミノ)エチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (398) (10.1 g、74.4%) を分離した。

【1546】

氷浴かつ N₂ 大気下で、無水 DCM (300 mL) 中の (R)-tert-ブチル 3-(2-(3-クロロフェニルアミノ)エチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (398) (10.1 g、28.37 ミリモル) と Et₃N (3.01 g、29.8 ミリモル) の攪拌した溶液に、DCM (100 mL) 中のトリホスゲン (2.95 g、9.93 ミリモル) の溶液を液滴で加えた。結果として生じた混合物を 1 時間氷浴で攪拌し、NaHCO₃ (aq.) (1 M (50 mL) でクエンチした。混合物を DCM (100 mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~5% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラム・クロマトグラフィーにかけることで、白色固形物として、(R)-tert-ブチル 3-(3-(3-クロロフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (399) (4 g、37%) を分離した。それをジオキサン中の 40 mL の市販の 4 N HCl で処理し、白色固形物として、(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン塩酸塩 (400) (3.3 g、定量) を得た。Proton NMR (DMSO-d₆): δ 9.26 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.47-7.40 (1H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 4.10-3.94 (1H, m), 3.89-3.76 (2H, m), 3.48 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.25-3.14 (2H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 1.95-1.86 (1H, m), 1.83-1.68 (3H, m) ppm.

【1547】

表題化合物、(R)-5-(3-(3-(3-クロロフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (402) を、中間体 (R)-3-クロロ-5-(3-(3-(3-クロロフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル (401) を介して、(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン塩酸塩 (400) と 4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩 (304) を使用して実施例 252 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 644.4。UV: λ = 255、276、304、335、372 nm.

【1548】

実施例 281: 3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピ

10

20

30

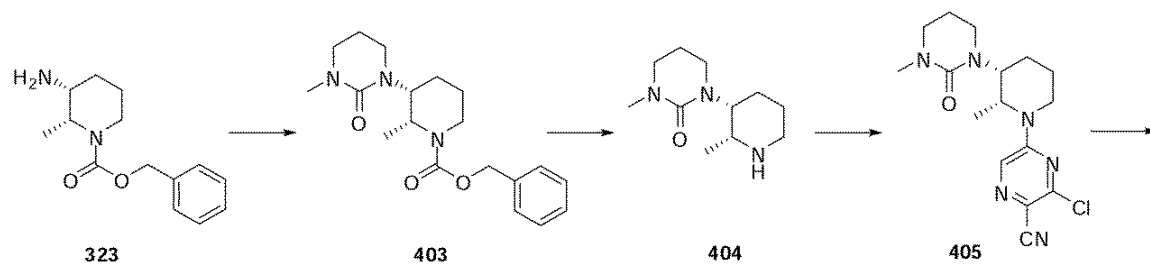
40

50

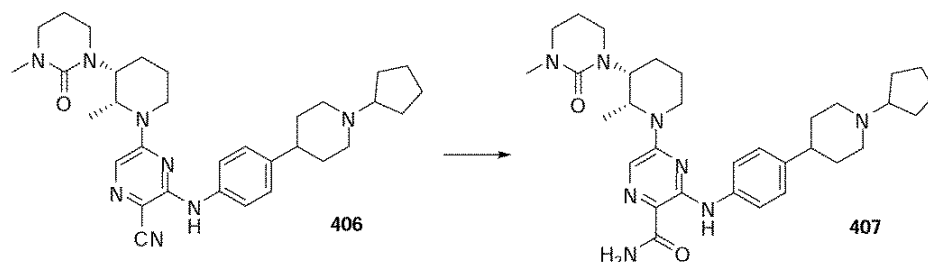
リミジン-1 (2H)-イル) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1549】

【化469】



10



20

【1550】

(2R, 3R)-ベンジル 3-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (323, 270 mg, 1.09 mmol) を、10 mL の乾燥した THF 中に溶かした。それに、3-クロロプロピルイソシアネート (112 μ L, 1.09 mmol) を加え、混合物を 3 時間室温で攪拌した。それに、NaH (鉱油中の 60%, 87 mg, 2.18 mmol) を加え、混合物を一晩中攪拌した。その後、NaH (87 mg, 2.18 mmol) の別のバッチを加えて、4 時間で完了するまで環化させた。混合物にヨードメタン (540 μ L, 8.64 mmol) を加え、室温で一晩中攪拌した。それを 120 mL の EtOAc と 30 mL の水で希釈した。有機相を分け、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~4% MeOH を用いるシリカ・フラッシュカラムにかけることで、濃油として、(2R, 3R)-ベンジル 2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (403) (350 mg, 93%) を分離した。それを 100 mL の MeOH 中に溶かし、10%の Pd/C (0.5 g) で Parr シューカーで 40 psi で一晩中水素化した。混合物をセライトを介して濾過し、濾液を真空内で濃縮することで、1-メチル-3-((2R, 3R)-2-メチルピペリジン-3-イル) テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (404) を得た。

30

【1551】

1-メチル-3-((2R, 3R)-2-メチルピペリジン-3-イル) テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (404, 120 mg, 0.55 mmol) を、10 mL の DMF 中に溶かした。それに、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル (175 mg, 1.0 mmol) と DIEA (350 μ L, 2.0 mmol) を加えた。その混合物を 30 分間室温で攪拌し、150 mL の EtOAc で希釈し、水 x 3 で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、DCM 中の 0~3.5% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、3-クロロ-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボニトリル (405, 60 mg, 31% の収率) を得た。

40

【1552】

15 mL のジオキサン中の 3-クロロ-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イ

50

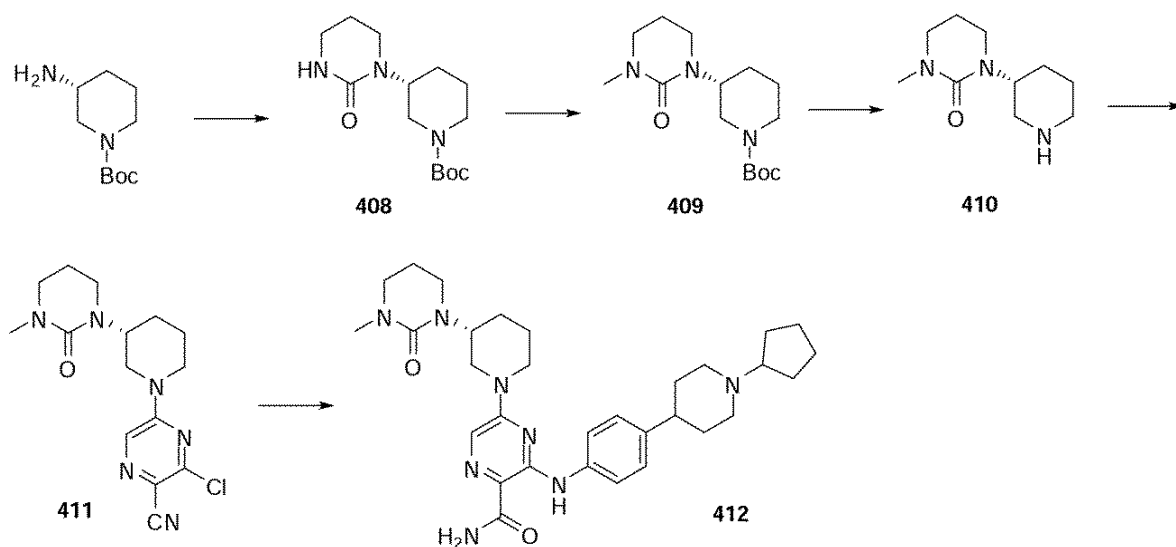
ル) ピラジン-2-カルボニトリル (405) (60 mg、0.17ミリモル)、4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) アニリン塩酸塩 (304) (58 mg、0.21ミリモル)、微粉炭酸セシウム (230 mg、0.68ミリモル)、Pd(OAc)₂ (11 mg、0.05ミリモル)、BINAP (31 mg、0.05ミリモル) の混合物を3分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを1時間窒素雰囲気下において115°Cの槽で撹拌した。その混合物を室温まで冷まし、100 mLのEtOAcで希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、クロロホルム中の0~10%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボニトリル (406) を分離した。それを10 mLのMeOHと2 mLのDMSOの中で溶解した。それに、1つのNaOHの固形のビーズ (約100 mg)、Et3N (60 μL)、および0.5 mLの30%のH₂O₂を加えた。混合物を30分間室温で撹拌し、10 mLのMeCNで希釈し、5分間撹拌し、rotavap上で濃縮した。残留物を150 mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、0.2 mLのTFAで酸性化し、移動相として5 mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩として、3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ)-5-((2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド (407) を分離した (58 mg、59%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 575.8。UV: λ=268、277、306、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.93 (1H, m), 4.56-4.30 (3H, m), 3.71 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.13 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.84 (1H, m), 2.25-1.65 (18H, m), 1.20 (3H, d, J=6.5 Hz) ppm.

【1553】

実施例282: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ)-5-((3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1554】

【化470】



【1555】

10

20

30

40

50

(R)-tert-Butyl 3-amino-piperidine-1-carboxylate (1.28 g, 6.4 mmol) を、15 mL の乾燥した THF 中に溶かした。それに、3-クロロプロピルイソシアネート (660 μ L, 6.4 mmol) を加え、混合物を 3 時間室温で攪拌した。それに、NaH (鉱油中の 60%, 310 mg, 7.68 mmol) を加え、混合物を一晩中攪拌した。その後、NaH (310 mg, 7.68 mmol) の別のバッチを加えて、完了するまで環化させた。混合物を 200 mL の EtOAc で希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~5% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として、(R)-tert-butyl 3-(2-oxotetrahydro-pyrimidin-1(2H)-yl) piperidine-1-carboxylate (408) (1.53 g, 84%) を分離した。それを 50 mL の乾燥した THF 中に溶かした。その溶液に、NaH (440 mg, 10.80 mmol) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。その後、ヨードメタン (680 μ L, 10.80 mmol) を加え、室温で一晩中攪拌した。それを 200 mL の EtOAc と 30 mL の水で希釈した。有機相を分け、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~4% MeOH を用いるシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として、(R)-tert-butyl 3-(3-methyl-2-oxotetrahydro-pyrimidin-1(2H)-yl) piperidine-1-carboxylate (409) (1.52 g, 95%) を分離した。それを 30 分間室温でジオキサン中の 20 mL の市販の 4N HCl で処理することで、乾燥するまで真空中で蒸発させた後に、白色固形物として (R)-1-methyl-3-(piperidine-3-yl) tetrahydro-pyrimidin-2(1H)-one hydrochloride (410) (1.27 g) を得た。

【1556】

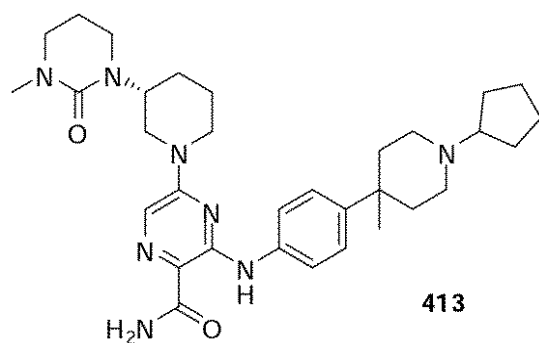
表題化合物、(R)-3-(4-(1-cyclopentylpiperidine-4-yl) phenylamino)-5-(3-(3-methyl-2-oxotetrahydro-pyrimidin-1(2H)-yl) piperidine-1-yl) pirazine-2-carboxamide (412) を、中間体 (R)-3-chloro-5-(3-(3-methyl-2-oxotetrahydro-pyrimidin-1(2H)-yl) piperidine-1-yl) pirazine-2-carbonitrile (411) を介して、(R)-1-methyl-3-(piperidine-3-yl) tetrahydro-pyrimidin-2(1H)-one hydrochloride (410) と 4-(1-cyclopentylpiperidine-4-yl) aniline hydrochloride (304) を用いて実施例 281 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 561.9。UV: λ = 268、277、305、336、372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.44 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.26 (1H, m), 3.72 (1H, s), 3.69 (1H, s), 3.54 (1H, m), 3.40-3.32 (4H, m), 3.14-3.06 (3H, m), 2.96 (3H, s), 2.92-2.82 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.00-1.65 (14H, m) ppm.

【1557】

実施例 283: (R)-3-(4-(1-cyclopentyl-4-methylpiperidine-4-yl) phenylamino)-5-(3-(3-methyl-2-oxotetrahydro-pyrimidin-1(2H)-yl) piperidine-1-yl) pirazine-2-carboxamide の合成

【1558】

【化 4 7 1】



10

【1 5 5 9】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(413)を、(R)-3-クロロ-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(411)と4-(1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩を用いて実施例282について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 575.9。UV: λ = 269、277、306、336、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.70-7.61 (3H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.67-3.50 (2H, m), 3.40-3.32 (4H, m), 3.10 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.93-2.82 (3H, m), 2.64 (1H, m), 2.24-1.62 (18H, m), 1.42-1.27 (3H, s) ppm.

20

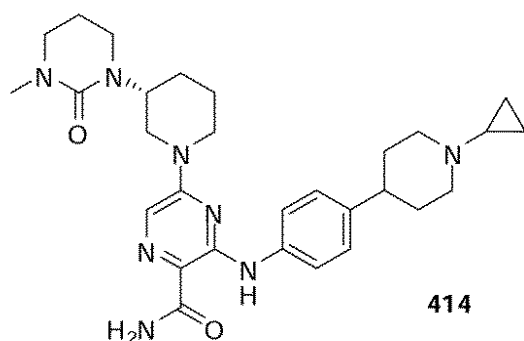
【1 5 6 0】

実施例284: (R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 5 6 1】

30

【化 4 7 2】



40

【1 5 6 2】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(414)を、(R)-3-クロロ-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(411)と4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アニリン(322)塩酸塩を用いて実施例282について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M

50

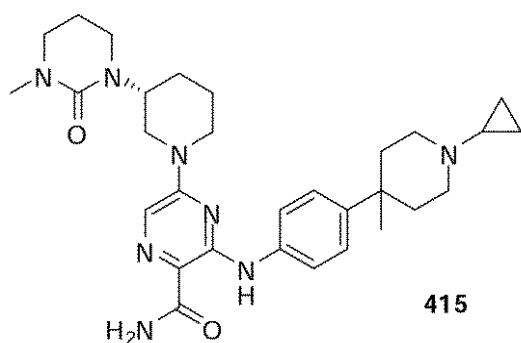
+1) 533.7。UV: $\lambda = 269$ 、 277 、 305 、 335 、 372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.43 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.24 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.73 (1H, s), 3.48–3.32 (5H, m), 3.08 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.93–2.81 (3H, m), 2.10 (2H, m), 2.03–1.95 (4H, m), 1.90–1.85 (3H, m), 1.65 (1H, m), 1.11–0.98 (4H, m) ppm.

【1563】

実施例285: (R)-3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1564】

【化473】



【1565】

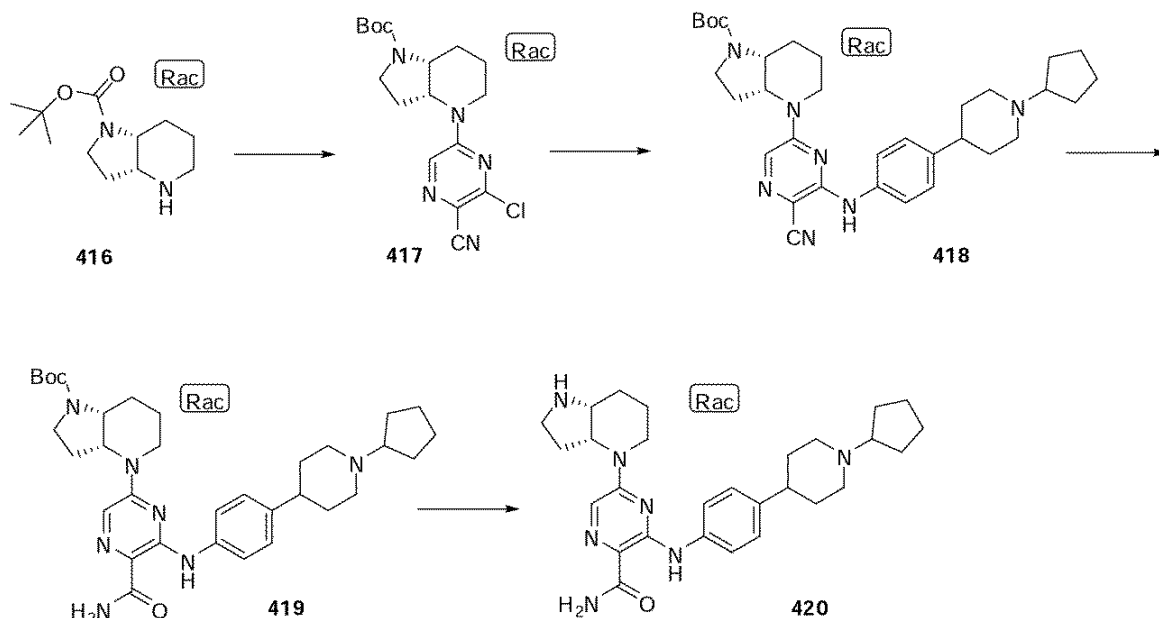
表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(415)を、(R)-3-クロロ-5-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(411)と、4-(1-シクロプロピル-4-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(342)を用いて、実施例282について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 547.8。UV: $\lambda = 269$ 、 277 、 306 、 336 、 372 nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.70–7.60 (3H, m), 7.35–7.31 (2H, m), 4.47–4.36 (2H, m), 4.29 (1H, m), 3.64–3.47 (3H, m), 3.37–3.32 (3H, m), 3.11–3.05 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.93 (1H, m), 2.70–2.62 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.00–1.85 (7H, m), 1.67 (1H, m), 1.44–1.26 (3H, s), 1.03–0.87 (4H, m) ppm.

【1566】

実施例286: 3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((3aR, 7aR)-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4(2H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの調製

【1567】

【化 4 7 4】



10

【1 5 6 8】

20

市販の(3aR, 7aR)-tert-ブチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート(416、CAS: 1251010-63-5、476mg、2.1ミリモル)を、15mLのDMF中に溶かした。それに、3, 5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル(340mg、1.9ミリモル)とDIEA(500μL、2.9ミリモル)を加えた。混合物を3.5時間室温で攪拌し、100mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、DCM中の0~3%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として、(3aR, 7aR)-tert-ブチル4-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート(417、670mg、88%)を分離した。

30

【1 5 6 9】

40mLのジオキサン中の(3aR, 7aR)-tert-ブチル4-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート(417)(400mg、1.10ミリモル)、4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩(304)(340mg、1.21ミリモル)、微粉炭酸セシウム(1.08g、3.30ミリモル)、Pd(OAc)₂(74mg、0.33ミリモル)、BINAP(206mg、0.33ミリモル)の混合物を、3分間窒素気流でガス抜きした。その後、それを1.5時間窒素雰囲気下において115°Cの槽で攪拌した。混合物を冷まし、150mLのEtOAcで希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、DCM中の0~6%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(3aR, 7aR)-tert-ブチル4-(5-シアノ-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシレート(418)(480mg、76%)を分離した。それを25mLのMeOHと2mLのDMSOの中で溶解した。それに微粉Cs₂CO₃(100mg)と、その後、1mLの30%H₂O₂を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌し、10mLのMeCNで希釈し、5分間攪拌し、rotavap上で濃縮した。残留物を150mLのEtOAcで希釈し、水x2で洗浄し、真空内で濃縮することで、粗製の(3aR, 7aR)-tert-ブチル4-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-

40

50

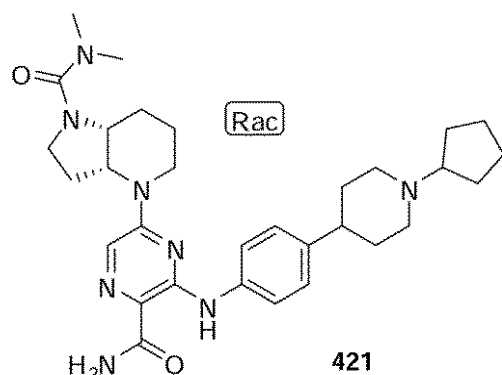
1-カルボキシラート (419) を得た。それを5分間室温で1:1のTFA/DCMで処理し、真空内で濃縮し、移動相として5mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩として、3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((3aR, 7aR)-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-4(2H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (420) を分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 490.4。UV: λ = 263、272、303、334、370 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.68 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.16 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.72 (2H, d, J = 13.0 Hz), 3.58 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.12 (3H, m), 2.89 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.14-1.71 (15H, m) ppm.

