

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6242390号
(P6242390)

(45) 発行日 平成29年12月6日(2017.12.6)

(24) 登録日 平成29年11月17日(2017.11.17)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 241/20	(2006.01)	C O 7 D 241/20	C S P
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 403/10	(2006.01)	C O 7 D 403/10	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	

請求項の数 15 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-519341 (P2015-519341)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月26日 (2013. 6. 26)
 (65) 公表番号 特表2015-521654 (P2015-521654A)
 (43) 公表日 平成27年7月30日 (2015. 7. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2013/051693
 (87) 国際公開番号 W02014/001802
 (87) 国際公開日 平成26年1月3日 (2014. 1. 3)
 審査請求日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)
 (31) 優先権主張番号 1211310.6
 (32) 優先日 平成24年6月26日 (2012. 6. 26)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 507288718
 クロマ セラピューティクス リミテッド
 CHROMA THERAPEUTICS
 LTD
 イギリス、オックスフォードシャー オー
 エックス14 4アールゼッド、アビンドン、
 ミルトン パーク、イノベーション
 ドライブ 93
 93 Innovation Drive
 , Milton Park, Abingd
 on, Oxfordshire OX14
 4RZ, England

(74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一

最終頁に続く

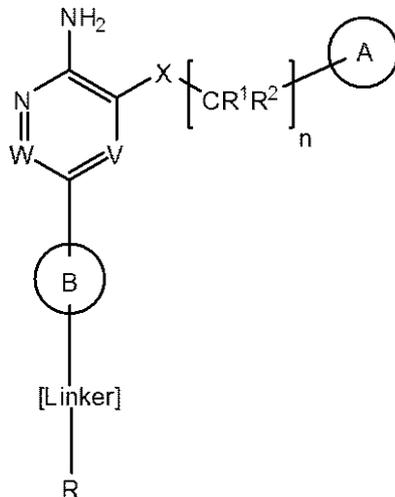
(54) 【発明の名称】 C S F - 1 R キナーゼ阻害剤としての2-アミノピラジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



(I)

10

[式中、

環 A は、フェニル又は 5 ~ 6 員のヘテロシクリル基を示し、上記環 A 基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、C₁ - 4 アルキル基、C₁

20

-₄ アルコキシ基、ヒドロキシル基、C₁₋₄ ハロアルキル基、C₁₋₄ ハロアルコキシ基、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、-SR³基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されており;

R¹及びR²は、独立して、水素、ハロゲン、又は無置換のC₁₋₄アルキルを示し;

nは、1を示し;

Xは、NHを示し;

Vは、-N=を示し且つWは、-C(Z)=を示し;

Zは、水素、フルオロ、クロロ又は無置換のC₁₋₃アルキルを示し;

環Bは、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基又はピリジニル基を示し、上記環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシル基、C₁₋₄ハロアルキル基、C₁₋₄ハロアルコキシ基、C₁₋₄ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、-SR³基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されており;

[Linker]は、式-(CH₂)_m-X¹-(Alk¹)_x-Y¹-基(式中、mは、0、1、2又は3を示し;xは0又は1を示し;Alk¹は無置換のC₁₋₃アルキレン基を示し;X¹及びY¹は、独立して、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵- (式中、R⁵は、水素又はC₁₋₄アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換のC₁₋₄アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示す。)を示し;

Rは、式(X)、式(Y1)又は式(Y2):

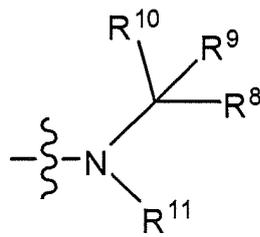
[化2]

Alk¹は無置換のC₁₋₃アルキレン基を示し;

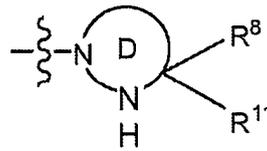
X¹及びY¹は、独立して、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵- (式中、R⁵は、水素又はC₁₋₄アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換のC₁₋₄アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示す。)を示し;

Rは、式(X)、式(Y1)又は式(Y2):

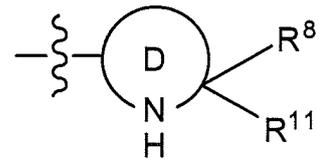
[化2]



(X)



(Y1)



(Y2)

(式中:

R⁸は、-COOH基、又は式-(C=O)OR¹⁴のエステル基(式中、R¹⁴は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-(式中、R¹⁵が、水素又はC₁₋₃アルキル-(Z¹)_a-[(C_{1-C₃)アルキル]_b-(式中、a及びbは、独立して、0又は1を示し、Z¹は、-O-、-S-又は-NH-を示す。)の何れかであり、R¹⁶及びR¹⁷が、独立して、水素又はC₁₋₃アルキル-であるか;或いはR¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と一緒にあって、3~7員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷が水素である。)を示す。)を示し;}

R⁹及びR¹⁰は、同一又は異なって、以下の(i)、(ii)又は(iii)を示し;

(i) R⁹及びR¹⁰が、天然型アミノ酸の側鎖であるか、(ii) R⁹及びR¹⁰の一方が、水素又は無置換のC₁₋₄アルキルであり、他方が、無置換のC₁₋₆アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基であるか、或いは(iii) R⁹及びR¹⁰が、それらが結合する炭素と一緒にあって、飽和スピロシクロブチル環を形成し;

R¹¹は、水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示し;

10

20

30

40

50

式 (Y 1) の基では、環 D は、環中に少なくとも 2 個の窒素原子を有する 5 ~ 7 員の飽和ヘテロシクリル基を示し、 R^8 及び R^{11} は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は環 D の窒素原子からであり；

式 (Y 2) の基では、環 D は、環中に少なくとも 1 個の窒素原子を有する 5 ~ 7 員の飽和ヘテロシクリル基であり、 R^8 及び R^{11} は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は環 D の炭素原子からである。)

の基を示し；

R が (X) の場合、[Linker] は、O、N 又は S 原子を介して (X) に結合しない。]

のアミノ酸又はアミノ酸エステルである化合物又はその塩、その N - オキシド、その水和物又はその溶媒和物。 10

【請求項 2】

R^{14} が、シクロペンチル又は t - ブチルの何れかである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 及び R^2 が、それぞれ水素である請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z が、水素である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

[Linker] - R 基が、(a) ~ (c) の何れかである請求項 3 又は 4 に記載の化合物： 20

(a) R が、式 (X) の基であり；

R^8 が、-COOH 基又は式 - (C = O) O R^{14} のエステル基 [式中、 R^{14} は、 R^{15} R^{16} R^{17} C - (式中、 R^{15} が、水素又は C_{1-3} アルキル - (Z^1) a - [($C_1 - C_3$) アルキル] b - (式中、 a 及び b は、独立して 0 又は 1 を示し、 Z^1 は、- O -、- S - 又は - NH - を示す。) であり、 R^{16} 及び R^{17} が、独立して、水素又は C_{1-3} アルキル - であるか；或いは R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒に 3 ~ 7 員のシクロアルキル環を形成し、 R^{17} が水素である。) を示す。] であり；

R^9 及び R^{10} が、天然型アミノ酸の側鎖であるか、或いは R^9 及び R^{10} の何れか一方が、水素又は無置換の C_{1-4} アルキルであり、他方が無置換の C_{1-6} アルキル基であり； 30

R^{11} が、水素原子又は無置換の C_{1-2} アルキル基であり；

[Linker] が、- (CH₂)_m - X¹ - (Alk¹) - 又は - (CH₂)_v - (式中、 v は、1 又は 2 を示し、 m は、0、1、2 又は 3 を示し；Alk¹ は、無置換の C_{1-3} アルキレン基を示し、X¹ は、結合、- O -、- S -、- NR⁷ -、- C (= O) - 又は - C (= O) NR⁵ - (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は - C (= O) CH₃ を示す。) を示す。) である。

(b) R が、式 (Y 1) の基であり；

R^8 が、-COOH 基又は式 - (C = O) O R^{14} のエステル基 [式中、 R^{14} は、 R^{15} R^{16} R^{17} C - (式中、 R^{15} が、水素又は C_{1-3} アルキル - (Z^1) a - [($C_1 - C_3$) アルキル] b - (式中、 a 及び b は、独立して 0 又は 1 を示し、 Z^1 は、- O -、- S - 又は - NH - を示す。) であり、 R^{16} 及び R^{17} が、独立して水素又は C_{1-3} アルキル - であるか；或いは R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒に 3 ~ 7 員のシクロアルキル環を形成し、 R^{17} が、水素である。) を示す。] であり； 40

R^{11} が、水素原子又は無置換の C_{1-2} アルキル基であり；

[Linker] が、- (CH₂)_m - X¹ - (Alk¹)_x - 又は - (CH₂)_v - (式中、 v は、1 又は 2 を示し、 m は、0、1、2 又は 3 を示し； x は、0 又は 1 を示し；Alk¹ は、無置換の C_{1-3} アルキレン基を示し；X¹ は、結合、- O -、- S -、 50

-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵- (式中、R⁵は、水素又はC₁-₄アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換のC₁-₄アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)であり、xが0の場合、X¹は、結合又はC(=O)である。

(c) R⁸が、式(Y2)の基であり；

R⁸が、-COOH基又は式-(C=O)OR¹⁴のエステル基[式中、R¹⁴は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-(式中、R¹⁵は、水素又はC₁-₃アルキル-(Z¹)_a-[(C₁-C₃)アルキル]_b-(式中、a及びbは、独立して0又は1を示し、Z¹は、-O-、-S-又は-NH-を示す。)であり、R¹⁶及びR¹⁷は、独立して水素又はC₁-₃アルキル-であるか；或いはR¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と一緒に、3~7員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷が、水素である。)を示す。]であり；

R¹¹が、水素原子又は無置換のC₁-₂アルキル基であり；

[Linker]が、-(CH₂)_m-X¹-(Alk¹)_x-Y¹(式中、mは、0、1、2又は3を示し；xは、0又は1を示し；X¹は、結合又は-C(=O)を示し；Alk¹は、無置換のC₁-₃アルキレン基を示し；Y¹は、結合又は-NR⁷-(式中、R⁷は、水素、無置換のC₁-₄アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示し、好ましくは-NR⁷-である。)である。

【請求項6】

環Aが、フェニル基であり、上記環A基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、C₁-₄アルキル基、C₁-₄アルコキシ基、ヒドロキシル基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁-₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されており；

R¹及びR²が、それぞれ水素であり；

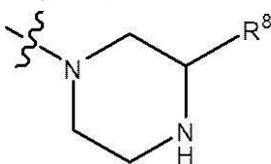
Wが、-C(H)=であり；

環Bが、1,4-フェニレン基又は1,3-フェニレン基であり、上記環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なってハロゲン原子及び無置換の、C₁-₄アルキル基、C₁-₄アルコキシ基、ヒドロキシル基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁-₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている、請求項1~5の何れか1項に記載の化合物。

【請求項7】

Rが、式(Y1')：

【化5】



(Y1')

[式中、R⁸は、-COOH基又は式-(C=O)OR¹⁴のエステル基[式中、R¹⁴は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-(式中、R¹⁵が、水素又はC₁-₃アルキル-(Z¹)_a-[(C₁-C₃)アルキル]_b-(式中、a及びbは独立して0又は1であり、Z¹は、-O-、-S-又は-NH-を示す。)であり、R¹⁶及びR¹⁷は、独立して、水素又はC₁-₃アルキル-であるか；或いはR¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と一緒に、3~7員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷が水素である。)を示す。]の基であり；

[Linker]が、-(CH₂)_v-及び-C(=O)- (式中、vは1又は2を示す。)である請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Rが、式(Y2')：

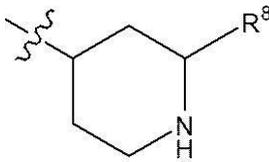
10

20

30

40

【化6】



(Y2')

[式中、 R^8 が、 $-COOH$ 基又は式 $-(C=O)OR^{14}$ のエステル基[式中、 R^{14} は、 $R^{15}R^{16}R^{17}C-$ (式中、 R^{15} が、水素又は C_{1-3} アルキル $-(Z^1)_a$ - $[(C_{1-3})$ アルキル] $_b$ - (式中、 a 及び b は独立して0又は1を示し、 Z^1 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示す。)であり、 R^{16} 及び R^{17} が、独立して水素又は C_{1-3} アルキル-であるか；或いは R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、3~7員のシクロアルキル環を形成し、 R^{17} が、水素である。)を示す。]を示す。]の基であり；

[Linker]が、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-CH_2NR^7-$ 又は $-CH_2C(=O)NR^7-$ (式中、 R^7 は、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。)である請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

シクロペンチル(2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル(2S)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル(2R)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル(2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル(2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル(2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート；

tert-ブチル(2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル(2R)-4-[アセチル(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル(2R)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル 1-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]シクロブタンカルボキシラート；

シクロペンチル N-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナート；

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-エチルベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート；又は

シクロペンチル(2S)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートである請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

ヒト又は動物体の治療方法に用いるための請求項1~9の何れか1項に記載の化合物。

【請求項11】

請求項1~9の何れか1項に記載の化合物及び1種以上の医薬上許容される担体及び/又は賦形剤を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

活性成分として請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物を含む C S F - 1 R キナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療のための薬剤。

【請求項 1 3】

活性成分として請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物を含む細胞増殖性疾患、ポリグルタミン病、神経変性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、血液疾患、炎症性疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症又は感染の炎症性後遺症の治療のための薬剤。

【請求項 1 4】

がん、関節リウマチ、乾癬性関節炎、1型糖尿病、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、炎症を伴う感染状態、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎又は移植片対宿主病の治療に用いるための請求項 1 3 に記載の薬剤。

10

【請求項 1 5】

C S F - 1 R キナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療又は予防において使用するための医薬の製造における請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一連のアミノ酸エステル化合物及び環状アミノ酸エステル化合物、それらを含む組成物、それらの調製プロセス、及びCSF-1Rキナーゼにより媒介される疾患及び障害の治療のためのCSF-1R阻害剤の医薬としてのそれらの使用に関する。上記の疾患及び障害としては、がん及び乾癬のような細胞増殖性疾患、ハンチントン病のようなポリグルタミン病、アルツハイマー病のような神経変性疾患、関節リウマチのような自己免疫疾患、糖尿病、血液疾患、炎症性疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症及び感染の炎症性後遺症が挙げられる。

20

【背景技術】

【0002】

コロニー刺激因子-1受容体(FMS、CSF-1Rとしても知られている)は、FMS癌原遺伝子によってコードされており、最近のレビューの焦点となっているコロニー刺激因子-1 (CSF-1又はマクロファージコロニー刺激因子、M-CSF)のためのホモ二量体のクラスIII受容体チロシンキナーゼである[Nat. Rev. Immunol. 2008, 8, 533.]. CSF-1は、単球、組織マクロファージ、樹状細胞、小膠細胞及び破骨細胞を含むマクロファージシステムの生存、増殖、分化及び機能を調節する[Trends Cell Biol. 2004, 14, 628-638.]. これらの単核食細胞は組織の恒常性を維持することにより病原体の侵入に対して防御するものとして機能する。CSF-1は、3つの主要なアイソフォーム(すなわち、共に全身を循環する分泌された糖タンパク質及び分泌されたプロテオグリカン、並びに標的細胞のローカル調節に参与する細胞表面タンパク質)が存在する。

30

【0003】

c-FMS、c-Kit、Flt-3及びPDGFRを含むクラスIII受容体チロシンキナーゼ(RTKs)は、細胞外リガンド結合ドメイン、単一の貫膜ドメイン(TM)、傍細胞膜ドメイン(JM)、キナーゼインサードドメイン(KI)により分類される二つの細胞内キナーゼドメイン(TK1及びTK2)及びC-末端ドメインにより特徴づけられる。

40

【0004】

FMSの細胞外ドメインへのCSF-1の結合は、受容体二量体を安定化し、細胞内FMSドメインのトランス自己リン酸化を誘導し、マクロファージ系細胞の分化及び活性化をもたらす下流の細胞質シグナル伝達を活性化する。

【0005】

FMS活性部位の小分子阻害剤は、受容体の自己リン酸化を妨げ、続いてマクロファージの生存、発現、増殖および分化を制御するシグナルを妨げる。マクロファージ数が、がん

50

及び炎症性疾患を含むいくつかの疾患と結びつくという証拠は、FMSの小分子阻害剤の開発における多大な努力成果につながっている。研究において、標的組織における高いマクロファージレベルは、RA [Ann. Rheum. Dis. 2005, 64, 834-838]及び免疫腎炎 [Nephrol. Dial. Transplant. 2001, 16, 1638-1647] の疾患の重篤度、並びに一部の癌における低い生存率及び腫瘍進行 [J.Clin. Oncol. 2005, 23, 953-964. Cancer Res. 2006, 66, 605-612]と相関している。したがって、マクロファージ数の調節は、CSF-1機能の重要な役割となり得る。

【 0 0 0 6 】

コロニー刺激因子(CSF)は、共に比較的系統特異的なM-CSF及び顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を含む造血細胞増殖因子、並びに造血前駆細胞を調節することにより細胞系統の初期段階で機能する顆粒球/マクロファージCSF(GM-CSF)の群である。近年、FMSに対する新しいリカンドが同定されている。特異的且つ独立したFMSのリガンドとして機能するインターロイキン-34 (IL-34)は、細胞外シグナル調節キナーゼ-1および-2 (ERK1/2)のFMSの依存性リン酸化を刺激し、ヒト骨髄培養におけるコロニー形成単位マクロファージ (CFU-M)の形成を促進する[Science 2008, 320, 807-811]。

10

【 0 0 0 7 】

FMSは、CSF-1経路において重要な役割を果たし、がん、炎症及び自己免疫を含む多くの疾患でマクロファージレベルを調節するための実行可能なターゲットとして浮上している。従って、新規の選択的な小分子のCSF-1拮抗剤の同定は、大規模な競争的研究活動の焦点となっている。

20

【 0 0 0 8 】

CSF-1は、単核食細胞の成長および活性化を調節することにより、ウイルス、細菌、および真菌感染に対する自然免疫応答において重要な役割を果たしており、ワクチン接種の効率を増大させる。また、CSF-1は、いくつかの疾患において炎症の促進及び持続に関与している。CSF-1の枯渇が自己免疫疾患及び炎症性疾患において治療上の利益を有するという初期の証拠が、コラーゲン誘導関節炎(CIA)のマウスモデルで観察された。CSF-1欠損マウスは、II型コラーゲンに対して標準的に免疫応答するにもかかわらず関節炎の発症に耐性を示した[23]。実際、RA患者の滑液中に見出されるようなCSF-1のレベルの増加は、RA及び免疫腎炎のような状態における疾患の重篤度と強い相関を示す。また、これらの滑膜マクロファージの産生を刺激する前炎症性サイトカインインターロイキン-1 (IL-1)及びTNF- α も寄与する。CIAモデルでは、モノクローナル抗体及びCSF-1の小分子阻害剤の両方が、関節におけるマクロファージ数を減少させ、疾患の全体的な進行を遅らせる点で有効性を示した。

30

【 発明の概要 】

【 0 0 0 9 】

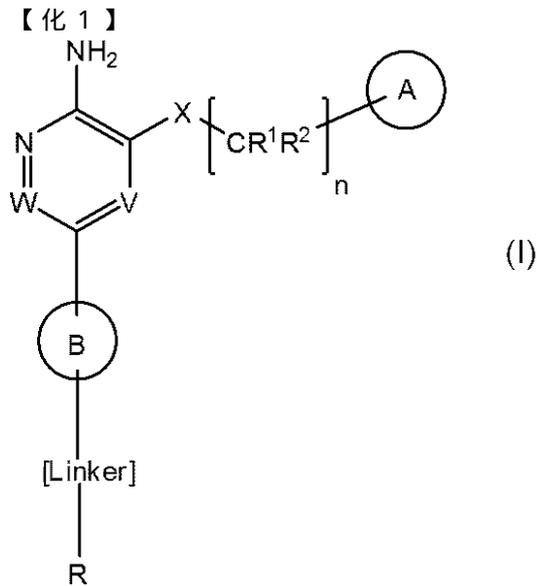
本発明は、がん、自己免疫疾患及び炎症性疾患のようなCSF-1Rキナーゼにより媒介される疾患及び障害の治療に対する薬学的有用性を備えたCSF-1R阻害剤の新たなクラスを利用可能にする。本発明の阻害剤は、親分子テンプレートと共有結合する、細胞内カルボキシエステラーゼの基質である アミノ酸モチーフ又は アミノ酸エステルモチーフ(以下、「エステラーゼモチーフ」としても言及される)を有することにより特徴づけられる。疎水性エステラーゼモチーフは、分子が細胞壁を通過することを可能にし、その結果、細胞内カルボキシエステラーゼ活性によりエステルを加水分解し、親酸を放出させる。帯電している酸は、容易に細胞外に輸送されず、それにより、細胞内に蓄積し、活性物質のCSF-1R阻害剤の細胞内濃度を増加させる。これは、親CSF-1R阻害剤テンプレートに対する作用の効果及び持続時間の増加につながる。

40

【 0 0 1 0 】

従って、本発明は、式(I)：

【 0 0 1 1 】



10

【0012】

[式中、

環Aは、 C_{6-12} アリール環、5～12員のヘテロシクリル環又は C_{3-7} カルボシクリル環を示し；

20

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、ハロゲン、又は C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-4} アルケニルオキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{2-4} ハロアルケニル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{2-4} ハロアルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、 $-SR^3$ 基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。)から選ばれる無置換基を示し；

n は、0又は1を示し；

X は、NH又はOを示し；

V 及び W は、独立して、 $-N=$ 又は $-C(Z)=$ を示し；

Z は、同一又は異なってそれぞれ、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、無置換の C_{1-3} フルオロアルキル又は無置換の C_{1-3} アルキルを示し；

30

環Bは、 C_{6-12} アリール環、5～12員のヘテロシクリル環又は C_{3-7} カルボシクリル環を示し；

[Linker]は、式 $-(CH_2)_m-X^1-L^1-Y^1-$ 基(式中、

m は、0、1、2又は3を示し；

X^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^5C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(=O)NR^6-$ 、 $-NR^5S(=O)_2-$ 又は $-S(=O)_2NR^5-$ (式中、 R^5 及び R^6 は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。)を示し；

40

L^1 は、式 $-(Alk^1)_x-(Q)_y-(Het)_w-(Alk^2)_z-$ 又は式 $-(Alk^1)_x-(Het)_w-(Q)_y-(Alk^2)_z-$ (式中、

x 、 y 、 w 及び z は、独立して0又は1を示し；

Q は、二価の C_{6-12} アリール環、5～12員のヘテロシクリル環又は C_{3-7} カルボシクリル環を示し；

Het は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^7-$ (式中、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。)を示し；

Alk^1 及び Alk^2 は、独立して、二価の C_{3-7} シクロアルキル基、直鎖又は分枝鎖の、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニルエン基を示す。)の二価の基を示し；

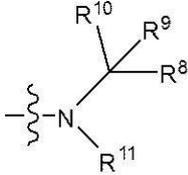
50

Y¹ は、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-S(=O)₂-、-NR⁵C(=O)-、-C(=O)NR⁵-、-NR⁵C(=O)NR⁶-、-NR⁵S(=O)₂-又は-S(=O)₂NR⁵- (式中、R⁵及びR⁶は、独立して、水素又はC₁₋₆アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換のC₁₋₄アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示す。)

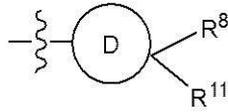
Rは、式(X)又は式(Y)：

【0013】

【化2】



(X)



(Y)

10

【0014】

(式中：

R⁸は、-COOH基、又は1以上の細胞内カルボキシルエステラーゼ酵素により-COOH基に加水分解可能であるエステル基を示し；

R⁹及びR¹⁰は、同一又は異なってそれぞれ、天然型又は非天然型 - アミノ酸の - 置換基を示すか、或いはR⁹及びR¹⁰は、それらが結合する炭素と一緒に、3~6員の飽和スピロシクロアルキル環又はヘテロシクリル環を形成し；

R¹¹は、水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示し；

環Dは、環中に少なくとも1個の窒素原子を有する5~7員の飽和ヘテロシクリル基を示し、R⁸及びR¹¹は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は、環Dの窒素原子又は炭素原子からであってもよい。)

の基を示し；

Rが(X)の場合、[Linker]は、O、N又はS原子を介して(X)に結合せず；

；

特に明記しない限り：

R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、Alk¹及びAlk²における、いずれのアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基及び部分も、同一又は異なってそれぞれ、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及びC₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₄アルケニルオキシ基、C₁₋₄ハロアルコキシ基、C₂₋₄ハロアルケニルオキシ基、ヒドロキシル基、-SR³基、シアノ基、ニトロ基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の無置換の置換基で置換されており；

環A、環B、Q、環D、Alk¹及びAlk²並びにR⁹及びR¹⁰により形成される環における、いずれのアリール基、ヘテロシクリル基、シクロアルキル基及びカルボシクリル基及び部分も、同一又は異なってそれぞれ、無置換であるか、或いはハロゲン原子及びシアノ基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルケニルオキシ基、C₁₋₄ハロアルキル基、C₂₋₄ハロアルケニル基、C₁₋₄ハロアルコキシ基、C₂₋₄ハロアルケニルオキシ基、ヒドロキシル基、

C₁₋₄ヒドロキシアルキル基、-SR³基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なってそれぞれ、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)、並びに式-COOR¹²、-COR¹²、-SO₂R¹²、-CONR¹²R¹³、-SO₂NR¹²R¹³、-OCONR¹²R¹³、-NR¹²COR¹³、-NR¹²COOR¹³、-NR¹²SO₂R¹³、-NR¹²SO₂OR¹³又は-NR¹²CONR¹²R¹³(式中、R¹²及びR¹³は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₄アルキルを示すか、或いはR¹²及びR¹³は、同じ窒素原子に結合する場合に、非縮合の5又は

20

30

40

50

6員のヘテロシクリル基を形成する。)の置換基から選ばれる1、2、3又は4個の無置換の置換基で置換されている。]

のアミノ酸又はアミノ酸エステルである化合物又はその塩、N-オキシド、水和物又は溶媒和物を提供する。ただし、当該化合物は4-(4-{6-アミノ-5-[1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)-エトキシ]-ピリジン-3-イル}-ピラゾール-1-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルではない。本発明に関する化合物は、医薬品化学の慣例の一般的な原理に基づいて、600未満の分子量であることが好ましい。

【0015】

また、本発明は、ヒト又は動物体の治療方法において使用するための上記定義の化合物を提供する。

10

【0016】

さらに、本発明は、上記定義の化合物及び1以上の医薬上許容される担体及び/又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0017】

他の形態において、本発明は、SF-1Rキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療に用いるための上記定義の化合物を提供する。また、本発明CSF-1Rキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療又は予防に使用するための医薬の製造における上記定義の化合物の使用を提供する。

【0018】

20

さらに、本発明は、患者におけるCSF-1Rキナーゼにより媒介される疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、有効量の上記定義の化合物を上記患者に投与することを含む方法を提供する。

【本発明の詳細な説明】

【0019】

(用語)

R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 Alk^1 及び Alk^2 における、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基及び部分は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-4} アルケニルオキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{2-4} ハロアルケニルオキシ基、ヒドロキシル基、 $-SR^3$ 基、シアノ基、ニトロ基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個(好ましくは1又は2個)の無置換の置換基で置換されている。より好ましい置換基は、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。)である。

30

【0020】

上記のアルキル、アルキレン、アルケニレン及びアルキニルエン部分は、2又は3個の置換基で置換されている場合、好ましくは、2個以下の置換基が、ヒドロキシル、シアノ及びニトロから選ばれる。より好ましくは、1個以下の置換基が、ヒドロキシル、シアノ及びニトロから選ばれる。