【1570】

実施例287: (3aR, 7aR)-4-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-N,N-ジメチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキサミドの調製

【1571】

【化475】



3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((3aR, 7aR)-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-4(2H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (420) (82 mg、0.16ミリモル) を、3 mL のNMP中に溶かした。それに、DIEA (290 μL、1.68ミリモル) と、その後、ジメチルカルバモイルクロリド (62 μL、0.67ミリモル) を加えた。その混合物を2時間室温で攪拌し、0.5 mL のTFAでクエンチし、移動相として5mMのHCl (aq) と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCにかけることで、(3aR, 7aR)-4-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-N,N-ジメチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキサミド (421) HCl塩 (61 mg、64%) を分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 561.9。UV: λ = 267、275、304、334、372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, m), 7.59 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.18 (2H, m), 3.71 (3H, m), 3.61-3.56 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.13 (3H, m), 2.90 (7H, s), 2.21 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.95 (3H, m), 1.87 (3H, m), 1.73 (4H, m), 1.61 (2H, m) ppm.

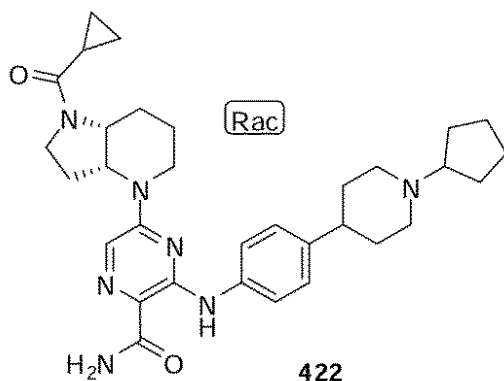
【1572】

実施例288: 3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ

)-5-((3aR, 7aR)-1-(シクロプロパンカルボニル)ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-4(2H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの調製

【1573】

【化476】



10

【1574】

3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((3aR, 7aR)-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-4(2H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(420)(82mg、0.16ミリモル)を、3mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(290μL、1.68ミリモル)と、その後、シクロプロパンカルボニルクロリド(61μL、0.67ミリモル)を加えた。その混合物を2時間室温で攪拌し、0.5mLのTFAでクエンチし、移動相として5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩(58mg、62%)として、3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((3aR, 7aR)-1-(シクロプロパンカルボニル)ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-4(2H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(422)を分離した。LC-MS(ESI):m/z(M+1)558.8。UV:λ=266、274、304、334、372nm。

20

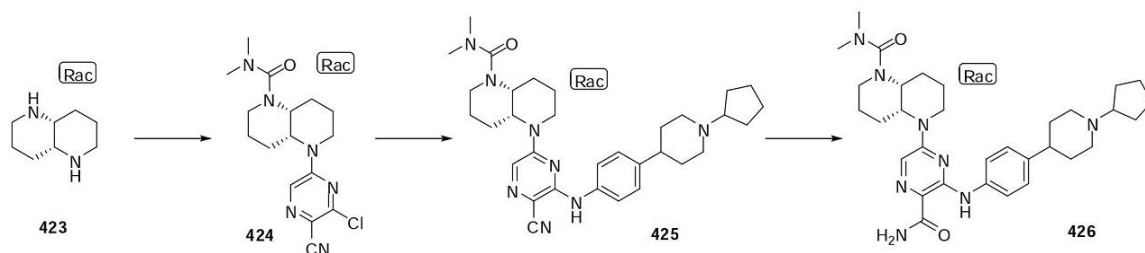
30

【1575】

実施例289: (4aR, 8aR)-5-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-N,N-ジメチルオクタヒドロ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドの調製

【1576】

【化477】



40

【1577】

市販の(4aR, 8aR)-デカヒドロ-1,5-ナフチリジン(423、120mg、0.86ミリモル)を2mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(150μL、0.86ミリモル)と、その後、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル(150mg、0.86ミリモル)を加えた。混合物は1.5時間室温で攪拌し、それにDIE

50

A (450 μ L、2.58ミリモル)とジメチルカルバモイルクロリド (240 μ L、2.58ミリモル)を加えた。混合物を一晩室温で攪拌した。それを100mLのEtOAcで希釈し、水x2で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮し、DCM中の0~3%のMeOHを用いるシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(4aR, 8aR)-5-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)-N, N-ジメチルオクタヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド (424, 56mg、19%)を分離した。それを、15mLのジオキサン中の4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩 (304) (90mg、0.32ミリモル)、微粉炭酸セシウム (210mg、0.64ミリモル)、Pd(OAc)₂ (11mg、0.05ミリモル)、BINAP (31mg、0.05ミリモル)と混合した。混合物を3分間、窒素気流でガス抜きした。その後、それを1.5時間窒素雰囲気下において115°Cの槽で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、100mLのEtOAcで希釈し、ろ過した。濾液を真空内で濃縮し、DCM中の0~11%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(4aR, 8aR)-5-(5-シアノ-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)-N, N-ジメチルオクタヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド (425)を分離した。それを10mLのMeOHと2mLのDMSOの中で溶解した。それに、1つのNaOHの固形のビーズ (約100mg)、Et3N (60 μ L)、および0.5mLの30%のH₂O₂を加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、10mLのMeCNで希釈し、5分間攪拌し、0.3mLのTFAで酸性化し、移動相として5mMのHCl(aq)と純粋なMeCN

10

20

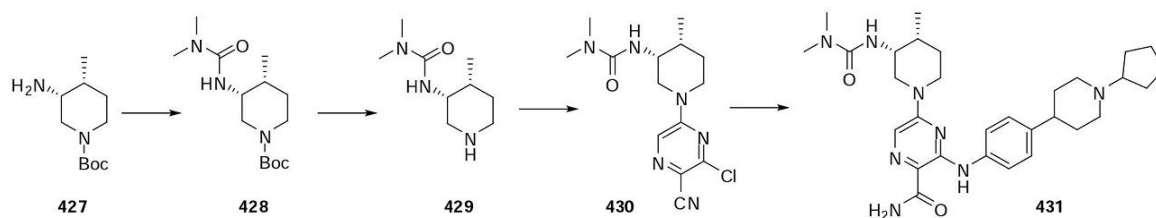
【1578】

実施例290: 3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3R, 4R)-3-(3, 3-ジメチルウレイド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

30

【1579】

【化478】



40

【1580】

市販の(3R, 4R)-tert-ブチル3-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (427, 250mg、1.16ミリモル)を、10mLの乾燥したTHF中に溶かした。それに、DIEA (610 μ L、3.50ミリモル)とジメチルカルバモイルクロリド (214 μ L、2.32ミリモル)を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、100mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM中の0~5%のMeOHを使用するシリカフラッシュカラムにかけることで、白色固形物として定量的収率で、(3R, 4R)-tert-ブチル3-(3, 3-ジメチルウレイド)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (428, 350mg)を分離した。それを40分間室温でジオキサン中の15mLの市販の4N HClで処理して、1, 1

50

ージメチルー３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）尿素塩酸塩（４２９）を得た。

【１５８１】

表題化合物、３－（４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イル）フェニルアミノ）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（３，３－ジメチルウレイド）－４－メチルピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（４３１）を、中間体３－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（６－クロロ５－シアノピラジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－３－イル）－１，１－ジメチル尿素（４３０）を介して、１，１－ジメチルー３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）尿素塩酸塩（４２９）と、４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イル）アニリン塩酸塩（３０４）を使用して実施例２８２について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 549.9. UV: λ = 268, 278, 306, 336, 373 nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.61 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.71 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.20-3.09 (4H, m), 2.87 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.23 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.08-1.61 (11H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz) ppm.

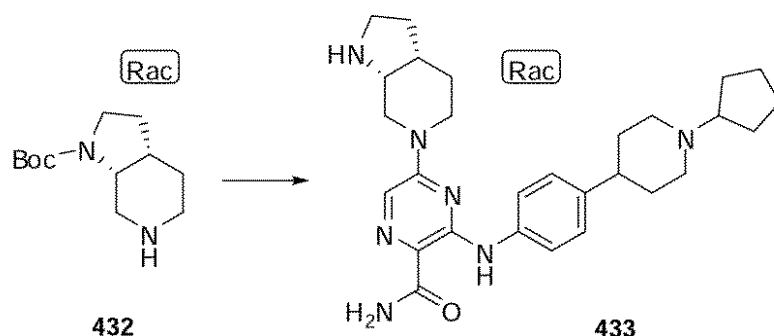
10

【１５８２】

実施例２９１：３－（４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イル）フェニルアミノ）－５－（（３ａＲ，７ａＲ）－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｃ〕ピリジン－６（２Ｈ，７Ｈ，７ａＨ）－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【１５８３】

【化４７９】



30

【１５８４】

表題化合物、３－（４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イル）フェニルアミノ）－５－（（３ａＲ，７ａＲ）－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｃ〕ピリジン－６（２Ｈ，７Ｈ，７ａＨ）－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（４３３）を、ラセミ体の（３ａＳ，７ａＲ）－tert-ブチル・オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｃ〕ピリジン－１－カルボキシラート（４３２）を用いて実施例２８６について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 490.4. UV: λ = 262, 272, 303, 334, 370 nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.67 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 14.5; 8.0 Hz), 4.12 (1H, dt, J = 13.0; 5.0 Hz), 3.87 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J = 15.0; 4.0 Hz), 3.73 (1H, s), 3.71 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.45-3.32 (3H, m), 3.14 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.66 (1H, m

40

50

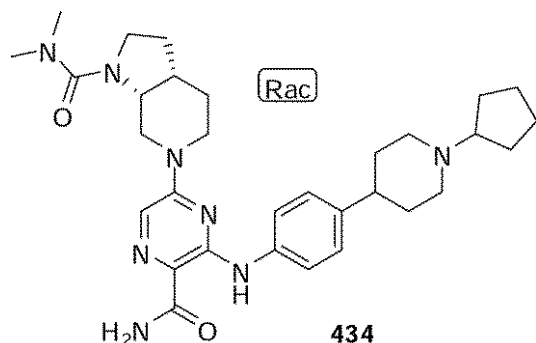
), 2.29 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.14–1.96 (6H, m), 1.88 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (1H, m) ppm.

【1585】

実施例292: (3aS, 7aR)–6–(5–カルバモイル–6–(4–(1–シクロペンチルピペリジン–4–イル)フェニルアミノ)ピラジン–2–イル)–N,N–ジメチルオクタヒドロ–1H–ピロロ[2,3–c]ピリジン–1–カルボキサミドの合成

【1586】

【化480】



10

【1587】

表題化合物、(3aS, 7aR)–6–(5–カルバモイル–6–(4–(1–シクロペンチルピペリジン–4–イル)フェニルアミノ)ピラジン–2–イル)–N,N–ジメチルオクタヒドロ–1H–ピロロ[2,3–c]ピリジン–1–カルボキサミド(434)を、ラセミ体の3–(4–(1–シクロペンチルピペリジン–4–イル)フェニルアミノ)–5–((3aR, 7aR)–テトラヒドロ–1H–ピロロ[2,3–c]ピリジン–6(2H, 7H, 7aH)–イル)ピラジン–2–カルボキサミド(433)を用いて実施例287について示された同じ合成スキームにより調製した。LC–MS(ESI): m/z (M+1) 561.9。UV: λ = 268, 279, 307, 336, 373 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.75 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.96 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.15–3.12 (4H, m), 2.86 (1H, m), 2.53 (7H, s), 2.25–2.14 (4H, m), 1.99–1.87 (6H, m), 1.78–1.72 (5H, m), 1.62 (1H, m) ppm.

20

30

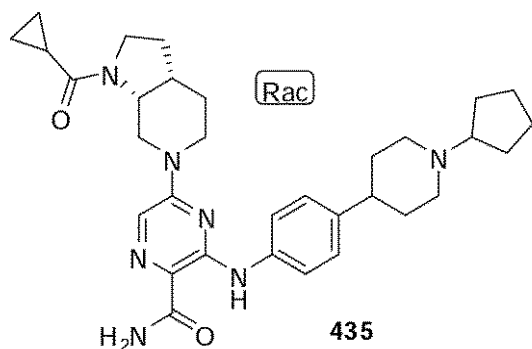
【1588】

実施例293: 3–(4–(1–シクロペンチルピペリジン–4–イル)フェニルアミノ)–5–((3aS, 7aR)–1–(シクロプロパンカルボニル)テトラヒドロ–1H–ピロロ[2,3–c]ピリジン–6(2H, 7H, 7aH)–イル)ピラジン–2–カルボキサミドの合成

40

【1589】

【化 4 8 1】



10

【1 5 9 0】

表題化合物、3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((3aS, 7aR)-1-(シクロプロパンカルボニル)テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6(2H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(435)を、ラセミ体3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-((3aR, 7aR)-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6(2H, 7H, 7aH)-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(433)を用いて実施例288について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 558. 8。UV: λ = 267, 277, 306, 336, 372 nm.

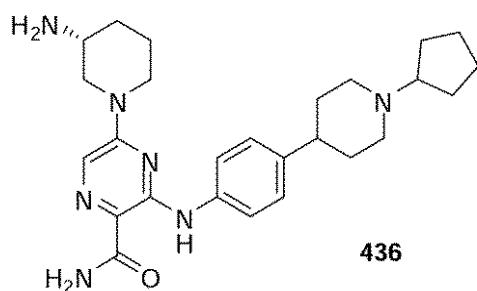
20

【1 5 9 1】

実施例294: (R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 5 9 2】

【化 4 8 2】



30

【1 5 9 3】

表題化合物、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(436)を、4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)アニリン塩酸塩(304)を使用して、実施例165で示される(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(206)塩酸塩について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 464. 3。UV: λ = 263, 273, 304, 335, 372 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.68 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.25 (1H, dd, J=13.0; 3.0 Hz), 4.01 (1H, dt, J=9.0; 4.5 Hz), 3.72 (2H, d, J=10.0 Hz), 3.58-3.54 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.14 (2H, m)

40

50

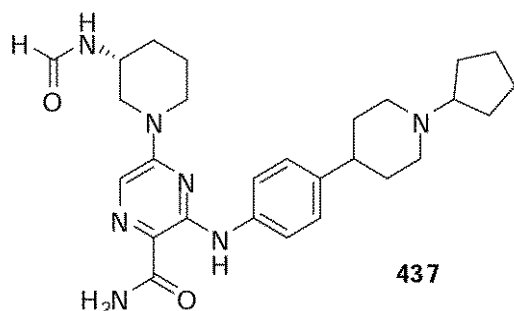
), 2.89 (1H, m), 2.22-1.71 (16H, m) ppm.

【1594】

実施例295: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-ホルムアミドピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1595】

【化483】



10

【1596】

(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (436) (50 mg、0.1ミリモル)を4 mLのDMF中に溶かした。それに、ギ酸 (20 μ L、0.5ミリモル)、DIEA (180 μ L、1.0ミリモル)、およびPyBOP (105 mg、0.2ミリモル)を加えた。その混合物を2時間室温で攪拌し、0.3 mLのTFAでクエンチし、5 mMのHCl (aq)と純粋なMeCNを用いる逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (24 mg)として、表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-ホルムアミドピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (437)を分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 492.7。UV: λ = 267, 276, 305, 335, 372 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 8.06 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.19 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.0 Hz), 3.54 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.22-1.66 (16H, m) ppm.

20

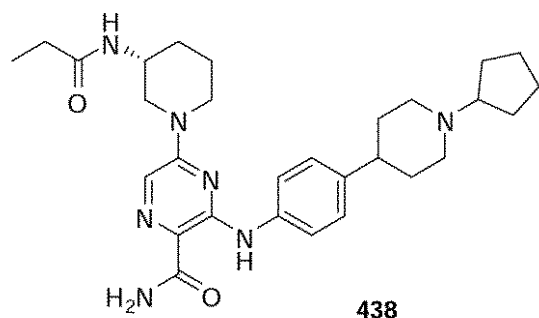
30

【1597】

実施例296: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1598】

【化484】



40

50

【1599】

(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(436)(40mg、0.075ミリモル)を、3mLのNMP中に溶かした。それに、DIEA(80μL、0.45ミリモル)と、その後、プロピオンクロリド(20μL、0.23ミリモル)を加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、0.3mLのTFAでクエンチし、5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを用いる逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(23mg)として、表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(438)を分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 520.6。UV: λ = 267, 276, 305, 335, 372 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.62 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.19 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.72 (2H, d, J=12.0 Hz), 3.55 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.22-1.64 (18H, m), 1.12 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm.

10

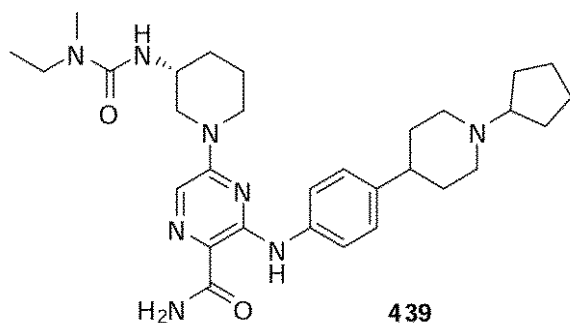
【1600】

実施例297: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-エチル-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20

【1601】

【化485】



439

30

【1602】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-エチル-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(436)を、N-エチル-N-メチルカルバモイルクロリドを使用して実施例296について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 549.6。UV: λ = 268, 277, 306, 336, 373 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.28 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.56 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.26-3.16 (3H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.24-1.63 (18H, m), 1.08 (3H, t, J=7.0 Hz) ppm.

40

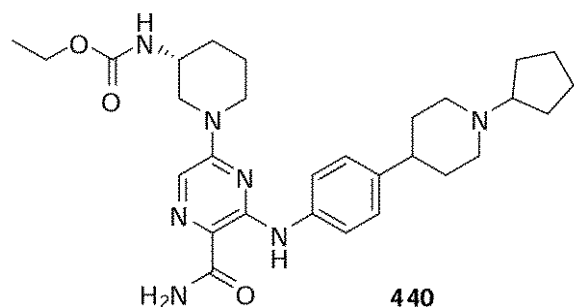
【1603】

実施例298: (R)-エチル1-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマートの合成

50

【1604】

【化486】



10

【1605】

表題化合物、(R)-エチル1-(5-カルバモイル-6-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(440)を、エチル・クロロホルメートを用いて実施例296について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 536.8。UV: $\lambda = 267, 276, 305, 335, 373$ nm.

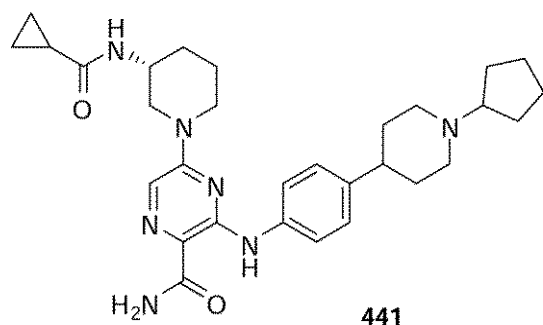
【1606】

実施例299: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20

【1607】

【化487】



30

【1608】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(441)を、シクロプロパンカルボニルクロリドを使用して実施例296について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 532.8。UV: $\lambda = 267, 277, 306, 336, 372$ nm.

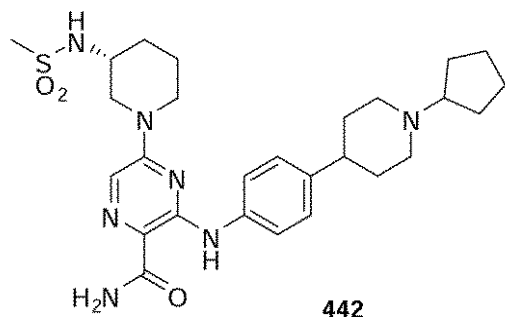
40

【1609】

実施例300: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(メチルスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1610】

【化 4 8 8】



10

【1 6 1 1】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-(メチルスルホンアミド)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(メチルスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(442)を、メタンスルホニルクロライドを使用して実施例296について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 542.9。UV: $\lambda = 266, 275, 304, 335, 372$ nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.55 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.70 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 3.55 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.14-3.06 (3H, m), 2.93 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.24-1.61 918 H, m) ppm.