40

【0021】

本明細書で用いられる、 C_{1-6} アルキル基又は部分は、1~6個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキル基又は部分であり、例えば1~4個の炭素原子を含む C_{1-4} アルキル基又は部分である。 C_{1-4} アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル及びt-ブチルが挙げられる。誤解を避けるため、2個のアルキル部分が基内に存在する場合、アルキル部分は、同一であっても、異なってもよい。

【0022】

本明細書で用いられる、 C_{2-6} アルケニル基又は部分は、E又はZの何れかの立体化学の少なくとも1個の二重結合を適切な部分に有し、2~6個の炭素原子を含む、直鎖又

50

は分枝鎖のアルケニル基又は部分であり、例えば $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH_3$ 及び $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$ のような 2 ~ 4 個の炭素原子を含む C_{2-4} アルケニル基又は部分である。誤解を避けるため、2つのアルケニル部分が基内の存在する場合、同一又は異なってもよい。

【0023】

本明細書で用いられる、 C_{1-6} アルキレン基又は部分は、直鎖又は分枝鎖のアルキレン基又は部分であり、例えば C_{1-4} アルキレン基又は部分である。例としては、メチレン、 n -エチレン、 n -プロピレン及び $-C(CH_3)_2$ -基及び部分が挙げられる。

【0024】

本明細書で用いられる、 C_{2-6} アルケニレン基又は部分は、直鎖又は分枝鎖のアルケニレン基又は部分であり、例えば C_{2-4} アルケニレン基又は部分である。例としては、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 及び $-CH=CH-CH=CH-$ が挙げられる。

【0025】

本明細書で用いられる、 C_{2-6} アルキニルエン基又は部分は、直鎖又は分枝鎖のアルキニルエン基又は部分であり、例えば C_{2-4} アルキニルエン基又は部分である。例としては、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 及び $-CH_2-C\equiv C-$ が挙げられる。

【0026】

本明細書で用いられる、ハロゲン原子は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素である。

【0027】

本明細書で用いられる、 C_{1-4} アルコキシ基又は C_{2-4} アルケニルオキシ基は、通常、それぞれ酸素原子に結合した上記 C_{1-4} アルキル基又は上記 C_{2-4} アルケニル基である。

【0028】

ハロアルキル基、ハロアルケニル基、ハロアルコキシ基又はハロアルケニルオキシ基は、通常、1個以上の上記ハロゲン原子でそれぞれ置換された、上記アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基又はアルケニルオキシ基である。通常、1、2又は3個の上記ハロゲン原子で置換されたものである。好ましいハロアルキル基及びハロアルコキシ基としては、 $-CX_3$ 及び $-OCX_3$ (式中、 X は上記ハロゲン原子(例えば塩素又はフッ素である))のようなペルハロアルキル基及びペルハロアルコキシ基が挙げられる。フルオロアルキル基は、通常1個以上のフッ素原子で置換された上記アルキル基である。通常、1、2又は3個の上記フッ素原子で置換されたものである。

【0029】

本明細書で用いられる、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基は、1個以上のヒドロキシ基で置換された C_{1-4} アルキル基である。通常、1、2又は3個のヒドロキシ基で置換されたものであり、好ましくは、1個のヒドロキシ基で置換されたものである。

【0030】

本明細書で用いられる、 C_{6-12} アリール基又は部分は、6 ~ 12 個の炭素原子を有する単環式の 6 ~ 12 員芳香族炭化水素環であり、例えばフェニル又はナフトイルが挙げられる。フェニルが好ましい。

【0031】

本明細書で用いられる、非限定用語「ヘテロアリール」とは、S、N及びOから選ばれる1個以上(例えば1、3又は4個、特に1又は2個)のヘテロ原子を含む、単環、2環又は3環式芳香環基を示し、共有結合で直接結合した、2個の上記単環、又は1個の上記単環及び1個の単環式アリール環を有する基を包含する。上記の基の例としては、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾ

10

20

30

40

50

リル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル及びイミダゾリルが挙げられ、特に、ピラゾールが挙げられる。

【0032】

本明細書で用いられる、非限定用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環」には、上記定義の「ヘテロアリアル」が含まれ、その非芳香族の意味においては、S、N及びOから選ばれる1個以上（例えば1、2、3又は4個、特に1又は2個）のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和の単環式、二環式又は三環式の非芳香族基、及び他のそのような基又は単環式炭素環基と共有結合している1個以上の上記ヘテロ原子を含む単環式非芳香族基からなる基に関する。上記の基の例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、ピペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ピラニル、イソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミド及びスクシンイミド基が挙げられ、特に、ピペリジニル、ピペラジニル及びピラゾリルが挙げられる。

10

【0033】

本明細書で用いられる、 C_{3-7} 炭素環基又は部分は、3～7個の炭素原子を有する非芳香族の飽和又は不飽和炭化水素環である。好ましくは、3～7個の炭素原子を有する飽和又はモノ-不飽和炭化水素環（即ち、シクロアルキル部分又はシクロアルケニル部分）であり、より好ましくは3～6個の炭素原子有するものである。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル及びそれらのモノ不飽和の変異体が挙げられる。 C_{3-7} 炭素環基又は部分の好ましい例としては、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。また、 C_{3-7} カルボシクリル基又は部分としては、1個以上の環炭素原子が-C(O)-基で置き換えられている上記 C_{3-7} カルボシクリル基又は部分が挙げられる。より好ましくは、0、1又は2個（最も好ましくは0又は2個）の環炭素原子が-C(O)-で置き換えられている。当該基は、好ましくはベンゾキノンである。

20

【0034】

本明細書で用いられる、用語「シクロアルキル」とは、3～8個の炭素原子を有する単環式の飽和炭素環基を示し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。

30

【0035】

環A、環B、Q及び環D並びに Alk^1 及び Alk^2 により形成される環及び R^9 及び R^{10} により形成される環における、アリアル基、ヘテロシクリル基、シクロアルキル基及びカルボシクリル基及び部分が、2、3又は4個の置換基で置換されている場合、好ましくは、2個以下の置換基が、ヒドロキシル、シアノ及びニトロから選ばれる。より好ましくは、1個以下の置換基が、ヒドロキシル、シアノ及びニトロから選ばれる。さらに、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル及びカルボシクリル部分が、2又は3個の置換基で置換されている場合、好ましくは、1個以下の置換基が、 $-COOR^{12}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}COR^{13}$ 、 $-NR^{12}COOR^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2OR^{13}$ 又は $-NR^{12}CONR^{12}R^{13}$ から選ばれる。

40

【0036】

本明細書で用いられる、用語「塩」は、塩基付加、酸付加及び四級塩を含む。酸性の本発明の化合物は、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム）；アルカリ土類金属水酸化物（例えば、水酸化カルシウム、水酸化バリウム及び水酸化マグネシウム）；有機塩基（例えば、N-メチル-D-グルカミン、コリントリス（ヒドロキシメチル）アミノ-メタン、L-アルギニン、L-リジン、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミン等）のような塩基と塩（医薬上許容される塩を含む）を形成することができる。塩基である本発明の化合物は、無機酸（例えば、ハロゲン化水素酸（塩化水素又

50

は臭化水素酸)、硫酸、硝酸又はリン酸等)及び有機酸(例えば、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸及びマンデル酸等)と塩(医薬上許容される塩を含む)を形成することができる。

【0037】

本発明の化合物は、水和物又は溶媒和物型で回収されてもよいことが期待される。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物及び1以上の医薬上許容される溶媒分子(例えば、エタノール)の理論量を含む分子錯体を示すために本明細書で使用する。用語「水和物」は、上記溶媒が水の場合に用いる。

【0038】

1個以上の実際または潜在的なキラル中心を含む本発明の化合物は、不斉炭素原子の存在により、各キラル中心でのR又はSの立体化学を伴う多くのジアステレオマーとして存在し得る。本発明は、そのすべてのジアステレオマー及びその混合物を含む。

【0039】

好ましくは、環Aが、フェニル又は5~6員のヘテロシクリル基であり、当該環A基は、無置換であるか或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。より好ましくは、環Aが、フェニル基であり、当該環A基は、無置換であるか或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルである。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。例えば、環Aは、フェニル基であってもよく、当該環A基は、無置換であるか或いは同一又は異なって、フッ素及び塩素から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。

【0040】

R^1 及び R^2 は、好ましくは、独立して、水素、ハロゲン又は無置換の C_{1-4} アルキルであり;より好ましくは水素である。

【0041】

好ましくは、nが1である。

【0042】

好ましくは、XがNHである。

【0043】

V及びWを含む環は、合計1、2又は3個の窒素原子を含んでいてもよい。ある実施形態では、Vは $-N=$ であり、Wは $C(Z)=$ である。他の実施形態では、Vは $-C(Z)=$ であり、Wは $-N=$ である。好ましくは、Vは $-N=$ であり、Wは $-C(Z)=$ (より好ましくは $-CH=$)である。

【0044】

好ましくは、Zは、水素、フルオロ、クロロ又は無置換の C_{1-3} アルキルであり;より好ましくは水素である。好ましくは、環Bが、フェニル又は5~6員のヘテロシクリル基であり、好ましくは、フェニル又は1、2又は3個の窒素原子を含む5~6員のヘテロシクリル基(例えば、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピラゾリル、特に、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニル)であり、当該環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルである。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。

【0045】

10

20

30

40

50

より好ましくは、環Bは、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基、1,3-ピラゾリル基又はピリジニル基であり、特に、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基又は1,3-ピラゾリル基であり、当該環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルである。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。例えば、環Bは、無置換の1,3-ピラゾリル基、又は無置換であるか、或いは同一又は異なって、フッ素、塩素、メチル及びエチルから選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている、1,4-フェニレン基若しくは1,3-フェニレン基であってもよい。

【0046】

10

通常、環Bは、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基又はピリジニル基であり、特に、1,4-フェニレン基又は1,3-フェニレン基であり、当該環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルである。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。例えば、環Bは、無置換であるか、或いは同一又は異なって、フッ素、塩素、メチル及びエチルから選ばれる1、2又は3個の置換基で置換された、1,4-フェニレン又は1,3-フェニレン基であってもよい。

【0047】

Bは、本明細書の上記定義の通りであるとき、Xは、好ましくは、NHである。

20

【0048】

[Linker]が、式 $-(CH_2)_m-X^1-L^1-Y^1$ -基を示す。

【0049】

好ましくは、mが、0、1又は2である。

【0050】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、好ましくは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ である。)である。より好ましくは、 X^1 が、結合又は $-C(=O)-$ である。

【0051】

30

L^1 は、式 $-(Alk^1)_x-(Q)_y-(Het)_w-(Alk^2)_z$ -又は $-(Alk^1)_x-(Het)_w-(Q)_y-(Alk^2)_z$ -の二価の基を示す。

【0052】

好ましくは、Qが、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルである。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されたフェニル又は5~6員のヘテロシクリル基である。好ましくは、Qは、無置換のフェニルであり、好ましくは無置換の1,4-フェニレンである。

【0053】

40

好ましくは、 Alk^1 及び Alk^2 が、独立して、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び C_{1-2} アルコキシ基、ヒドロキシ基及び $-NR^3R^4$ 基(式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルである。)から選ばれる1、2又は3個の無置換の置換基で無置換されている、 C_{1-3} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基又は C_{2-3} アルキニルエン基である。より好ましくは、 Alk^1 及び Alk^2 が、独立して、無置換の C_{1-3} アルキレンである。

【0054】

好ましくは、Hetが、 $-O-$ 又は $-NR^7-$ であり、好ましくは、式中、 R^7 が、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は $-C(=O)CH_3$ であり、より好ましくは、Hetが、 $-O-$ である。

50

【0055】

ある実施形態では、 y 及び w はそれぞれ 1 であり、 x 及び z の少なくとも一方が 1 であり、例えば L^1 は $-Alk^1-Het-Q-$ 又は $-Q-Het-Alk^2-$ である。好ましくは、 Q はフェニル又は上記定義の 5 ~ 6 員のヘテロシクリル基であり、好ましくは無置換のフェニルであり、好ましくは無置換の 1, 4 - フェニレンであり； Alk^1 及び Alk^2 は、独立して、上記定義の C_{1-3} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基又は C_{2-3} アルキニルエン基であり、好ましくは無置換の C_{1-3} アルキレンであり； Het は、 $-O-$ 又は上記定義の $-NR^7-$ であり、好ましくは $-O-$ である。

【0056】

ある好ましい実施形態では、 x 及び z の少なくとも 1 つが 1 であり、 y 及び w が、それぞれ 0 であり、 Alk^1 及び Alk^2 が、独立して、無置換の C_{1-3} アルキレンである。他の好ましい実施形態では、 x 、 y 及び z が、それぞれ 0 である。

【0057】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、好ましくは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は水素又は C_{1-4} アルキルであり、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ である。) であってもよい。より好ましくは、 Y^1 が、結合又は $-NR^7-$ (式中、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ であり、好ましくは、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は $-C(=O)CH_3$ である。) である。

【0058】

ある実施形態では、[Linker] は、 $-(CH_2)_m-X^1-(Alk^1)_x-Y^1$ (式中、 m 、 x 、 X^1 、 Y^1 及び Alk^1 は、本明細書で定義された通りである。) である。好ましくは、 Alk^1 が、無置換の C_{1-3} アルキレン基であり、 X^1 及び Y^1 が、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) である。より好ましくは、 X^1 が、結合又は $-C(=O)-$ であり、 Y^1 が、結合又は $-NR^7-$ (式中、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示し、好ましくは、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は $-C(=O)CH_3$ である。) である。最も好ましくは、[Linker] 基が、 $-(CH_2)_v-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-CH_2NR^7-$ 、 $-CH_2C(=O)NR^7-$ 及び $-C(=O)-$ (式中、 v は、1 又は 2 を示し、 R^7 は、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) である。

【0059】

一実施形態では、 R は式 (X) の基である。 R が (X) の場合、[Linker] は、[Linker] 部分の O 、 S 又は N 原子を介して (X) に結合しない。したがって、 R が (X) であり、 x 、 y 及び z が、それぞれ 0 の場合、 X^1 及び Y^1 は、好ましくは、独立して、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 及び $-NR^5C(=O)-$ (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-6} アルキルを示す。) から選択されるか；或いは R が (X) であり、少なくとも x 、 y 及び z の何れかが 1 である場合、 Y^1 は、好ましくは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 及び $-NR^5C(=O)-$ から選ばれ、 X^1 は、好ましくは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) から選ばれる。好ましくは、 R が (X) の場合、[Linker] は、 $-(CH_2)_m-X^1-(Alk^1)-$ 又は $-(CH_2)_v-$ (式中、 v は 1 又は 2 を示し、 m は 0、1、2 又は 3 を示し； Alk^1 は、無置換の C_{1-3} アルキレン基を示す。) であり、 X^1 が、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) である。 R が (X) の場合、最も好ましくは、[Linker] 基は、 $-(CH_2)_v-$ 基 (式中、 v は 1

10

20

30

40

50

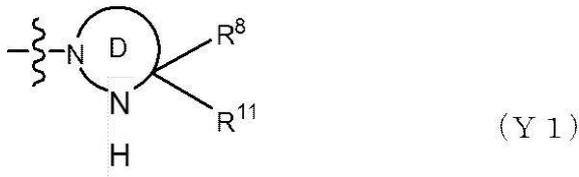
又は2を示す。)である。

【0060】

他の実施形態において、Rは、式(Y1)：

【0061】

【化3】



10

[環Dは、環中に少なくとも2個の窒素原子を有する5～7員の飽和ヘテロシクリル基を示し、R⁸及びR¹¹は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は、環Dの窒素原子からである。]

の基である。

【0062】

Rが(Y1)の場合、[Linker]は、好ましくは、[Linker]部分のO、S又はN原子を介して(Y1)に結合しない。したがって、Rが(Y1)であり、x、y及びzがそれぞれ0の場合、X¹及びY¹は、好ましくは、結合、-C(=O)-、-OC(=O)-、及び-NR⁵C(=O)- (式中、R⁵は、水素又はC₁₋₆アルキルを示し。)から選ばれ、或いはRが(Y1)であり、x、y及びzの少なくとも1個が1の場合、Y¹は、好ましくは、結合、-C(=O)-、-OC(=O)-及び-NR⁵C(=O)-から選ばれ、X¹は、好ましくは、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵- (式中、R⁵は、水素又はC₁₋₄アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換のC₁₋₄アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)から選ばれる。好ましくは、Rが(Y1)の場合、[Linker]は、-(CH₂)_m-X¹-(Alk¹)_x-又は-(CH₂)_v- (式中、vは1又は2を示し、mは0、1、2又は3を示し；xは0又は1を示し；Alk¹は無置換のC₁₋₃アルキレン基を示し；X¹は、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵- (式中、R⁵は、水素又はC₁₋₄アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換のC₁₋₄アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示す。)であり、xが0の場合、X¹は結合又はC(=O)である。最も好ましくは、[Linker]基が、-(CH₂)_v-及び-C(=O)- (式中、vは1又は2を示す。)である。

20

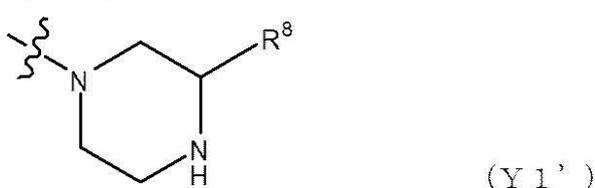
30

【0063】

好ましくは、式(Y1)の基が、(Y1')：

【0064】

【化4】



40

【0065】

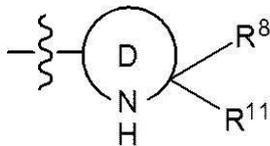
の基である。

【0066】

他の実施形態において、Rは、式(Y2)：

【0067】

【化5】



(Y2)

【0068】

[式中、環Dは、環中に少なくとも1個の窒素原子を有する5～7員の飽和ヘテロシクリル基を示し、 R^8 及び R^{11} は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は、環Dの炭素原子からである。]

の基を示す。

10

【0069】

通常、RがY2である場合、環Dは、環中に少なくとも1個の窒素原子を有する5～7員の飽和ヘテロシクリル基を示し、 R^8 及び R^{11} は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は、環Dの炭素原子からであり、ただし、Dはピロリジニル基ではない。Dは、例えば、ピロリル基、ピペリジニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基であってもよく、例えば、ピペリジニル基又はピペラジニル基であってもよく、例えば、ピペリジニル基であってもよい。

【0070】

Rが(Y2)の場合、[Linker]中の Y^1 は、好ましくは、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵- (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)であってもよい。より好ましくは、 Y^1 は、結合又は-NR⁷-であり、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃を示し、好ましくは、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は-C(=O)CH₃である。Rが(Y2)の場合、[Linker]は、好ましくは、[Linker]部分のN原子を介して(Y2)に結合する。これにより、Rが(Y2)の場合、 Y^1 は好ましくは-NR⁷-であり、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃を示し、好ましくは、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換イソブチル又は-C(=O)CH₃である。

20

30

【0071】

したがって、Rが(Y2)である場合、[Linker]は、通常、-(CH₂)_m-X¹-(Alk¹)_x-Y¹- (式中、mは、0、1、2又は3を示し；xは、0又は1を示し；X¹は、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵- (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示し、好ましくは、結合又は-C(=O)であり；Alk¹は、無置換の C_{1-3} アルキレン基を示し；Y¹は、結合又は-NR⁷- (式中、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示し、好ましくは-NR⁷-である。最も好ましくは、[Linker]基が、-C(=O)NR⁷-、-CH₂NR⁷-、-CH₂CH₂NR⁷-、NR⁷-及び-C(=O)CH₂NR⁷- (式中、 R^7 は、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換イソブチル又は-C(=O)CH₃を示す。)である。

40

【0072】

好ましくは、式(Y2)の基は、式(Y2')：

【0073】

【化6】



(Y2')

【0074】

[上記式において、好ましくは、

R⁸が、-COOH基又は式-(C=O)OR¹⁴のエステル基(式中、R¹⁴は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-(式中、

(i) R¹⁵が、水素、フッ素、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル-(Z¹)_a-[(C₁₋₃)アルキル]_b-又はC₂₋₃アルケニル-(Z¹)_a-[C₁₋₃アルキル]_b-(式中、a及びbは、独立して0又は1を示し、Z¹は、-O-、-S-又は-NR¹⁸-(式中、R¹⁸は、水素又はC₁₋₃アルキルを示す。)を示す。)であり；R¹⁶及びR¹⁷が、独立して、水素又はC₁₋₃アルキル-であるか；

(ii) R¹⁵が、水素又は置換されていてもよいR¹⁹R²⁰N-C₁₋₃アルキル-(式中、R¹⁹が、水素又はC₁₋₃アルキルであり、R²⁰が、水素又はC₁₋₃アルキルであるか；或いはR¹⁹及びR²⁰が、それらが結合する窒素と共に、置換されていてもよい5又は6環原子の単環式のヘテロ環又は8~10環原子の二環式のヘテロ環系を形成する。)であり、R¹⁶及びR¹⁷が、独立して、水素又はC₁₋₃アルキル-であるか；或いは

(iii) R¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と一緒に、置換されていてもよい3~7環原子の単環式炭素環又は8~10環原子の二環式炭素環系を形成し、R¹⁷が、水素であるか；或いは

(iv) R¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と一緒に、置換されていてもよい、3~7環原子の単環式のヘテロ環(少なくとも1個の環原子が、-O-、-S-又は-NR¹⁸-(式中、R¹⁸は、水素又はC₁₋₃アルキルを示す。)から選ばれる。)、又は8~10環原子の二環式のヘテロ環系(少なくとも1個の環原子が-O-、-S-又は-NR¹⁸-(式中、R¹⁸は、水素又はC₁₋₃アルキルを示す。)から選ばれる。)を形成し、R¹⁷が、水素である。)を示す。)である。]

の基である。

【0075】

これらの段階において、R¹⁴は、例えば、メチル、エチル、n-又はイソ-プロピル、n-、sec-又はtert-ブチル、ジメチルプロピル、ペンタンイル、シクロペンチル、メチル置換シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、N-メチルピペリジン-4-イル、N-メチルピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、メトキシエチル、インダニル、ノルボルニル、ジメチルアミノエチル又はモルホリノエチルであってもよい。

【0076】

一実施形態では、R¹⁵が、水素又はC₁₋₃アルキル-(Z¹)_a-[(C₁₋₃)アルキル]_b-(式中、a及びbは独立して0又は1を示し、Z¹は、-O-、-S-又は-NH-を示す。)であり、R¹⁶及びR¹⁷が、独立して水素又はC₁₋₃アルキル-であるか；或いはR¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と一緒に、3~7員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷が、水素である。R¹⁴は、シクロペンチル及びt-ブチルが特に好ましい。

【0077】

好ましくは、R⁹及びR¹⁰は、同一又は異なってそれぞれ、天然型アミノ酸の側鎖であるか、或いは：

(i) 水素原子であるか；

(ii) C₁₋₆アルキル基であるか；

10

20

30

40

50

(iii) R^9 及び R^{10} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、3～6員の飽和スピロシクロアルキル環を形成するか；

(iv) 基 - L^2 - B^1 (式中、 L^2 は、結合又は C_{1-6} アルキレン基を示し、 B^1 は、 C_{6-10} アリール基又は5～10員のヘテロアリール基を示す。) であるか；或いは (v) インドール-3-イルメチル、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル及び1-ベンジルチオ-1-メチルエチルから選ばれる基であり；

(ii) における上記 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-2} ハロアルキル、ヒドロキシル、 $-COOR^3$ 、 $-COONR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 及び $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。) から選ばれる1又は2個の置換基で置換されており；

10

(iv) における上記 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-2} ハロアルキル基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。) から選ばれる1、2又は3個の無置換の置換基で置換されており；

(iv) における上記 C_{6-10} アリール又は5～10員のヘテロアリール基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。) から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。

20

【0078】

より好ましくは、 R^9 及び R^{10} が、独立して、水素原子であるか；無置換であるか、或いは同一又は異なってハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、 $-COOR^3$ 、 $-COONR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 及び $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。) を示す1又は2個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル基であるか； R^9 及び R^{10} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、3～6員の飽和スピロシクロアルキル環を形成するか；或いは式 - L^2 - B^1 (式中、 L^2 は、結合又は無置換の C_{1-4} アルキレン基を示し、 B^1 は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-2} アルキルチオ及びヒドロキシルを示す1、2又は3個の無置換の置換基で置換された、フェニル又は5～10員のヘテロアリール基を示す。) の基である。好ましくは、(i) R^9 及び R^{10} が、天然型アミノ酸の側鎖であるか、(ii) R^9 及び R^{10} の一方が、水素又は無置換の C_{1-4} アルキルであり、他方が、無置換の C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-4} アルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基であるか、或いは (iii) R^9 及び R^{10} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、飽和スピロシクロブチル環を形成する。(ii) 又は (iii) が好ましい。

30

40

【0079】

好ましくは、 R^{11} が、水素原子又は無置換の C_{1-2} アルキル基であり、好ましくは水素原子である。

【0080】

本発明の好ましい実施形態では、

環Aが、フェニル又は5～6員のヘテロシクリル基であり、上記環A基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示

50

す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されており；

R^1 及び R^2 が、それぞれ水素であり；

n が、1であり；

X が、NHであり；

V が、-N=であり；

W が、-C(Z)=(式中、Zは、水素、フルオロ、クロロ又は無置換の C_{1-3} アルキルを示し、好ましくは水素である。)であり；

環Bが、フェニル又は5～6員のヘテロシクリル基であり、上記環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、-SR³基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている、式(I)の化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、水和物又は溶媒和物を提供する。

10

【0081】

本発明の当該実施形態では、基[Linker]-Rは、好ましくは、以下に示された(a)～(c)の何れか1つである：

【0082】

(a) Rが、式(X)の基であり；

R^8 が、以下に記載の通りであり；

R^9 及び R^{10} が、天然型アミノ酸の側鎖であるか、 R^9 及び R^{10} の何れか一方が、水素又は無置換の C_{1-4} アルキルであり、他方が、無置換の C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-4} アルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基であるか、或いは R^9 及び R^{10} が、それらが結合する炭素と一緒に、飽和スピロシクロブチル環を形成し；

R^{11} が、水素原子又は無置換の C_{1-2} アルキル基であり；

[Linker]が、-(CH₂)_m-X¹-(Alk¹)-又は-(CH₂)_v-(式中、vは、1又は2を示し、mは、0、1、2又は3を示し；Alk¹は、無置換の C_{1-3} アルキレン基を示し、X¹は、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵-(式中、R⁵は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃)を示す。)である。

20

30

【0083】

(b) Rが、式(Y1)の基であり；

R^8 が、以下に記載の通りであり；

R^{11} が、水素原子又は無置換の C_{1-2} アルキル基であり；

[Linker]が、-(CH₂)_m-X¹-(Alk¹)_x-又は-(CH₂)_v-(式中、vは、1又は2を示し、mは、0、1、2又は3を示し；xは、0又は1を示し；Alk¹は、無置換の C_{1-3} アルキレン基を示し；X¹は、結合、-O-、-S-、-NR⁷-、-C(=O)-又は-C(=O)NR⁵-(式中、R⁵は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、R⁷は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示し、xが0の場合、X¹は、結合又はC(=O)である。)である。

40

【0084】

(c) Rが、式(Y2)の基であり；

R^8 が、以下に記載の通りであり；

R^{11} が、水素原子又は無置換の C_{1-2} アルキル基であり；

[Linker]が、-(CH₂)_m-X¹-(Alk¹)_x-Y¹(式中、mは、0、1、2又は3を示し；xは、0又は1を示し；X¹は、結合又は-C(=O)を示し；Alk¹は、無置換の C_{1-3} アルキレン基を示し；Y¹は、結合又は-NR⁷-(式中、R⁷は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は-C(=O)CH₃を示す。)を示し、好ましくは-NR⁷-である。

【0085】

50

通常、本実施形態において、RがY²の場合、環Dは、環中に少なくとも1個の窒素原子を有する5～7員の飽和ヘテロシクリル基であり、R⁸及びR¹¹は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は、環Dの炭素原子からであり、Dは、ピロリジニル基ではない。Dは、例えば、ピロリル基、ピペリジニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、例えば、ピペリジニル又はピペラジニル基であってもよく、例えばピペリジニル基である。

【0086】

本実施形態において、好ましくは、環Bが、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基又はピリジニル基であり、特に、1,4-フェニレン基又は1,3-フェニレン基であり、上記環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシル基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。例えば、環Bが、無置換であるか、或いは同一又は異なって、フッ素、塩素、メチル及びエチルから選ばれる1、2又は3個の置換基で置換された、1,4-フェニレン基又は1,3-フェニレン基であってもよい。

10

【0087】

上記(a)～(c)それぞれにおいて、R⁸は、-COOH基又は式-(C=O)OR¹⁴のエステル基[式中、R¹⁴は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-(式中、R¹⁵は、水素又はC₁₋₃アルキル-(Z¹)_a-[(C₁₋₃)アルキル]_b-(式中、a及びbは独立して0又は1であり、Z¹は、-O-、-S-又は-NH-を示す。)であり、R¹⁶及びR¹⁷が、独立して、水素又はC₁₋₃アルキル-であるか；或いはR¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と一緒に、3～7員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷が、水素である。)を示す。]である。

20

【0088】

好ましくは、[Linker]-R基が、上記(b)又は(c)に対応する。

【0089】

より好ましくは、本発明は、式(I)

[環Aが、フェニル基であり、上記環A基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシル基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されており；

30

R¹及びR²が、それぞれ水素であり；

nが、1であり；

Xが、NHであり；

Vが、-N=であり；

Wが、-C(H)=であり；

環Bが、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基、1,3-ピラゾリル基又はピリジニル基であり、特に、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基又は1,3-ピラゾリル基であり、上記環Bは、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシル基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている。]

40

の化合物又はその医薬上許容される塩、N-オキシド、水和物又は溶媒和物を提供する。

【0090】

本発明の本実施態様において、[Linker]-R基は、好ましくは、上記に示した(a)～(c)の何れかに対応し、好ましくは、(b)又は(c)である。より好ましくは、[Linker]-R基が、下記に示す(a')、(b')又は(c')に対応する

50

:

【0091】

(a') Rが、式(X)の基であり；

R⁸が、以下に記載の通りであり；

R⁹及びR¹⁰の一方が、水素又は無置換のC₁₋₄アルキルであり、他方が、無置換のC₁₋₆アルキル基である；

R¹¹が、水素原子又は無置換のC₁₋₂アルキル基であり；

[Linker]が、-(CH₂)_v- (vは1又は2である。)である。

【0092】

(b') Rが、式(Y1')の基であり；

R⁸が、以下に記載の通りであり；

[Linker]が、-(CH₂)_v-又は-C(=O)- (vは1又は2である。)である。

【0093】

(c') Rが、式(Y2)の基であり；

R⁸が、以下に記載の通りであり；

[Linker]は、-C(=O)NR⁷-、-CH₂NR⁷-又は-CH₂C(=O)NR⁷- (式中R⁷は、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は-C(=O)CH₃を示す。)である。

【0094】

通常、本実施形態では、RがY2である場合、環Dは、環中に少なくとも1個の窒素原子を有する5~7員の飽和ヘテロシクリル基を示し、R⁸及びR¹¹は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は、環Dの炭素原子からである。但しDはピロリジニル基ではない。Dは、例えば、ピロリル基、ピペリジニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基であってもよく、例えば、ピペリジニル基又はピペラジニル基であってもよく、例えばピペリジニル基であってもよい。

【0095】

本実施形態において、好ましくは、環Bが、1,4-フェニレン基、1,3-フェニレン基又はピリジニル基であり、特に、1,4-フェニレン基又は1,3-フェニレン基である。上記の環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシ基及び-NR³R⁴基(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素又は無置換のC₁₋₂アルキルを示す。)から選ばれる1,2又は3個の置換基で置換されている。例えば、環Bは、無置換であるか、或いは同一又は異なって、フッ素、塩素、メチル及びエチルから選ばれる1,2又は3個の置換基で置換された、1,4-フェニレン基又は1,3-フェニレン基である。

【0096】

上記の(a')~(c')それぞれにおいて、R⁸は、-COOH基又は式-(C=O)OR¹⁴のエステル基(式中、R¹⁴は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-(式中、R¹⁵は、水素又はC₁₋₃アルキル-(Z¹)_a-[(C₁₋₃)アルキル]_b-(式中、a及びbは独立して0又は1を示し、Z¹は、-O-、-S-又は-NH-を示す。)であり、R¹⁶及びR¹⁷が独立して水素又はC₁₋₃アルキル-を示すか；或いはR¹⁵及びR¹⁶が、それらが結合する炭素と共に、3~7員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷が水素である。)を示す。)である。

【0097】

好ましくは、R⁸が、-COOH基又は式-(C=O)OR¹⁴のエステル基(式中、R¹⁴が、シクロペンチル又はt-ブチルである。)である。

【0098】

10

20

30

40

50

好ましくは、[Linker] - R基は、上記の (b ') 又は (c ') に相当する。

【 0 0 9 9 】

本発明の特に好ましい化合物は：

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル (2S)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル (2R)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート、

10

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート、

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル (2R)-4-[アセチル(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート、

20

シクロペンチル (2R)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル 1-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]シクロブタンカルボキシラート、

シクロペンチル N-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナート、

シクロペンチル (2S)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート、

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-エチルベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートである。

30

【 0 1 0 0 】

(有用性)

上述のように、本発明に関する化合物は、CSF-1Rキナーゼ阻害剤であり、それにより、さまざまな疾患の治療に有用である。従って、本発明は、ヒト又は動物体の治療方法に用いるための本明細書で定義される化合物を提供する。

【 0 1 0 1 】

特に、本発明は、CSF-1Rキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療に有用な、本明細書で定義される化合物を提供する。その疾患又は障害としては、がん及び乾癬のような細胞増殖性疾患、ハンチントン病のようなポリグルタミン病、アルツハイマー病のような神経変性疾患、関節リウマチのような自己免疫疾患、糖尿病、血液疾患、炎症性疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症及び感染の炎症性後遺症が挙げられる。

40

【 0 1 0 2 】

また、本発明は、患者におけるCSF-1Rキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療又は予防方法であって、有効量の本明細書で定義される化合物を患者に投与することを含む方法、及びCSF-1Rキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療又は予防に有用な医薬の製造における本明細書で定義される化合物の使用を提供する。特に、有効量の本明細書で定義される式(I)の化合物を投与することによる、がん及び乾癬のような細胞増殖性疾患、ハンチントン病のようなポリグルタミン病、アルツハイマー病のような神経変性疾患、関節リウマチのような自己免疫疾患、糖尿病、血液疾患、炎症性疾患、心

50

血管疾患、アテローム性動脈硬化症及び感染の炎症性後遺症の治療又は予防方法を提供する。また、がん及び乾癬のような細胞増殖性疾患、ハンチントン病のようなポリグルタミン病、アルツハイマー病のような神経変性疾患、関節リウマチのような自己免疫疾患、糖尿病、血液疾患、炎症性疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症及び感染の炎症性後遺症の治療又は予防で使用するための医薬の製造における本明細書で定義される式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0103】

多くの場合、自己免疫疾患は炎症性要素を伴う。そのような状態としては、急性散在性全身性脱毛症、ANCA陽性疾患、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、炎症性腸疾患、クローン病、1型糖尿病、ファンconi症候群、巨細胞動脈炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本病、ヘノッホシェーンライン紫斑病、川崎病、全身性エリテマトーデス、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発性血管炎、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、眼球クローヌス・ミオクローヌス症候群、視神経炎、オード甲状腺炎、天疱瘡、結節性多発動脈炎、多発性筋痛、関節リウマチ、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、温式自己免疫溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、斑状強皮症、乾癬、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎及び白斑が挙げられる。

【0104】

本発明の化合物により治療でき得る他の炎症性状態としては、例えば、虫垂炎、皮膚炎、皮膚筋炎、心内膜炎、結合組織炎、歯肉炎、舌炎、肝炎、化膿性汗腺炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、心筋炎、腎炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、肺炎、前立腺炎、腎盂腎炎及び口内炎、移植拒絶（腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓（例、膵島細胞）、骨髄、角膜、小腸のような臓器、皮膚同種異系移植片、皮膚同種移植片及び心臓弁異種移植片、血清病及び移植片対宿主病を含む）、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸窮迫症候群、セザリー（Sexary）症候群、先天性副腎過形成、非化膿性甲状腺炎、癌を伴う高カルシウム血症、天疱瘡、水疱性疱疹状皮膚炎、重症多形性紅斑、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性又は通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬剤過敏反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼部帯状疱疹、虹彩炎及びオイリドシクリティス(oiridocyclitis)、網脈絡膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、劇症又は播種性肺結核化学療法、成人の特発性血小板減少性紫斑病、成人の二次血小板減少症、後天性（自己免疫）溶血性貧血、成人白血病及びリンパ腫、小児の急性白血病、限局性腸炎、自己免疫性血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、固形臓器移植拒絶、敗血症、原発性胆汁性肝硬変症及び原発性硬化性胆管炎が挙げられる。

【0105】

本発明の化合物を用いる好ましい治療としては、関節リウマチ、乾癬性関節炎、1型糖尿病、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、及び炎症を伴う感染状態（例えば、敗血症）、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎、及び移植片対宿主病の治療が挙げられる。

【0106】

本発明の化合物の他の好ましい使用は、がん治療での使用である。

【0107】

また、本発明は、本明細書で定義される式 (I) の化合物及び1以上の医薬上許容される担体及び/又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0108】

特定の患者に対する具体的な用量水準は、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせ及び治療を行っている特定の疾患の重症度を含む様々な因子に依存するということが理解され得る。最適な用量水準及び投薬頻度は、臨床試験で決定されるであろう。しかしながら、一般的な用量は、約0.001~50mg/kg体重の範囲であると予想される。

【0109】

本発明に係る化合物は、それらの薬物動態学的特性に対応する経路で投与するために調製することができる。経口投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、液剤又はゲル剤（例えば、経口用、局所用又は無菌非経口用液剤又は懸濁剤）の形態であってもよい。経口投与のための錠剤及びカプセル剤は単位投与提供形態であってもよく、結合剤（例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント又はポリビニルピロリドン）；充填剤（例えば、ラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン）；錠剤化滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカ）；崩壊剤（例えば、馬鈴薯デンプン）又は許容される湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような従来の賦形剤を含んでいてもよい。錠剤は、標準的な製薬慣例でよく知られている方法に従ってコーティングされていてもよい。経口液体製剤は、例えば、水性又は油性の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤又はエリキシル剤の形態であってもよく、或いは使用前に水又はその他適切なビヒクルで復元するための乾燥製品として提供してもよい。そのような液体製剤は、懸濁化剤（例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン水素化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエート又はアカシア）；非水性ビヒクル（食用油を含んでいてもよい）（例えば、アーモンド油、ヤシ油、グリセリンのような油状エステル類、プロピレングリコール又はエチルアルコール）；保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル又はp-ヒドロキシ安息香酸プロピル又はソルビン酸）、及び必要に応じて、従来の香料又は着色料などの添加剤を含んでいてもよい。

10

20

【0110】

皮膚への局所適用のために、薬剤をクリーム剤、ローション剤又は軟膏剤としてもよい。その薬剤のために使用され得るクリーム又は軟膏製剤、例えば、英国薬局方などの薬剤学の標準的な教科書に記載されているような、当技術分野で周知の従来の製剤である。

【0111】

吸入による局所適用のために、薬剤を、例えば、圧力駆動ジェット噴霧器又は超音波噴霧器による、好ましくは、噴射剤駆動計量エアロゾル又は微粉粉末の噴射剤不含投与、例えば、吸入カプセル又はその他の「乾燥粉末」送達システムによるエアロゾル送達用に製剤してもよい。このような吸入製剤には、例えば、噴射剤（例えば、計量エアロゾルの場合にはフリゲン）、界面活性剤、乳化剤、安定剤、保存剤、香味剤及び充填剤（例えば粉末吸入の場合にはラクトース）のような賦形剤が含まれていてもよい。

30

吸入のために、患者に適切な吸入技術を用いる、最適な粒径のエアロゾルを生み出し投与することができる多くの器具が利用できる。アダプタ（スパーサ、エキスパンダー）及びナシ型容器（例えば、Nebulator（登録商標）、Volumatic（登録商標））、並びに計量エアロゾルのための、特に、粉末吸入器の場合の吹き付け噴霧を放出する自動装置（Autohaler（登録商標））に加えて、多くの技術的な解決策が利用可能である（例、Diskhaler（登録商標）、Rotadisk（登録商標）、Turbohaler（登録商標）、或いは例えば、欧州特許出願EP0505321に記載の吸入器）。

【0112】

眼への局所適用のために、薬剤を望ましい無菌の水溶性又は非水性ビヒクルの溶液又は懸濁液に構成してもよい。添加剤（例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム又はエデト酸二ナトリウムのような緩衝剤）；保存剤（酢酸フェニル水銀又は硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウム又はクロルヘキシジンのような殺菌剤及び殺真菌剤、及びヒプロメロースのような増粘剤を含む）を含んでいてもよい。

40

【0113】

活性成分は滅菌媒体中で非経口投与してもよい。使用するビヒクル及び濃度に応じて、薬剤をビヒクルに懸濁するか或いは溶解するかの何れかが可能である。有利には、局所麻酔剤、保存剤及び緩衝剤のようなアジュバントをビヒクルに溶解させることができる。

【0114】

50

本発明の化合物は、本発明の化合物及び第二阻害剤を含む、医薬の組み合わせの一部として投与することができる。医薬の組み合わせの一部として投与する場合、化合物は、同時投与又は治療有効量の個別の任意の連続投与方法による投与の何れかが可能である。同じ剤形で化合物を投与するかは問題ではなく、例えば、一方の化合物を局所投与し、他方の化合物を経口投与してもよい。治療有効量の阻害剤の組み合わせ投与は、治療有効量の成分化合物の単独投与に比べた場合1つ以上の以下の改善された特性をもたらす得るので、単独の阻害剤の投与に比べ有利であり得る；i)最も活性のある単剤のより高められた治療効果、ii)相乗的或いは高い相乗的な活性、iii)低減された副作用プロファイルをもたらす投与プロトコル、iv)毒性作用プロファイルの低減、v)治療可能時間の増加又はvi)一方又は両方の成分化合物の生物学的利用能の増加。

10

【0115】

望ましい医薬の組み合わせの例としては、本発明の化合物の、mT o r阻害剤、B - R a f阻害剤、A K T阻害剤又はP I 3キナーゼ阻害剤との組み合わせが挙げられる。

【0116】

(合成)

本発明に関する化合物(I)を合成するために対応な合成戦略が存在するが、全ては、有機合成化学者に知られている既知の化学に基づいている。したがって、式(I)に基づく化合物は、標準的な文献に記載された手順に従って合成することができ、当業者に周知である。典型的な文献情報源は、「Advanced organic chemistry」第4版(Wiley)、J March、「Comprehensive Organic Transformation」第2版(Wiley)、R.C. Larock、「Handbook of Heterocyclic Chemistry」第2版(Pergamon)、A.R. Katritzky、「Synthesis」、「Acc. Chem. Res.」、「Chem. Rev」に見られるようなレビュー論文、或いは「Chemical Abstracts」又は「Beilstein」のような標準的な文献オンライン検索により或いは二次情報源から特定される一次文献ソースである。

20

【0117】

本発明の化合物は、以下に一般記載され、より具体的に以下の実施例において記載された多くのプロセスにより得ることができる。以下に記載された反応において、反応における望ましくない影響を避けるために、最終生成物で望まれる反応性の官能基(例えばヒドロキシル基、アミノ基及びカルボキシ基)を保護する必要がある(例えば、「Greene、T.W., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1999」を参照)。従来の保護基を標準的な方法と組み合わせて用いてもよい。いくつかの場合において、脱保護は、一般式(I)の化合物の合成において最終工程であってもよく、本明細書で後述される本発明のプロセスが、このような保護基除去に及ぶことが理解される。

30

【0118】

以下に詳述するスキームは、式(I)の化合物を合成するための一般スキームを示す。スキーム中のローマ数字に対応する化合物は、本出願の他のセクションで用いられる請求項の化合物に対応しないことが認識される。

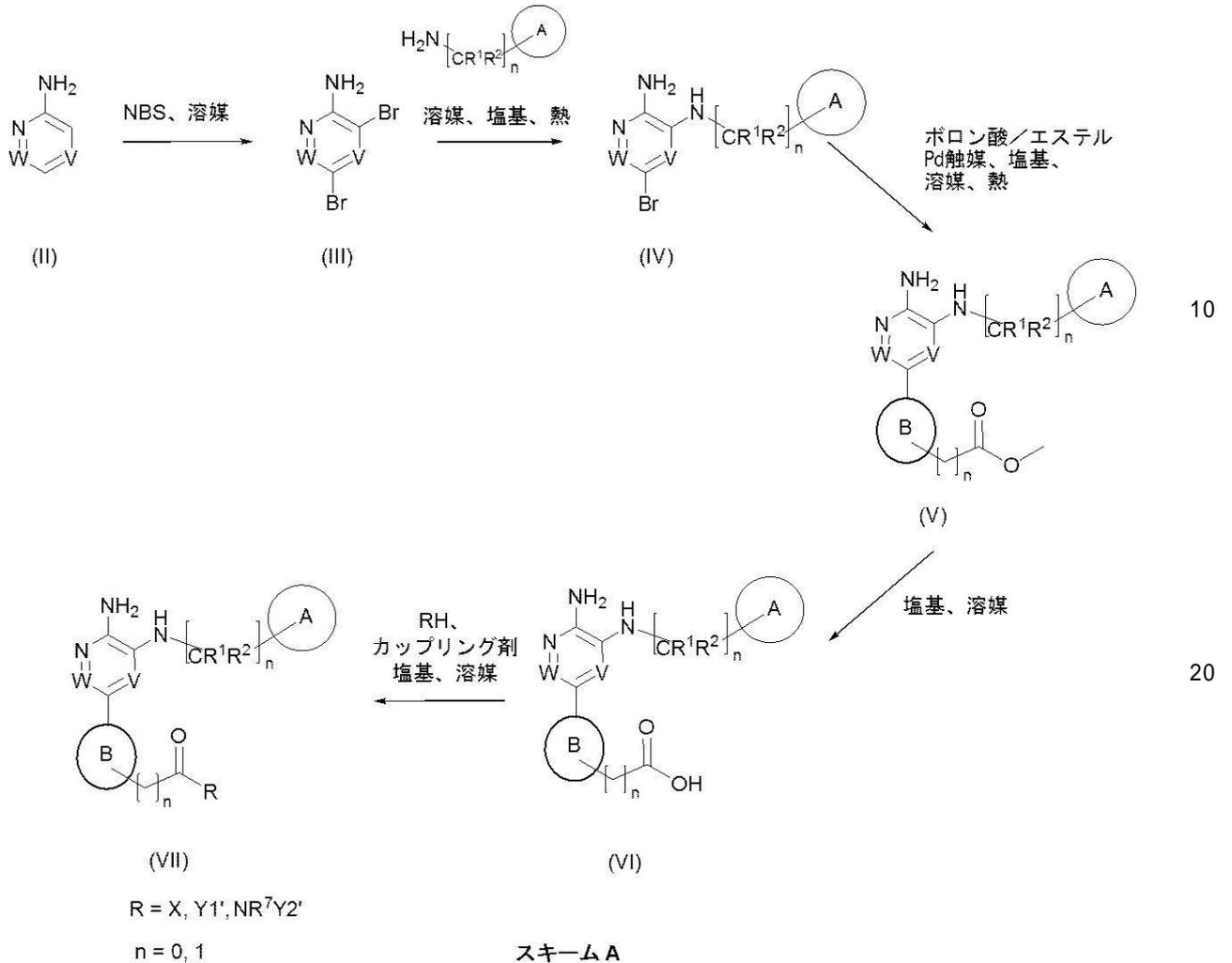
【0119】

一般式(VII)の化合物は、スキームAに示された反応により得ることができるが、これに限定されない。

40

【0120】

【化7】



【0121】

式 (I I) の化合物、2 - アミノピラジンは、市販されている。

30

【0122】

2 - アミノピラジンは、望ましい溶媒 (例えば D C M) 中、0 の温度での臭素化剤 (例えば N - プロモスクシンイミド) を用いる反応により、式 (I I I) の化合物に変換することができる。

【0123】

式 (I V) の化合物は、ベンジルアミンの攻撃による選択的芳香族求核置換により式 (I I I) の化合物から得ることができる。反応は、望ましい溶媒 (例えば n - ブタノール) 中塩基 (例えば D I P E A) の存在下、マイクロウェーブ照射下、150 の温度で行うことができる。

【0124】

式 (V) の化合物は、鈴木カップリングの条件を用いて、適切な芳香族ポロン酸エステル類又は酸との反応により式 (I V) の化合物から得ることができる。鈴木カップリングは、触媒 (例えばジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I))、塩基 (例えば N a₂ C O₃) の存在下で、溶媒 (例えば D M E) 中、80 の温度で行うことができる。当業者には、様々な置換ヘテロ環及び置換芳香族ポロン酸エステル類及び酸を、鈴木カップリング条件下で、式 (I V) の化合物と反応させることができ、式 (V) の化合物の環 B 類似体を合成することができるということが理解されるであろう。

40

【0125】

式 (V I) の化合物は、式 (V) の化合物から、塩基 (例えば水酸化リチウム又は水酸化ナトリウム) と、溶媒 (例えばエタノール、メタノール又は T H F) 及び水中、R T ~

50

リフラクスの範囲の温度で反応させることにより得ることができる。

【0126】

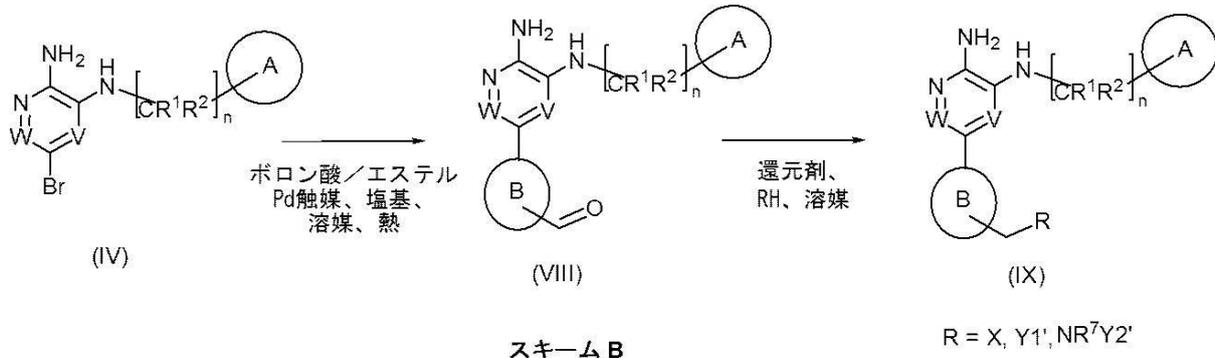
式(VI)の化合物は、適切なアミン官能基及び望ましいカップリング剤(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)で、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、非プロトン性溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中、室温にて処理することができる。

【0127】

一般式(IX)の化合物は、スキームBに示された反応により得ることができるが、これに限定されない。

【0128】

【化8】



10

20

【0129】

式(IV)の化合物は、式(V)の化合物の調製(スキームA)で記載された条件を用いて式(VIII)の化合物に変換することができる。

【0130】

式(IX)の化合物は、望ましい溶媒(例えばDCE)中、適切な還元剤(例えばトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム)により、望ましいアミンを用いて、還元的アミノ化条件下で、式(VIII)の化合物を得ることができる。

【0131】

上記のスキームA及びBにおいて、式(VI)の化合物のアミノ基は、始めに、当業者に知られたアミノ基保護の適切な方法により保護してもよい。アミノ基の望ましい保護基は、例えば、アシル基、アルカノイル基(例えばアセチル)、アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基)、アリールメトキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル)又はアロイル基(例えばベンゾイル)であるが、これらに限定されない。次いで、反応の最終段階は、使用する保護基の選択に応じて異なる必要な脱保護条件を用いるアミノ基脱保護であってもよい。したがって、例えば、アシル基(例えばアルカノイル)、アルコキシカルボニル基又はアロイル基は、アルカリ金属水酸化物(例えば水酸化リチウム又は水酸化ナトリウム)のような望ましい塩基を用いて加水分解することにより除去してもよい。別の方法として、アシル基(例えばtert-ブトキシカルボニル基)は、例えば、望ましい酸(例えば塩酸、硫酸又はトリフルオロ酢酸)を用いた処理により除去することができ、アリールメトキシカルボニル基(例えばベンジルオキシカルボニル基)は、例えば、触媒(例えばパラジウム炭素)を介する水素化により除去することができる。

【0132】

一般式(X)及び(XI)の化合物は、スキームCに示された反応により得ることができるが、これに限定されない。

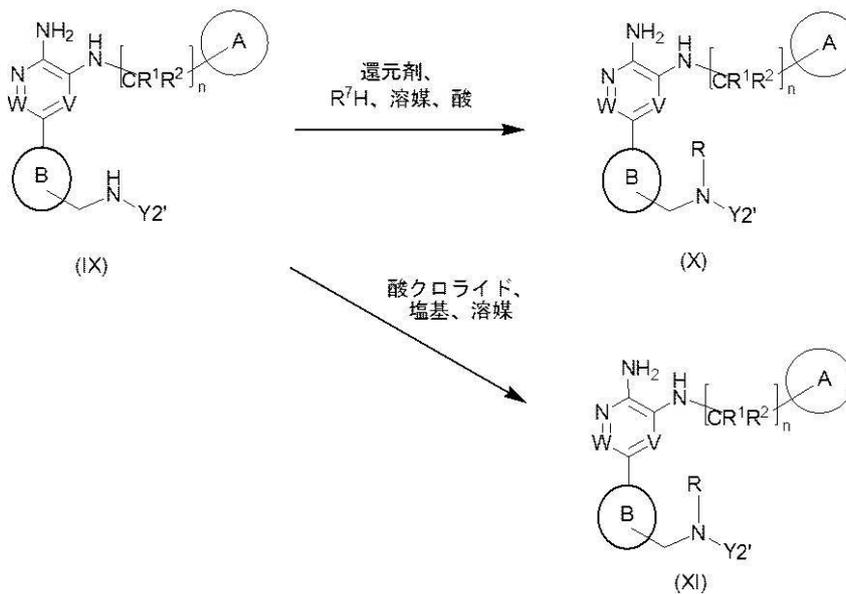
【0133】

30

40

【化9】

R = NHY2'の場合



Scheme C

【0134】

R = NHY2' の場合、式 (IX) の化合物は、酸 (例えば酢酸) を添加して或いは添加せずに、式 (IX) の化合物の調製 (スキーム B) で記載されたような条件を用いて、式 (X) の化合物に転換することができる。別の方法として、R = NHY2' である式 (IX) の化合物は、望ましい溶媒 (例えば DCM) 中、0 ~ 室温の温度範囲で酸クロリドと反応させることによるアミド結合形成により式 (XI) の化合物に変換することができる。