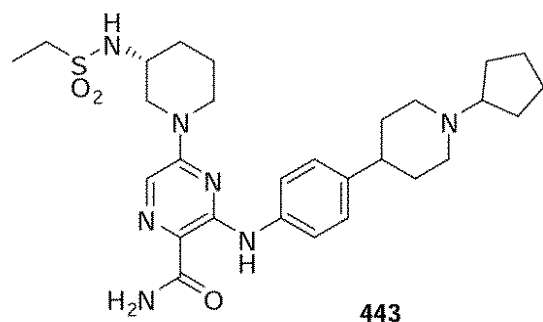
20

【1 6 1 2】

実施例301: (R)-3-(4-(1-(シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(エチルスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 6 1 3】

【化 4 8 9】



30

【1 6 1 4】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-(シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(エチルスルホンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(443)を、エタンスルホニルクロリドを使用して実施例296について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 556.9。UV: $\lambda = 266, 276, 305, 335, 372$ nm.

40

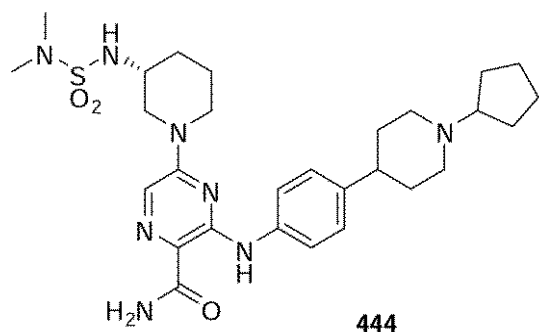
【1 6 1 5】

実施例302: (R)-3-(4-(1-(シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(N,N-ジメチルスルファモイルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 6 1 6】

50

【化 4 9 0】



10

【1 6 1 7】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(N,N-ジメチルスルファモイルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(444)を、ジメチルスルファモイルクロリドを用いて実施例296について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 571.8。UV: $\lambda = 266, 276, 305, 335, 373$ nm.

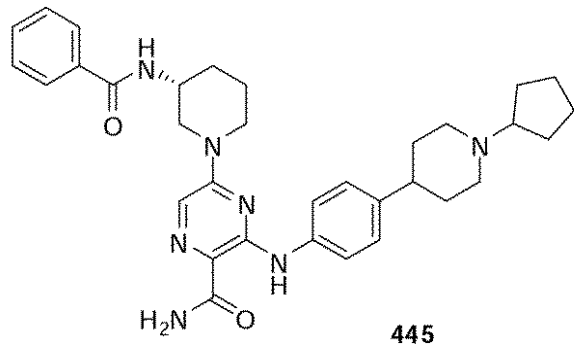
【1 6 1 8】

実施例303: (R)-5-(3-ベンズアミドピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

20

【1 6 1 9】

【化 4 9 1】



30

表題化合物、(R)-5-(3-ベンズアミドピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(445)を、ベンゾイルクロリドを使用して実施例296について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 568.9。UV: $\lambda = 267, 276, 305, 335, 372$ nm.

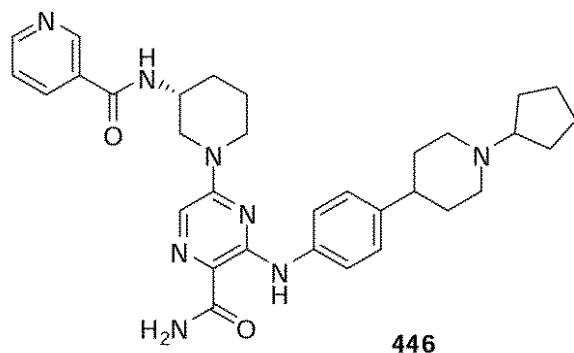
40

【1 6 2 0】

実施例304: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 6 2 1】

【化 4 9 2】



10

【1 6 2 2】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(ニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(446)を、ニコチン酸を使用して実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 569.6。UV: $\lambda = 265, 277, 305, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 9.13 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J=8.0; 5.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.35 (1H, dd, J=13.0; 3.5 Hz), 4.17 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.69 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.57-3.47 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.11 (2H, td, J=12.5; 2.5 Hz), 2.84 (1H, t, J=12.5; 3.5 Hz), 2.23-1.71 (18H, m) ppm.

20

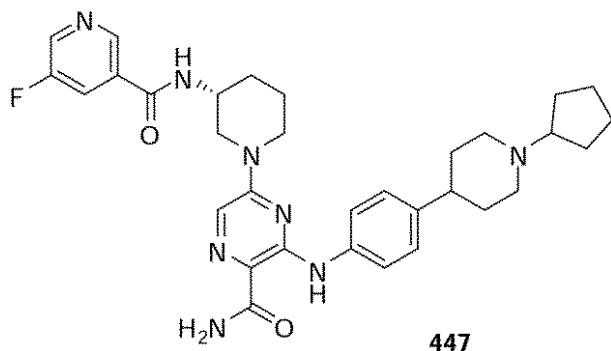
【1 6 2 3】

実施例305: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(5-フルオロニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

30

【1 6 2 4】

【化 4 9 3】



40

【1 6 2 5】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(5-フルオロニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(447)を、5-フルオロニコチン酸を使用して実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M

50

+1) 587.9。UV: $\lambda = 268, 278, 305, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 8.85 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.08 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J=13.0; 3.5$ Hz), 4.16 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.69 (2H, d, $J=11.5$ Hz), 3.54 (1H, m), 3.46–3.37 (2H, m), 3.11 (2H, td, $J=12.5; 2.5$ Hz), 2.82 (1H, tt, $J=12.5; 3.5$ Hz), 2.25–1.70 (18H, m) ppm.

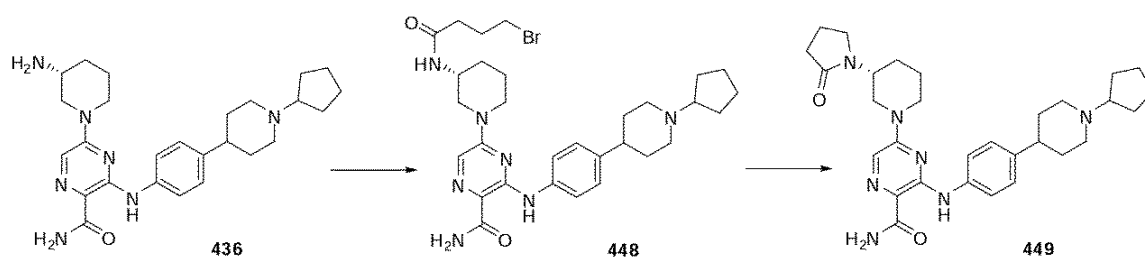
【1626】

10

実施例306: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1627】

【化494】



20

【1628】

(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (436) (50 mg、0.1ミリモル)を、4 mLのDMF中に溶かした。それに、DIEA (180 μ L、1.0ミリモル)と、その後、4-ブロモブチルクロリド (56 mg、0.3ミリモル)を加えた。混合物を1.5時間室温で攪拌し、60 mLのEtOAcで希釈し、水x3で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮することで、粗製の(R)-5-(3-(4-ブロモブタンアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (448)を得た。それを3 mLの乾燥したDMF中に溶かし、溶液を室温で攪拌した。それにNaH (60%、30 mg)を加え、混合物を1時間攪拌した。それを0.5 mLのTFAでクエンチし、5 mMのHCl (aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩 (7 mg)として、表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (449)を分離した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 532.6。UV: $\lambda = 267, 275, 305, 335, 373$ nm.

30

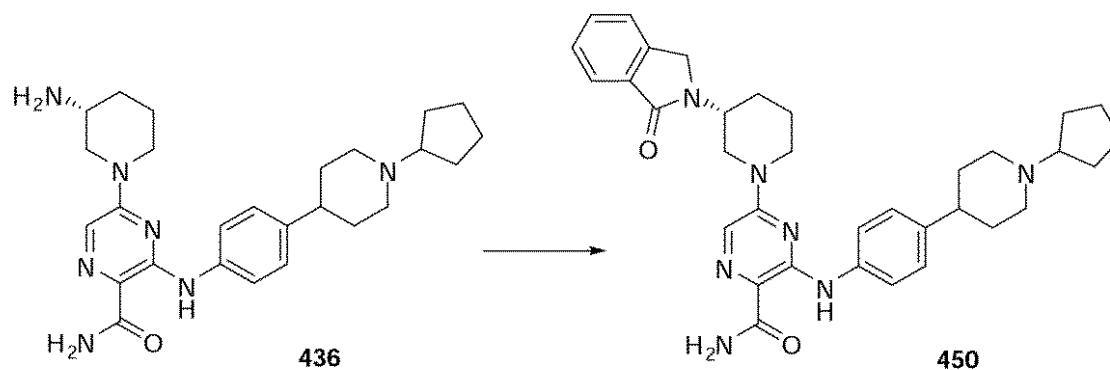
40

【1629】

実施例307: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1630】

【化 4 9 5】



10

【1 6 3 1】

(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(436)(50mg、0.1ミリモル)を、4mLのDMF中に溶かした。それに、DIEA(180μL、1.0ミリモル)と、その後、メチル2-ブロモメチルベンゾアート(46mg、0.2ミリモル)を室温で加えた。反応温度を60℃に上げ、混合物を一晩中攪拌した。それを室温まで冷まし、0.5mLのTFAでクエンチし、5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(19mg)として、表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(450)を分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 580.8。UV: λ = 269, 275, 304, 335, 372 nm。Proton NMR (CD₃OD): δ 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, s), 7.66-7.58 (2H, m), 7.56-7.52 (3H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.67-4.57 (3H, m), 4.40-4.30 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.27-3.06 (4H, m), 2.76 (1H, m), 2.24-1.72 (18H, m) ppm.

20

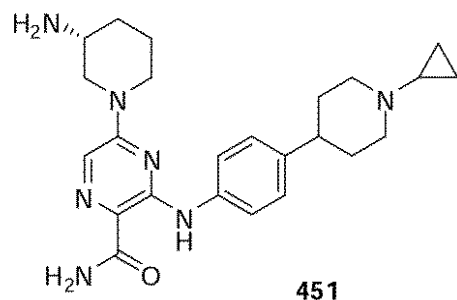
30

【1 6 3 2】

実施例308: (R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 6 3 3】

【化 4 9 6】



40

【1 6 3 4】

表題化合物、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)を、4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-アニリン(322)塩

50

酸塩を用いて実施例 165 で示される (R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (206) 塩酸塩について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 436. 2。UV : λ = 263, 272, 304, 335, 372 nm。Proton NMR (CD_3OD) : δ 7.69 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 13.0; 3.5 Hz), 4.01 (1H, m), 3.75 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.54 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.20 - 1.70 (8H, m), 1.10 (2H, m), 0.98 (2H, m) ppm.

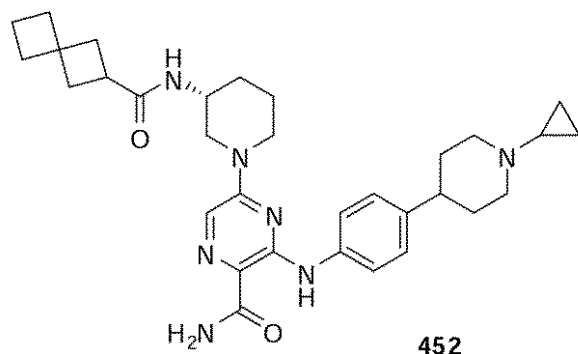
10

【1635】

実施例 309 : 3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - ((3R) - 3 - (スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1636】

【化497】



20

【1637】

表題化合物、3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - ((3R) - 3 - (スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (452) を、(R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (451) とスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸を使用して実施例 295 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 558. 9。UV : λ = 267, 277, 306, 336, 372 nm.

30

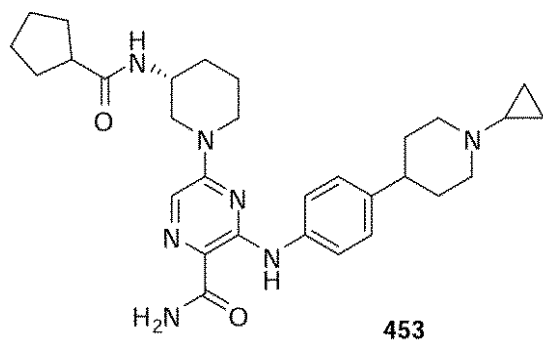
【1638】

実施例 310 : (R) - 5 - (3 - (シクロペンタンカルボキサミド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

40

【1639】

【化 4 9 8】



10

【1 6 4 0】

表題化合物、(R)-5-(3-(3-(cyclopentanecarboxamido) piperidin-1-yl)-3-(4-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl) phenylamino) pyrazin-2-carboxamido (453) を、(R)-5-(3-amino piperidin-1-yl)-3-(4-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl) phenylamino) pyrazin-2-carboxamido (451) とシクロペンタンカルボン酸を使用して実施例 295 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 532.8。UV: $\lambda = 267, 277, 306, 336, 372 \text{ nm}$. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5 \text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.5 \text{ Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=13.0; 3.0 \text{ Hz}$), 3.98 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.76 (2H, d, $J=12.5 \text{ Hz}$), 3.44-3.34 (3H, m), 2.88-2.81 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.13 (2H, m), 2.02-1.55 (15H, m), 1.07-0.98 (4H, m) ppm.

20

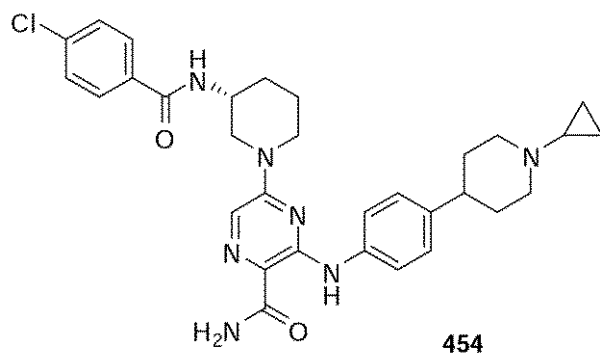
【1 6 4 1】

実施例 311: (R)-5-(3-(4-chlorobenzamido) piperidin-1-yl)-3-(4-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl) phenylamino) pyrazin-2-carboxamido の合成

30

【1 6 4 2】

【化 4 9 9】



40

【1 6 4 3】

表題化合物、(R)-5-(3-(4-chlorobenzamido) piperidin-1-yl)-3-(4-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl) phenylamino) pyrazin-2-carboxamido (454) を、(R)-5-(3-amino piperidin-1-yl)-3-(4-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl) phenylamino) pyrazin-2-carboxamido (451) と 4-chlorobenzoic acid を使用して実施例 295 について示さ

50

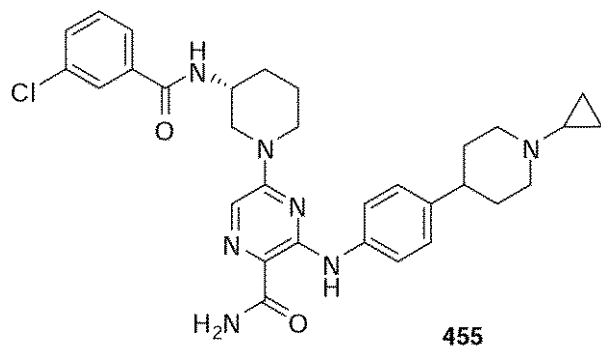
れた同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M + 1$)
574.2 (クロロパターン). UV : $\lambda = 265, 276, 305, 335$
, 372 nm.

【1644】

実施例312 : (R)-5-(3-(3-クロロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1645】

【化500】



【1646】

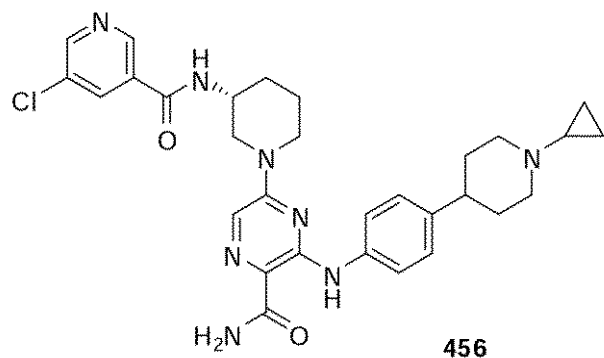
表題化合物、(R)-5-(3-(3-クロロベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(455)を、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)と3-クロロ安息香酸を使用して実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M + 1$)
574.2 (クロロパターン). UV : $\lambda = 305, 336, 373$ nm.

【1647】

実施例313 : (R)-5-(3-(5-クロロニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1648】

【化501】



【1649】

表題化合物、(R)-5-(3-(5-クロロニコチンアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(455)を、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)と5-クロロニコチン酸を使用して実施例295について

示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M + 1$) 575.2 (クロロパターン). UV : $\lambda = 269, 275, 305, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD) : δ 8.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.21 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.33 (1H, dd, $J = 13.5; 3.5$ Hz), 4.16 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.52 (1H, dd, $J = 13.0; 8.0$ Hz), 3.47–3.43 (2H, m), 3.33 (1H, m), 2.87–2.81 (2H, m), 2.17–1.70 (8H, m), 1.04–0.98 (4H, m) ppm.

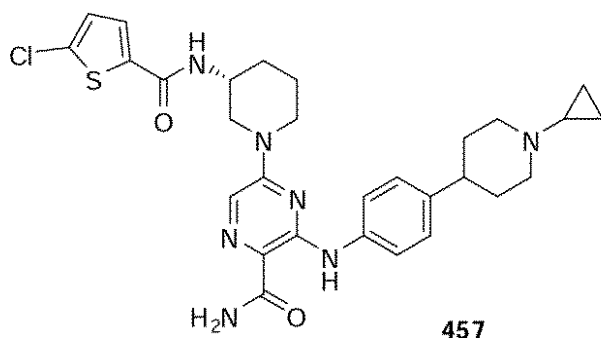
10

【1650】

実施例314 : (R)-5-(3-(5-クロロチオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1651】

【化502】



20

【1652】

表題化合物、(R)-5-(3-(5-クロロチオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(457)を、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)と5-クロロチオフェンカルボン酸を使用して実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M + 1$) 580.2 (クロロパターン). UV : $\lambda = 265, 276, 305, 335, 372$ nm. Proton NMR (CD_3OD) : δ 7.66 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.52 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.14–1.70 (8H, m), 1.02–0.98 (4H, m) ppm.

30

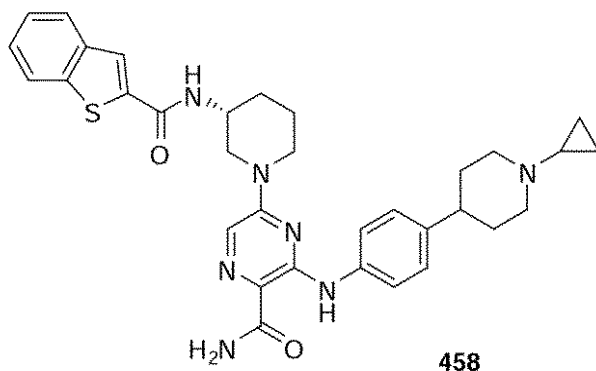
40

【1653】

実施例315 : (R)-5-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1654】

【化 5 0 3】



10

【1 6 5 5】

表題化合物、(R)-5-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(458)を、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)と2-ベンゾチオフェンカルボン酸を使用して実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 596. 8。UV: $\lambda = 301, 336, 372$ nm。

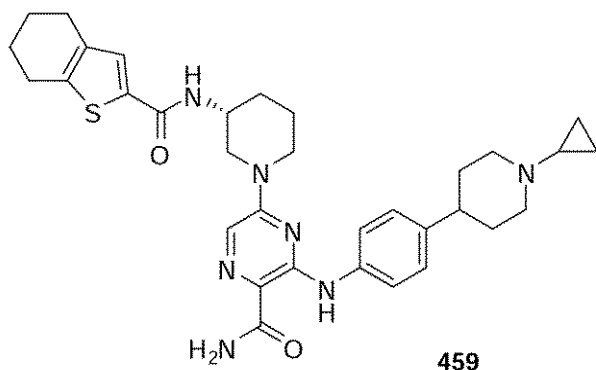
20

【1 6 5 6】

実施例316: (R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1 6 5 7】

【化 5 0 4】



30

【1 6 5 8】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(459)を、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)と4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸を用いて実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 601. 0。UV: $\lambda = 268, 272, 302, 336, 373$ nm。Proton NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.42 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.04 (1H, m)

40

50

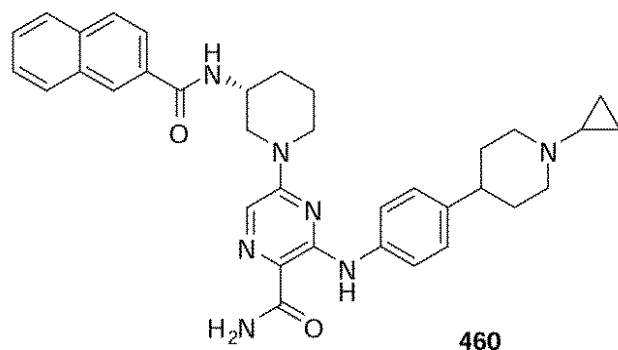
), 3.71 (2H, d, $J=11.5$ Hz), 3.24 (4H, m), 2.86–2.78 (4H, m), 2.61 (2H, m), 2.10–1.67 (12H, m), 1.04–0.98 (4H, m) ppm.