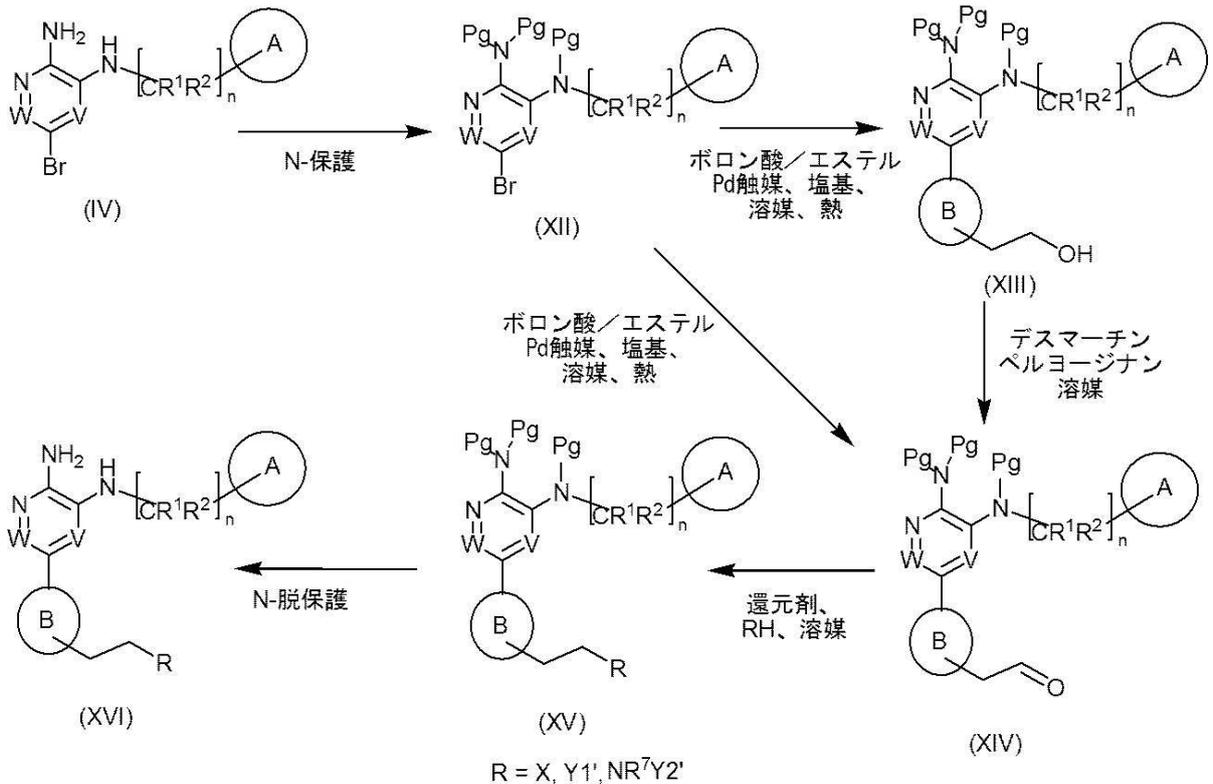
20

【0135】

一般式 (XVI) の化合物は、スキーム D に示された反応により得ることができるが、これに限定されない。

【0136】

【化10】



スキーム D

【0137】

式(IV)の化合物は、当業者に知られているアミノ基保護の適切な方法により式(XII)の化合物に変換することができる。望ましい保護基(Pg)は、上記に記載されたものである。

【0138】

式(XIII)のような化合物は、式(V)の化合物の調製(スキームA)に記載された条件を用いて、式(XII)の化合物から得ることができる。式(XIII)の化合物は、適切な溶媒(例えばDCM)中の酸化剤(例えば Dess-Martin periodinane)を用いて酸化することにより、式(XIV)の化合物に変換することができる。別の方法として、式(XIV)の化合物は、式(V)の化合物の調製(スキームA)に記載された条件で、適切な置換ボロン酸又はエステルを用いた反応により、式(XII)の化合物から直接得ることもできる。

【0139】

式(XV)の化合物は、式(IX)の化合物の調製(スキームB)に記載された条件を用いる還元的アミノ化により、式(XIV)の化合物から得ることができる。

【0140】

式(XVI)の化合物は、使用される保護基の選択に応じて異なる(例えば上記の方法の何れかを用いる)、必要な脱保護条件を用いて、式(XV)の化合物のアミノ基脱保護により得ることができる。

【0141】

RがY1'又はNR⁷Y2'/NHY2'である式(VII)、(IX)又は(XVI)の化合物は、(i)式(VI)、(VII)又は(XIV)の化合物を、それぞれ、スキームA、B及びDに従って、環窒素がR'基(例えばtert-ブトキシカルボニル)により置換されているアミノ官能基と反応させ、(ii)得られた化合物を望ましい酸(例えば塩酸又はトリフルオロ酢酸)と処理することにより形成させることができる。

【0142】

10

20

30

40

50

本発明の例示的な多くの実施例を以下に記載した。多くの場合、代替技術を使用することもできる。以下の実施例において、使用された或いは提示された溶媒及び試薬は、限定されるものではなく、当業者に知られた溶媒及び試薬に適切に置き換えることができると理解される。反応生成物は、当技術分野で周知の方法（例えば望ましい溶媒を用いる抽出、望ましい溶媒を用いる沈殿、望ましい溶媒系を用いるクロマトグラフィー（シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC等を含む））により分離することができる。

【0143】

本発明の化合物は、上記で一般記載され、より具体的に以下の実施例において記載された多くのプロセスにより合成することができる。したがって、一般式(I)の化合物は、スキーム1～30に記載の方法に限定されない方法により得ることができる。

10

【実施例】

【0144】

(略語)

B o c = t e r t - ブトキシカルボニル

C s ₂ C O ₃ = 炭酸セシウム

D C E = 1, 2 - ジクロロエタン

D C M = ジクロロメタン

D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M A P = ジメチルアミノピリジン

D M F = ジメチルホルムアミド

20

D M S O = ジメチルスルホキシド

E D C = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩

E t O A c = 酢酸エチル

H C l = 塩酸

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

K O A c = 酢酸カリウム

L C M S = 高速液体クロマトグラフィー / 質量分析

M e C N = アセトニトリル

M e O H = メタノール

30

M g S O ₄ = 硫酸マグネシウムN a ₂ C O ₃ = 炭酸ナトリウムN a H C O ₃ = 炭酸水素ナトリウム

N a O H = 水酸化ナトリウム

N M R = 核磁気共鳴

P d C l ₂ (d p p f) ₂ = 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド

p p m = 百万分率

R T = 室温

S T A B = トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム

40

T B M E = t e r t - ブチルメチルエーテル

T H F = テトラヒドロフラン

h r s = 時間

m i n s = 分

g = グラム

m g = ミリグラム

L = リットル

m L = ミリリットル

μ L = マイクロリットル

m o l = モル

50

mmol = ミリモル

sat = 飽和した

【0145】

市販の試薬及び溶媒（HPLCグレード）は、さらに精製することなく用いた。溶媒は、ビュッヒロータリーエバポレーターを用いて除去した。マイクロウェーブ照射は、Biotage Initiator™Eightマイクロウェーブ合成装置を用いて行った。フラッシュクロマトグラフィークラムにより化合物の精製は、シリカゲル（粒径40-63 μ m(230-400メッシュ)、Fluorochem製）を用いて実行した。自動フラッシュカラムクロマトグラフィは、Biotage(登録商標)またはGraceResolvカートリッジを備えた。

【0146】

CombiFlash(登録商標)又はCompanion(登録商標)システム上で実行した。分取HPLCによる化合物の精製は、以下に記載されたグラジエント法により、逆相Waters XSelect C18カラム(5 μ , 50 x 19 mm)を用いてGilsonシステム上で実行した。

【0147】

グラジエント10-100% B(A = 水/0.1%ギ酸, B = アセトニトリル)、10分間、流速 = 20mL/分、UV検出254 nm。別法として、ギ酸を、水性緩衝液中の(NH₄)₂CO₃に置き換えることができる。

【0148】

¹H NMRスペクトルは、重溶媒中にてBruker300MHzのAV分光計で記録した。化学シフト()は、百万分率とした。薄層クロマトグラフィ(TLC)分析は、Kieselgel 60 F₂₅₄(Merck)プレートで実行し、UV光で可視化した。

【0149】

分析HPLC/MSは、逆相Luna C18 カラム((3 μ m, 50 x 4.6 mm)、グラジエント5-95% B (A = 水/0.1% ギ酸, B = アセトニトリル/ 0.1% ギ酸)、2.25分間、流速 = 2.25 mL/分)を用いて、Agilent HP1100 LC システムで行った。UVスペクトルは、G1315B DAD検出器を用いて、220及び254 nmで記録した。質量スペクトルは、LC/MSD SL G1956B 検出器上でm/z 150~800の範囲で得た。データは、統合し、ChemStation及びChemStationデータブラウザソフトウェアを用いてレポートした。

【0150】

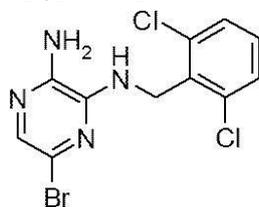
中間体

【0151】

中間体1: 5-プロモ-N³-(2,6-ジクロロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミン

【0152】

【化11】



【0153】

5-プロモ-N³-(2,6-ジクロロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミンを、スキーム1で示される経路を用いて合成した。

【0154】

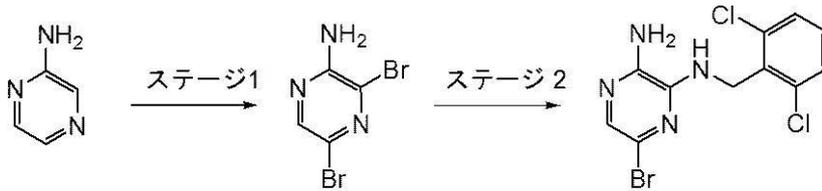
10

20

30

40

【化12】



中間体 1

スキーム1

【0155】

10

ステージ1. 3,5-ジブロモピラジン-2-アミン

アミノピラジン(11.36 g, 0.12 mol)のDCM (700 mL)溶液に、0 で、N-ブロモスクシンイミド (44.64 g, 0.25 mol)を少しずつ加えた。反応を2時間攪拌した。反応を飽和 Na_2CO_3 (3 x 200 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘプタン)で精製し、黄色固体として標題化合物(15.9 g, 53%)を得た。

LCMS : m/z 252/254/256 [M+H]⁺.

【0156】

ステージ2. 5-プロモ-N³-(2,6-ジクロロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミン

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン (5.01 g, 19.8 mmol)のn-ブタノール(5 mL)溶液に、2,6-ジクロロベンジルアミン(10.47 g, 59.4 mmol)及びDIPEA(3.8 mL, 21.8 mmol)を加えた。反応を、マイクロウェーブを用いて150 で4時間加熱した。反応をEtOAc(100 mL)に注ぎ、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をヘプタンで粉碎し、次いでDCM(40 mL)を加え、懸濁液を15分間勢いよく攪拌した。固体をろ取り、オフ白色固体として標題化合物(5.14 g, 75%)を得た。

LCMS : m/z 347/349/381 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm : 7.45-7.43 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=7.2, 8.9 Hz), 7.21 (1H, s), 4.81 (2H, s).

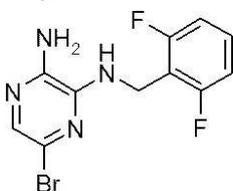
【0157】

中間体2 : 5-プロモ-N³-(2,6-ジフルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミン

30

【0158】

【化13】



【0159】

5-プロモ-N³-(2,6-ジフルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミンを、スキーム1で示される経路のステージ2の反応物質として2,6-ジフルオロベンジルアミンを用いて中間体1と同様の方法で合成した。生成物をEtOAc/ヘプタン(グラジエント0-40%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製した。

40

LCMS : m/z 315/317 [M+H]⁺.

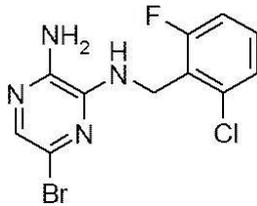
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm : 7.49 (1H, s), 7.4-7.2 (1H, m), 7.07-6.85 (2H, m), 4.71 (2H, d, J=1.8 Hz), 4.70-4.55 (1H, m), 4.30 (2H, br, s).

【0160】

中間体3 : 5-プロモ-N³-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミン

【0161】

【化14】



【0162】

5-プロモ-N³-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミンを、スキーム1で示される経路のステージ2の反応物質として2-フルオロ-6-クロロベンジルアミンを用いて中間体1と同様の方法で合成した。生成物をEtOAc/ヘプタン(グラジエント 0-70%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製した。

10

LCMS : m/z 331/333 [M+H]⁺.

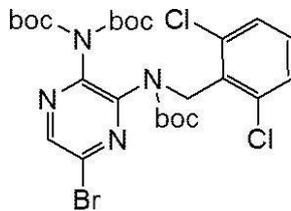
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 7.6-7.47 (1H, m), 7.42-7.17 (2H, m), 7.15-6.95 (1H, m), 4.78 (2H, dd, J=1.8, 0.5 Hz), 4.63-4.95 (1H, m), 4.06 (2H, br, s).

【0163】

中間体4 : ジ-tert-ブチル {5-プロモ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

【0164】

【化15】



boc = tert-ブトキシカルボニル

20

【0165】

ジ-tert-ブチル {5-プロモ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネートを、スキーム2に示された経路により得た。

30



中間体1

中間体4

スキーム2

【0166】

ステージ1 : ジ-tert-ブチル {5-プロモ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

40

中間体1(3.76 g, 10.8 mmol)のDCE(60 mL)溶液に、60 °Cで、DMAP(0.13 g, 1.08 mmol)、続いて、DCE (5 mL)に溶解したジ-tert-ブチルジカーボネート(14.1 g, 65.0 mmol)を加えた。反応混合物を60 °Cで4時間攪拌し、反応を完結させた。反応をRTに放冷し、水(60 mL)を加えた。有機層を分離し、水層をDCM (2 x 60 mL)で抽出した。まとめた有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で橙色油状物に濃縮し、カラムクロマトグラフィー(10% EtOAc/ヘプタン)で精製し、黄色固体として標題化合物(3.98 g, 57%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 8.40 (1H, s), 7.32 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=8.7, 6.9 Hz), 5.12 (2H, s), 1.56 (18H, s), 1.47 (9H, s).

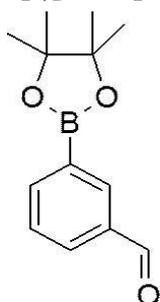
【0167】

50

中間体5：3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド

【0168】

【化16】



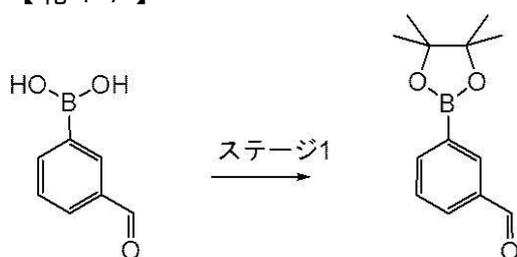
10

【0169】

3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒドを、下記のスキーム3で示された経路により得た。

【0170】

【化17】



20

中間体5

スキーム3

【0171】

ステージ1. 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド

【0172】

3-ホルミルフェニルボロン酸(5 g, 33 mmol)の無水THF(50 mL)溶液にピナコール(4.34 g, 37 mmol)を加えた。反応混合物を窒素下室温で18時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗残渣をDCM(150 mL)に溶解し、水(3 x 100 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、真空下で留去し、黄色油状物として標題化合物(7.73 g, 100%)を得た。

30

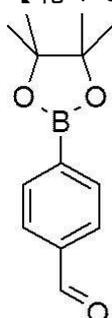
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 10.06 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.99 (1H, dt, J=1.5, 7.4 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.4 Hz), 1.38 (12H, s).

【0173】

中間体6：4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド

【0174】

【化18】



40

【0175】

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)ベンズアルデヒドを、スキーム3の出発原料として(4-ホルミルフェニル)ボロン酸を用いて中間体5と同様の方法によ

50

り合成した。

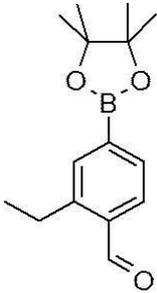
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 10.06 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 1.37 (12H, s).

【0176】

中間体7: 2-エチル-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)ベンズアルデヒド

【0177】

【化19】



10

【0178】

2-エチル-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)ベンズアルデヒドを、スキーム3の出発原料として3-エチル-4-ホルミルフェニルボロン酸を用いて中間体5と同様の方法により合成した。

20

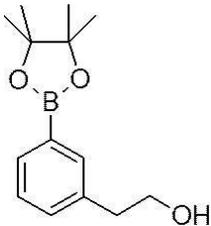
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 10.34 (1H, s), 7.85-7.74 (3H, m), 3.09 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.38 (12H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

【0179】

中間体8: 2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]エタノール

【0180】

【化20】



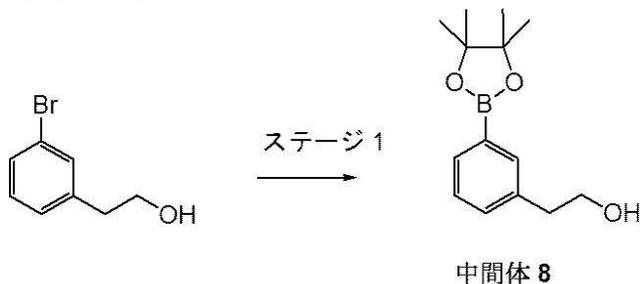
30

【0181】

2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]エタノールを、下記スキーム4で示された経路により得た。

【0182】

【化21】



40

スキーム4

【0183】

ステージ1: 2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]エタノール

50

2-(3-プロモフェニル)-エタノール(3.0 g, 15 mmol)の無水DMSO(30 mL)溶液に、KOAc (4.39 g, 45 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(5.68 g, 22 mmol)及びPdCl₂(dppf)₂(0.61 g, 0.74 mmol)を加え、反応混合物を、窒素雰囲気下120 で18時間加熱した。反応をRTに放冷し、EtOAc (60 mL)を加えた。反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、EtOAc(500 mL)で洗浄した。ろ液を、飽和NaHCO₃(150 mL)、水 (150 mL)、食塩水(150 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗原料をEtOAc/ヘプタン(グラジエント0-100%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、次いでカラムクロマトグラフィー(33% EtOAc/ヘプタン)で精製し、淡黄色油状物として標題化合物(3.30 g, 89%)を得た。

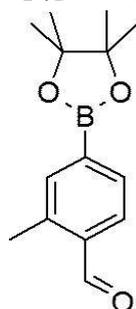
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 7.70 (2H, m), 7.35 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.51 (1H, s), 1.37 (12H, s).

【0184】

中間体9：2-メチル-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)ベンズアルデヒド

【0185】

【化22】



【0186】

2-メチル-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)ベンズアルデヒドを、スキーム4の出発原料として4-プロモ-2-メチルベンズアルデヒドを用いて中間体8と同様の方法により合成した。

LCMS : m/z 430.2 [2M]⁺.

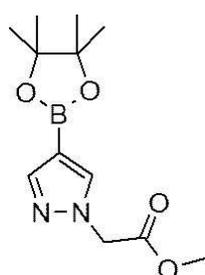
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 10.32 (1H, s), 7.85-7.75 (2H, m), 7.72 (1H, s), 2.69 (3H, s), 1.38 (12H, s).

【0187】

中間体10：メチル [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)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテート

【0188】

【化23】



【0189】

メチル [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)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテートをスキーム5で示される合成経路に従って調製した。

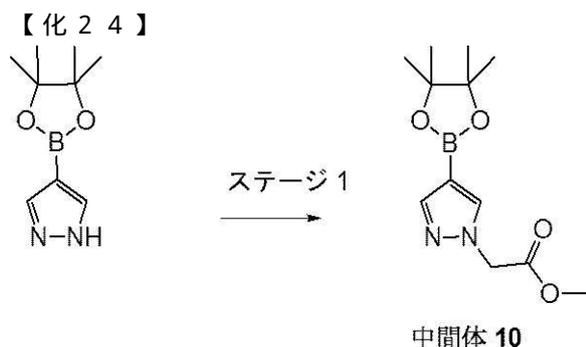
【0190】

10

20

30

40



スキーム5

10

【0191】

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)-1H-ピラゾール (560 mg, 2.9 mmol)の無水DMF(10 mL)溶液に、Cs₂CO₃(1.03 g, 3.16 mmol)及びメチル プロモアセテート(0.30 mL, 3.16 mmol)を加え、反応を窒素雰囲気下90 で18時間撹拌した。反応を放冷し、EtOAc (50 mL)で希釈し、水(2 x 25 mL)及び食塩水(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として標題化合物(360 mg, 47%)を得た。

LCMS : m/z 267 [M+H]⁺.

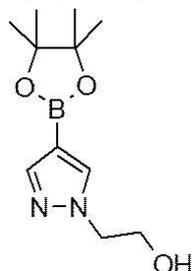
【0192】

中間体11 : 2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール

20

【0193】

【化25】



30

【0194】

2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノールを、スキーム5に示される経路の出発原料としてプロモエタノールを用いて、中間体10と同様の方法により合成した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (80-100 % EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として標題化合物(528 mg, 49%)を得た。

LCMS : m/z 239 [M+H]⁺.

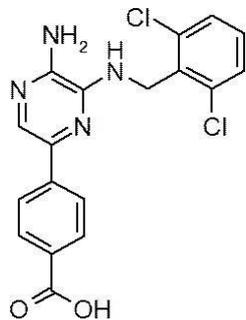
【0195】

中間体12 : 4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}安息香酸

【0196】

40

【化26】



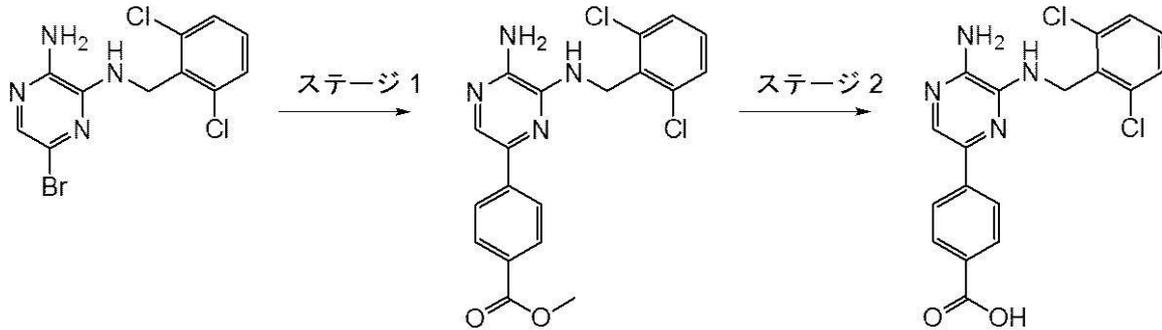
【0197】

50

-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}安息香酸を、スキーム6で示される経路を用いて合成した。

【0198】

【化27】



中間体 1

中間体 12

スキーム 6

【0199】

ステージ1. メチル 4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾアート

【0200】

中間体1 (3.82 g, 11.0 mmol)のDME (75 mL)溶液に、メチル 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)ベンゾアート(4.48 g, 16.5 mmol)及び2N Na₂CO₃(13.7 mL, 27.4 mmol)を加え、反応混合物に窒素をパブリックして溶液を脱気した。ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(385 mg, 0.5 mmol)を加え、反応を窒素雰囲気下80 で18時間撹拌した。他の0.05 eqのジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(385 mg, 0.5 mmol)を加え、反応を窒素雰囲気下80 で24時間撹拌し、反応を完結させた。反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、ろ過ケーキをEtOAc(2 x 50 mL)で洗浄した。まとめたろ液を水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(60% EtOAc/ヘプタン)で精製し、黄色/緑色固体として標題化合物(3.88 g, 88%)を得た。

LCMS : m/z 403/405 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm : 8.09-8.02 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.47-7.44 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 5.00 (2H, s), 3.92 (3H, s).

【0201】

ステージ2. 4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}安息香酸

【0202】

メチル 4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾアート (2.31 g, 5.7 mmol)のTHF、MeOH及び水 (30 mL)の1:1:1混合物の懸濁液に、水酸化リチウム一水和物(1.20 g, 28.6 mmol)を加えた。反応を室温で20時間撹拌し、反応を完結させた。溶媒を減圧下で除去し、粗残渣を水 (100 mL)及びEtOAc (50 mL)に分配した。水層を分離し、1N HClを用いてpH3に酸性化した。得られた固体をろ取し、水で洗浄し、真空中40 で乾燥し、黄色固体として標題化合物(1.43 g, 64%)を得た。

LCMS : m/z 389/391 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 12.81 (1H, br, s), 8.07-8.04 (2H, m), 7.95-7.93 (3H, m), 7.56-7.54 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J=7.2, 8.9 Hz), 6.44 (1H, t, J=4.1 Hz), 6.40 (2H, br s), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz).

【0203】

中間体13 : 3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}安息香酸

【0204】

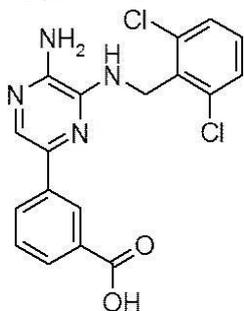
10

20

30

40

【化28】



【0205】

10

3-({5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}安息香酸を、スキーム6で示される経路を用いて、中間体12と同様の方法により、中間体1を3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステルと反応させて合成した。

LCMS : m/z 389/391 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm : 8.68-8.55 (1H, m), 8.12-8.05 (1H, m), 7.95-7.85 (1H, m), 7.78 (1H, m), 7.77-7.37 (3H, m), 7.35-7.29 (1H, m), 5.04 (2H, s).

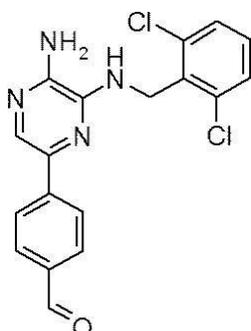
【0206】

中間体14 : 4-({5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒド

【0207】

20

【化29】



30

【0208】

4-({5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒドを、スキーム6で示された経路のステージ1を用いて、中間体12と同様の方法により、中間体1を中間体6と反応させて合成した。

LCMS : m/z 373/375 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆,) ppm : 9.99 (1H, s), 8.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.01 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57-7.54 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=7.1, 8.6 Hz), 6.49 (3H, br, s), 4.85 (2H, d, J=4.1 Hz).

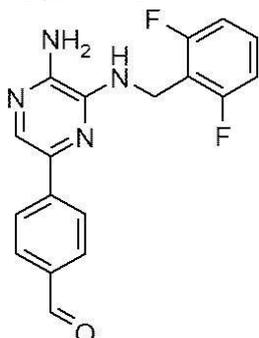
【0209】

中間体15 : 4-({5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒド

40

【0210】

【化30】



10

【0211】

4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒドを、スキーム6で示される経路のステージ1に従って、中間体12と同様の方法により、中間体2を中間体6と反応させて合成した。

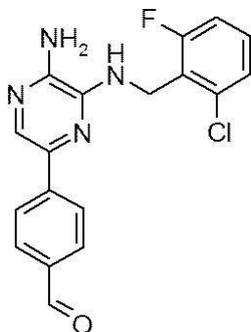
LCMS : m/z 341 [M+H]⁺.

【0212】

中間体16 : 4-{5-アミノ-6-[(2-クロロ-6-フルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒド

【0213】

【化31】



20

【0214】

4-{5-アミノ-6-[(2-クロロ-6-フルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒドを、スキーム6に示される経路のステージ1に従い、中間体12と同様の方法により、中間体3を中間体6と反応させて合成した。

30

LCMS : m/z 357/359 [M+H]⁺.