【1659】

実施例317: (R)-5-(3-(2-ナフトアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1660】

【化505】



【1661】

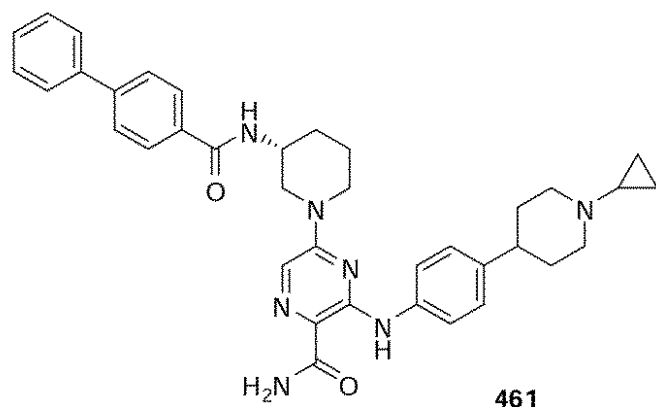
表題化合物、(R)-5-(3-(2-ナフトアミド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(460)を、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)と2-ナフトレンカルボン酸を使用して実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 590.8。UV: $\lambda = 270, 274, 304, 337, 372$ nm.

【1662】

実施例318: (R)-5-(3-ビフェニル-4-イルカルボキサミドピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1663】

【化506】



【1664】

表題化合物、(R)-5-(3-ビフェニル-4-イルカルボキサミドピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(461)を、(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(451)と2-ナフトレンカルボン酸を使用して実施例295について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 614.8。UV: $\lambda = 270, 274, 304, 337, 372$ nm.

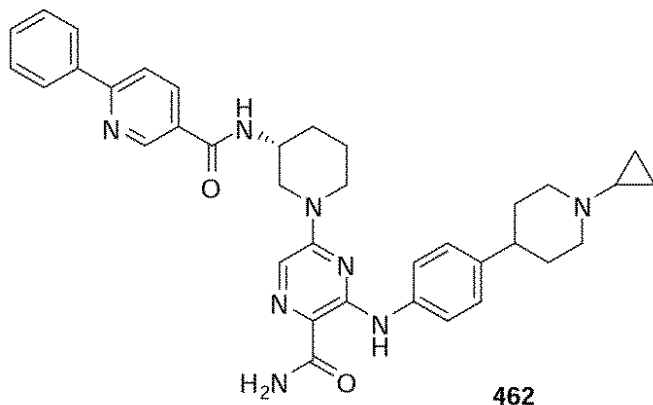
イル) - 3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (451) とビフェニル - 4 - カルボン酸を使用して実施例 295 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) 616. 8。UV : $\lambda = 268, 289, 299, 335, 373$ nm.

【1665】

実施例 319 : (R) - 3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (6 - フェニルニコチンアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1666】

【化507】



【1667】

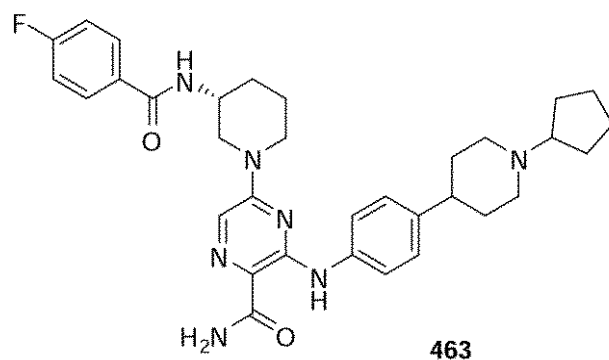
表題化合物、(R) - 3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (6 - フェニルニコチンアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (462) を、(R) - 5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - (1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (451) と 6 - フェニルニコチン酸を使用して実施例 295 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) 617. 5。UV : $\lambda = 265, 272, 300, 336, 372$ nm.

【1668】

実施例 320 : (R) - 3 - (4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1669】

【化508】



【1670】

表題化合物、(R) - 3 - (4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

ルアミノ) - 5 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (463) を、4 - フルオロベンゾイルクロリドを使用して実施例 296 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) 586.6。UV : $\lambda = 267, 276, 305, 335, 372$ nm。Proton NMR (CD_3OD) : δ 7.85 (2H, dd, $J=9.0$; 5.5 Hz), 7.68 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.21-7.15 (4H, m), 4.57 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.18-4.11 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.21-1.72 (16H, m) ppm.

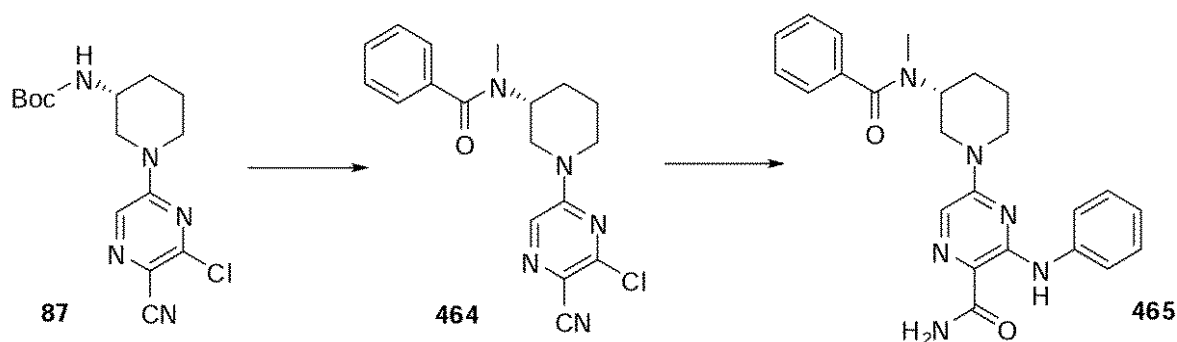
10

【1671】

実施例 321 : (R) - 5 - (3 - (3 - メチル - 3 - フェニルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1672】

【化509】



20

【1673】

表題化合物、(R) - 5 - (3 - (3 - メチル - 3 - フェニルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (フェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (465) は、中間体 (R) - 3 - (1 - (6 - クロロ - 5 - シアノピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 1 - メチル - 1 - フェニル尿素 (464) を介して、N - メチル - N - フェニルカルバモイルクロリドとアニリンを使用して実施例 179 について示された同じ合成スキームにより調製された。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) 446.3。UV : $\lambda = 264, 277, 305, 334, 372$ nm.

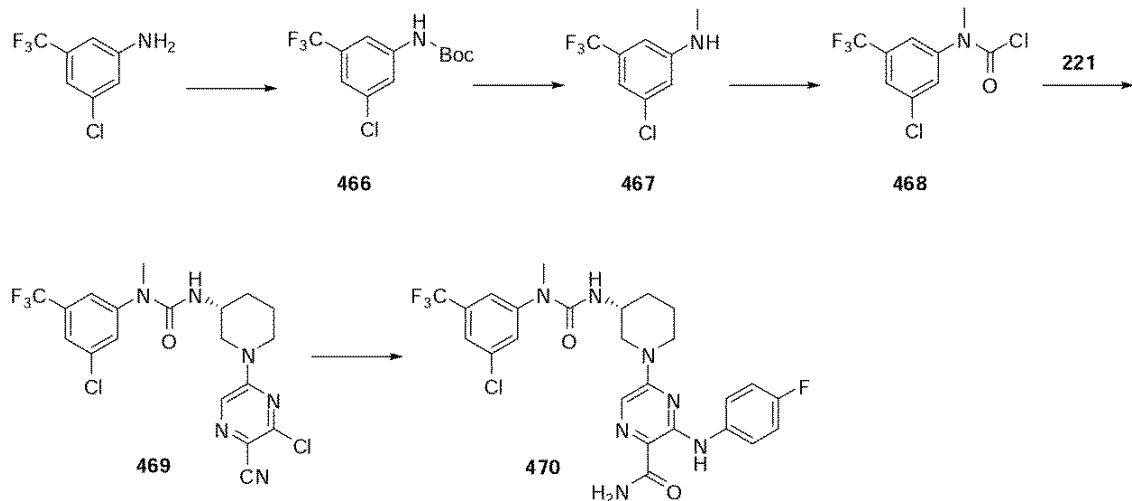
30

【1674】

実施例 322 : (R) - 5 - (3 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - メチルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミドの合成

【1675】

【化 5 1 0】



10

【1 6 7 6】

3-クロロ-5-トリフルオロメチルアニリン (3.66 g、18.7ミリモル) を70 mLのTHF中に溶かし、氷浴で攪拌した。それにBoc₂O (4.48 g、20.6ミリモル) とDMA P (2.51 g、20.6ミリモル) を加えた。混合物を一晩中攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を200 mLのEtOAcに入れ、水x3で洗浄し、乾燥させ、rotavapにかけ、DCM中1%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として、tert-ブチル3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート (466、3.37 g、61%) を得た。それを100 mLの乾燥したTHF中に溶かし、15分間室温でNaH (鉱油中60%、910 mg、22.8ミリモル) で処理し、その後ヨードメタン (1.42 mL、22.8ミリモル) を加えた。混合物を一晩中攪拌し、濃縮し、200 mLのEtOAcに入れ、水x2で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM中の0~5%のEtOAcを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、油としてメチル化生成物を分離した。それを3時間室温で1:1のTFA/DCM (10 mL/10 mL) で処理し、真空内で濃縮し、200 mLのEtOAcと50 mLの1N NaOHに入れた。有機相を分け、水で洗浄し、乾燥させ、DCM中の1%のMeOHを用いるシリカ・フラッシュカラムにかけることで、油として3-クロロ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリン (467、1.76 g、53%) を分離した。

20

30

【1 6 7 7】

3-クロロ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリン (467、1.24 g、5.9ミリモル) を15 mLの乾燥したトルエン中に溶かした。それにEt₃N (1.1 mL、7.9ミリモル) を加え、混合物を氷浴で攪拌した。それに、7.5 mLの乾燥した乾燥したトルエン中のトリホスゲン (2.46 g、8.3ミリモル) のあらかじめ作られた溶液を液滴で加えた。混合物を3時間氷浴で攪拌した。その後、EtOAc (120 mL) と水 (50 mL) を混合物に注ぎ、有機相を分けた。それを飽和したNaHCO₃ (aq) 溶液で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮することで、油として、粗製の3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル(メチル)カルバミン酸クロリド (468) を得た。

40

【1 6 7 8】

(R)-tert-Butyl 1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート (87、950 mg、2.8ミリモル) を、20分間室温で2:1のDCM/TFA (20 mL/10 mL) で処理した。混合物を、粗製の(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (221、TFA塩) として、乾燥するまで真空内で濃縮した。それを18 mLのDMF中に溶かした。それに、DIEA (3.9 mL、22.4ミリモル) を加え、粗製の

50

468 (推定で5.9ミリモル)を調製した。混合物を1.5時間室温で攪拌し、120 mLのEtOAcで希釈し、水、飽和したNaHCO₃ (aq) 溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM中の0~3.5%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、定量的収率で(R)-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1-メチル尿素(469)を分離した。

【1679】

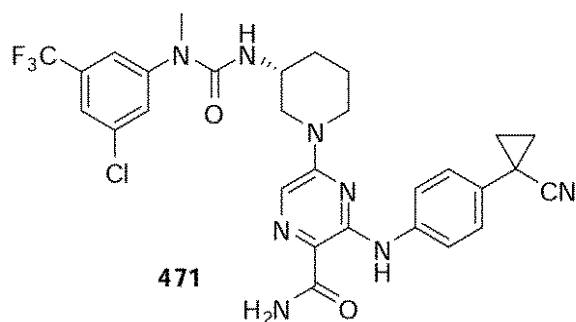
表題化合物、(R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-フルオロフェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(470)を、(R)-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1-メチル尿素(469)と4-フルオロアニリンを用いて実施例179について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 566.1 (クロロパターン)。UV: λ = 261, 275, 300, 332, 372 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.61 (1H, s), 7.59-7.56 (2H, m), 7.49-7.47 (3H, m), 7.02-6.99 (2H, m), 4.09 (1H, dd, J=13.0; 3.0 Hz), 3.90 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.49-3.42 (2H, m), 3.24 (3H, s), 1.98 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.64 (1H, m) ppm.

【1680】

実施例323: (R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1681】

【化511】



【1682】

表題化合物、(R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(471)を、1-(4-アミノフェニル)シクロプロパンカルボニトリルを用いて実施例322について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 613.2 (クロロパターン)。UV: λ = 267, 282, 308, 337, 376 nm. Proton NMR (CD₃OD): δ 7.65-7.63 (3H, m), 7.49-7.46 (3H, m), 7.27 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.12 (1H, dd, J=12, 5; 2.5 Hz), 3.89 (2H, m), 3.54-3.45 (2H, m), 3.25 (3H, s), 1.99 (1H, m), 1.81-1.64 (5H, m), 1.39 (2H, m) ppm. 最終工程で副産物として、化合物(R)-3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-

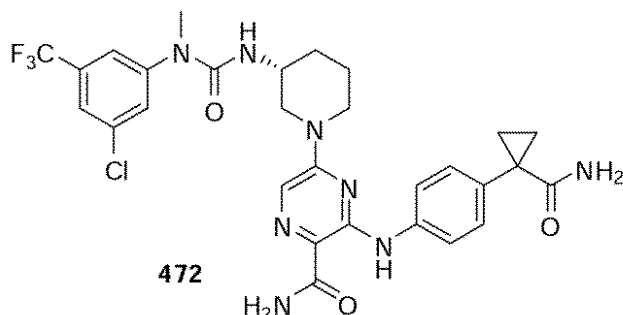
メチルウレイド) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミド (472) を発見し、HCl 塩として分離した。

【1683】

実施例 324: (R)-3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1684】

【化512】



10

【1685】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニルアミノ)-5-(3-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (472) を、(R)-5-(3-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (471) の調製の間の最終的な工程で副産物として発見し、分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 631.2 (クロロパターン). UV: λ = 267, 280, 308, 337, 373 nm.

20

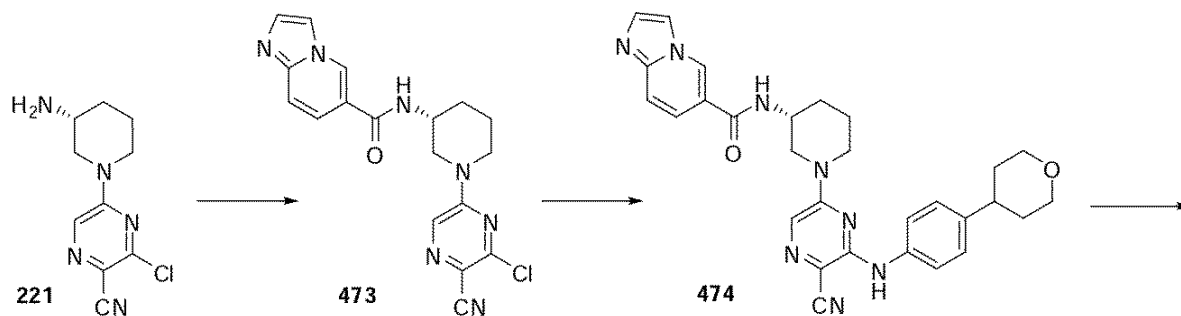
【1686】

実施例 325: (R)-N-(1-(5-カルバモイル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミドの合成

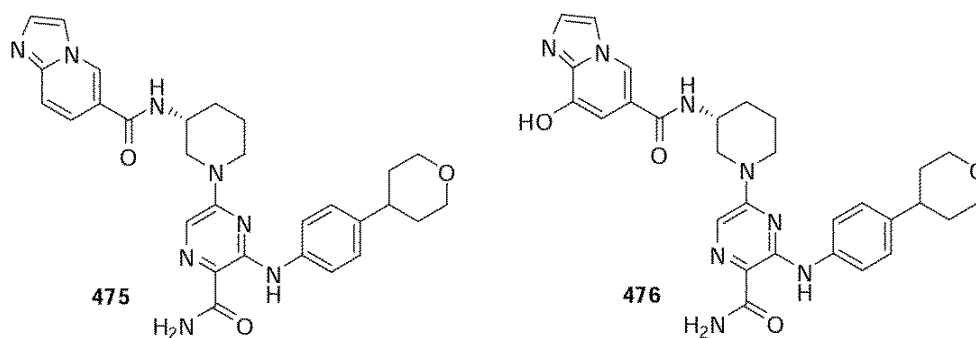
30

【1687】

【化 5 1 3】



10



20

【1 6 8 8】

(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (221、HCl 塩、350 mg、1.28 ミリモル) を 10 mL の DMF 中に溶かした。それに、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 (310 mg、1.92 ミリモル)、DIEA (890 μ L、5.12 ミリモル)、および PyBOP (1.00 g、1.92 ミリモル) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、100 mL の EtOAc で希釈し、水 $\times$ 3 で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~7% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(R)-N-(1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド (473) を分離した。化合物 473 (75 mg、0.20 ミリモル) を、15 mL のジオキサン中の 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アニリン (106 mg、0.60 ミリモル)、微粉炭酸セシウム (326 mg、1.00 ミリモル)、酢酸パラジウム (22 mg、0.10 ミリモル)、BINAP (62 mg、0.10 ミリモル) と混合した。混合物を窒素気流を 3 分間使用してガス抜きし、1 時間 115 $^{\circ}$ C で窒素雰囲気下において攪拌した。それを室温まで冷まし、50 mL の EtOAc で希釈し、ろ過した。濾液を濃縮し、DCM 中の 0~11% の MeOH を使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、(R)-N-(1-(5-シアノ-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド (474) を分離した。それを 10 mL の MeOH と 3 mL の DMSO の中で溶解した。それに、1 つの NaOH の固形のビーズ (約 100 mg) と 1 mL の 30% H_2O_2 を加えた。混合物を 1.5 時間室温で攪拌し、5 mL の MeCN でクエンチし、攪拌し、濃縮し、0.3 mL の TFA で酸性化し、移動相として 5 mM の HCl (aq) と純粋な MeCN を使用する逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩として、表題化合物、(R)-N-(1-(5-カルバモイル-6-(4-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド (475) (24 mg) と、HCl 塩として、副産物、(R)-N-(1-(5-カルバモイル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フ

30

40

50

フェニルアミノ) ピラジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) -5-ヒドロキシイミダゾ
[1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド (476) (15 mg) を分離した。化合
物 475 に関して、LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) 541.3。UV : λ =
304、336、373 nm。Proton NMR (CD_3OD) : δ 9.26 (1H, s), 8.30 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.41 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.92 (2H, m), 3.44 (4H, m), 2.66 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.62 (3H, m), 1.56 (1H, m) ppm.

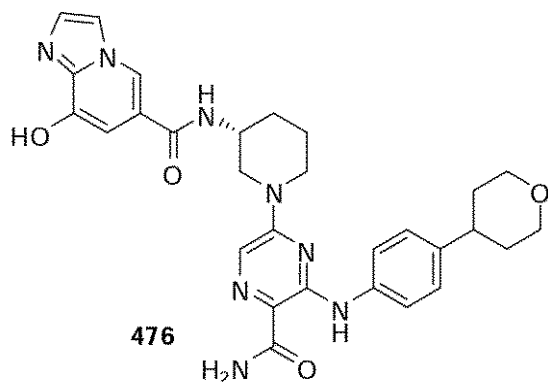
10

【1689】

実施例 326 : (R) -N-(1-(5-カルバモイル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) 5-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミドの合成

【1690】

【化514】



20

【1691】

表題化合物 (R) -N-(1-(5-カルバモイル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) -5-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド (476) を、最終的な工程で副産物として、(R) -N-(1-(5-シアノ-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フェニルアミノ) ピラジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド (474) の調製の間に発見し、分離した。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) 557.3。UV : λ = 309、358、373 nm。Proton NMR (CD_3OD) : δ 8.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 4.21 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.49 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.83-1.60 (6H, m) ppm.

30

40

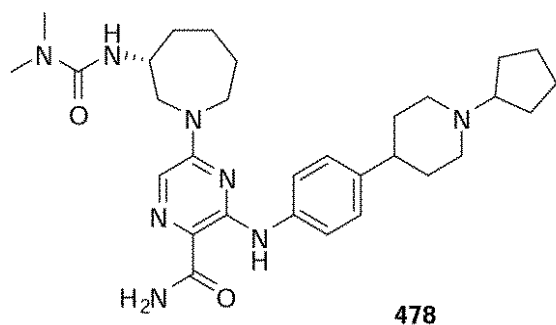
【1692】

実施例 327 : (R) -3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) フェニルアミノ) -5-(3-(3,3-ジメチルウレイド) アゼパン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1693】

50

【化 5 1 5】



10

【1 6 9 4】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-(4-((1-cyclopentylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-yl)phenylamino)-5-(3-((3,3-dimethylureido)azepan-1-yl)pyridin-2-yl)carbamoylpyrazine-2-carboxamide (478)を、(R)-3-Boc-アミノアゼパンを使用して実施例 286 と 287 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 549.8。UV: $\lambda = 267, 278, 306, 336, 373$ nm. Proton NMR (CD_3OD): δ 7.70-7.63 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.02 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 3.57-3.53 (2H, m), 3.15-3.11 (2H, m), 2.88-2.78 (9H, m), 2.23 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.05-1.93 (4H, m), 1.89-1.59 (9H, m), 1.43 (1H, m) ppm.

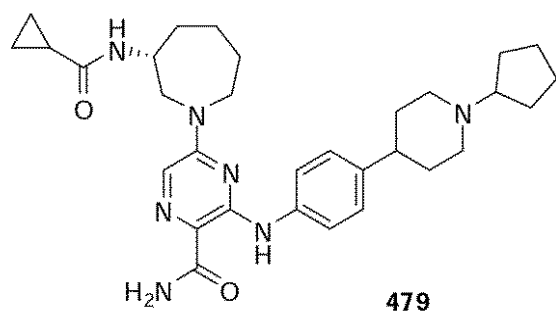
20

【1 6 9 5】

実施例 328: (R)-3-(4-(1-(4-((1-cyclopentylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-yl)phenylamino)-5-(3-(cyclopropylcarbamoyl)azepan-1-yl)pyridin-2-carboxamide の合成

【1 6 9 6】

【化 5 1 6】



30

【1 6 9 7】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-(4-((1-cyclopentylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-yl)phenylamino)-5-(3-(cyclopropylcarbamoyl)azepan-1-yl)pyridin-2-carboxamide (479)を、(R)-3-Boc-アミノアゼパンを使用して実施例 286 と 288 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 546.9。

40

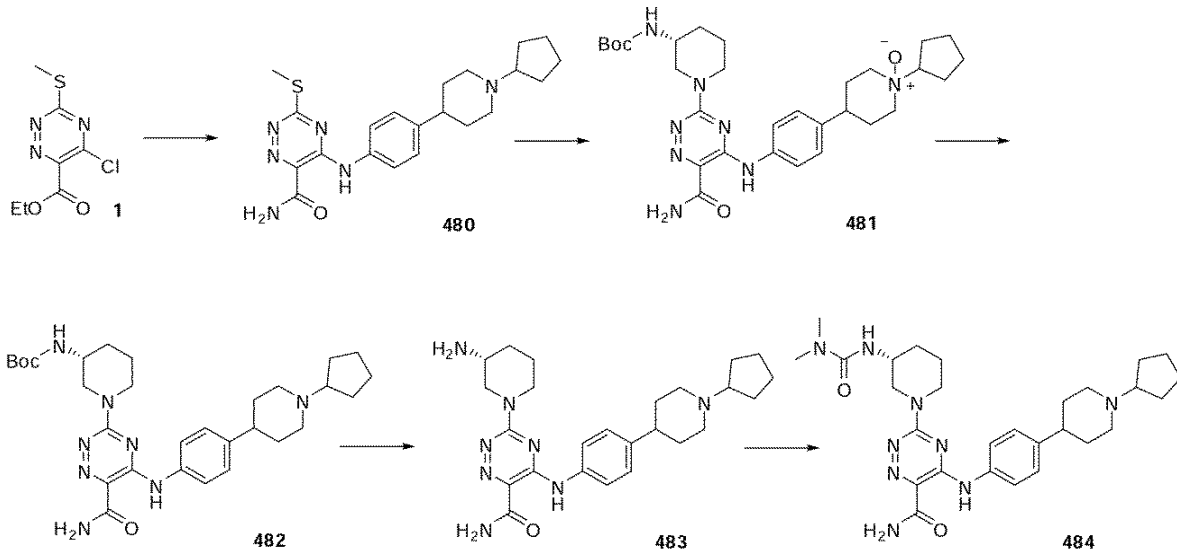
【1 6 9 8】

実施例 329: (R)-5-(4-(1-(4-((1-cyclopentylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-yl)phenylamino)-3-(3-((3,3-dimethylureido)piperidin-1-yl)-1,2,4-triazin-6-carboxamide の合成

【1 6 9 9】

50

【化 5 1 7】



【1700】

アセトニトリル（10 mL）中のエチル 5-クロロ-3-（メチルチオ）-1, 2, 4-
 トリアジン-6-カルボキシレート（1）（120 mg、0.50 ミリモル）に、4-
 （1-シクロペンチルピペリジン-4-イル）アニリン塩酸塩（304）（140 mg、
 0.50 ミリモル）と、その後、DIEA（180 μ L、1.0 ミリモル）を加えた。混
 合物を室温で30分間攪拌した。混合物に、アンモニア（メタノール中7.0 Nの溶液、
 15 mL）を加えた。その混合物は10分後に濁ったようになり、その後懸濁液になった。
 混合物を2時間攪拌し、1/2の容量になるまで真空内で濃縮し、固形物を濾過により
 分離した。それを冷たいアセトニトリル（10 mL x 2）で洗浄し、ヘキサン（10 mL
 x 3）で洗浄した。固形物を真空オーブン内で乾燥させ、高純度で5-（4-（1-シク
 ロペンチルピペリジン-4-イル）フェニルアミノ）-3-（メチルチオ）-1, 2, 4-
 トリアジン-6-カルボキサミド（480）（170 mg、0.41 ミリモル、82 %
 の収率）を得た。それを10 mLのNMP中で溶解した。それに、乾燥したmCPBA（
 77 %の強度、320 mg、1.44 ミリモル）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。
 混合物に、DIEA（720 μ L、4.10 ミリモル）と、その後、（R）-（3-
 BOC-アミノ）ピペリジン（3）（170 mg、0.82 ミリモル）を加えた。混合物
 80 °Cで2時間攪拌した。混合物を室温まで冷まし、水30 mLで希釈し、EtOAc
 25 mL x 5で抽出した。組み合わせた有機抽出物相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃
 縮し、DCM中の0~40 %のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけるこ
 とで、（R）-4-（4-（3-（3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ピペリ
 ジン-1-イル）-6-カルバモイル-1, 2, 4-トリアジン-5-イルアミノ）フェ
 ニル）-1-シクロペンチルピペリジン1-オキシド（481）を分離した。それを10
 mLの乾燥したMeCNと3 mLのNMP中に溶かした。攪拌した溶液に、bis（ピナ
 コラト）ジボラン（100 mg、0.39 ミリモル）を加えた。混合物を10分間室温で
 攪拌し、5 mLのMeOHでクエンチし、30分間攪拌し、濃縮し、DCM中の0~15
 %のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、（R）-tert-
 ブチル 1-（6-カルバモイル-5-（4-（1-シクロペンチルピペリジン-4-イル）
 フェニルアミノ）-1, 2, 4-トリアジン-3-イル）ピペリジン-3-イルカルバ
 マート（482）（160 mg、2つの工程で69 %の収率）を分離した。それを1.5
 時間室温でジオキサン中の20 mLの市販の4 N HClで処理して、定量的収率で（R）-
 3-（3-アミノピペリジン-1-イル）-5-（4-（1-シクロペンチルピペリ
 ジン-4-イル）フェニルアミノ）-1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド塩
 酸塩（483）を得た。化合物483（88 mg、0.19 mmol）を5 mLのNMP

10

20

30

40

50

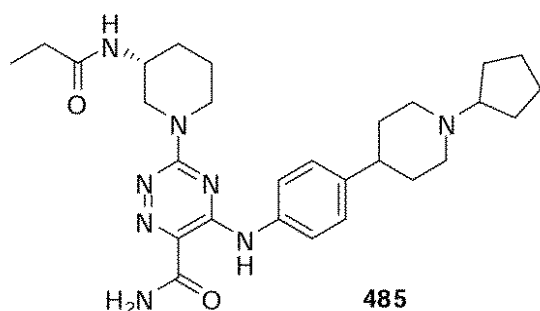
中に溶かした。それに、D I E A (330 μ L、1.9ミリモル)と、その後、ジメチルカルバモイルクロリド(70 μ L、0.76ミリモル)を加えた。混合物を1.5時間室温で攪拌し、0.5mLのTFAでクエンチし、移動相として5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(49mg)として、表題化合物、(R)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(3,3-ジメチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(484)を分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 536.3。UV: λ = 260 nm。

【1701】

実施例330: (R)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

【1702】

【化518】



【1703】

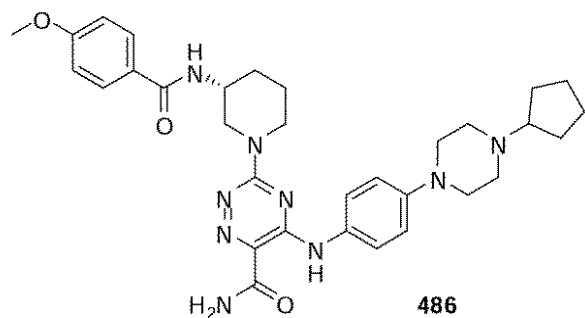
表題化合物(R)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(485)を、(R)-3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド塩酸塩(483)と、プロピオニルクロリドを使用して実施例329について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 521.4。UV: λ = 260 nm。Proton NMR(CD₃OD): δ 7.70(2H, d, J=8.5 Hz), 7.37(2H, d, J=8.5 Hz), 4.28(1H, dd, J=13.0; 3.5 Hz), 3.99(1H, m), 3.73(2H, d, J=12.5 Hz), 3.59-3.54(2H, m), 3.47-3.44(2H, m), 3.17-3.13(2H, m), 2.95(1H, m), 2.25-2.14(6H, m), 2.06-1.95(4H, m), 1.88(2H, m), 1.80-1.68(6H, m), 1.11(3H, t, J=7.5 Hz) ppm。

【1704】

実施例331: (R)-5-(4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

【1705】

【化 5 1 9】



10

【1706】

表題化合物、(R)-5-(4-(4-(4-cyclopentylpiperidin-1-yl)phenylamino)-3-(3-(4-methoxybenzamid) piperidin-1-yl)-1,2,4-triazin-6-carboxamide (486) を、4-methoxybenzoyl chloride と 4-(4-cyclopentylpiperidin-1-yl)aniline を使用して実施例 330 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 600. 2。UV: $\lambda = 251 \text{ nm}$ 。

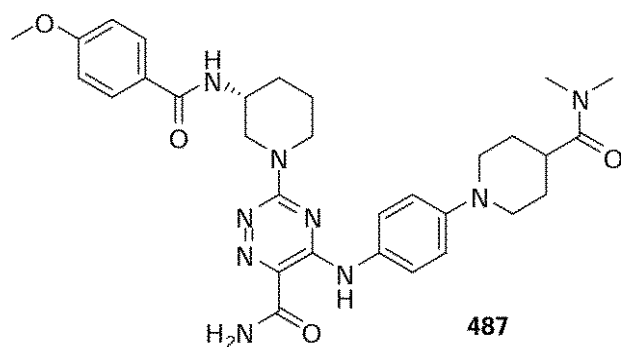
【1707】

実施例 332: (R)-5-(4-(4-(4-(dimethylcarbamoyl) piperidin-1-yl)phenylamino)-3-(3-(4-methoxybenzamid) piperidin-1-yl)-1,2,4-triazin-6-carboxamide の合成

20

【1708】

【化 5 2 0】



30

【1709】

表題化合物、(R)-5-(4-(4-(4-(dimethylcarbamoyl) piperidin-1-yl)phenylamino)-3-(3-(4-methoxybenzamid) piperidin-1-yl)-1,2,4-triazin-6-carboxamide (487) を、1-(4-amino-phenyl)-N,N-dimethylpiperidin-4-carboxamide と、4-methoxybenzoyl chloride を使用して実施例 330 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 602. 2。UV: $\lambda = 259 \text{ nm}$ 。

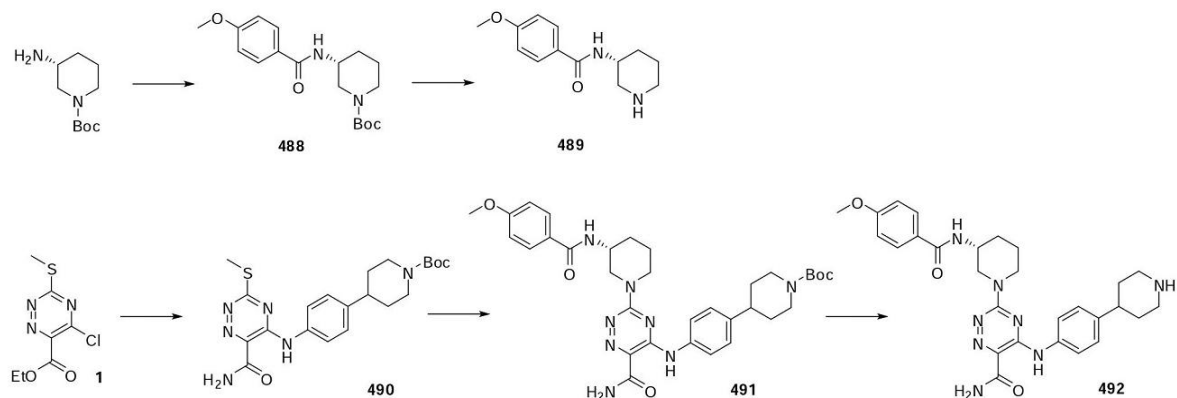
40

【1710】

実施例 333: (R)-5-(4-(4-(4-(dimethylcarbamoyl) piperidin-1-yl)phenylamino)-3-(3-(4-methoxybenzamid) piperidin-1-yl)-1,2,4-triazin-6-carboxamide の合成。

【1711】

【化 5 2 1】



10

【1 7 1 2】

(R)-tert-butyl 3-amino piperidine-1-carboxylate (1.70 g、8.5ミリモル)を、5 mLのDMFと25 mLのジオキサン中でp-アニス酸(1.42 g、9.35ミリモル)と混合した。混合物を室温で攪拌し、それにDIEA(2.07 mL、11.9ミリモル)と、その後、PyBOP(4.86 g、9.35ミリモル)を加えた。その混合物を3時間室温で攪拌し、150 mLのEtOAcで希釈し、水60 mL x 3で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM中の0~20%のEtOAcを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、定量的収率で(R)-tert-butyl 3-(4-methoxybenzamido) piperidine-1-carboxylate (488)を分離した。化合物488(1.86 g、5.56ミリモル)を15分間室温でジオキサン中の30 mLの市販の4N HClで処理して、白色固形物として、定量的収率で(R)-4-methoxy-N-benzamido (piperidine-3-yl) 塩酸塩(489)を得た。

20

【1 7 1 3】

アセトニトリル(40 mL)中のエチル5-クロロ-3-(メチルチオ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート(1)(1.20 g、5.15ミリモル)に、tert-butyl 4-(4-amino phenyl) piperidine-1-carboxylate(2.14 g、7.73ミリモル)と、その後、DIEA(1350 μL、7.73ミリモル)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物にアンモニア(メタノール中の7.0Nの溶液、30 mL)を加えた。混合物は10分で濁ったようになり、その後懸濁液になった。混合物を8時間攪拌し、固形物を濾過により分離した。それを冷たいアセトニトリル(10 mL x 2)で洗浄し、その後ヘキサン(10 mL x 3)で洗浄した。固形物を真空オーブン中で乾燥させて、高純度でtert-butyl 4-(4-(6-carbamoyl-3-(メチルチオ)-1,2,4-トリアジン-5-イルアミノ)フェニル) piperidine-1-carboxylate(490)(1.82 g、79%の収率)を得た。化合物490(600 mg、1.35 mmol)を20 mLのNMPに溶かした。それに乾燥したmCPBA(77%の強度、840 mg、3.38ミリモル)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に、DIEA(2.10 mL、12.1ミリモル)と(R)-4-methoxy-N-(piperidine-3-yl)-benzamido 塩酸塩(489)(550 mg、2.03ミリモル)を加えた。混合物を30分間70℃で攪拌した。混合物を室温まで冷まし、200 mLのクロロホルムで希釈し、1N NaOH(aq) x 2と水で洗浄し、乾燥させ、乾燥するまで真空内で濃縮することで、粗製の(R)-tert-butyl 4-(4-(6-carbamoyl-3-(3-(4-methoxybenzamido) piperidine-1-yl)-1,2,4-トリアジン-5-イルアミノ)フェニル) piperidine-1-carboxylate(491)(740 mg、87%)を得た。それを45分間室温でジオキサン中で35 mLの市販の4N HClで処理した。その混合物を乾燥するまで真空内で濃縮することで、粗製の(R)-3-(3-(4-methoxybenzamido) piperidine-1-yl)-5-(4-(piperidine-4-yl)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-

30

40

50

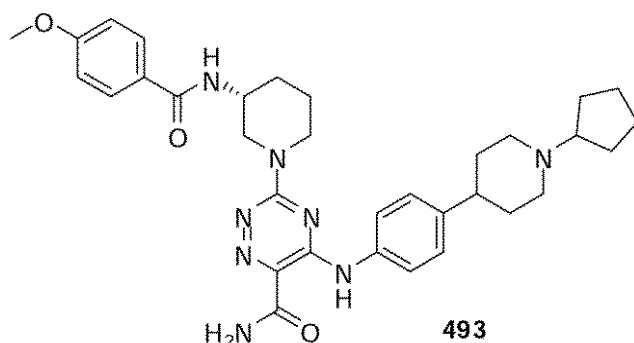
6-カルボキサミド(492)を得た。少量の粗製の492を、逆相分取HPLCを使用して精製することで、HCl塩として分離した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 531. 1。UV: $\lambda = 255 \text{ nm}$ 。

【1714】

実施例334: (R)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

【1715】

【化522】



【1716】

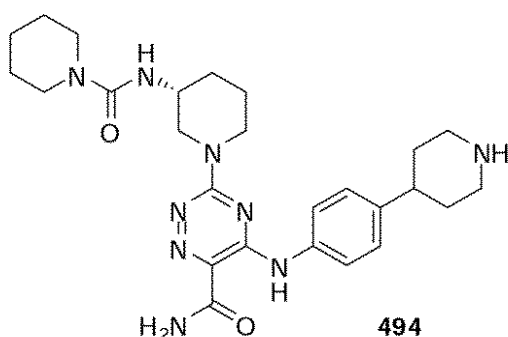
表題化合物、(R)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(493)を、(R)-3-(3-(4-メトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(492)を使用して実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 599. 2。UV: $\lambda = 257 \text{ nm}$ 。