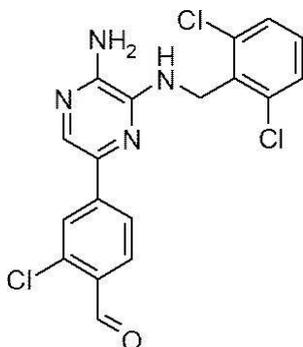
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 10.08 (1H, s), 8.3-7.85 (5H, m), 4.95 (2H, d J=1.6 Hz), 4.90-4.7 (1H, m), 4.69-4.40 (2H, m).

【0215】

中間体17 : 4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンズアルデヒド

【0216】

【化32】



40

50

【 0 2 1 7 】

4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンズアルデヒドを、スキーム6で示される経路のステージ1に従って、中間体12と同様の方法により、中間体1及び3-クロロ-4-ホルミルフェニルボロン酸を反応させて合成した。

LCMS : m/z 407/409 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 10.51 (1H, s), 8.12-7.94 (2H, m), 7.9-7.8 (1H, m), 7.48-7.0 (4H, m), 5.03 (2H, d, J=1.6 Hz).

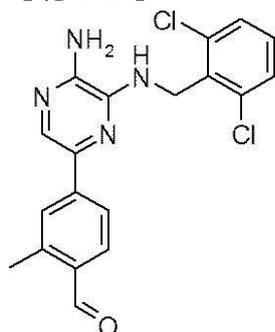
【 0 2 1 8 】

中間体18 : 4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-メチルベンズアルデヒド

10

【 0 2 1 9 】

【 化 3 3 】



20

【 0 2 2 0 】

4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-メチルベンズアルデヒドを、スキーム6に示される経路のステージ1に従って、中間体12と同様の方法により、中間体1を中間体9と反応させて合成した。

LCMS : m/z 387/389 [M+H]⁺.

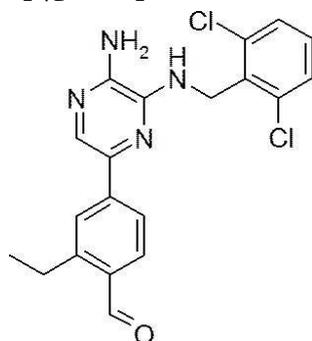
【 0 2 2 1 】

中間体19 : 4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-エチルベンズアルデヒド

30

【 0 2 2 2 】

【 化 3 4 】



40

【 0 2 2 3 】

4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-エチルベンズアルデヒドを、スキーム6で示される経路のステージ1に従って、中間体12と同様の方法により、中間体1を中間体7と反応させて合成した。

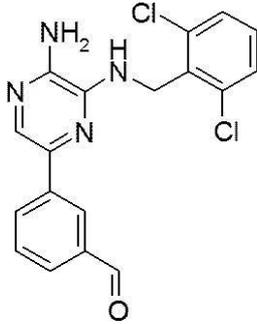
LCMS : m/z 401/402 [M+H]⁺.

【 0 2 2 4 】

中間体20 : 3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒド

【 0 2 2 5 】

【化35】



10

【0226】

3-{-5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンズアルデヒドを、スキーム6で示される経路のステージ1を用いて、中間体12と同様の方法により、中間体1を中間体5と反応させて合成した。

LCMS : m/z 373/375 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 10.13 (1H, s), 8.6-8.5 (1H, m), 8.33-8.2 (1H, m), 8.03 (1H, m), 7.95-7.85 (1H, m), 7.7-7.58 (1H, m), 7.49-7.3 (3H, m), 5.15-5.0 (2H, m), 4.6-4.4 (1H, m), 4.3-4.15 (2H, m).

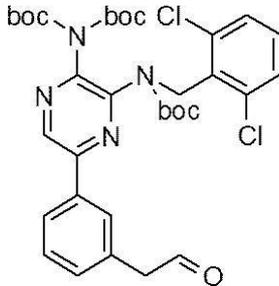
【0227】

中間体21 : ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[3-(2-オキソエチル)フェニル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

20

【0228】

【化36】



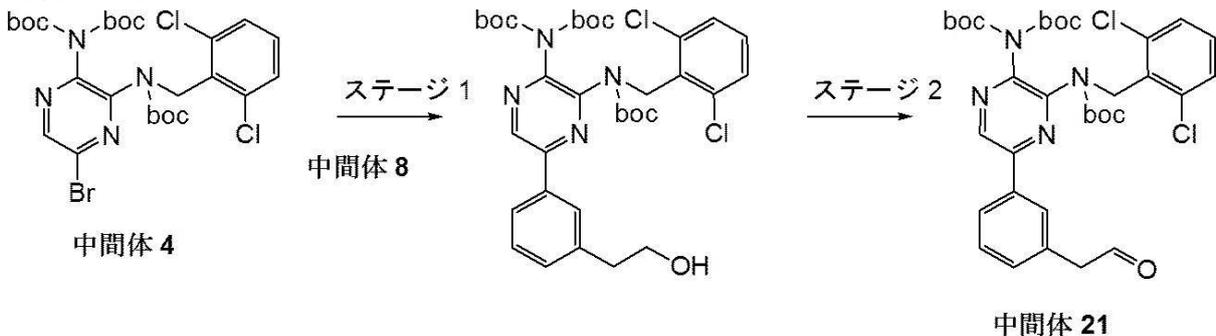
30

【0229】

ジ-tert-ブチル{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[3-(2-オキソエチル)フェニル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネートを下記スキーム7に示されるようにして合成した。

【0230】

【化37】



40

スキーム7

【0231】

ステージ1 : ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

50

中間体4(175 mg, 0.27 mmol)のDME(2.6mL)溶液に、中間体8(100 mg, 0.40 mmol)及び2N Na_2CO_3 (0.34 mL, 0.67 mmol)を加えた。反応混合物に窒素をバブリングして溶液を脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(19 mg, 0.02 mmol)を加え、反応を80 窒素下で18時間攪拌し、反応を完結させた。反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、ろ過ケーキをEtOAc (60 mL)で洗浄した。まとめたろ液を水(2 x 30 mL)、食塩水(30 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(グラジエント 0-70%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物(192 mg, 103%)を得た。

LCMS : m/z 695/697/699 [M+Na]⁺.

【 0 2 3 2 】

ステージ2 : ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[3-(2-オキソエチル)フェニル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

ジ-tert-ブチル{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート(169 mg, 0.25 mmol)を無水DCM(4 mL)に溶解し、デス-マーチンペルヨージナン(125 mg, 0.29 mmol)を加えた。反応混合物を1.5時間窒素下室温で攪拌した。反応を飽和 NaHCO_3 (2 mL)及び飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(2 mL)でクエンチし、50分間力強く攪拌した。水層を分離し、DCM(3 x 10 mL)で洗浄した。まとめた有機物を、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、淡黄色油状物として標題化合物(174 mg, >100%)を得た。原料はさらに精製しなかった。

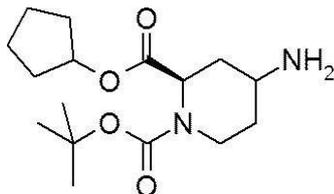
LCMS : m/z 709/711/713 [M+H]⁺.

【 0 2 3 3 】

中間体22 : 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

【 0 2 3 4 】

【 化 3 8 】



【 0 2 3 5 】

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム8に示される経路で合成した。

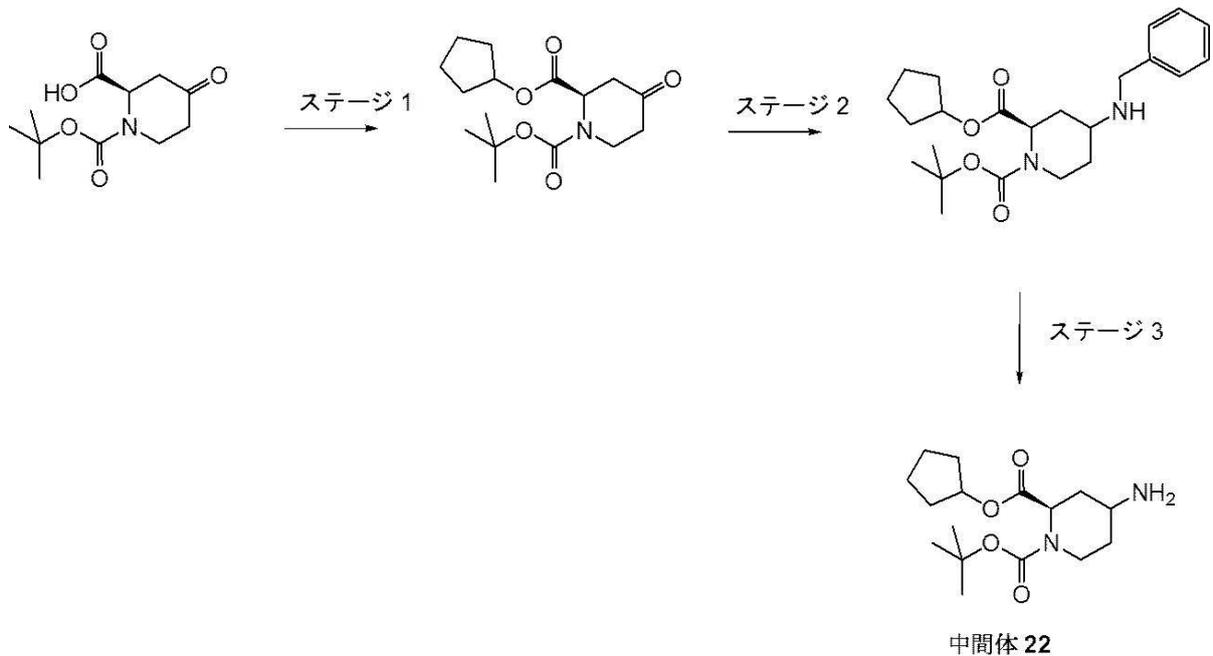
【 0 2 3 6 】

10

20

30

【化39】



スキーム 8

【0237】

ステージ1. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピペリジン-2-カルボン酸(6 g, 24.7 mmol)を、DCM (100 mL)に溶解し、0 に冷却した。シクロペンタノール(6.7 mL, 74 mmol)、EDC (7.1 g, 37 mmol)及びDMAP(0.30 g, 2.5 mmol)を加えた。反応をRTに昇温し、18時間攪拌した。飽和Na₂CO₃を加え、有機層を分離した。水層をDCM(3 x 30 mL)で抽出し、まとめた有機層をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAc/DCMを用いて自動カラムクロマトグラフィー(グラジエント 0-30%)で精製し、標題化合物(3.83 g, 97%)を得た。

LCMS : m/z 334 [M+H]⁺.

【0238】

ステージ2. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-(ベンジルアミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(3.82 g, 12.3 mmol)をDCM(40 mL)に溶解し、ベンジルアミン(1.4 mL, 12.9 mmol)を加えた。反応混合物に酢酸 (0.84 mL, 14.7 mmol)及びSTAB(3.9 g, 18.4 mmol)を加え、反応を室温で1時間攪拌した。混合物をDCM(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃ (100 mL)を加えた。水層をDCM(2 x 50 mL)で抽出し、まとめた有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、EtOAc/DCMを用いて自動カラムクロマトグラフィー(グラジエント 0-35%)で精製し、無色油状物として標題化合物(4.38 g, 84%)を得た。

LCMS : m/z 403.2 [M+H]⁺.

【0239】

ステージ3. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-(ベンジルアミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(4.38 g, 10 mmol)をメタノール(40 mL)に溶解し、10% Pd/C触媒(1.4 g)を窒素雰囲気下で充填した。反応を水素風船下で72時間攪拌し、反応を完結させた。溶液をセライト(登録商標)でろ過し、ろ液を留去し、乾燥し、無色油状物(3.7 g, 100%)を得た。

LCMS : m/z 313 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 8.58 (2H, br, s), 5.3-5.2 (1H, m), 4.65-4.52 (1H

10

20

30

40

50

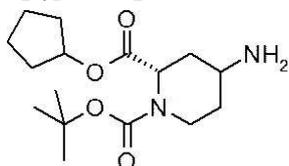
, m), 4.0-3.6 (2H, m), 3.42-3.15 (1H, m), 2.43-1.52 (12H, m), 1.46 (9H, s).

【0240】

中間体23：1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2S)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

【0241】

【化40】



10

【0242】

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2S)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム8の出発原料として(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピペリジン-2-カルボン酸を用いて、中間体22と同様の方法により合成した。

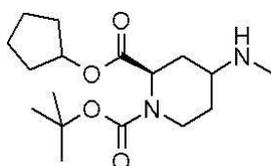
LCMS : m/z 313 [M+H]⁺.

【0243】

中間体24：1-tert-ブチル 2-シクロペンチル(2R)-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

【0244】

【化41】



20

【0245】

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム8で示される経路のステージ2で、メチルベンジルアミンを用いて、中間体22と同様の方法により合成した。

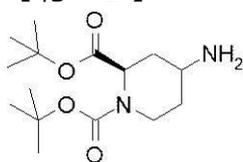
LCMS : m/z 327 [M+H]⁺.

【0246】

中間体25：ジ-tert-ブチル (2R)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

【0247】

【化42】



30

【0248】

ジ-tert-ブチル (2R)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム8のステージ2で、ジ-tert-ブチル (2R)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラートから開始して、上記の中間体22と同様の方法により合成した。ジ-tert-ブチル (2R)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラートの合成を以下スキーム9に示す。

【0249】

40

【化43】



スキーム9

【0250】

ステージ1. ジ-tert-ブチル (2R)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラート 10

(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (10 g, 41.1 mol)を、無水トルエン (100 mL)に溶解し、窒素下で80 に加熱した。次いで、N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチル アセタール (33.4 g, 164 mmol)を滴下し、反応を80 で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をRTに放冷し、EtOAc (150 mL)及び水(150 mL)を加えた。水層をEtOAc (2 x 150 mL)で抽出し、まとめた有機層をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘプタン)で精製し、標題化合物(8.82 g, 72%)を得た。

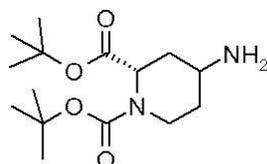
LCMS : m/z 322 [M+Na]⁺.

【0251】

中間体26 : ジ-tert-ブチル (2S)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラート 20

【0252】

【化44】



【0253】

ジ-tert-ブチル (2S)-4-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム8のステージ2で、ジ-tert-ブチル (2S)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラートから開始して、上記中間体22と同様の方法により合成した。ジ-tert-ブチル (2S)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラートは、スキーム9に示されるジ-tert-ブチル (2R)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラートと同様にして合成した。 30

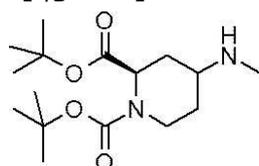
LCMS : m/z 322 [M+Na]⁺.

【0254】

中間体27 : ジ-tert-ブチル (2R)-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

【0255】

【化45】



【0256】

ジ-tert-ブチル (2R)-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム8で示される経路のステージ2で、ジ-tert-ブチル(2R)-4-オキソピペリジン-1,2-ジカルボキシラートを用いて開始し、メチルベンジルアミンと反応させて、中間体22と同様の方法により合成した。

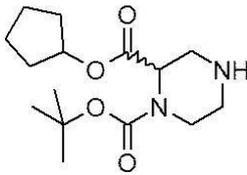
LCMS : m/z 315 [M+H]⁺.

【0257】

中間体28 : 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル ピペラジン-1,2-ジカルボキシラート 50

【0258】

【化46】



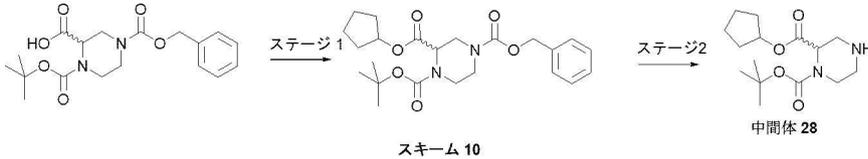
【0259】

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル ピペラジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム10で示される経路を用いて合成した。

10

【0260】

【化47】



【0261】

ステージ1: 4-ベンジル 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル ピペラジン-1,2,4-トリカルボキシラート

4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸 (9.96 g, 27 mmol)をDCM(50 mL)に溶解し、0 に冷却した。次いで、シクロペンタノール(7.4 mL, 82 mmol)、EDC (7.86 g, 41 mmol)及びDMAP (0.33 g, 2.7 mmol)を加え、反応をRTに昇温し、24時間攪拌した。次いで、水(100 mL)及びDCM (50 mL)を加え、層を分離した。水層をDCM(2 x 50 mL)で再抽出し、次いで、まとめた有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (40% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として標題化合物(10.4 g, 88%)を得た。

20

LCMS : m/z 455 [M+Na]⁺.

【0262】

ステージ2. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル ピペラジン-1,2-ジカルボキシラート

4-ベンジル 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル ピペラジン-1,2,4-トリカルボキシラート(10.4 g)を、EtOAc(100 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(2 g, 20% w/w)と共に大気圧で水素下18時間攪拌した。反応混合物は、次いでセライト(登録商標)でろ過し、溶媒を真空下除去し、白色固体として標題化合物(6.62 g, 92%)を得た。

30

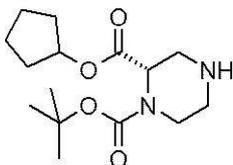
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 5.27 (1H, m), 4.50 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.82-3.2 (3H, m), 2.72 (1H, m), 1.55-1.95 (8H, br m), 1.45 (9H, s).

【0263】

中間体29: 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2S)-ピペラジン-1,2-ジカルボキシラート

【0264】

【化48】



40

【0265】

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2S)-ピペラジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム10の出発原料として、(2S)-4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸を用いて、中間体28と同様の方法により合成した。

【0266】

ステージ1. 4-ベンジル 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2S)-ピペラジン-1,2,4-トリ

50

カルボキシラート

(2S)-4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸 (0.5 g, 1.37 mmol)を、ジメチルホルムアミド(7 mL)に溶解し、0 に冷却した。シクロペンタノール(0.25 mL, 2.74 mmol)、EDC (0.395 g, 2.06 mmol)及びDMAP (0.017 g, 0.14 mmol)を攪拌しながら攪拌した。反応を室温に昇温し、23時間攪拌した。反応を水(40 mL)でクエンチし、生成物をEtOAc(3 x 20 mL)に抽出した。次いで、まとめた有機層を水(2 x 20 mL)及び食塩水(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAc/ヘプタン(グラジエント0-60%)を用いて自動カラムクロマトグラフィで精製し、標題化合物(0.345 g, 58%)を得た。

LCMS : m/z 455 [M+Na]⁺.

10

【0267】

ステージ2. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2S)-ピペラジン-1,2-ジカルボキシラート 4-ベンジル 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2S)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボキシラート (0.35 g)を、EtOAc(5 mL)に溶解し、10% パラジウム炭素 (0.069 g, 20% w/w)と共に大気圧で水素下16.5時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、溶媒を真空下で除去し、標題化合物(0.213 g, 90%)を得た。

LCMS : m/z 299 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm : 5.27 (1H, br, s), 4.44-4.66 (1H, m), 3.71-3.89 (1H, m), 3.49 (1H, t, J=13.0 Hz), 2.84-3.16 (3H, m), 2.63-2.76 (1H, m), 1.87 (2H, br. s), 1.58-1.78 (6H, m), 1.47 (12H, d, J=8.7 Hz).

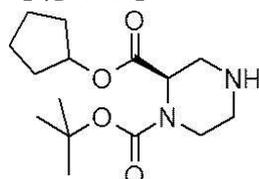
20

【0268】

中間体30 : 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-ピペラジン-1,2-ジカルボキシラート

【0269】

【化49】



【0270】

30

スキーム10の出発原料として、(2R)-4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸を用いて、1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-ピペラジン-1,2-ジカルボキシラートを中間体29と同様の方法により合成した。

LCMS : m/z 299 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm : 5.27 (1H, br, s.), 4.41-4.67 (1H, m), 3.69-3.91 (1H, m), 3.49 (1H, t, J=12.6 Hz), 2.83-3.17 (3H, m), 2.63-2.77 (1H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 1.58-1.78 (6H, m), 1.47 (12H, d, J=8.3 Hz).

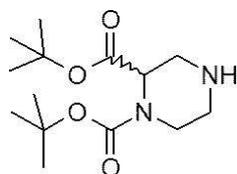
【0271】

中間体31 : ジ-tert-ブチル ピペラジン-1,2-ジカルボキシラート

【0272】

40

【化50】



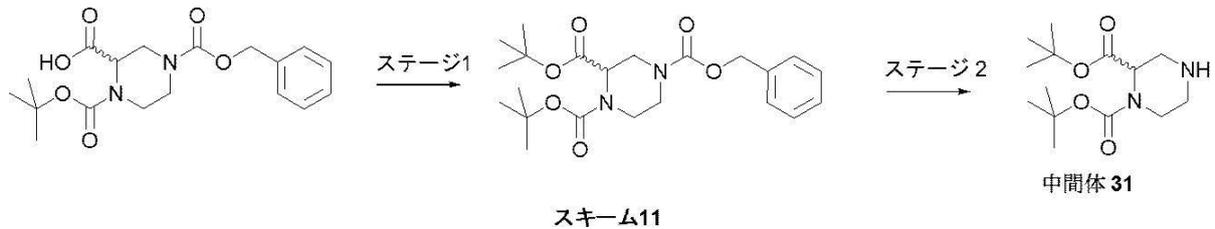
【0273】

ジ-tert-ブチル ピペラジン-1,2-ジカルボキシラートを、スキーム11で示される経路を用いて合成した。

【0274】

50

【化51】



【0275】

ステージ1. 4-ベンジル 1,2-ジ-tert-ブチル ピペラジン-1,2,4-トリカルボキシレート

4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸 (1.0 g, 2.74 mmol)を、トルエン(10 mL)に溶解し、窒素雰囲気下で80 に加熱した。次いで、DMFジtert-ブチルアセタール(2.6 mL, 11 mmol)を滴下し、2時間攪拌し続けた。反応混合物を放冷し、EtOAc(200 mL)と水 (200 mL)とで分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2 x 100 mL)で再抽出した。まとめた有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を自動カラムクロマトグラフィー (0-100% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として標題化合物(1.08 g, 94%)を得た。

LCMS : m/z 443 [M+Na]⁺.

【0276】

ステージ2. ジ-tert-ブチル ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート

4-ベンジル 1,2-ジ-tert-ブチル ピペラジン-1,2,4-トリカルボキシレート (1.08 g)を、EtOAc (20 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.22 g, 20% w/w)と共に大気圧で水素下17時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、溶媒を真空下で除去し、標題化合物(0.810 g, >100%)を得た。

LCMS : m/z 287 [M+H]⁺.

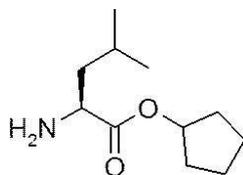
¹H NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm : 3.72-3.96 (1H, m), 3.46-3.66 (1H, m), 2.98-3.22 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=12.7, 4.4 Hz), 2.55-2.83 (3H, m), 1.40-1.55 (18H, m).

【0277】

中間体32 : シクロペンチル L-ロイシナート

【0278】

【化52】



【0279】

シクロペンチル L-ロイシナートを以下に記載された手順を用いて調製した :

【0280】

L-ロイシン (5 g, 30.5 mmol)のシクロヘキサン (150 mL)のスラリーに、シクロペンタノール(27.5 mL, 305 mmol)及びp-トルエンスルホン酸(6.33 g, 33.3 mmol)を加えた。反応をディーン・スターク・レシーバーを用いて135 に加熱し、溶解させた。12時間その温度を維持し、反応を完結させた。反応をRTに冷却し、白色固体を沈殿させた。固体をろ取り、EtOAcで洗浄し、減圧下で乾燥した。目的の生成物をトシル酸塩(10.88 g, 85%)として分離した、

LCMS : m/z 200 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm : 1.01 (6H, t, J=5.8 Hz), 1.54-2.03 (11H, m), 2.39 (3H, s), 3.96 (1H, t, J=6.5 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz).

【0281】

中間体33 : シクロペンチル 2-メチルアラニナート

10

20

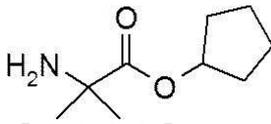
30

40

50

【 0 2 8 2 】

【化 5 3】



【 0 2 8 3 】

シクロペンチル 2-メチルアラニネートを以下に記載された手順を用いて調製した：

【 0 2 8 4 】

シクロヘキササン(125 mL)、シクロペンタノール(267 mL, 2.91 mol)及びp-トルエンスルホン酸 (101.5 g, 0.53 mol)中に2-アミノ-2-メチルプロピオン酸(50 g, 0.48 mol)を含むフラスコに、ディーン・スターク・レシーバーをセットし、反応を18時間135 に加熱した。さらにp-トルエンスルホン酸の一部(34 g, 0.18 mol)を加え、2時間還流して加熱し、反応を完結させた。反応を氷冷したTBME(1 L)に注ぎ、得られた固体をろ取した。固体をジエチルエーテル(2 L)中で激しく攪拌し、ろ過し、真空オープン中で乾燥し、トシル酸塩として目的生成物(161 g, 97%)を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) ppm : 8.36 (3H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 5.18 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.90-1.80 (2H, m), 1.75-1.55 (6H, m), 1.43 (6H, s).

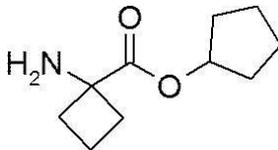
【 0 2 8 5 】

中間体34：シクロペンチル 1-アミノシクロブタンカルボキシラート

20

【 0 2 8 6 】

【化 5 4】



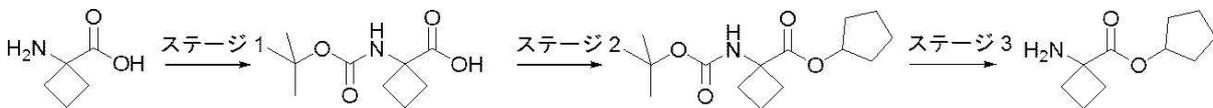
【 0 2 8 7 】

シクロペンチル 1-アミノシクロブタンカルボキシラートを、スキーム12に示される経路で合成した。

【 0 2 8 8 】

30

【化 5 5】



中間体 34

スキーム 12

【 0 2 8 9 】

ステージ1. 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロブタンカルボン酸

1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸 (2.92 g, 25.4 mmol)、NaOH (3.04 g, 76.2 mmol)、THF (100 mL)及び水 (100 mL)溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (8.30 g, 38.1 mmol)を室温で加え、反応を24時間攪拌した。反応混合物を、2M HClを用いてpH5に酸性化し、混合物をEtOAc (2x 200 mL)で抽出した。まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、白色固体として標題化合物(1.05 g, 19%)を得た。

40

LCMS : m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 9 0 】

ステージ2. シクロペンチル 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロブタンカルボキシラート

1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロブタンカルボン酸(5.2 g, 24.2 mmol)、シクロペンタノール(7.9 mL, 96.7 mmol)及びDMAP(2.95 g, 24.2 mmol)のDCM(100 mL)溶

50

液に、EDC(5.54g, 29.0 mmol)を少しずつ加え、反応を室温で3時間攪拌した。反応をDCM(200 mL)で希釈し、混合物を0.5 M HCl(2 x 150 mL)、飽和NaHCO₃(2 x 150 mL)及び食塩水(100 mL)で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(グラジエント 0-50%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として標題化合物(4.04 g, 59%)を得た。

LCMS : m/z 589 [M+Na]⁺.

【0291】

ステージ3. シクロペンチル 1-アミノシクロブタンカルボキシラート

シクロペンチル 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロブタンカルボキシラート(1.03 g, 3.63 mmol)を、2N HCl/エーテル(25 mL)に溶解し、室温で24時間攪拌した。さらに 2N HCl/エーテル(6 mL)を加え、反応をさらに24時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、白色固体として標題化合物(739 mg, 92%)を得た。

10

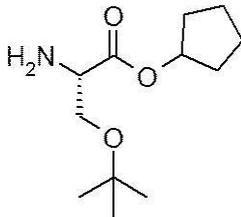
LCMS : m/z 184.2 [M+H]⁺.