【1717】

実施例335: (R)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

【1718】

【化523】



【1719】

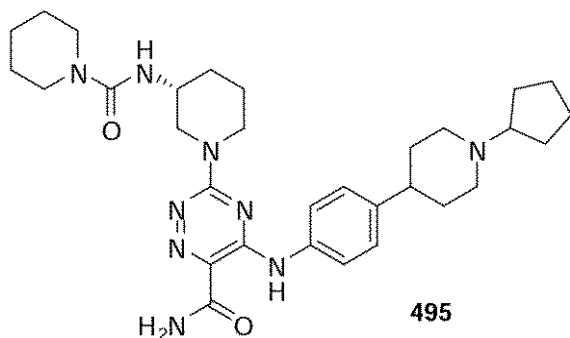
表題化合物、(R)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(494)を、p-アニス酸/PyBOPを取り替えるためにピペリジン-1-カルボニルクロリドを使用して実施例333について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 508. 2。UV: $\lambda = 261 \text{ nm}$ 。

【1720】

実施例336：(R)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成。

【1721】

【化524】



10

【1722】

表題化合物、(R)-5-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(493)を、(R)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(494)を使用して実施例256について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 576.3。UV: λ = 265、323、337 nm。

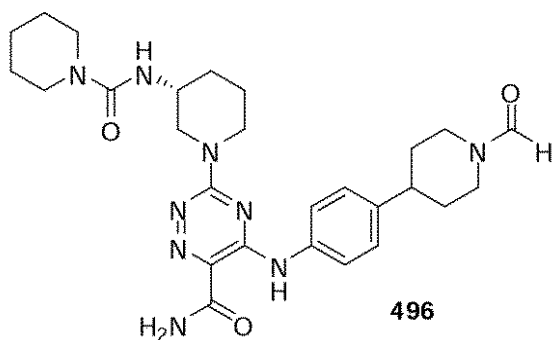
20

【1723】

実施例337：(R)-5-(4-(1-ホルミルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

【1724】

【化525】



30

40

【1725】

(R)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド塩酸塩(494)(60 mg、0.11ミリモル)を3 mLのDMF中に溶かした。それに、ギ酸(25 mg、0.55ミリモル)、DIEA(200 μL、1.10ミリモル)、およびPyBOP(115 mg、0.22ミリモル)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、0.3 mLのTFAでクエンチし、逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(37 mg)として、表題化合物、(R)-5-(4-(1-ホルミル

50

ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(496)を分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 536.2。UV: $\lambda = 261$ 、 329 、 337 nm。

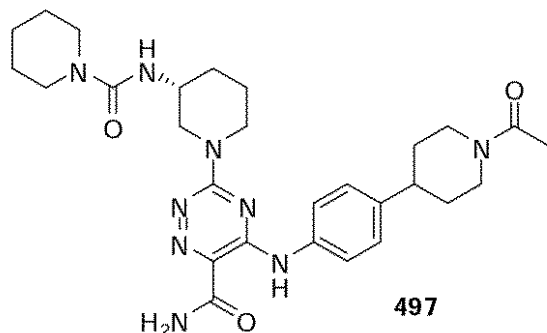
【1726】

実施例338: (R)-5-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

【1727】

【化526】

10



20

【1728】

(R)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド塩酸塩(494)(70 mg、0.13ミリモル)を、4 mLのDMF中に溶かした。それに、DIEA(230 μ L、1.30ミリモル)と、その後、無水酢酸(37 μ L、0.39ミリモル)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、0.3 mLのTFAでクエンチし、逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(47 mg)として、表題化合物、(R)-5-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(497)を分離した。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 550.3。UV: $\lambda = 261$ 、 329 、 337 nm。

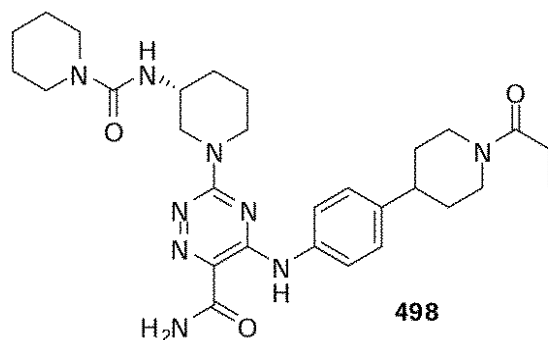
30

【1729】

実施例339: (R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

【1730】

【化527】



40

【1731】

(R)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

50

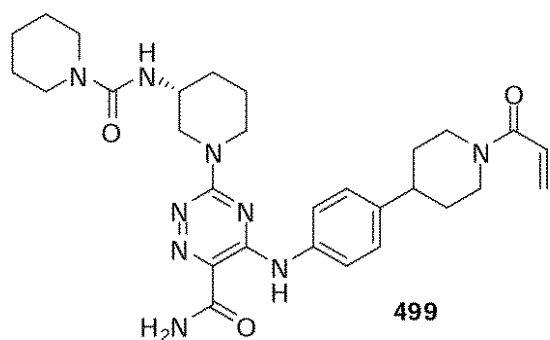
ルボキサミド塩酸塩 (494) (70 mg、0.13ミリモル) を 4 mL の DMF 中に溶かした。それに、DIEA (230 μ L、1.30ミリモル) と、その後、プロピオニルクロリド (36 μ L、0.39ミリモル) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、0.3 mL の TFA でクエンチし、逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (45 mg) として、表題化合物、(R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (498) を得た。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 564.3。UV: λ = 263、329、338 nm。

【1732】

実施例 340: (R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

【1733】

【化528】



【1734】

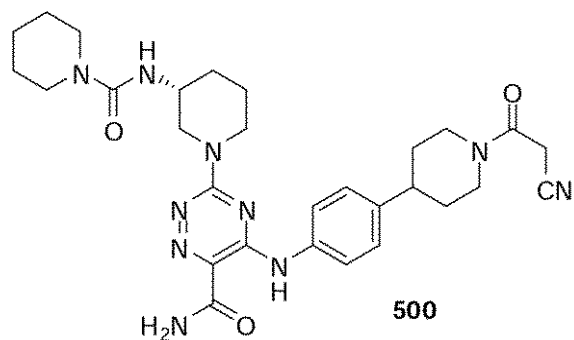
(R)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド塩酸塩 (494) (60 mg、0.11ミリモル) を 3 mL の DMF 中に溶かした。それに、DIEA (190 μ L、1.10ミリモル) と、その後、アクリロイルクロリド (30 mg、0.33ミリモル) を加えた。混合物を 20 分間室温で攪拌し、0.3 mL の TFA でクエンチし、逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (35 mg) として、表題化合物、(R)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド (499) を得た。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 562.3。UV: λ = 258、329、337 nm。

【1735】

実施例 341: (R)-5-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

【1736】

【化 5 2 9】



10

【1 7 3 7】

(R)-5-(4-((4-cyano-1-piperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-((3-((1S,2S,4S)-1,2,4-triazin-6-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-1H-pyrimidin-4-ylideneamino (494) (75 mg, 0.14 mmol) を、4 mL の DMF 中に溶かした。それに、2-シアノ酢酸 (36 mg, 0.42 mmol)、DIEA (250 μ L, 1.40 mmol)、および PyBOP (150 mg, 0.28 mmol) を加えた。混合物を 45 分間室温で攪拌し、0.3 mL の TFA でクエンチし、逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (76 mg) として、表題化合物、(R)-5-(4-((1-((2-cyanoacetyl)piperidin-4-yl)phenyl)amino)-3-((3-((1S,2S,4S)-1,2,4-triazin-6-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-1H-pyrimidin-4-ylideneamino (500) を得た。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 575.3。UV: λ = 262、329、337 nm。

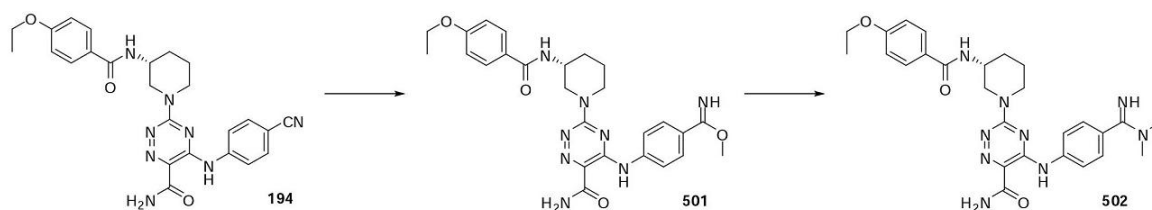
20

【1 7 3 8】

実施例 342: (R)-5-(4-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニルアミノ)-3-((3-((4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド

【1 7 3 9】

【化 5 3 0】



30

【1 7 4 0】

(R)-5-(4-((4-cyano-1-piperidin-1-yl)phenyl)amino)-3-((3-((4-ethoxybenzyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)carbamoyl (194) (90 mg, 0.18 mmol) を、25 mL の乾燥 MeOH 中に溶かした。それは氷浴で冷やし、その後、長い針を用いてレクチャーボトル (lecture bottle) からの HCl ガスで満たして、飽和度に達するまで溶液の下にガスを泡立たせた。結果として生じた混合物を一晩中室温で攪拌し、氷浴に戻し置き、飽和度に達するまで繰り返し HCl ガスを満たした。結果として生じた混合物をもう一晩攪拌し、乾燥するまで真空内で濃縮することで、粗製の (R)-メチル 4-((6-カルバモイル-3-((3-((4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-5-イルアミノ)ベンズイミダート (501) を得た。それを 15 mL の乾燥 MeOH 中に溶かした。それにジメチルアミン (THF 中の 2 M、1.0 mL) を加えた。混合物を 60 $^{\circ}$ C の槽に送り、1 時間攪拌した。それを室温まで冷まし、真空内で濃縮し、0.3 mL の TFA で酸

40

50

性化し、移動相として5mMのHCl(aq)と次のMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(59mg)として、表題化合物、(R)-5-(4-(N,N-ジメチルカルバミドイル)フェニルアミノ)-3-(3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(502)を分離した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 532.2。UV: $\lambda = 267\text{ nm}$ 。

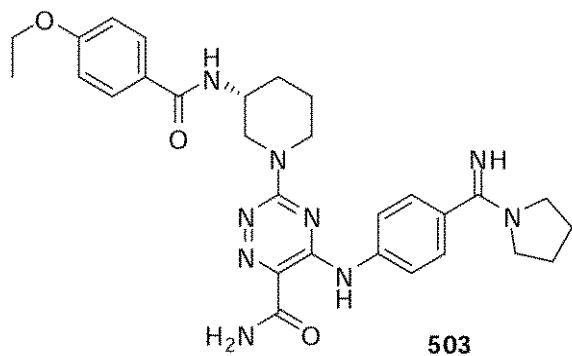
【1741】

実施例343: (R)-3-(3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(イミノ(ピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

10

【1742】

【化531】



20

【1743】

表題化合物、(R)-3-(3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(イミノ(ピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(503)を、ピロリジンを使用して実施例342について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 558.2。UV: $\lambda = 268\text{ nm}$ 。

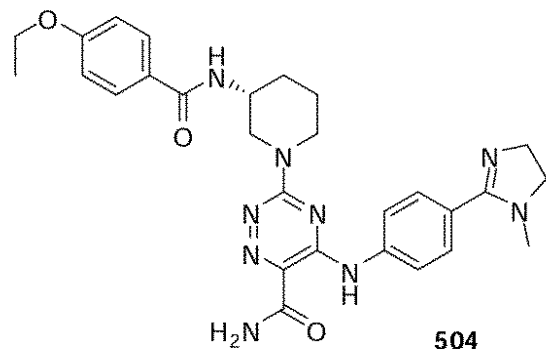
【1744】

30

実施例344: (R)-3-(3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミドの合成

【1745】

【化532】



40

【1746】

表題化合物、(R)-3-(3-(4-エトキシベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-5-(4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキサミド(504)を、N-メチル

50

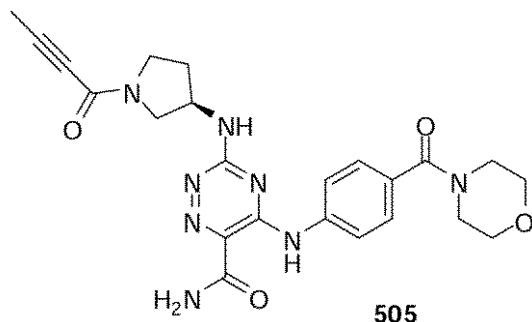
エチレンジアミンを使用して実施例 3 4 2 について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 532. 2。UV : $\lambda = 267 \text{ nm}$ 。

【1747】

実施例 3 4 5 : (R) - 3 - (1-but-2-イノイルピロリジン-3-イルアミノ) - 5 - (4 - (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド

【1748】

【化533】



10

【1749】

NMP (4 mL) 中の (R) - 5 - (4 - (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) - 3 - (ピロリジン-3-イルアミノ) - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (83) (90 mg、0.22 ミリモル) の溶液に、2-ブチン酸 (55 mg、0.66 ミリモル)、DIEA (380 μL 、2.2 ミリモル)、および PyBOP (230 mg、0.44 ミリモル) を加えた。混合物を 30 分間室温で攪拌し、TFA (0.6 mL) でクエンチし、2 mL の水で希釈し、水と純粋な MeCN 中の 0.1 % のギ酸を使用する逆相分取 HPLC にかけることで、ギ酸塩として、表題化合物、(R) - 3 - (1-but-2-イノイルピロリジン-3-イルアミノ) - 5 - (4 - (モルホリン-4-カルボニル) フェニルアミノ) - 1, 2, 4-トリアジン-6-カルボキサミド (505) を分離した。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 479. 1。UV : $\lambda = 280 \text{ nm}$ 。Proton NMR (CD_3OD) : δ 7.87 (2H, m), 7.47 (2H, m), 4.56 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.88-3.77 (2H, m), 3.75-3.44 (9H, m), 2.37 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.05 (3H, s) ppm.

20

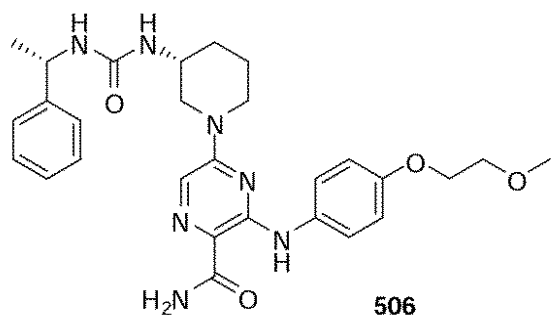
30

【1750】

実施例 3 4 6 : 3 - (4 - (2-メトキシエトキシ) フェニルアミノ) - 5 - ((R) - 3 - (3 - ((S) - 1-フェニルエチル) ウレイド) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1751】

【化534】



40

【1752】

密封管中の 1 mL の NMP における (R) - 5 - (3 - (3, 3-ジメチルウレイド)

50

ピペリジン-1-イル)-3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(235)(14mg、0.03ミリモル)の溶液に、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン(50 μ L)を加えた。混合物を一晩中100 $^{\circ}$ Cの槽で撹拌した。それを0.5mLのTFAで酸性化し、5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCにかけることで、HCl塩(9.5mg)として、表題化合物、3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-((R)-3-(3-((S)-1-フェニルエチル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(506)を分離した。LC-MS(ESI):m/z(M+1)534.2。UV: λ =268, 276, 304, 339, 375 nm.

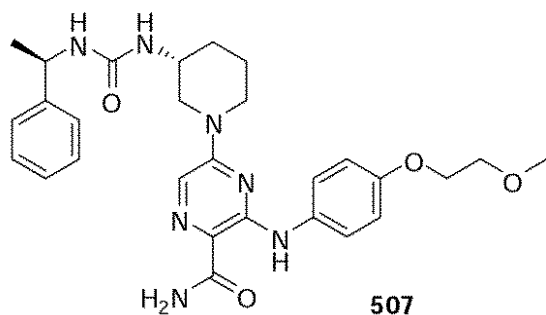
【1753】

10

実施例347: 3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-((R)-3-(3-((R)-1-フェニルエチル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1754】

【化535】



20

【1755】

表題化合物、3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)-5-((R)-3-(3-((R)-1-フェニルエチル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(507)を、(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンを使用して実施例346について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS(ESI):m/z(M+1)534.3。UV: λ =268、276、304、338、373 nm。

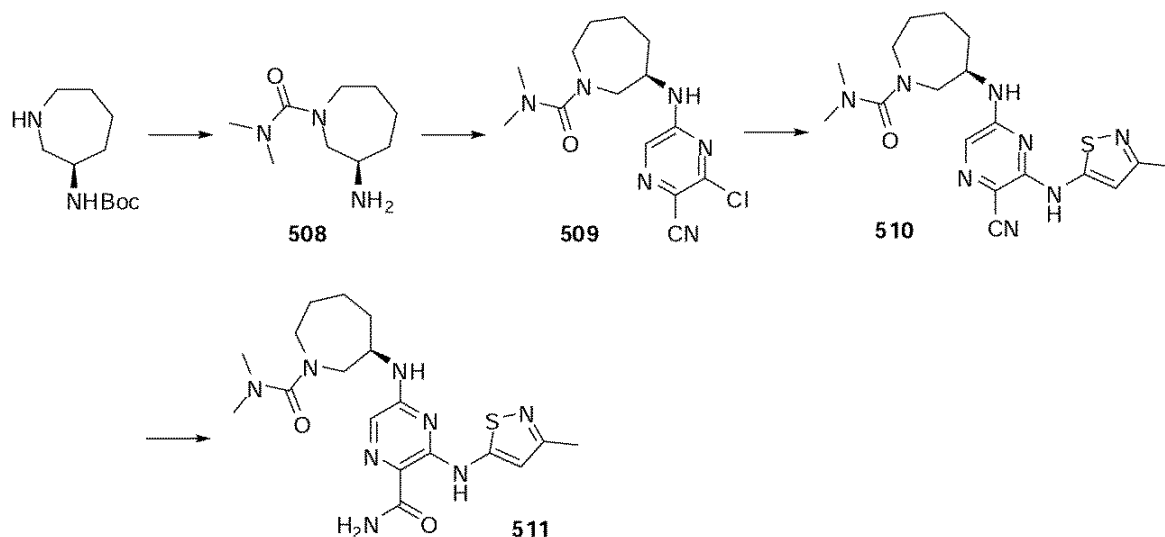
30

【1756】

実施例348: (R)-3-(5-カルバモイル-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルアゼパン-1-カルボキサミドの合成

【1757】

【化 5 3 6】



10

【1 7 5 8】

(R)-tert-butylazepan-3-yl carbamate (250 mg, 1.17 mmol)を、DMF (0.5 mL)とDIEA (0.41 mL, 2.3 mmol)中に溶かした。ジメチルカルバモイルクロリド (0.16 μ L/mL, 1.8 mmol)を加え、反応物を1時間室温で攪拌した。追加の一定分量のジメチルカルバモイルクロリド (0.16 mL, 1.8 mmol)、DIEA (0.41 mL, 2.3 mmol)、およびDMF (0.5 mL)を加え、反応物を6時間攪拌した。溶液を水 (1 mL)で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をEtOAcとH₂Oの混合物で溶かし、水層をEtOAc (x2)で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。原料 (300 mg)をHCl/ジオキサン (4 M, 2 mL)中に溶かし、1時間室温で攪拌した。反応の間に生じた固形物を濾過により取り除き、EtOAc中で懸濁し、1 MのNaOH (aq)で洗浄した。その後、水溶液をEtOAc (x3)で抽出し、組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮することで、(R)-3-アミノ-N,N-ジメチルアゼパン-1-カルボキサミド (508) (~200 mgの未精製)を得た。

20

30

【1 7 5 9】

(R)-3-アミノ-N,N-ジメチルアゼパン-1-カルボキサミド (508) (~200 mgの未精製)を、THF (7 mL)中に溶かし、DIEA (0.30 mL, 1.7 mmol)を加え、その後、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル (100 mg, 0.57 mmol)を加えた。反応物を12時間、室温で攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物をシリカ・カラムクロマトグラフィー (MeOH、DCM)により精製することで、(R)-3-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルアゼパン-1-カルボキサミド (509) (53 mg, 0.16 mmol、3つの工程にわたって14%の収率)を得た。

40

【1 7 6 0】

(R)-3-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルアゼパン-1-カルボキサミド (509) (53 mg, 0.16 mmol)を、3-メチルイソチアゾール-5-アミン塩酸塩 (45 mg, 0.39 mmol)、Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.062 mmol)、BINAP (36 mg, 0.058 mmol)、およびCs₂CO₃ (196 mg, 0.601 mmol)と組み合わせた。固形物をジオキサン (窒素散布と共に10分間ガス抜きした10 mL)で懸濁し、結果として生じた懸濁液を4時間115 °Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷まし、濾過し、分取TLC (EtOAc/DCM)により精製することで、(R)-3-(5-シアノ-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメ

50

チルアゼパン-1-カルボキサミド (510) (20 mg、0.050ミリモル、31%の収率)を得た。

【1761】

(R)-3-(5-シアノ-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルアゼパン-1-カルボキサミド (510) (20 mg、0.050ミリモル)を、5 mLのTFA中に溶かし、溶液を80°Cまで加熱した。濃縮したH₂SO₄ (7滴)を液滴で加え、反応物を30分間攪拌した。追加のH₂SO₄ (15滴)を液滴で加え、反応物を30分間攪拌した。反応物を室温まで冷まし、2 mLの水と2 mLメタノールで希釈した。その後、混合物を、移動相として5 mMのHCl (aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけ、凍結乾燥させることで、(R)-3-(5-カルバモイル-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルアゼパン-1-カルボキサミド (511) (16 mg、0.038ミリモル、76%の収率)を得た。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 419.6。Proton NMR (DMSO-d₆): δ 12.27 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.48-7.44 (2H, m), 6.85 (1H, s), 4.46 (1H, m), 3.35 (4H, m), 2.70 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.02 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.57 (2H, m) ppm.

10

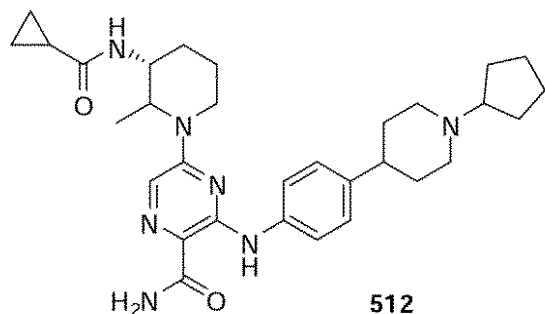
【1762】

20

実施例349: (R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1763】

【化537】



30

【1764】

表題化合物、(R)-3-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (512)を、(R)-tert-ブチル-2-メチルピペリジン-3-イルカルバマート (307)とシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例234について示された同じ合成スキームにより調製した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 546.8。UV: λ = 268, 277, 306, 335, 372 nm.

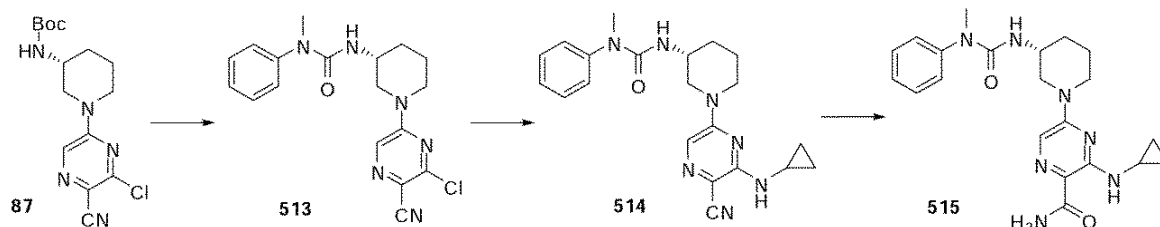
40

【1765】

実施例350: (R)-3-(シクロプロピルアミノ)-5-(3-(3-メチル-3-フェニルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1766】

【化 5 3 8】



【1767】

(R)-tert-butyl 1-(6-chloro-5-cyanopyridin-2-yl)piperidin-3-ylcarbamate (87, 400 mg, 1.20 mmol) を、2 時間ジオキサン中の 10 mL の 4 N HCl で処理した。混合物を真空下で乾燥するまで濃縮した。それを 3 mL の DMF / 15 mL のジオキサン中に溶かした。それに、DIEA (2.09 mL, 12 mmol) と、その後、N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロリド (610 mg, 3.6 mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌し、100 mL の EtOAc で希釈し、水 x 3 で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM 中の 0~4% の MeOH を用いるフラッシュカラムにかけることで、定量的収率で (R)-3-(1-(6-chloro-5-cyanopyridin-2-yl)piperidin-3-yl)-1-methyl-1-phenylurea (513, 530 mg) を分離した。

【1768】

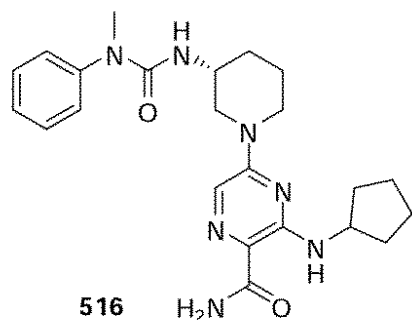
(R)-3-(1-(6-chloro-5-cyanopyridin-2-yl)piperidin-3-yl)-1-methyl-1-phenylurea (513, 100 mg) を密封管において 4 mL の DMSO 中に溶かした。それに、シクロプロピルアミン (210 μ L, 3 mmol) を加え、混合物を 16 時間 70 °C の槽で攪拌した。それを 60 mL の EtOAc で希釈し、水 x 2 で洗浄し、真空内で濃縮することで、粗製の (R)-3-(1-(5-cyano-6-(シクロプロピルアミノ)ピラジニン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1-methyl-1-phenylurea (514) を得た。それを 4 mL の MeOH と 2 mL の DMSO の中で溶解した。それに、1 つの NaOH 固体ペレット (約 50-100 mg) と、その後、0.5 mL の 30% H₂O₂ を加えた。混合物を 45 分間室温で攪拌し、10 mL の MeCN で希釈し、5 分間攪拌し、rotavap で濃縮した。残留物を 0.3 mL の TFA で処理し、移動相として 5 mM の HCl (aq) と純粋な MeCN を使用する逆相分取 HPLC に直接かけることで、HCl 塩 (74 mg, 67% の収率) として、(R)-3-(シクロプロピルアミノ)-5-(3-(3-methyl-3-phenylureid)piperidin-1-yl)ピラジニン-2-カルボキサミド (515) を分離した。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 410.3。UV: λ = 283, 317, 369 nm。

【1769】

実施例 351: (R)-3-(シクロペンチルアミノ)-5-(3-(3-methyl-3-phenylureid)piperidin-1-yl)ピラジニン-2-カルボキサミドの合成

【1770】

【化 5 3 9】



10

【1 7 7 1】

表題化合物、(R)-3-(シクロペンチルアミノ)-5-(3-(3-メチル-3-フェニルウレイド)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(516)を、シクロペンチルアミンを使用して実施例350について示された同じ合成スキームにより調製した。それを、逆相分取HPLCを使用してHCl塩として分離した。LC-MS(E S I): m/z (M+1) 438. 3。UV: λ = 283、319、372 nm。

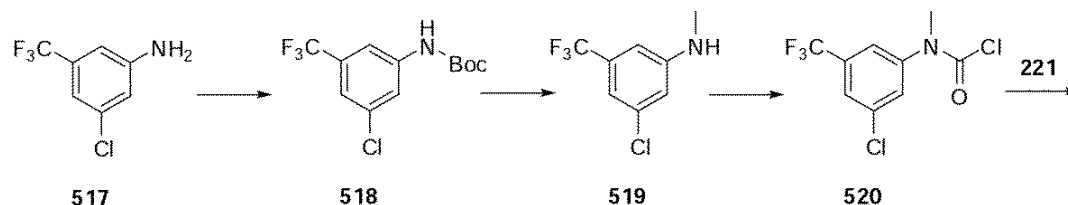
【1 7 7 2】

実施例352: (R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(シクロプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

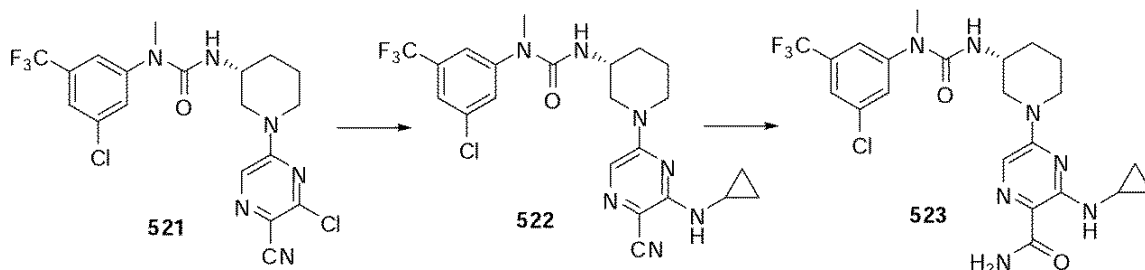
20

【1 7 7 3】

【化 5 4 0】



30



【1 7 7 4】

3-クロロ-5-トリフルオロメチルアニリン(517、3.66g、18.7ミリモル)を、70mLのTHF中に溶かし、氷浴で攪拌した。それに、Boc₂O(4.48g、20.6ミリモル)とDMAP(2.51g、20.6ミリモル)を加えた。混合物を一晩中攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を200mLのEtOAcに入れ、水x3で洗浄し、乾燥させ、rotavapにかけ、DCM中の1%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、白色固形物として、tert-ブチル3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート(518、3.37g、61%)を得た。それを100mLの乾燥したTHF中に溶かし、15分間室温でNaH(鉱油中60%、910mg、22.8ミリモル)で処理し、その後、ヨードメタン(1.42mL、22.8ミリモル)を加えた。混合物を一晩中攪拌し、濃縮し、200mLのEtOAcに入れ、水x2で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM中の0~5%のEtOAcを使用

40

50

するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、油としてメチル化生成物を得た。それを3時間室温で1:1のTFA/DCM(10mL/10mL)で処理し、真空内で濃縮し、200mLのEtOAcと50mLの1N NaOHに入れた。有機相を分け、水で洗浄し、乾燥させ、DCM中の1%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、油として3-クロロ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリン(519、1.76g、53%)を分離した。

【1775】

3-クロロ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリン(519、1.24g、5.9ミリモル)を、15mLの乾燥トルエン中に溶かした。それにEt3N(1.1mL、7.9ミリモル)を加え、混合物を氷浴で攪拌した。それに、7.5mLの乾燥トルエン中のトリホスゲン(2.46g、8.3ミリモル)のあらかじめ作られた溶液を液滴で加えた。混合物を3時間氷浴で攪拌した。その後、EtOAc(120mL)と水(50mL)を混合物に注ぎ、有機相を分けた。それを飽和したNaHCO₃(aq)溶液で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮することで、油として、粗製の3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル(メチル)カルバミン酸クロリド(520)を得た。

【1776】

(R)-tert-ブチル1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(87、950mg、2.8ミリモル)を、20分間室温で2:1のDCM/TFA(20mL/10mL)で処理した。混合物を、粗製の(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-クロロピラジン-2-カルボニトリル(221、TFA塩)として、乾燥するまで真空内で濃縮した。それを18mLのDMF中に溶解した。それに、DIEA(3.9mL、22.4ミリモル)を加え、粗製の520(推定5.9ミリモル)を調製した。混合物を1.5時間室温で攪拌し、120mLのEtOAcで希釈し、水と飽和したNaHCO₃(aq)溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、DCM中の0~3.5%のMeOHを使用するシリカ・フラッシュカラムにかけることで、定量的収率で(R)-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1-メチル尿素(521)を分離した。

【1777】

(R)-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(6-クロロ-5-シアノピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1-メチル尿素(521、50mg、0.10ミリモル)を密封管において2mLのNMP中に溶かした。それに、シクロプロピルアミン(210μL、3.0ミリモル)を加え、混合物を70°Cの槽で一晩中攪拌した。それを50mLのEtOAcで希釈し、飽和したNH₄Cl(aq)溶液と水x2で洗浄し、真空内で濃縮することで、粗製の(R)-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(1-(5-シアノ-6-(シクロプロピルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1-メチル尿素(522)を得た。それを10mLのMeOHと2mLのDMSOの中で溶解した。それに、1つのNaOH固体ペレット(約50-100mg)と、その後、0.5mLの30%H₂O₂を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、10mLのMeCNで希釈し、5分間攪拌し、rotavapで濃縮した。残留物を0.3mLのTFAで処理し、移動相として5mMのHCl(aq)と純粋なMeCNを使用する逆相分取HPLCに直接かけることで、HCl塩(32mg、62%の収率)として、(R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(シクロプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(523)を分離した。LC-MS(ESI):m/z (M+1) 512.2 (クロロパターン). UV:λ=282、318、369nm. Proton NMR(CD₃OD):δ 7.53(1H, m), 7.51(1H, broad s), 7.48(1H, broad s), 7.46(1H, s), 3.98(1H, dd, J=13.5; 3.5Hz), 3.90(1H, m), 3.81(1H, m), 3.66(1H, m

10

20

30

40

50

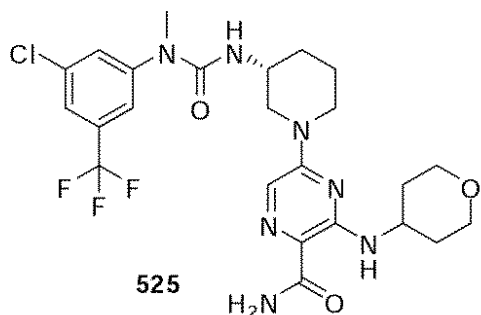
), 3.52 (1H, m), 3.25 (3H, s), 2.71 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.62 (1H, m), 0.76 (2H, m), 0.45 (2H, m) ppm.

【1778】

実施例353: (R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1779】

【化541】



【1780】

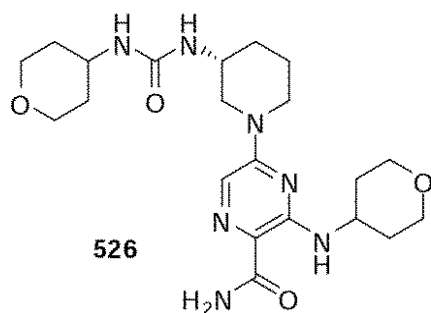
表題化合物、(R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(525)を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用して実施例352について示された同じ合成スキームにより調製した。それを逆相分取HPLCを使用してHCl塩として分離した。LC-MS(E SI): m/z (M+1) 556.2 (クロロパターン). UV: λ = 281, 317, 369 nm.

【1781】

実施例354: (R)-5-(3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミドの合成

【1782】

【化542】



【1783】

表題化合物、(R)-5-(3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(526)を、(R)-5-(3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチルウレイド)ピペリジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(525)の調製の最終的な工程の間に、主要な副産物として発見し、分離した。それを、逆相分取HPLCを使用してHCl塩として分離した。LC-MS(E SI): m/

10

20

30

40

50

z (M+1) 448.3。UV: $\lambda = 281, 317, 369 \text{ nm}$ 。

【1784】

実施例355a: Btkのインビトロの阻害活性(方法A)

本明細書に開示される化合物のBtk IC₅₀は、以下に記載されるように、細胞キナーゼアッセイと、BCRにより誘導されたカルシウム流の細胞機能アッセイの両方で判定される。

【1785】

Btkキナーゼ活性は、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(TR-FRET)方法を用いて判定される。測定は、96ウェルのアッセイプレートを用いて50 μL の反応体積で実行される。キナーゼ酵素、阻害剤、ATP(キナーゼについての K_m で)、および1 μM のペプチド基質(ビオチン-AVLESEEEELYSSARQ-NH₂)は、1時間、pH7.4で、20mMのトリス、50mMのNaCl、MgCl₂(キナーゼに依存して5-25mM)、MnCl₂(0-10mM)、1mMのDTT、0.1mMのEDTA、0.01%のウシ血清アルブミン、0.005%のTween(登録商標)-20、および10%のDMSOからなる反応バッファー中でインキュベートされる。25 μL の1×Lanceバッファー(Perkin-Elmer)の中に(2価カチオンに対して)1.2等量のEDTAを加えることにより、反応物をクエンチする。1×Lanceバッファー中のストレプトアビジン-APC(Perkin-Elmer)とEu-標識化p-Tyr100抗体(Perkin-Elmer)を、25 μL の容量で加えて、それぞれ100nMと2.5nMの最終濃度を得て、混合物を1時間インキュベートする。330nmの励起波長(λ_{ex})と、615および665nmの検出波長(λ_{em})を持つマルチモードのプレートリーダー上で、TR-FRETシグナルを測定する。665nmでの蛍光と615nmでの蛍光の比率により、活性を判定する。各化合物について、様々な濃度の化合物で酵素活性を測定する。6の複製において阻害剤が無い状態で負の対照反応を実行し、2つの酵素の無い対照を使用してベースライン蛍光レベルを判定する。プログラムBatchKi(Kuzmic et al. (2000), Anal. Biochem. 286:45-50)を使用して、阻害定数Ki(app)を得た。方程式に従ってIC₅₀を得る:

【1786】

$$\text{IC}_{50} = \{K_i(\text{app}) / (1 + [\text{ATP}] / K_m^{\text{ATP}})\} + [\text{E}]_{\text{total}} / 2; \quad 30$$

【1787】

全てのキナーゼについて、 $[\text{ATP}] = K_m^{\text{ATP}}$ 、 $[\text{Btk}]_{\text{total}} = 0.5 \text{ nM}$ 、および $[\text{Lck}]_{\text{total}} = 6 \text{ nM}$ 。

【1788】

実施例355b: Btkのインビトロの阻害活性(方法B)

キナーゼ活性は電気泳動度移動アッセイを使用してインビトロで測定される。キナーゼ反応は384ウェルのプレートにおいて25 μL の全容積で集められる。反応物は以下を含む: 100mMのHEPES、pH7.5、5mMのMgCl₂、1mMのDTT、0.1%のウシ血清アルブミン、0.01%のTriton X-100、および1%のDMSOからなる反応バッファーにおいて、BTK酵素(バキュロウイルスSf21昆虫細胞系から精製された1nMの、N-末端His6タグ付けされた組み換え型の完全長ヒトBTK)、阻害剤、ATP(16 μM 、キナーゼについて明白な K_m)、蛍光標識化されたペプチド基質(1 μM 、FAM-GEEPLYWSFPAAKKK-NH₂)。反応物を1時間インキュベートし、4 μL の終端バッファー(termination buffer)(100mM、HEPES、pH7.5、0.01%のトリトンX-100、30mMのEDTA)の追加によりクエンチする。12のチャンネルのLabChip(登録商標)3000 微小流体検出器具(Caliper Life Sciences)を使用して、終了した反応を分析する。ペプチドの酵素のリン酸化により総電荷が変化し、基質ペプチドから生成物の電気泳動分離が可能となる。基質と生成物のペプチドが分けら

10

20

30

40

50

れると、蛍光の2つのピークが観察される。基質と生成物のピークの相対的な蛍光強度の変化は、測定されたパラメーターであり、酵素活性を反映する。阻害剤がある状態では、生成物と基質の間の比率は変化する：生成物のシグナルは低減し、一方で基質のシグナルは増加する。

【1789】

各サンプルにおける活性は積対和の比率（PSR）： $P / (S + P)$ として判定され、Pは生成物ペプチドのピーク高さであり、Sは基質ペプチドのピーク高さである。各化合物について、様々な濃度（3回の希釈間隔で間を空けて12の濃度の化合物）で酵素活性を測定する。負の対照サンプル（阻害剤が無い状態の0%阻害）と正の対照サンプル（20mMのEDTAがある状態の100%阻害）を4つの複製において集めて、各濃度において各阻害剤に関する%阻害値を計算するために使用する。以下の方程式を使用してパーセント阻害（Pinh）を判定する：

10

【1790】

$P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$ であり、ここで、 PSR_{inh} は阻害剤がある状態の積和比率（product sum ratio）であり、 $PSR_{0\%}$ は阻害剤が無い状態の平均積和比率であり、 $PSR_{100\%}$ は100%阻害対照サンプルにおける平均積和比率である。

【1791】

阻害剤の IC_{50} 値は、XLfit 4ソフトウェアを使用して、阻害曲線の4つのパラメーターのS字状の用量反応モデルフィッティング（Pinh 対 阻害剤濃度）により判定される。