【0292】

中間体35 : シクロペンチル O-tert-ブチル-L-セリナート

【0293】

【化56】



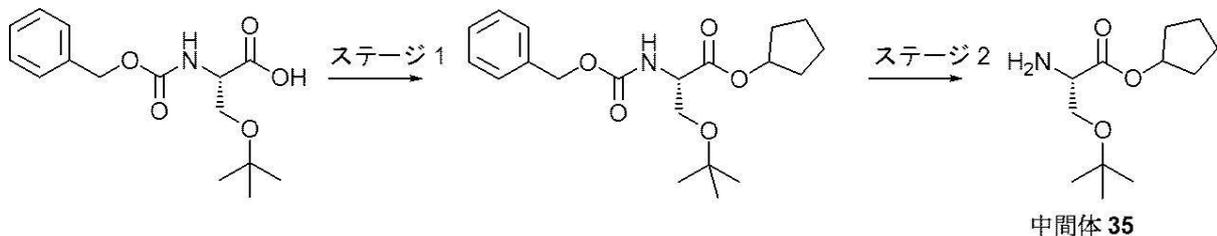
20

【0294】

シクロペンチル O-tert-ブチル-L-セリナートを、スキーム13に示される経路で合成した。

【0295】

【化57】



30

スキーム 13

【0296】

ステージ1. シクロペンチル N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-O-tert-ブチル-L-セリナート

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-O-tert-ブチル-L-セリン(37.4 g, 0.13 mol)、シクロペンタノール(45.9mL, 0.50 mol)、EDC(29.1 g, 0.15 mol)及びDMAP(370 mg, 3.0 mmol)を、DCM(370 mL)中にて室温で18時間攪拌した。さらにシクロペンタノール(23 mL, 0.25 mol)及びDMAP(1.0 g, 8.2 mmol)を加え、反応を室温で6時間攪拌し、次いで30 °Cで16時間攪拌した。水(500 mL)を加え、有機層を分離し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、乾燥フラッシュクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(32.4 g, 69%)を得た。

40

¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) ppm : 7.30-7.46 (5H, m), 5.63 (1H, d, J=8.7 Hz), 5.19-5.30 (1H, m), 5.15 (2H, s), 4.42 (1H, dt, J=9.0, 3.2 Hz), 3.82 (1H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 3.57 (1H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 1.51-1.96 (8H, m), 1.14 (9H, s).

【0297】

ステージ2. シクロペンチル O-tert-ブチル-L-セリナート

50

シクロペンチル N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-O-tert-ブチル-L-セリナート (32.4 g, 94.4 mmol)のEtOAc(350 mL)溶液に、10%パラジウム炭素触媒(1.7 g, 5% w/w)を窒素下で加えた。反応を水素雰囲気下室温で16時間撹拌した。反応をセライト(登録商標)でろ過し、ろ過ケーキをEtOAcで洗浄した。溶媒を減圧下で濃縮し、標題化合物(22.3 g, >100%)を得た。

¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) ppm : 5.15 (1H, m), 3.37-3.60 (3H, m), 1.41-1.89 (10H, m), 1.09 (9H, s).

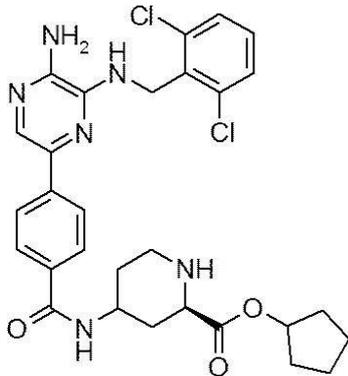
【0298】

(実施例)

実施例1: シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0299】

【化58】

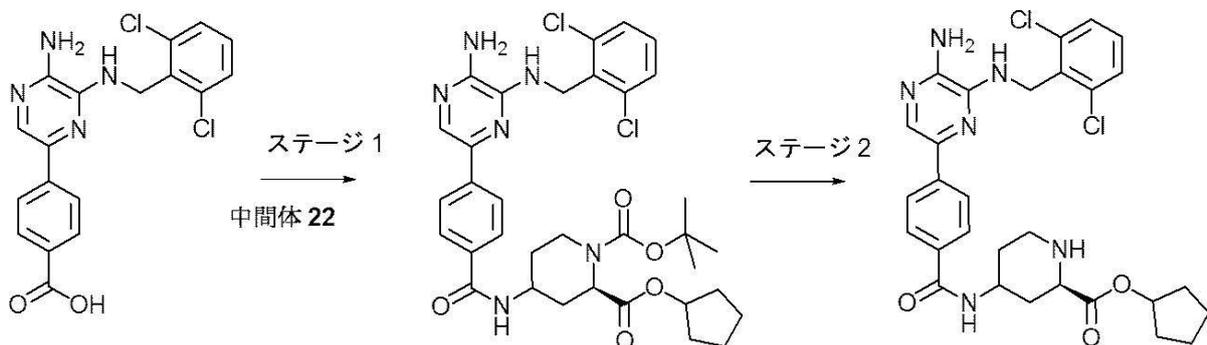


【0300】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム14で示される経路を用いて合成した。

【0301】

【化59】



中間体 12

実施例 1

スキーム 14

【0302】

ステージ1. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

中間体12 (100 mg, 0.26 mmol)をDMF(5 mL)及びEDC(59 mg, 0.31 mmol)に溶解し、HOBT (42 mg, 0.31 mmol)を加えた。反応を20分間撹拌し、中間体22 (96 mg, 0.31 mmol)を加えた。反応を室温で18時間撹拌した。反応混合物をEtOAc (50 mL)で希釈し、2N NaOH (20 mL)、水(2 x 20 mL)、食塩水 (20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗原料をカラムクロマトグラフィー(80% EtOAc/ヘプタン)で精製し、黄色固体と

10

20

30

40

50

して標題化合物(95 mg, 54%)を得た。

LCMS : m/z 683/685 [M+H]⁺.

【 0 3 0 3 】

ステージ2. シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート (95 mg, 0.14 mmol)をDCM (20 mL)を溶解し、2M HCl/ジエチルエーテル(2 mL)を加えた。得られた懸濁液を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物をNa₂CO₃(20 mL)に溶解し、生成物をEtOAc (3 x 20 mL)で抽出した。まとめた有機層を食塩水(20 mL)で洗

10

浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た。それを1:4 MeCN/水

(10 mL)に溶解し、凍結乾燥し、黄色固体として標題化合物(63 mg, 78%)を得た。
LCMS : 純度 95%, m/z 583/585 [M+H]⁺.
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm : 8.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.81 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 5.26-5.21 (1H, m), 4.15-4.04 (1H, m), 3.50-3.45 (1H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.76 (1H, td, J=2.5, 12.6 Hz), 2.34 (1H, d, J=12.2 Hz), 1.98-1.41 (11H, m).

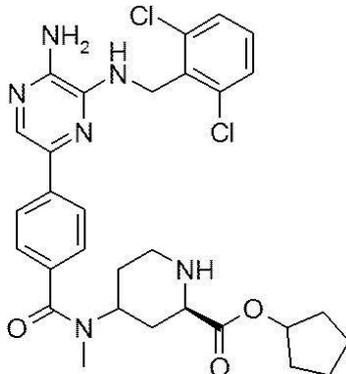
【 0 3 0 4 】

実施例2: シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

20

【 0 3 0 5 】

【化60】



30

【 0 3 0 6 】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム14に示される経路のステージ1で中間体24を用いて、実施例1と同様の方法で合成した。

LCMS : 純度 100 %, m/z 597/599 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 8.04 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.39-7.36 (2H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 5.23 (1H, br s), 5.05 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.51 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.33 (2H, br s), 3.28 (1H, br s), 2.90 (4H, br s), 1.90-1.60 (11H, m).

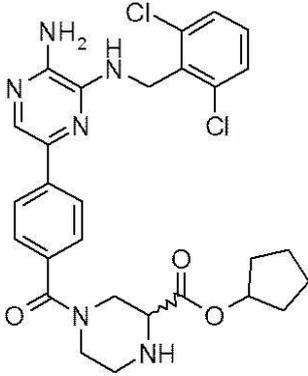
40

【 0 3 0 7 】

実施例3: シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【 0 3 0 8 】

【化61】



10

【0309】

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム14に示される経路のステージ1で、中間体28を用いて実施例1と同様にして合成し、分取HPLCで精製した。

LCMS：純度 100%， m/z 569/571 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 8.03 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.92 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.38-7.35 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=7.4, 8.7 Hz), 5.24 (1H, br s), 5.04 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.68 (1H, br, s), 4.56 (2H, br s), 3.53-3.31 (3H, m), 3.14-3.10 (1H, m), 2.84 (1H, br s), 2.18-1.58 (10H, m).

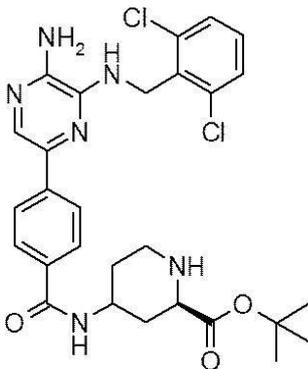
20

【0310】

実施例4：tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0311】

【化62】



30

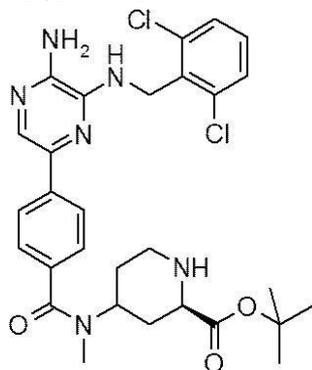
【0312】

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム15に示される経路で合成した。

【0313】

40

【化64】



10

【0318】

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)(メチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム15に示される経路のステージ1で、中間体27を用いて、実施例4と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 96 %， m/z 585/587 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 8.04 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.38-7.36 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=7.4, 8.7 Hz), 5.05 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.58 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.38 (2H, br s), 3.26 (2H, br s), 2.99-2.91 (4H, m), 2.19-1.98 (1H, m), 1.76 (2H, under H₂O peak), 1.49 (9H, s).

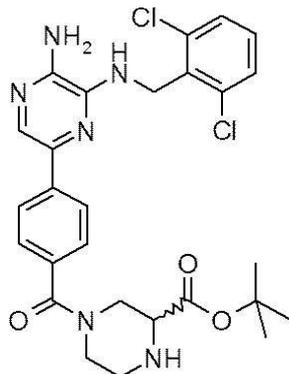
20

【0319】

実施例6：tert-ブチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【0320】

【化65】



30

【0321】

tert-ブチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム15に示される経路のステージ1で、中間体31を用いて、実施例4と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 98%， m/z 557/559 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 8.03 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.94 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.36-7.34 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.4, 8.9 Hz), 5.03 (2H, d, J=5.3 Hz), 4.61 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.43 (2H, br s), 3.44-3.37 (2H, m), 3.33-3.26 (1H, m), 3.12-3.08 (1H, m), 2.81 (1H, br s), 2.12 (2H, br s), 1.47 (9H, s).

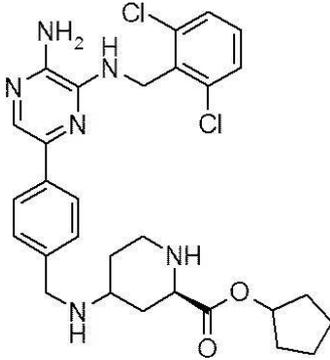
40

【0322】

実施例7：シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0323】

【化66】



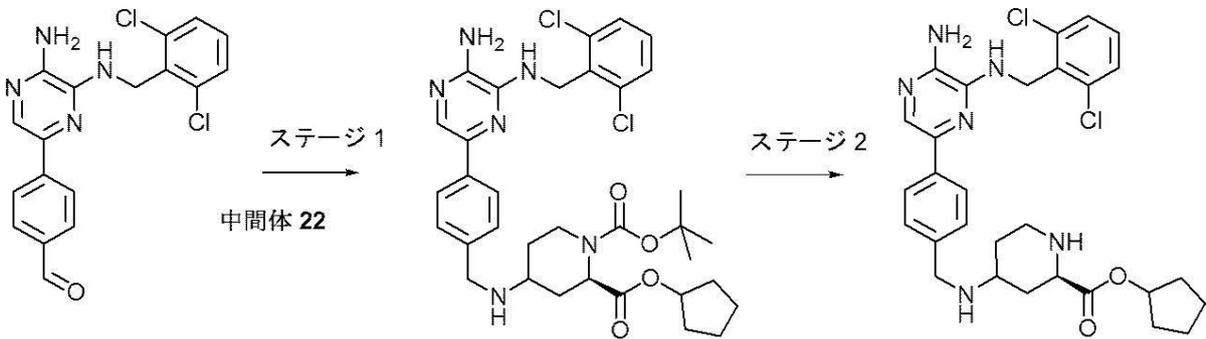
10

【0324】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム16で示される経路を用いて合成した。

【0325】

【化67】



20

中間体14

スキーム16

実施例7

【0326】

ステージ1：1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

30

中間体14 (150 mg, 0.40 mmol)及び中間体22 (138 mg, 0.44 mmol)を、DCE(15 mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。STAB(170 mg, 0.80 mmol)を加え、反応をさらに18時間攪拌した。反応を、飽和 Na_2CO_3 (20 mL)を加えてクエンチし、20分間激しく攪拌した。水層を分離し、DCM(2 x 20 mL)でさらに抽出し、まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(80% EtOAc/ヘプタン)で精製し、橙色油状物として標題化合物(168 mg, 62%)を得た。

LCMS : m/z 669/671 [M+H]⁺.

40

【0327】

ステージ2：シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(168 mg, 0.25 mmol)を、DCM (20 mL)に溶解し、2M HCl/ジエチルエーテル(5 mL)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を Na_2CO_3 (20 mL)に溶解し、生成物をEtOAc(3 x 20 mL)で抽出した。まとめた有機層を食塩水(20 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た。それを分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(83 mg, 60%)を得た。

50

LCMS : 純度 100%, m/z 569/571 [M+H]⁺.

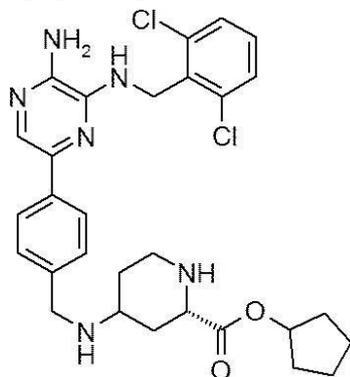
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm : 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.72(1H, s), 7.48-7.41 (4H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 5.23-5.18 (1H, m), 5.01 (2H, s), 3.91 (2H, br s), 3.18-3.14 (1H, m), 2.81 (1H, br s), 2.67-2.59 (1H, m), 2.31 (1H, d, J=12.2 Hz), 2.00 (1H, d, J=12.8 Hz), 1.93-1.86 (2H, m), 1.85-1.60 (6H, m), 1.39-1.21 (2H, m), (1H missing. Under MeOH peak).

【 0 3 2 8 】

実施例8 : シクロペンチル (2S)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシレート

【 0 3 2 9 】

【 化 6 8 】



【 0 3 3 0 】

シクロペンチル (2S)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシレートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体23を用いて、実施例7と同様の方法で合成した。

LCMS : 純度 95%, m/z 569/571 [M+H]⁺.

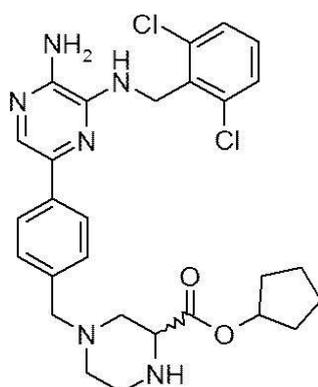
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.91 (1H, s), 7.41-7.33 (4H, m), 7.19 (1H, dd, J=7.3, 8.7 Hz), 5.24-5.18 (1H, m), 5.04 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.51 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.35 (2H, br s), 3.90 (2H, s), 3.29 (1H, dd, J=2.8, 11.5 Hz), 3.24-3.18 (1H, m), 2.75-2.58 (2H, m), 2.29 (1H, d, J=13.2 Hz), 2.06-1.56 (9H, m), 1.33-1.20 (4H, m).

【 0 3 3 1 】

実施例9 : シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシレート

【 0 3 3 2 】

【 化 6 9 】



【 0 3 3 3 】

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシレートを、スキーム16に示された経路のステージ1で、中間体28を使用して、実施例7と同様の方法で合成した。

LCMS : 純度 99%, m/z 555/557 [M+H]⁺.

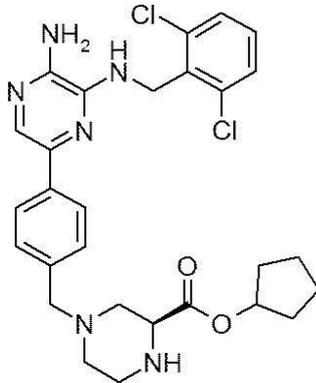
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 7.96-7.91 (3H, m), 7.39-7.32 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J=7.4, 8.6 Hz), 5.21 (1H, t, J=5.8 Hz), 5.03 (2H, d, J=5.3 Hz), 4.57 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.37 (2H, br s), 3.64-3.47 (3H, m), 3.11-3.05 (1H, m), 2.92-2.80 (2H, m), 2.61-2.57 (1H, m), 2.46 (1H, t, J=8.9 Hz), 2.28 (1H, t, J=8.4 Hz), 2.04 (1H, br s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.72-1.57 (6H, m).

【 0 3 3 4 】

実施例10 : シクロペンチル (2S)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【 0 3 3 5 】

【 化 7 0 】



10

20

【 0 3 3 6 】

シクロペンチル (2S)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体29を用いて、実施例7と同様の方法で合成した。

LCMS : 純度 98%, m/z 555/557/559 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.87 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.79 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.37-7.44 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.32 (1H, t, J=3.8 Hz), 6.18 (2H, s), 5.07 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.82 (2H, d, J=3.8 Hz), 3.48-3.56 (1H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 2.53-2.69 (3H, m), 2.32-2.45 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 1.72-1.87 (2H, m), 1.44-1.63 (6H, m).

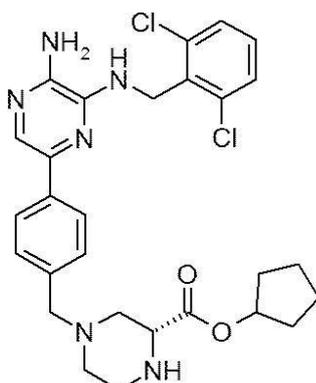
30

【 0 3 3 7 】

実施例11 : シクロペンチル (2R)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【 0 3 3 8 】

【 化 7 1 】



40

【 0 3 3 9 】

シクロペンチル (2R)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体30を用いて、実施例7と同様の方法で合成した。

50

LCMS : 純度 100%, m/z 555/557/559 [M+H]⁺.

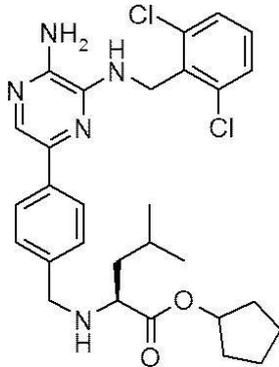
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.86 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1H, s), 7.49-7.56 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.26 (1H, t, J=4.0 Hz), 6.08 (2H, s), 5.09 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.85 (2H, d, J=4.1 Hz), 3.36-3.58 (4H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.42 (2H, dd, J=10.3, 7.1 Hz), 2.22-2.33 (1H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 1.43-1.68 (6H, m).

【 0 3 4 0 】

実施例12 : シクロペンチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナート

【 0 3 4 1 】

【 化 7 2 】



【 0 3 4 2 】

シクロペンチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナートを、中間体32の遊離塩基を用いて、スキーム16で示される経路のステージ1に従い合成した。

LCMS : 純度 100%, m/z 556/558 [M+H]⁺.

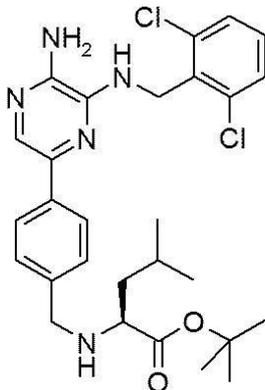
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm : 7.91 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 7.47-7.44 (2H, m), 7.38-7.29 (3H, m), 5.22-5.16 (1H, m), 5.01 (2H, s), 3.81 (1H, d, J=13.0 Hz), 3.68 (1H, d, J=13.0 Hz), 3.28 (1H, d, J=7.4 Hz), 1.94-1.82 (2H, m), 1.79-1.64 (7H, m), 1.53-1.48 (2H, m), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz).

【 0 3 4 3 】

実施例13 : tert-ブチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナート

【 0 3 4 4 】

【 化 7 3 】



【 0 3 4 5 】

tert-ブチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナートを、反応物質としてL-ロイシン tert-ブチル エステルを用いて、スキーム16で示される経路のステージ1に従い合成した。

LCMS : 純度 100%, m/z 544/546 [M+H]⁺.

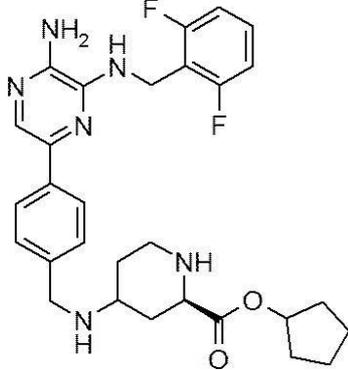
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) ppm : 7.90 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.45-7.43 (2H, m), 7.38-7.27 (3H, m), 5.00 (2H, s), 3.80 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 3.65 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 3.20 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 1.78-1.69 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.48-1.42 (2H, m), 0.93 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

【 0 3 4 6 】

実施例14 : シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート ニギ酸塩

【 0 3 4 7 】

【化74】



10

【 0 3 4 8 】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体15で開始し、中間体22と反応させて、実施例7と同様の方法で合成した。化合物は、分取HPLCでギ酸塩として分離した。

LCMS : 純度 98%, m/z 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

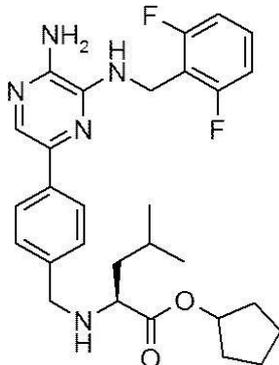
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm : 8.2 (2H, s), 7.9-7.75 (2H, m), 7.7 (1H, s), 7.4-7.15 (3H, m), 7.12-6.95 (2H, m), 6.65-6.5 (1H, m), 6.14 (2H, s), 5.1-5.0 (1H, m), 4.60 (2H, m), 3.7 (2H, m), 3.3-1.9 (5H, m), 1.70-1.65 (3H, m), 1.60-1.35 (6H, m).

【 0 3 4 9 】

実施例15 : シクロペンチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナート

【 0 3 5 0 】

【化75】



40

【 0 3 5 1 】

シクロペンチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナートを、スキーム16で示される経路のステージ1に従って、中間体15で開始し、中間体32の遊離塩基と反応させて、実施例7と同様の方法で合成した。

LCMS : 純度 98%, m/z 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm : 7.84 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.47-7.3

50

2 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (2H, t, J=8.0 Hz), 6.63 (1H, t, J=5.0 Hz), 6.16 (2H, s), 5.11 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.68 (2H, d, J=4.7 Hz), 3.82-3.4 (2H, m), 3.2-3.05 (1H, m), 2.40-2.25 (1H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.77-1.50 (7H, m), 1.49-1.30 (2H, m), 0.83 (6H, d, J=2.2 Hz).

【0352】

実施例16: tert-ブチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナート

【0353】

【化76】



10

【0354】

tert-ブチル N-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナートを、スキーム16で示される経路のステージ1に従って、中間体15で開始し、L-ロイシン tert-ブチル エステルと反応させて、実施例7と同様の方法で合成した。

20

LCMS: 純度 98%, m/z 512 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, s), 7.4-7.3 (1H, m), 7.29 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.2-7.0 (2H, m), 6.7-6.6 (1H, m), 6.16 (2H, s), 4.68 (2H, d, J=4.7 Hz), 3.9-3.5 (2H, m), 3.12-3.0 (1H, m), 2.3-2.1 (1H, m), 1.8-1.7 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.4-1.3 (2H, m), 0.84 (6H, d, J=2.2 Hz).

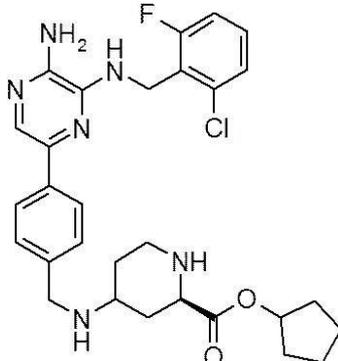
【0355】

実施例17: シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2-クロロ-6-フルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

30

【0356】

【化77】



40

【0357】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2-クロロ-6-フルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体16で開始し、中間体22と反応させて実施例7と同様の方法で合成した。

LCMS: m/z 553 [M+H]⁺.

50

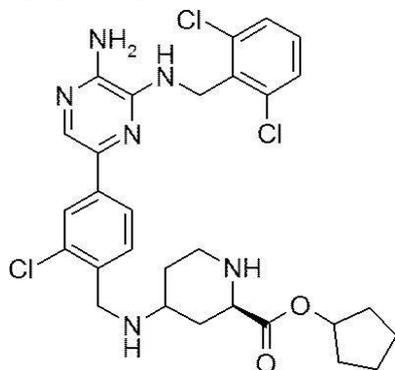
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm : 7.83 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.46-7.2 (5H, m), 6.55-6.4 (1H, m), 6.15 (2H, s), 5.12-5.0 (1H, m), 4.8-4.65 (2H, m), 3.72 (2H, br, s), 3.2-2.86 (2H, m), 2.6-2.3 (2H, m), 2.1-1.9 (3H, m), 1.85-1.70 (3H, m), 1.65-1.45 (6H, m), 1.15-0.91 (2H, m).

【0358】

実施例18：シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0359】

【化78】



10

【0360】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体17で開始し、中間体22と反応させて、実施例7と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 98%, m/z 603/605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm : 7.95-7.88 (1H, m), 7.87-7.79 (2H, m), 7.60-7.48 (3H, m), 7.46-7.35 (1H, m), 6.48-6.38 (1H, s), 6.29 (2H, s), 5.13-5.0 (1H, m), 4.82 (2H, d, $J=4.3$ Hz), 3.81 (2H, s), 3.30 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.65-2.4 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.79 (3H, m), 1.70-1.45 (6H, m), 1.05 (2H, m).

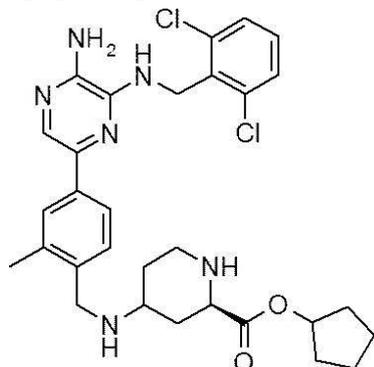
30

【0361】

実施例19：シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0362】

【化79】



40

【0363】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体18で開始し、中間体22と反応させて、実施例7と同様の方法で合成した。

50

LCMS : 純度 98%, m/z 583/585 [M+H]⁺.