20

【1792】

実施例355C：Btkのインビトロの阻害活性（方法C）

ヒトBtkキナーゼ（Genbank アクセス# NP_000052）は、N末端基6X-Hisタグを含む完全長の構築物として、昆虫細胞から精製された。放射測定フィルタ結合アッセイ（radiometric filter binding assay）を使用して、Btkキナーゼ活性を判定した。低 μ Lの反応体積の384-ウェルのアッセイプレートにおいて測定を実行する。BTK酵素（反応中の最終的な8nM）、阻害剤（要求された用量）、および0.2mg/mLのペプチド基質（Poly-Glu-Tyr、4：1の比率）を、20mMのHepes（pH 7.5）、10mMのMgCl₂、1mMのEGTA、0.02%のBrij 35、0.02mg/mLのBSA、0.1mMのNa₃VO₄、2mMのDTT、1%のDMSOからなる反応バッファー中で15分間インキュベートし、その後、1 μ MのATPを加えてアッセイを開始する。キナーゼ反応を室温で120分間行う。P81陽イオン交換ペーパー（Whatman）上で反応サンプルを汚すことにより、反応を止めた。0.75%のリン酸中でフィルタを広範囲に洗浄することにより、未結合のリン酸塩を取り除いた。（飽和するEDTAの追加を介して）不活性酵素を含有する対照反応から得たバックグラウンドを減算後、試験された化合物の各用量に関するキナーゼ活性データを、ビヒクル（ジメチルスルホキシド）反応と比較して試験サンプルにおける残りのキナーゼ活性のパーセントとして表現した。Prism（GraphPad Software）を使用して、 IC_{50} 値と曲線フィッ

30

40

【1793】

実施例355a、355b、および355cにおいて概説された方法の1つを使用して、Btk阻害の程度を判定した。

【1794】

【表 1 - 1】

表 1: 本発明の例証的な化合物の BTK IC₅₀ 値

実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀
1	D	39	B	77	B	115	A
2	A	40	B	78	A	116	B
3	B	41	A	79	B	117	A
4	A	42	C	80	B	118	B
5	A	43	C	81	B	119	B
6	A	44	B	82	B	120	B
7	B	45	C	83	C	121	B
8	A	46	B	84	B	122	A
9	A	47	A	85	B	123	A
10	A	48	C	86	A	124	A
11	A	49	C	87	B	125	A
12	A	50	C	88	A	126	A
13	B	51	C	89	A	127	B
14	A	52	C	90	B	128	A
15	B	53	D	91	B	129	A
16	A	54	D	92	A	130	A
17	A	55	A	93	A	131	A
18	B	56	C	94	A	132	A
19	A	57	C	95	B	133	A
20	B	58	B	96	B	134	A
21	B	59	B	97	B	135	A
22	A	60	C	98	B	136	B
23	B	61	D	99	A	137	B
24	B	62	B	100	A	138	A
25	B	63	A	101	A	139	A
26	B	64	A	102	A	140	A
27	B	65	A	103	A	141	A
28	B	66	A	104	B	142	B
29	B	67	A	105	A	143	B
30	B	68	C	106	A	144	A
31	B	69	B	107	A	145	A
32	B	70	A	108	C	146	B
33	B	71	B	109	C	147	A
34	B	72	A	110	B	148	A
35	B	73	A	111	B	149	B
36	B	74	A	112	B	150	A
37	B	75	A	113	B	151	A
38	B	76	C	114	C	152	A

【表 1 - 2】

実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀
153	A	191	B	229	B	267	A
154	A	192	B	230	B	268	A
155	A	193	B	231	C	269	A
156	A	194	A	232	A	270	A
157	A	195	A	233	C	271	A
158	A	196	B	234	A	272	A
159	C	197	A	235	C	273	A
160	B	198	B	236	A	274	A
161	A	199	A	237	A	275	A
162	A	200	A	238	A	276	A
163	A	201	B	239	A	277	A
164	A	202	A	240	A	278	A
165	A	203	A	241	A	279	A
166	A	204	B	242	A	280	A
167	A	205	B	243	A	281	A
168	A	206	A	244	A	282	A
169	A	207	B	245	A	283	A
170	A	208	A	246	A	284	A
171	A	209	B	247	A	285	A
172	A	210	A	248	A	286	B
173	B	211	B	249	A	287	B
174	B	212	C	250	A	288	B
175	A	213	B	251	A	289	B
176	A	214	A	252	A	290	B
177	A	215	A	253	A	291	C
178	A	216	B	254	A	292	B
179	B	217	B	255	A	293	B
180	C	218	A	256	A	294	C
181	B	219	B	257	A	295	A
182	C	220	B	258	A	296	A
183	C	221	A	259	A	297	A
184	D	222	A	260	A	298	A
185	C	223	A	261	B	299	A
186	B	224	A	262	B	300	B
187	B	225	A	263	A	301	B
188	A	226	B	264	A	302	B
189	B	227	B	265	A	303	A
190	B	228	B	266	A	304	A

【 1 7 9 6 】

【表 1 - 3】

実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀	実施例 #	BTK IC ₅₀
305	A	318	B	331	A	344	B
306	A	319	A	332	A	345	A
307	A	320	A	333	A	346	B
308	C	321	C	334	A	347	B
309	C	322	C	335	A	348	B
310	B	323	C	336	A	349	A
311	A	324	B	337	A	350	D
312	A	325	A	338	A	351	D
313	A	326	A	339	A	352	D
314	B	327	A	340	A	353	D
315	B	328	A	341	A	354	D
316	A	329	A	342	B		
317	B	330	A	343	A		

IC₅₀: A ≤ 10 nM; 10 nM < B ≤ 100 nM; 100 nM < C ≤ 1 μM; 1 μM < D ≤ 10 μM; E > 10 μM

10

20

【1797】

実施例 356：キナーゼのパネルの阻害

キナーゼのパネルの阻害の程度は、インビトロのホットスポットキナーゼアッセイ（精製された酵素、³³P-ATP、適切な基質、および 1 μM ATP）を使用して判定される。

【1798】

【表 2 - 1】

表 2 : 本発明の例証的な化合物の IC_{50} 値

化合物 ID	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
47	A	該当なし	E	A	該当なし
48	C	該当なし	E	E	該当なし
55	B	該当なし	E	A	該当なし
70	A	C	B	C	A
74	A	該当なし	C	C	B
75	A	該当なし	D	C	D
78	A	該当なし	D	C	該当なし
79	B	該当なし	該当なし	C	該当なし
80	B	該当なし	該当なし	C	該当なし
81	B	該当なし	C	該当なし	D
82	B	該当なし	該当なし	C	D
83	C	該当なし	該当なし	D	C
84	B	該当なし	E	D	該当なし
85	B	該当なし	D	C	該当なし
86	A	該当なし	E	C	該当なし
87	B	該当なし	E	C	該当なし
88	A	該当なし	該当なし	C	該当なし
89	A	該当なし	該当なし	C	該当なし
90	B	該当なし	該当なし	C	該当なし
91	B	該当なし	該当なし	C	該当なし
92	A	該当なし	該当なし	C	C
93	A	該当なし	該当なし	C	C
94	A	該当なし	該当なし	C	C
95	B	該当なし	該当なし	C	C
97	B	該当なし	該当なし	C	C
98	B	該当なし	該当なし	C	C
99	A	該当なし	D	D	C

【表 2 - 2】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
100	A	該当なし	該当なし	C	C
101	A	該当なし	該当なし	D	該当なし
102	A	該当なし	該当なし	C	C
103	B	該当なし	該当なし	D	C
104	B	該当なし	E	C	該当なし
105	A	該当なし	D	B	C
106	A	該当なし	C	B	C
107	A	該当なし	D	B	D
108	C	該当なし	該当なし	D	E
109	C	該当なし	該当なし	D	E
110	B	該当なし	E	E	E
111	B	該当なし	該当なし	E	E
112	B	該当なし	E	E	E
113	B	該当なし	該当なし	E	E
114	C	該当なし	該当なし	E	E
115	A	該当なし	該当なし	該当なし	C
117	A	該当なし	該当なし	E	C
118	B	該当なし	該当なし	D	C
119	B	該当なし	該当なし	C	C
120	B	該当なし	E	E	E
121	B	該当なし	E	E	E
122	A	該当なし	該当なし	E	C
123	A	該当なし	該当なし	D	C
124	B	該当なし	E	E	E
125	A	該当なし	該当なし	D	D
126	B	該当なし	該当なし	D	C
127	B	該当なし	該当なし	E	C

【表 2 - 3】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
128	A	該当なし	該当なし	D	C
129	A	該当なし	E	C	C
130	A	該当なし	D	C	C
131	A	A	C	B	B
132	A	該当なし	C	B	B
133	A	B	E	C	C
134	A	該当なし	該当なし	B	B
135	A	A	該当なし	B	B
136	B	該当なし	該当なし	D	E
137	B	該当なし	該当なし	D	E
138	A	該当なし	該当なし	D	C
139	A	B	E	E	C
140	A	該当なし	該当なし	C	E
141	A	B	該当なし	E	E
142	B	該当なし	E	該当なし	D
143	B	該当なし	該当なし	E	E
144	A	A	該当なし	C	B
145	A	該当なし	該当なし	D	C
146	B	該当なし	該当なし	C	該当なし
147	A	該当なし	該当なし	C	該当なし
148	A	該当なし	D	C	C
149	B	該当なし	C	該当なし	D
150	A	該当なし	D	C	C
151	A	B	D	C	C
152	A	B	D	C	C
153	A	B	D	C	C
154	A	B	D	C	C
155	A	B	D	B	B

【表 2 - 4】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
156	A	該当なし	D	C	D
157	A	該当なし	D	C	C
159	C	該当なし	E	E	E
161	A	該当なし	該当なし	E	C
162	B	該当なし	該当なし	C	D
163	A	該当なし	該当なし	B	C
164	A	該当なし	該当なし	E	D
165	A	該当なし	C	B	C
166	A	該当なし	D	C	C
167	A	該当なし	D	C	C
168	A	該当なし	C	B	C
170	A	B	D	D	C
171	A	B	D	C	C
172	A	B	D	C	C
173	B	B	該当なし	該当なし	B
174	B	B	D	C	C
175	A	B	D	C	B
176	A	B	D	C	C
177	A	B	C	C	C
178	A	B	D	C	C
179	B	C	該当なし	該当なし	D
182	C	D	該当なし	該当なし	E
183	C	D	該当なし	該当なし	E
184	C	D	E	E	E
185	C	C	E	D	D
186	B	C	該当なし	E	D
187	B	B	該当なし	C	C
188	A	B	該当なし	D	C

【表 2 - 5】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
189	B	B	D	D	C
190	B	C	該当なし	D	D
191	B	B	該当なし	C	C
192	B	C	該当なし	D	D
193	B	B	D	C	C
194	A	B	D	D	C
195	A	B	D	D	C
196	B	C	該当なし	該当なし	C
197	A	B	該当なし	該当なし	C
198	B	B	該当なし	該当なし	C
199	A	B	該当なし	C	C
200	A	B	該当なし	C	C
201	B	B	E	C	D
202	A	B	D	C	C
203	A	B	該当なし	該当なし	C
204	B	B	D	C	D
205	B	該当なし	該当なし	C	C
206	A	B	C	C	C
207	B	B	D	C	C
208	A	B	D	C	C
210	A	B	D	C	B
211	B	C	E	E	C
212	C	C	該当なし	該当なし	D
213	B	B	該当なし	該当なし	B
214	A	B	該当なし	該当なし	C
215	A	B	該当なし	該当なし	C
216	B	B	E	D	D
217	B	B	E	C	D
218	A	B	D	B	C

【表 2 - 6】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
219	B	B	D	C	C
220	B	B	D	C	C
221	A	A	D	B	C
222	A	A	該当なし	該当なし	B
223	A	B	該当なし	該当なし	C
224	A	A	該当なし	該当なし	C
225	B	該当なし	該当なし	C	C
226	B	該当なし	該当なし	C	C
227	B	該当なし	該当なし	C	C
228	B	該当なし	該当なし	E	C
229	B	該当なし	該当なし	D	C
230	B	B	該当なし	該当なし	B
231	C	C	該当なし	該当なし	C
232	A	A	C	B	B
233	C	C	E	C	C
234	A	A	該当なし	該当なし	B
235	C	C	該当なし	該当なし	C
236	A	B	C	B	B
237	A	A	該当なし	該当なし	C
238	A	A	該当なし	B	B
239	A	B	該当なし	C	C
240	A	A	C	C	C
241	A	A	D	C	C
242	A	A	該当なし	C	C
243	A	B	該当なし	C	C
244	A	A	該当なし	C	C
245	A	A	C	B	B
246	A	A	C	B	B

【表 2 - 7】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
247	A	A	C	B	B
248	A	A	該当なし	該当なし	C
249	A	A	該当なし	該当なし	C
250	A	A	該当なし	A	B
251	A	A	該当なし	A	B
252	A	A	該当なし	A	B
253	A	A	B	A	B
254	A	A	該当なし	A	B
255	A	A	該当なし	B	B
256	A	A	C	B	B
257	A	該当なし	該当なし	該当なし	B
258	A	B	該当なし	B	B
259	A	B	該当なし	B	B
260	A	A	該当なし	C	B
261	B	B	該当なし	D	D
261	B	C	該当なし	D	C
263	A	A	D	B	B
264	A	A	D	B	B
265	A	A	C	B	B
266	A	A	C	B	B
267	A	A	C	B	B
268	A	A	C	C	B
269	A	A	C	C	B
270	A	A	C	C	C
271	A	A	該当なし	B	B
272	A	A	該当なし	B	B
273	A	A	該当なし	B	B
274	A	A	該当なし	B	B

【表 2 - 8】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
275	A	A	D	B	B
276	A	A	D	B	C
277	A	B	該当なし	B	B
278	A	B	該当なし	B	B
279	A	B	該当なし	B	B
280	A	A	該当なし	A	B
281	A	A	C	B	B
282	A	A	該当なし	B	B
283	A	A	C	B	B
284	A	A	C	B	B
285	A	A	D	B	B
286	B	B	該当なし	B	B
287	B	B	該当なし	B	B
288	B	B	該当なし	B	B
289	B	B	D	B	C
290	B	C	該当なし	C	D
291	C	C	該当なし	B	B
292	B	C	該当なし	C	C
293	B	B	該当なし	B	B
294	C	C	C	B	B
295	A	B	C	B	B
296	A	B	該当なし	B	B
297	A	該当なし	該当なし	該当なし	C
298	A	B	C	C	B
299	A	A	D	C	B
300	B	B	C	B	B
302	B	B	該当なし	該当なし	C
303	A	A	C	B	B

【表 2 - 9】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
304	A	A	該当なし	B	B
305	A	A	C	B	B
306	A	A	C	B	B
307	A	A	D	B	B
308	C	C	該当なし	該当なし	C
309	C	C	該当なし	該当なし	D
310	B	B	該当なし	該当なし	C
311	A	B	該当なし	該当なし	E
312	A	B	該当なし	該当なし	C
313	A	A	該当なし	該当なし	B
314	B	C	該当なし	該当なし	E
315	B	B	該当なし	該当なし	E
316	A	A	該当なし	該当なし	E
317	B	B	該当なし	該当なし	E
318	B	C	該当なし	該当なし	E
319	A	B	該当なし	該当なし	E
320	A	A	該当なし	B	B
321	C	E	該当なし	該当なし	E
322	C	E	D	D	E
323	C	C	E	D	E
324	B	B	E	C	E
325	A	該当なし	該当なし	C	B
326	A	該当なし	該当なし	D	C
327	A	A	C	B	A
328	A	B	C	B	A
329	A	B	該当なし	B	B
330	A	B	該当なし	B	B
336	A	該当なし	C	C	B

【表 2 - 1 0】

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
337	A	該当なし	D	C	B
338	A	該当なし	D	C	B
339	A	該当なし	D	C	B
341	B	該当なし	D	C	C
342	B	該当なし	D	D	C
343	A	該当なし	D	C	C
344	B	該当なし	D	C	C
345	A	C	D	C	C

IC₅₀: A ≤ 10 nM; 10 nM < B ≤ 100 nM; 100 nM < C ≤ 1 μM; 1 μM < D ≤ 10 μM; E > 10 μM

【1808】

実施例 357: <医薬組成物>

以下に記載される組成物は、例示目的のために、式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、または式 (VIa) - (VIb) の化合物と共に提示される。

【1809】

実施例 357a: <非経口組成物>

注入による投与に適切な非経口の医薬組成物を調製するために、式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、または式 (VIa) - (VIb) の化合物の 100 mg の水溶性の塩を、DMSO に溶解し、その後、10 mL の 0.9% 滅菌水と混合した。混合物を、注入による投与に適した投与量単位の形態で組み込む。

【1810】

実施例 357b: <経口組成物>

経口送達用の医薬組成物を調製するために、式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、または式 (VIa) - (VIb) の 100 mg の化合物を、750 mg のデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適する、例えばハードゼラチンカプセルのような経口投与量単位で組み込む。

【1811】

実施例 357c: 舌下 (ハードロゼンジ) 組成物

ハードロゼンジなどの頬側送達用の医薬組成物を調製するために、式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、または式 (VIa) - (VIb) の 100 mg の化合物と 420 mg の粉末状の糖との混合物を、1.6 mL のライトコーンシロップ、2.4 mL の蒸留水、および 0.42 mL のミ

ント抽出物と混合する。混合物をやさしく混ぜ合わせ、頬側投与に適した錠剤を形成するために型に注ぐ。

【1812】

実施例357d：吸入組成物

吸入送達用の医薬組成物を調製するために、式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の20mgの化合物を、50mgの無水クエン酸および100mLの0.9%塩化ナトリウム溶液と混合する。混合物を、吸入投与に適した、例えば噴霧器のような吸入送達ユニットに組み込む。

【1813】

実施例357e：直腸ゲル組成物

直腸送達用の医薬組成物を調製するために、式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の100mg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のグリセリン、および100mLの精製水と混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、直腸投与に適した、例えばシリンジのような直腸送達ユニットに組み込む。

【1814】

実施例357F：＜局所ゲル組成物＞

医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の100mg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、および100mLの精製アルコールUSPと混合する。その後、結果として生じるゲル混合物を、直腸投与に適した、例えばチューブなどの容器に組み込む。

【1815】

実施例357g：点眼溶液組成物

医薬用の点眼溶液組成物を調製するために、式(I)、式(I I)、式(I I I)、式(I I、Formula (I V)、(I V)、式(V a)、式(I)、(V I)、または式(V I a)の100mg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ーを使用して濾過する。結果として生じた点眼溶液をその後、点眼投与に適した、例えば点眼容器のような点眼送達ユニットに組み込む。

【1816】

実施例358：関節リウマチ患者における、式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の化合物の安全性と効果の臨床試験

この研究の目的は、関節リウマチを患う患者における、式(I A)、式(I)、式(I a)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V a)－(V h)、または式(V I a)－(V I b)の化合物の安全性と効果を判定することである。

包含基準：

- ・成人男性／女性、18～80歳。
- ・関節リウマチの処置のためにNSAIDを摂取する患者。
- ・ACR機能分類1、2、3に属する患者。

除外基準

- ・ACR機能分類4に属する患者。
- ・臨床試験薬または賦形剤に過敏な患者。
- ・脳血管出血、出血性疾患の経験がある患者。

研究設計

- ・割り付け：無作為化された、プラセボ対照。
- ・介入モデル：単一の群の割り付け

10

20

30

40

50

- ・ マスキング：二重盲検（被験体、介護者）
- ・ 主な目的：支持療法

主要な結果測定

- ・ ベースラインからの ‘ 100 mm疼痛 VAS ’ における変化 [時間枠：－14、0、14、28、42日] [安全性問題として指定される：無し]。
- ・ 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va)－(Vh)、または式 (VIa)－(VIb) の経口投与された化合物の PK を判定。

【1817】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみのものであり、それに照らした様々な修正または変更が当業者に示唆されるとともに、本出願の精神および範囲、並びに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきものであることが理解されよう。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、および特許出願は、全ての目的のためにその全体において参照により本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
		A 6 1 P 19/10	
		A 6 1 P 19/08	
		A 6 1 P 29/00	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 チェン, ウェイ

アメリカ合衆国 9 4 5 3 9 カリフォルニア州 フレモント ワルデン・コート 1 6 6 8

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2013/047813 (WO, A1)

米国特許出願公開第2013/0131040 (US, A1)

特表2011-526299 (JP, A)

特表2012-529535 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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