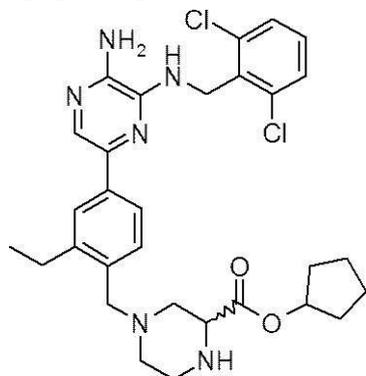
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.77 (1H, s), 7.73-7.63 (2H, m), 7.60-7.48 (2H, m), 7.45-7.2 (2H, m), 6.4-6.3 (1H, s), 6.14 (2H, s), 5.15-5.0 (1H, m), 4.82 (2H, d, J=4.0 Hz), 3.70 (2H, s), 3.45-2.9 (4H, m), 2.6-2.32 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.1-2.0 (1H, m), 1.90-1.75 (3H, m), 1.74- 1.40 (5H, m,) 1.15- 0.95 (2H, m).

【 0 3 6 4 】

実施例20 : シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-エチルベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【 0 3 6 5 】

【化 8 0】



10

20

【 0 3 6 6 】

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-エチルベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム16に示される経路のステージ1で、中間体19で開始し、中間体22と反応させて、実施例7と同様の方法で合成した。

LCMS : 純度 98%, m/z 583/585 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.77 (1H, s), 7.76-7.74 (1H, m), 7.70-7.64 (1H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 7.48-7.35 (1H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 6.40-6.30 (1H, m), 6.17 (2H, s), 5.10-5.00 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=1.4Hz), 3.50-3.40 (2H, m), 3.39-3.25 (2H, m under the water peak), 2.99-2.86 (1H, m), 2.71 (2H, q, J=2.5Hz), 2.65-2.40 (3H, m under the DMSO peak), 2.38-2.22 (2H, m), 1.90-1.68 (2H, m), 1.67-1.40 (6H, m), 1.19 (3H, t, J=2.5 Hz).

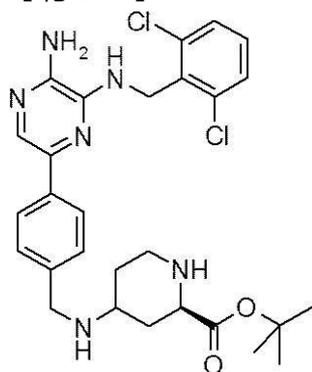
30

【 0 3 6 7 】

実施例21 : tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【 0 3 6 8 】

【化 8 1】



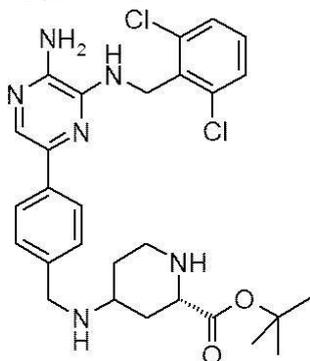
40

【 0 3 6 9 】

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム17の経路で示される

50

【化83】



10

【0375】

tert-ブチル (2S)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル) アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム17に示される経路のステージ1で、中間体26を用いて、実施例21と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 96%， m/z 557/559 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 7.96 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, s), 7.45-7.35 (4H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.3, 8.7 Hz), 5.04 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.43 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.22 (2H, br, s), 3.91 (2H, s), 3.25-3.17 (2H, m), 2.75-2.58 (2H, m), 2.31 (1H, d, J=12.4 Hz), 1.96 (1H, d, J=12.4 Hz), 1.47 (9H, s), 1.35-1.21 (2H, s).

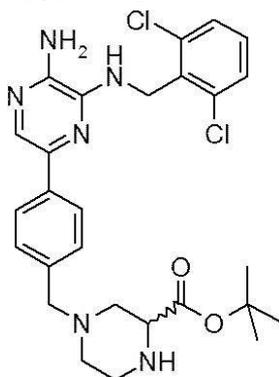
20

【0376】

実施例23： tert-ブチル4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【0377】

【化84】



30

【0378】

tert-ブチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム17に示される経路のステージ1で、中間体31を用いて、実施例21と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 100%， m/z 543/545 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 7.96-7.93 (3H, m), 7.41-7.37 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.3, 8.7 Hz), 5.04 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.45 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.25 (2H, br, s), 3.64 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.51-3.46 (2H, m), 3.11-3.05 (1H, m), 2.93-2.82 (2H, m), 2.61 (1H, d, J=11.3 Hz), 2.42 (1H, t, J=9.1 Hz), 2.26 (1H, t, J=8.6 Hz), 1.94 (1H, br, s), 1.46 (9H, s).

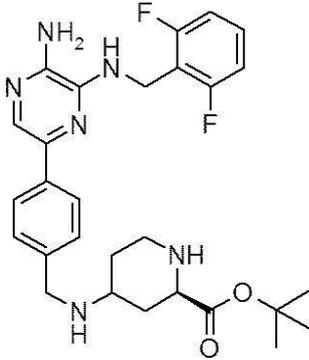
40

【0379】

実施例24： tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0380】

【化85】



10

【0381】

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム17に示される経路のステージ1で、中間体15で開始し、中間体22と反応させて、実施例21と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 98%, m/z 525 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.9- 7.8 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.47- 7.26 (3H, m), 7.18- 7.0 (2H, m), 6.62 (1H, t, J=4.9 Hz), 6.14 (2H, s), 4.68 (2H, d, J=4.7 Hz), 3.73 (2H, s), 3.2- 2.85 (2H, m), 2.6- 2.25 (2H, m), 2.15- 2.00 (1H, m), 1.99- 1.85 (1H, m), 1.80- 1.60 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.14-0.90 (2H, m).

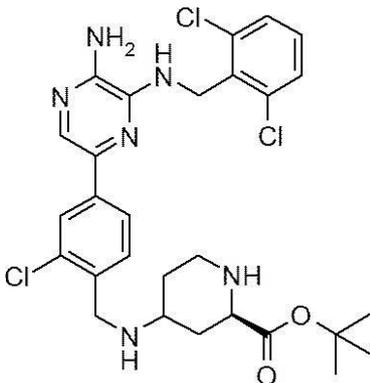
20

【0382】

実施例25：tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0383】

【化86】



30

【0384】

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム17に示される経路のステージ1で、中間体17で開始し、中間体22と反応させて、実施例21と同様の方法で合成した。

40

LCMS：純度 96%, m/z 591/593 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.98-7.88 (1H, m), 7.87- 7.75 (2H, m), 7.58- 7.48 (3H, m), 7.45- 7.35 (1H, m), 6.48- 6.4 (1H, m), 6.29 (2H, s), 4.82 (2H, d, J=4.0 Hz), 3.82 (2H, s), 3.32- 3.26 (1H, m), 3.1-2.9 (2H, m), 2.5- 2.4 (2H, m), 2.15- 2.00 (1H, m), 1.99- 1.85 (2H, m), 1.80- 1.6 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.25- 0.90 (2H, m).

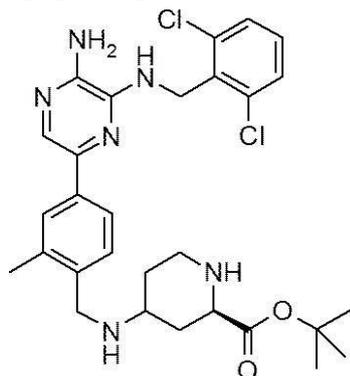
【0385】

実施例26：tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

50

【 0 3 8 6 】

【 化 8 7 】



10

【 0 3 8 7 】

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム17に示される経路のステージ1で、中間体18で開始し、中間体22と反応させて、実施例21と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 98%， m/z 571/573 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.84-7.74 (1H, m), 7.7-7.62 (2H, m), 7.59-7.45 (2H, m), 7.44-7.25 (2H, m), 6.41-6.24 (1H, m), 6.22-6.04 (2H, m), 4.91-4.7 (2H, m), 3.79-3.63 (2H, m), 3.6-3.2 (4H, m), 3.15-2.8 (2H, m), 2.5-2.4 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.2-2.0 (1H, m), 1.95-1.60 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.15-0.9 (1H, m).

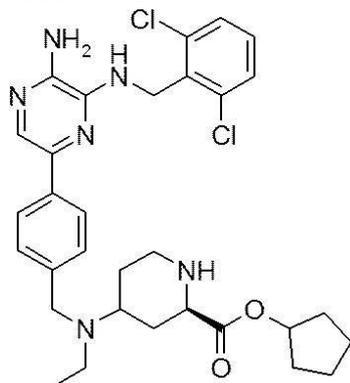
20

【 0 3 8 8 】

実施例27：シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【 0 3 8 9 】

【 化 8 8 】



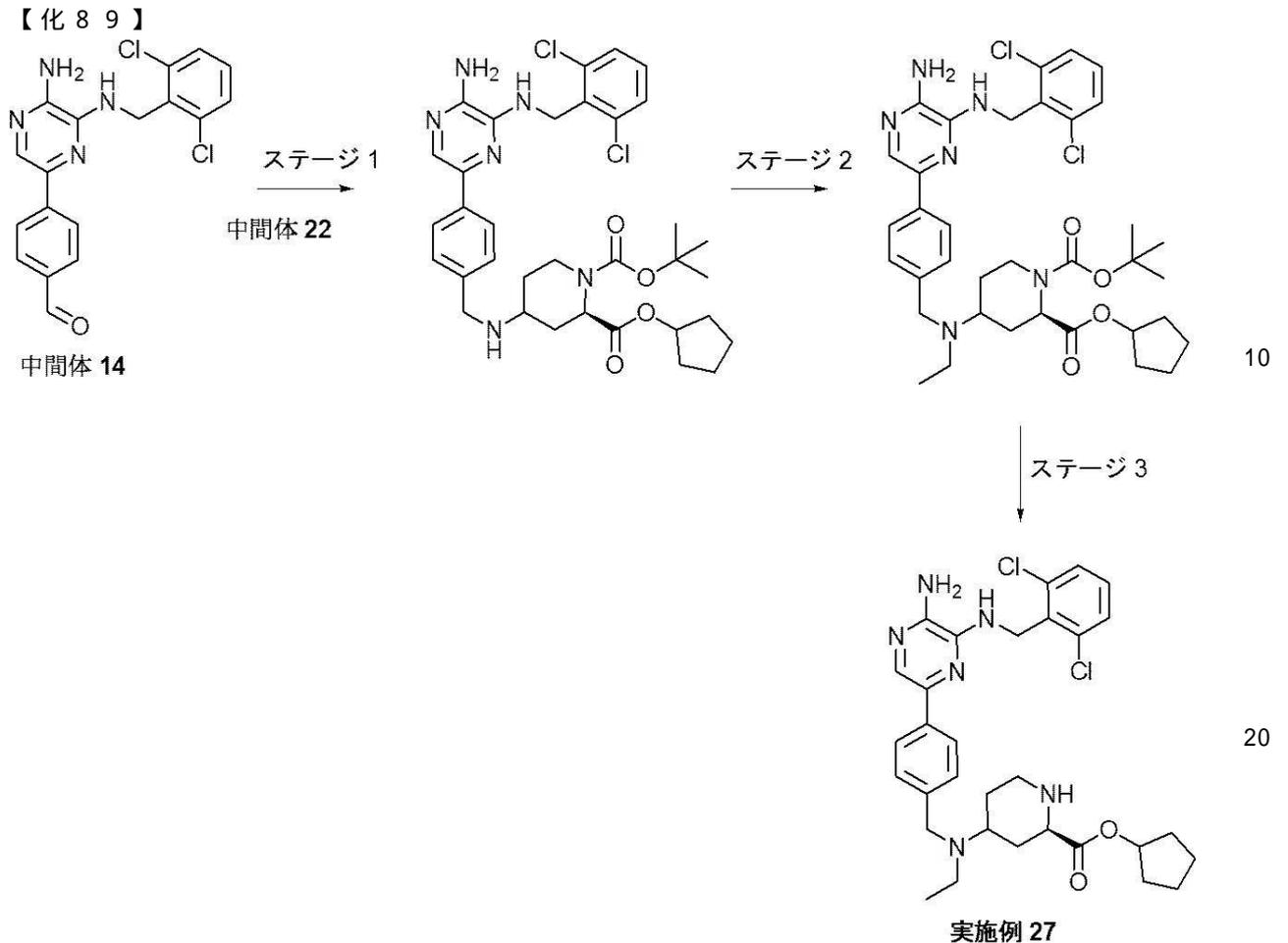
30

【 0 3 9 0 】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム18に示される経路で合成した。

40

【 0 3 9 1 】



スキーム18

【0392】

ステージ1: 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

中間体14 (150 mg, 0.40 mmol)及び中間体22 (138 mg, 0.44 mmol)を、DCE(15 mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。STAB(170 mg, 0.80 mmol)を加え、反応をさらに18時間攪拌した。反応を、飽和 Na_2CO_3 (20 mL)を加えてクエンチし、激しく20分間攪拌した。水層を分離し、DCM(2 x 20 mL)でさらに抽出し、まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(80% EtOAc/ヘプタン)で精製し、橙色油状物として標題化合物(168 mg, 62%)を得た。

LCMS : m/z 669/671 [M+H]⁺.

【0393】

ステージ2: 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート (168 mg, 0.28 mmol)の無水MeCN (4 mL)溶液に、アセトアルデヒド(37 mg, 0.85 mmol)を加えた。反応を室温で窒素下10分間攪拌し、続いて、酢酸 (34 mg, 0.56 mmol)及びSTAB (132 mg, 0.62 mmol)を加えた。反応を1時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 (10 mL)を加えてクエンチした。水相をDCM(3 x 20 mL)で抽出し、まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘプタン続いて70% EtOAc/ヘプタン)で得、黄色固体として標題化合物(77 mg, 39%)を得た。

LCMS : m/z 697/698/699/700/701 [M+H]⁺.

【 0 3 9 4 】

ステージ3：シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート (77 mg, 0.11 mmol)を、2M HCl/ジエチルエーテル(5 mL)中で室温で24 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(32 mg, 49%)を得た。

LCMS：純度 100%, m/z 597/598/599/600 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.85 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1H, s), 7.49-7.59 (2H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.27-6.36 (1H, m), 6.15 (2H, s), 5.06 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.82 (2H, d, J=3.8 Hz), 3.59 (2H, s), 3.13 (1H, d, J=10.9 Hz), 3.00 (1H, d, J=12.2 Hz), 2.66 (1H, t, J=11.7 Hz), 2.34-2.47 (2H, m), 2.03 (11H, br, s), 1.16-1.41 (2H, m), 0.95 (3H, t, J=6.9 Hz).

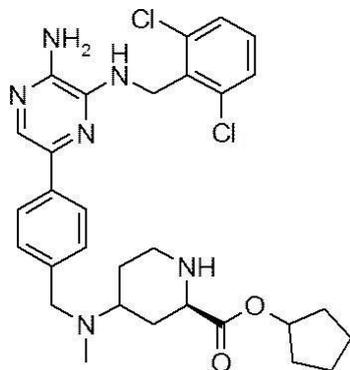
10

【 0 3 9 5 】

実施例28：シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【 0 3 9 6 】

【化90】



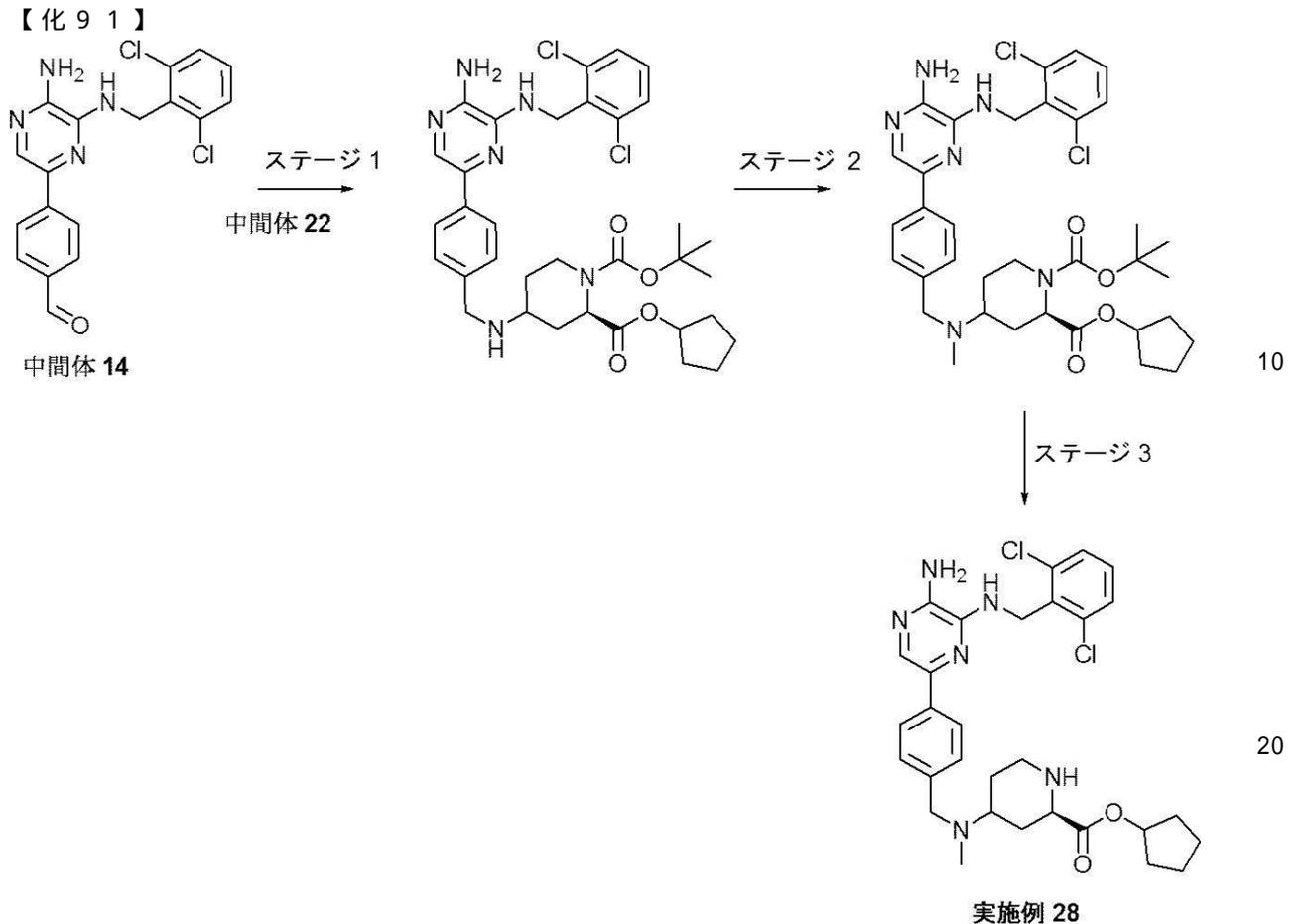
20

【 0 3 9 7 】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム19に示される経路で合成した。

30

【 0 3 9 8 】



スキーム19

【0399】

ステージ1: 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

30

中間体14 (150 mg, 0.40 mmol)及び中間体22 (138 mg, 0.44 mmol)をDCE (15 mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。STAB(170 mg, 0.80 mmol)を加え、反応をさらに18時間攪拌した。反応を、飽和 Na_2CO_3 (20 mL)を加えてクエンチし、激しく20分間攪拌した。水層を分離し、DCM(2 x 20 mL)でさらに抽出し、まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(80% EtOAc/ヘプタン)で精製し、橙色油状物として標題化合物(168 mg, 62%)を得た。

LCMS: m/z 669/671 [M+H]⁺.

【0400】

ステージ2: 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

40

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (150 mg, 0.22 mmol)のMeCN (4 mL)溶液に、37%水性ホルムアルデヒド(16.8 μL , 0.22 mmol)を加えた。反応を室温で1.5時間攪拌し、続いてSTAB(71 mg, 0.34 mmol)を加えた。反応を3時間攪拌し、続いて、さらに37%水性ホルムアルデヒド(8.4 μL , 0.11 mmol)を加えた。反応を18時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 (20 mL)を加えてクエンチした。水相をEtOAc (4 x 20 mL)で抽出し、まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質をEtOAc/ヘプタン(グラジエント0-80%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製

50

し、黄色固体としていくらかの不純物を含む標題化合物(125 mg, 83%)を得た。

LCMS : m/z 683/684/685 [M+H]⁺.

【 0 4 0 1 】

ステージ3 : シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート (125 mg, 0.18 mmol)を、2M HCl/ジエチルエーテル(7 mL)中室温で24 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(13 mg, 12%)を得た。

10

LCMS : 純度 100%, m/z 583/585/587 [M+H]⁺.

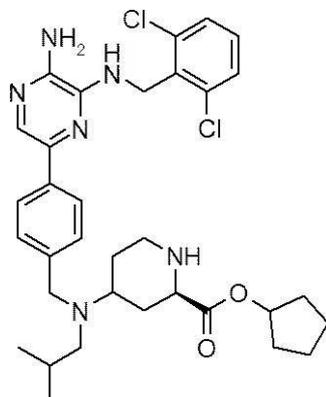
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.86 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, s), 7.50-7.58 (2H, m), 7.36-7.46 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.28-6.35 (1H, m), 6.17 (2H, br, s), 5.03-5.12 (1H, m), 4.82 (2H, d, J=3.6 Hz), 3.56 (2H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.90-2.07 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 1.46-1.71 (7H, m), 1.19-1.44 (2H, m).

【 0 4 0 2 】

実施例29 : シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(2-メチルプロピル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【 0 4 0 3 】

【 化 9 2 】

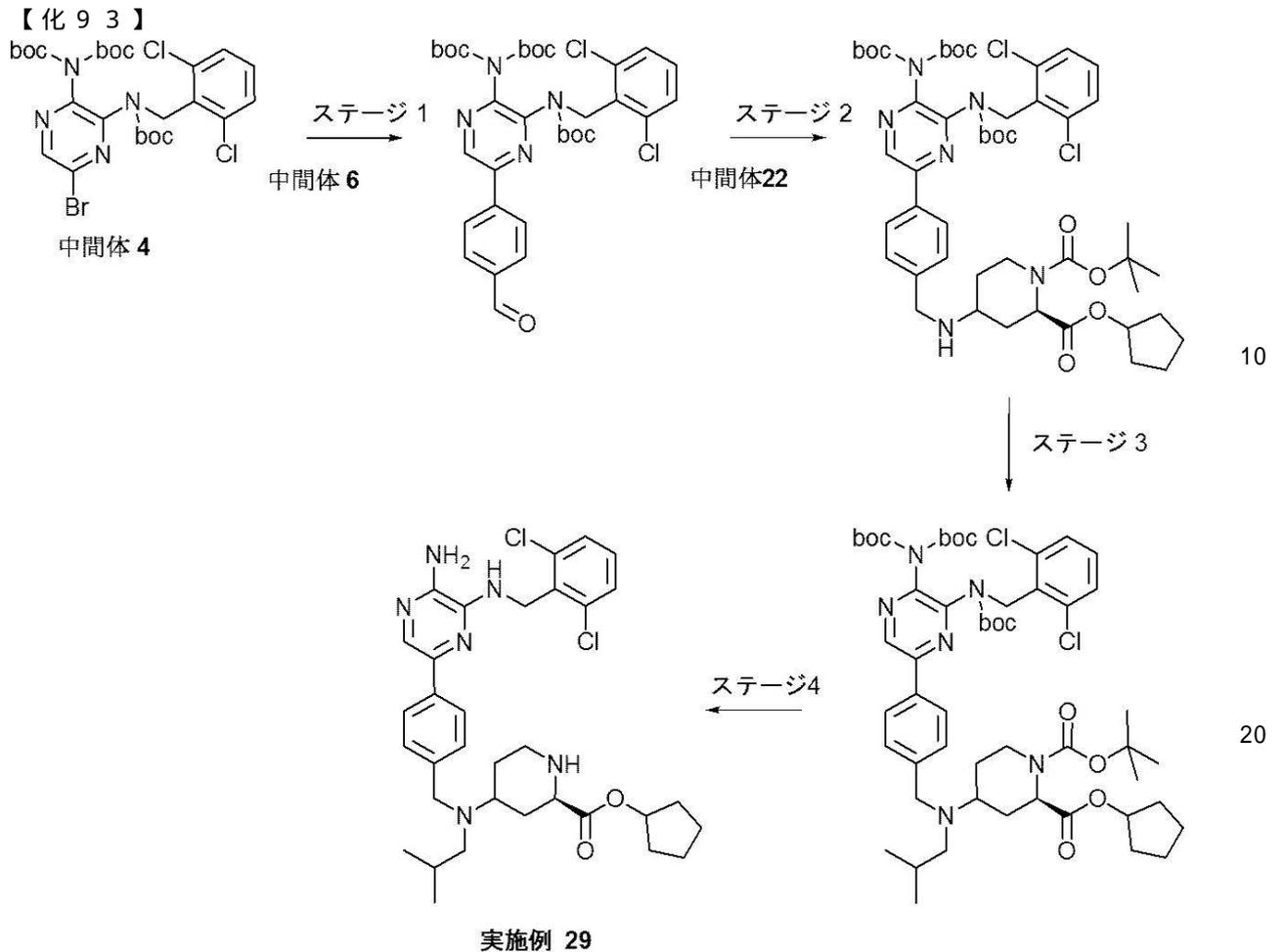


30

【 0 4 0 4 】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(2-メチルプロピル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム20に示される経路で合成した。

【 0 4 0 5 】

**【 0 4 0 6 】**

ステージ 1: ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-(4-ホルミルフェニル)ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

中間体 4 (569 mg, 0.88 mmol) の DME (5.5 mL) 溶液に、中間体 6 (305 mg, 1.3 mmol) 及び 2N Na₂CO₃ (1.1 mL, 2.2 mmol) を加え、反応混合物に窒素をバブリングして溶液を脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (62 mg, 0.088 mmol) を加え、反応を窒素下 80 °C で攪拌し、18 時間反応を完結させた。反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、ろ過ケーキを EtOAc (100 mL) で洗浄した。まとめたろ液を水 (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (20%-30% EtOAc/ヘプタン) で精製し、無色油状物として標題化合物 (0.513 g, 87%) を得た。

LCMS : m/z 695/697/699 [M+Na]⁺.

【 0 4 0 7 】

ステージ 2: 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-(4-ホルミルフェニル)ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート (250 mg, 0.37 mmol) 及び 中間体 22 (128 mg, 0.41 mmol) を DCE (6 mL) に溶解し、窒素下室温で 1 時間攪拌した。STAB (157 mg, 0.74 mmol) を加え、反応をさらに 18 時間攪拌した。反応を飽和 Na₂CO₃ (10 mL) 及び DCM (10 mL) を加えてクエンチした。水層を分離し、DCM (3 x 20 mL) でさらに抽出し、まとめた有機物を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (40% EtOAc/ヘプタン) で精製し、橙色油状物として標題化合物 (252 mg, 70%) を得た。

LCMS : m/z 969/970/971 [M+H]⁺.

【0408】

ステージ3 : 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(2-メチルプロピル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(80 mg, 0.08 mmol)、イソブチルアルデヒド(113 μL, 1.20 mmol)及び酢酸(94 μL, 1.6 mmol)を、DCE(3 mL)に溶解し、窒素下室温で1時間撹拌した。STAB (35 mg, 0.33 mmol)を加え、反応を2.5時間撹拌した。さらにイソブチルアルデヒド(75 μL, 0.8 mmol)を加え、反応を1.5時間撹拌し、さらにSTAB(35 mg, 0.33 mmol)を加えた。反応を1.5時間撹拌し、次いで飽和NaHCO₃ (10 mL)及びDCM (10 mL)でクエンチした。有機層を分離し、含水相をDCM (3 x 10 mL)で抽出した。まとめた有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(グラジエント 0-30%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物(70 mg, 83%)を得た。

10

LCMS : m/z 1025/1027/1029 [M+H]⁺.

【0409】

ステージ4 : シクロペンチル (2R)-4-[アセチル(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(2-メチルプロピル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(106 mg, 0.10 mmol)をジオキサン (2 mL)中で撹拌し、4M HCl/ジオキサン(3 mL)を加えた。反応を完了するまで18時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、黄色固体を得た。それを分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(16 mg, 26%)を得た。

20

LCMS : 純度 100%, m/z 625/627/629 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.86 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, s), 7.50-7.59 (2H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.27-6.36 (1H, m), 6.17 (2H, s), 5.06 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.82 (2H, d, J=3.8 Hz), 3.59 (2H, s), 3.08 (1H, d, J=9.8 Hz), 2.98 (1H, d, J=13.6 Hz), 2.54-2.64 (1H, m), 2.36 (1H, t, J=10.9 Hz), 2.20 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.05 (1H, br, s), 1.72-1.93 (3H, m), 1.48-1.71 (8H, m), 1.15-1.40 (2H, m), 0.81 (6H, d, J=6.4 Hz).

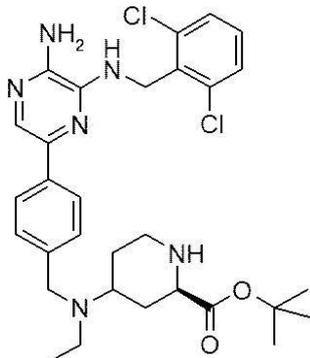
30

【0410】

実施例30 : tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0411】

【化94】



40

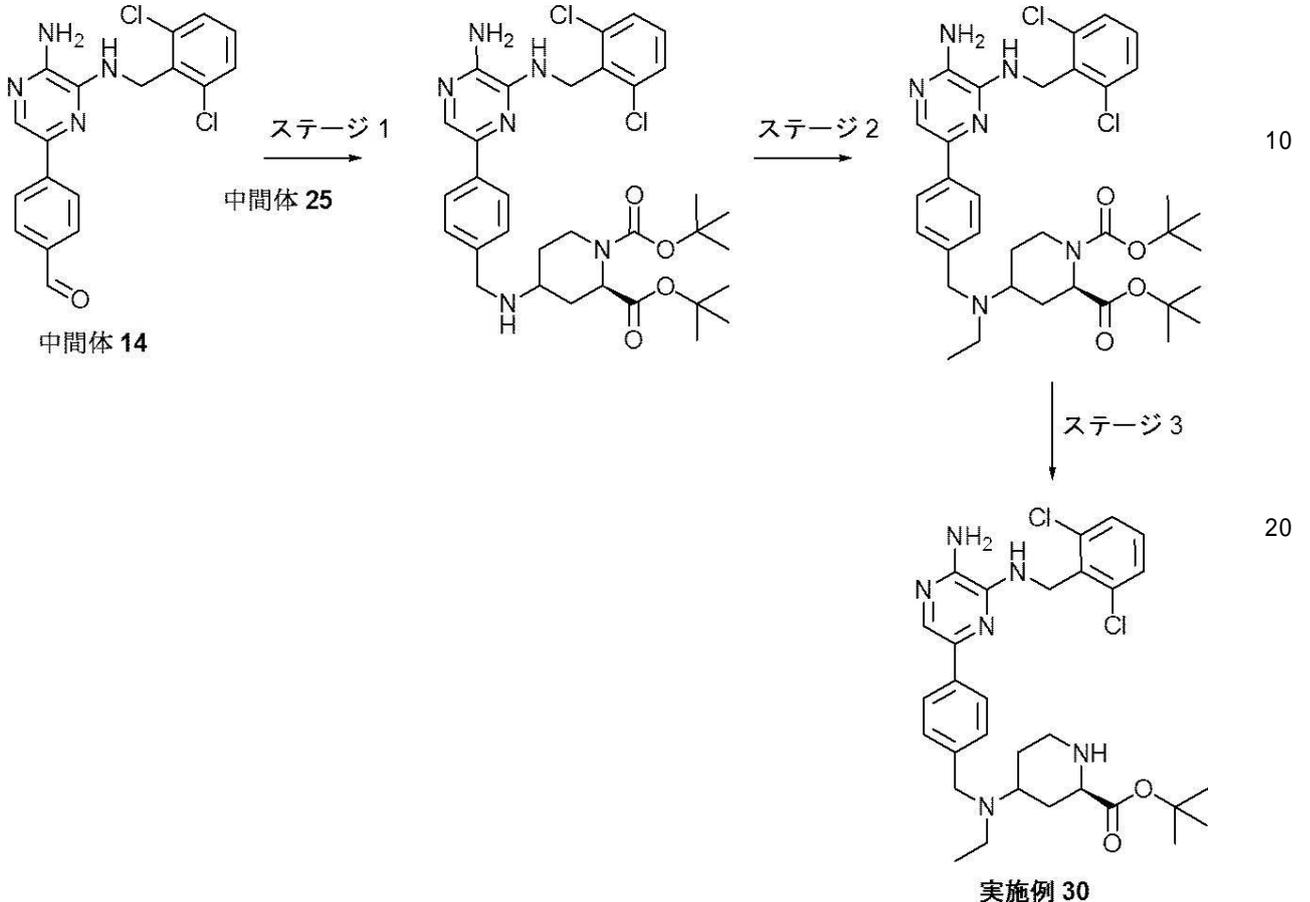
50

【0412】

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム21に示される経路で合成した。

【0413】

【化95】



【0414】

ステージ1. ジ-tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

中間体14 (100 mg, 0.27 mmol) 及び中間体25 (89 mg, 0.29 mmol) を、DCE (10 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。STAB(114 mg, 0.29 mmol) を加え、反応をさらに18時間攪拌した。反応を飽和 Na_2CO_3 (20 mL) を加えてクエンチし、激しく20分間攪拌した。水層を分離し、DCM (2 x 20 mL) でさらに抽出し、まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (80% EtOAc/ヘプタン) で精製し、橙色油状物として標題化合物 (143 mg, 81%) を得た。

LCMS : m/z 657/659 [M+H]⁺.

【0415】

ステージ2: ジ-tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

ジ-tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート (150 mg, 0.23 mmol) の MeCN (4 mL) 溶液に、アセトアルデヒド (20 mg, 0.46 mmol) を加えた。反応を室温素下で25分間攪拌し、続いて酢酸 (27 mg, 0.46 mmol) 及びSTAB (106 mg, 0.50 mmol) を加えた。反応を30分間攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 (10 mL) を加えてクエンチした。水相を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出し、まとめた有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物を EtOAc/ヘプタン (グラジエント 0-100%) を用いて自動カラムクロマトグラフィーで得

、黄色油状物として標題化合物(83 mg, 53%)を得た。

LCMS : m/z 685/687/689 [M+H]⁺.

【 0 4 1 6 】

ステージ3 : tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

ジ-tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(47 mg, 0.069 mmol)を、DCM(0.5 mL)に溶解し、0 °Cに冷却し、4M HCl/ジオキサソ(2.5 mL)を加えた。反応を0 °Cで1時間撹拌した。反応を2N NaOH (10 mL)を用いてpH14に塩基性化し、EtOAc(3 x 30 mL)で抽出した。まとめた有機層を食塩水(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た。それを分取HPLCで精製し、白色固体として標題化合物(6 mg, 15%)を得た。

10

LCMS : 純度 97.5%, m/z 585/587/589 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.85 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.77 (1H, s), 7.50-7.54 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.24 (1H, t, J=4.2 Hz), 6.05 (2H, s), 4.85 (2H, d, J=4.3 Hz), 3.62 (2H, s), 2.98-3.09 (2H, m), 2.66 (1H, t, J=11.7 Hz), 2.53 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 1.93 (1H, d, J=12.1 Hz), 1.58-1.69 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.19-1.37 (2H, m), 0.96 (3H, t, J=7.0 Hz).

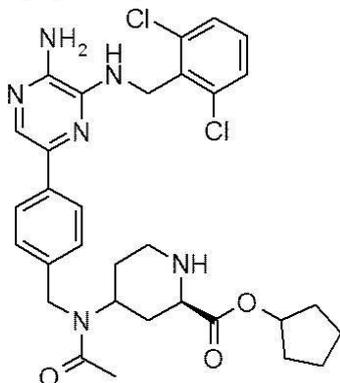
【 0 4 1 7 】

実施例31 : シクロペンチル (2R)-4-[アセチル(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

20

【 0 4 1 8 】

【 化 9 6 】



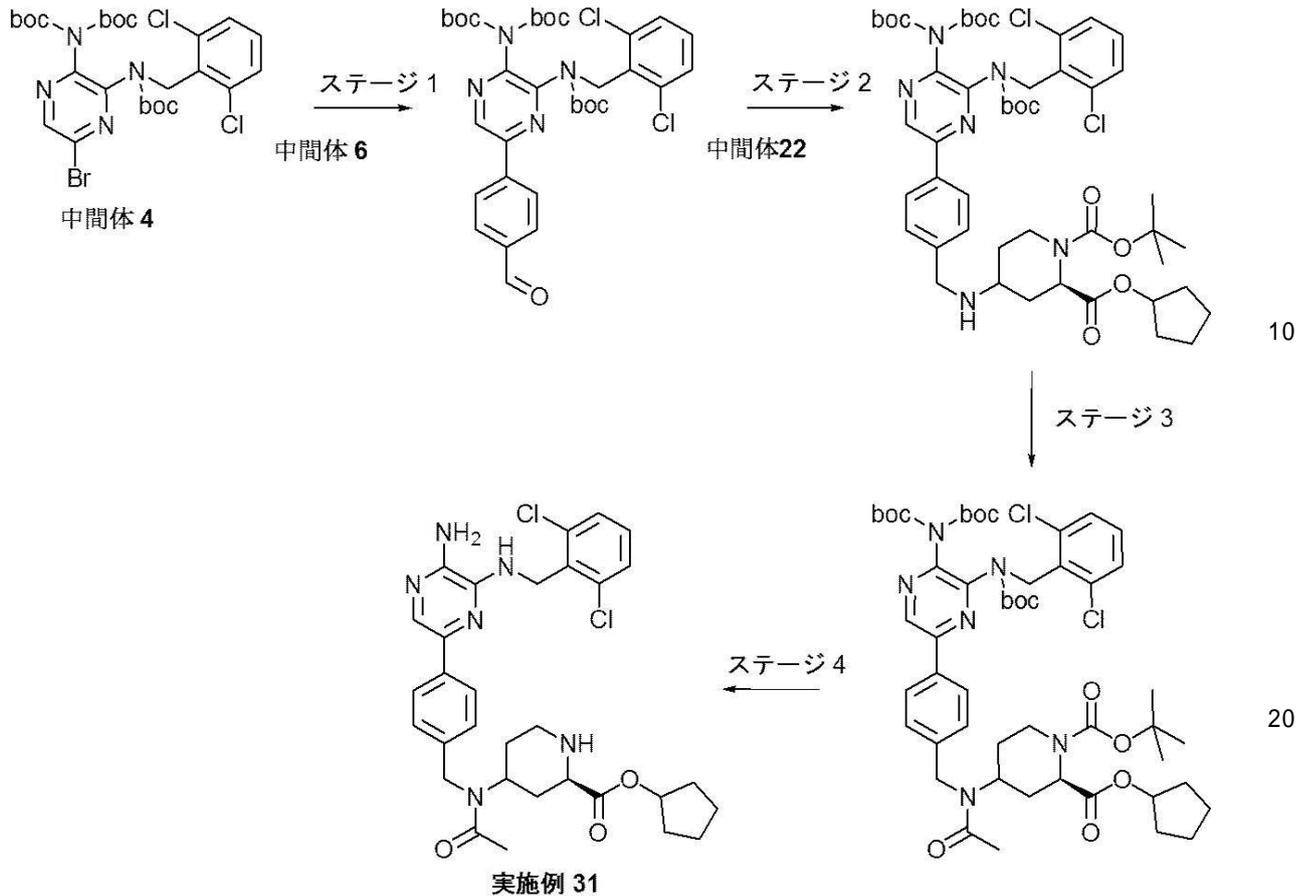
30

【 0 4 1 9 】

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム22に示される経路で合成した。

【 0 4 2 0 】

【化97】



スキーム22

【0421】

ステージ1: ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-(4-ホルミルフェニル)ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

中間体4 (569 mg, 0.88 mmol)のDME (5.5 mL)溶液に、中間体6 (305 mg, 1.3 mmol)及び2N Na₂CO₃ (1.1 mL, 2.2 mmol)を加え、反応混合物に窒素をバブリングして溶液を脱気した。ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(62 mg, 0.088 mmol)を加え、反応を80 窒素下で18時間攪拌し、反応を完結させた。反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、ろ過ケーキをEtOAc (100 mL)で洗浄した。まとめたろ液を水(30 mL)、食塩水(30 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(20%-30% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として標題化合物(0.513 g, 87%)を得た。

LCMS: m/z 695/697/699 [M+Na]⁺.

【0422】

ステージ2: 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

ジ-tert-ブチル{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-(4-ホルミルフェニル)ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート(250 mg, 0.37 mmol)及び中間体22 (128 mg, 0.41 mmol)を、DCE(6 mL)に溶解し、窒素下室温で1時間攪拌した。STAB(157 mg, 0.74 mmol)を加え、反応をさらに18時間攪拌した。反応を飽和Na₂CO₃(10 mL)及びDCM(10 mL)を加えてクエンチした。水層を分離し、DCM(3 x 20 mL)でさらに抽出し、まとめた有機物を MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(40% EtOAc/ヘプタン)で精製し、橙色油状物として標題化合物(252 mg, 70%)を得た。

LCMS: m/z 969/970/971 [M+H]⁺.

【 0 4 2 3 】

ステージ3：1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[アセチル(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(134 mg, 0.14 mmol)を無水DCM (2 mL)に溶解した。トリエチルアミン (21 mg, 0.21 mmol)を加え、反応を0 に冷却した。5分後、塩化アセチル(16 mg, 0.27 mmol)を加え、反応をRTに3時間かけてゆっくり升温した。さらなる塩化アセチル(8 mg, 0.10 mmol)を加え、反応を完了するまでさらに2時間攪拌した。飽和NaHCO₃(10 mL)を加え、生成物をDCM(3 x 20 mL)に抽出した。まとめた有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(グラジエント 0-100%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物(107 mg, 7%)を得た。

10

LCMS : m/z 911/912/913/914 [M-Boc]⁺.

【 0 4 2 4 】

ステージ4：シクロペンチル (2R)-4-[アセチル(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[アセチル(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(107 mg, 0.11 mmol)を、ジエチルエーテル (0.5 mL)に溶解し、2M HCl/ジエチルエーテル (10 mL)を加えた。反応を完了するまで18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、黄色固体を得た。それを分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(18 mg)を得た。

20

LCMS : 純度 99%, m/z 611/613/615 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.72-7.95 (3H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 7.16-7.27 (2H, m), 6.25 (1H, br, s), 6.01-6.13 (2H, m), 4.99-5.06 (1H, m), 4.85 (2H, d, J=4.1 Hz), 4.56 (1.6H, s), 4.35-4.48 (1H, m), 3.91 (0.4H, br, s), 3.24-3.33 (1H, m), 2.95 (1H, br, s), 2.19 (1H, br, s), 1.99 (3H, br, s), 1.68-1.81 (3H, m), 1.33-1.66 (10H, m).

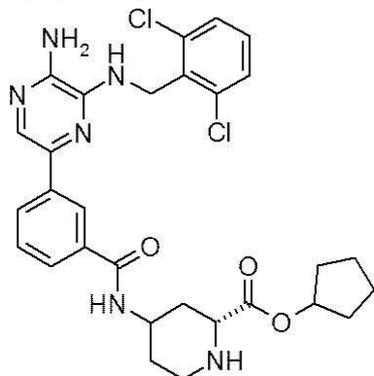
30

【 0 4 2 5 】

実施例32：シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【 0 4 2 6 】

【 化 9 8 】



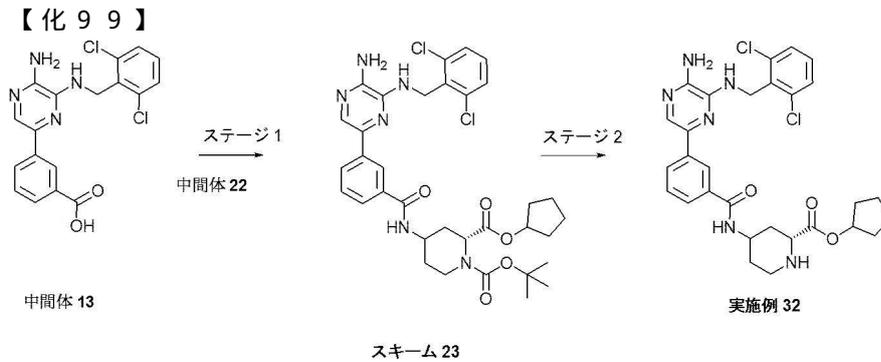
40

【 0 4 2 7 】

シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、下記スキーム23に示される経路で合成した。

【 0 4 2 8 】

50



10

【0429】

ステージ1. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

中間体13(100 mg, 0.26 mmol)をDMF(6 mL)に溶解し、中間体22 (96 mg, 0.3 mmol)を加え、続いてHOBt (41 mg, 0.3 mmol)及びEDC (56 mg, 0.3 mmol)を加えた。反応混合物を18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗残渣(170 mg)は、精製せずにすすめた。

LCMS : m/z 683/685 [M+H]⁺.

【0430】

ステージ2. シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

20

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(170 mg, 0.24 mmol)をDCM(1 mL)に溶解し、2N HCl/ジエチルエーテル (1 mL)を加えた。反応を16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗残渣を分取HPLCで精製し、黄色固体として標題化合物(50mg)を得た。

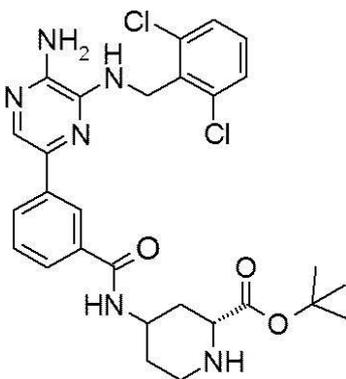
LCMS : 純度 97%, m/z 583/585 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 8.43-8.3 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.65-7.33 (4H, m), 6.46-6.35 (1H, m), 6.28 (2H, s), 5.18-5.05 (1H, m), 4.84 (2H, d, J=4.0Hz), 4.05-3.83 (1H, m), 3.5-2.4 (3H, m), 2.2-2.0 (1H, m), 1.95-1.2 (12H, m).

30

【0431】

実施例33 : tert-ブチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0432】**【化100】**

40

【0433】

tert-ブチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム23のステージ1で、中間体25を用いて、上記実施例32と同様の方法で合成した。

50

LCMS : 純度 97%, m/z 571/573 [M+H]⁺.

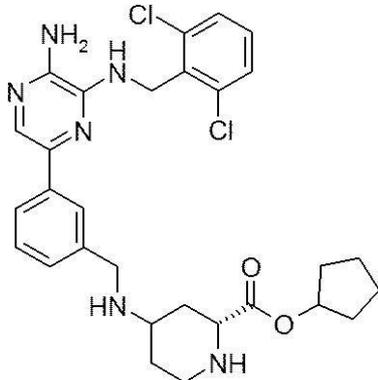
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 8.35 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.91 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.60-7.34 (4H, m), 6.46-6.34 (1H, m), 6.28 (2H, s), 4.84 (2H, d, J=4.1 Hz), 4.05-3.95 (1H, m) 3.3-2.4 (3H, m), 2.1-2.0 (2H, m), 1.7-1.6 (1H, m), 1.4 (9H, s) 1.45-1.25 (2H, m).

【0434】

実施例34 : シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

【0435】

【化101】



10

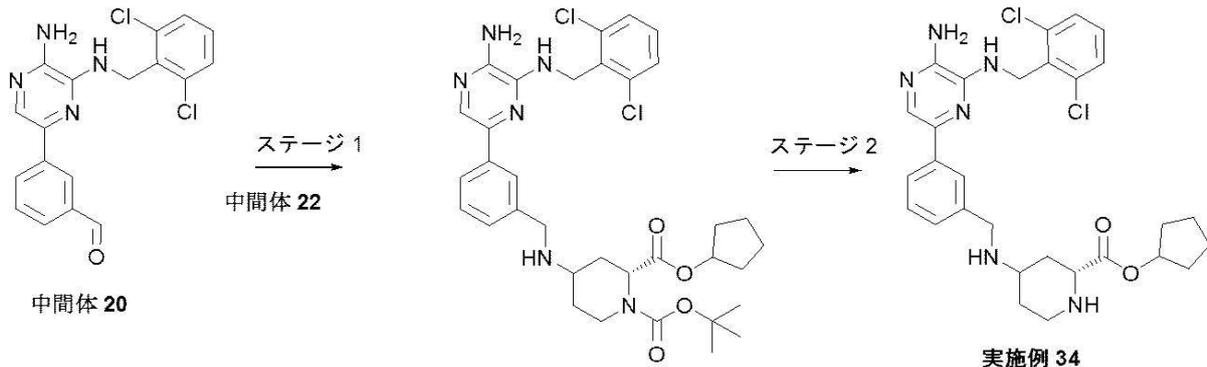
20

【0436】

シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、下記スキーム24に示される経路で合成した。

【0437】

【化102】



30

スキーム 24

【0438】

ステージ1. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

40

中間体20 (78 mg, 0.2 mmol)をDCE (6 mL)に懸濁し、中間体22(97 mg, 0.31 mmol)を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、STAB(85 mg, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を室温で72時間攪拌し、飽和NaHCO₃(100 mL)を加え、DCM(3 x 30 mL)で生成物を抽出した。まとめた有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。自動カラムクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)で精製し、生成物(115 mg)を得た。わずかな不純物が含まれていたが、ステージ2に進めた。

LCMS : m/z 669/671 [M+H]⁺.

【0439】

50

ステージ2. シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]}ピラジン-2-イル)ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]}ピラジン-2-イル)ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(115 mg, 0.17 mmol)を、DCM(1 mL)に溶解し、2N HCl/ジエチルエーテルに加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗残渣を分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(29 mg)を得た。

LCMS：純度 97%, m/z 569/571 [M+H]⁺.

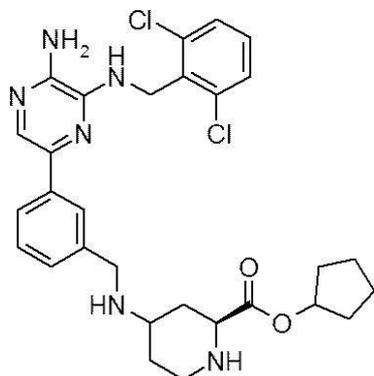
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.85-7.6 (3H, m), 7.5-7.0 (5H, m), 6.32-6.23 (1H, m), 6.11 (2H, s), 5.1-4.9 (1H, m), 4.8-4.7 (2H, m), 3.7 (2H, s), 3.15-2.9 (2H, m), 2.4-2.3 (1H, m), 2.1-1.9 (3H, m), 1.85-1.65 (3H, m), 1.62-1.35 (7H, m), 1.1-0.9 (2H, m).

【0440】

実施例35：シクロペンチル (2S)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]}ピラジン-2-イル)ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート二ギ酸塩

【0441】

【化103】



【0442】

シクロペンチル (2S)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]}ピラジン-2-イル)ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム24に示される合成経路のステージ1で、中間体22を用いて、実施例34と同様の方法で合成した。最終化合物の精製を分取HPLCで行い、白色固体として標題化合物の二ギ酸塩(18.0 mg, 18%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.23 (2H, s), 7.90 (1H, s), 7.85-7.78 (2H, m), 7.58-7.5 (2H, m), 7.48-7.2 (3H, m), 6.39-6.3 (1H, s), 6.20 (2H, s), 5.15-5.0 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz), 3.83 (2H, s), 3.5-2.8 (2H, m), 2.7-2.0 (3H, m), 1.9-1.4 (11H, m), 1.25-1.0 (2H, m)

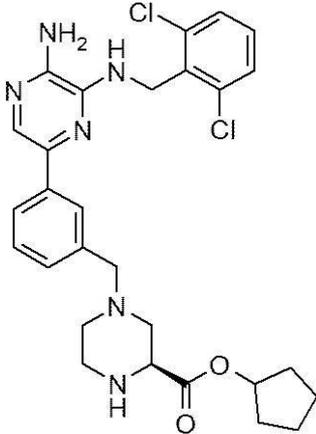
LCMS：純度 98%, m/z 569/571 [M+H]⁺.

【0443】

実施例36：シクロペンチル (2S)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]}ピラジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【0444】

【化104】



10

【0445】

シクロペンチル (2S)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム24に示される経路のステージ1で、中間体29及び溶媒としてDCMを用いて、実施例34と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 93%， m/z 555/557/559 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm: 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.71 (1H, s), 7.40-7.46 (2H, m), 7.27-7.39 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 5.13-5.21 (1H, m), 5.03 (2H, s), 3.66-3.72 (1H, m), 3.53-3.66 (2H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J=11.2, 8.0 Hz), 2.41-2.51 (1H, m), 1.71-1.90 (2H, m), 1.67 (1H, dd, J=6.8, 2.1 Hz), 1.44-1.64 (5H, m).

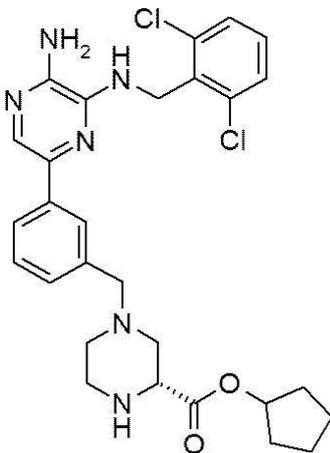
20

【0446】

実施例37：シクロペンチル (2R)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート

【0447】

【化105】



30

40

【0448】

シクロペンチル (2R)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム24に示される経路のステージ1で、中間体30及び溶媒としてDCMを用いて、実施例34と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 100%， m/z 555/557/559 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm: 7.92 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.71 (1H, s), 7.39-7.48 (2H, m), 7.20-7.38 (3H, m), 5.14 (1H, t, J=5.8 Hz), 5.02 (2H, s), 3.50-3.67 (3H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.33-2.53 (2H, m), 1.71-1.89 (2H, m), 1.47-1.70 (6H, m).

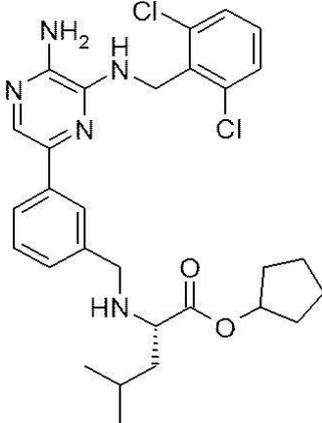
【0449】

50

実施例38：シクロペンチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナート

【0450】

【化106】



10

【0451】

シクロペンチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナートを、中間体32を用いて、実施例34続いてスキーム24で示される経路のステージ1と同様にして得た。

LCMS：純度 95%， m/z 556/558 [M+H]⁺.

20

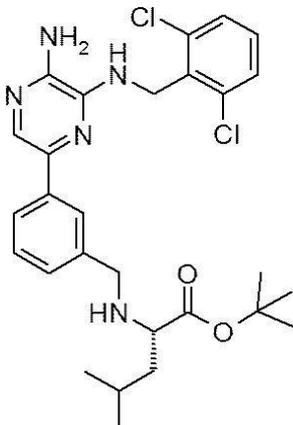
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 7.91-7.80 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.6-7.05 (5H, m), 5.22-5.10 (1H, m), 4.96 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.38-4.22 (1H, m), 4.09 (2H, s), 3.81 (1H, d, J=13.0 Hz), 3.61 (1H, d, J=13.0 Hz), 3.21 (1H, t, J=7.3 Hz), 1.9-1.3 (12H, m), 0.83 (3H, d, J=2.2 Hz), 0.78 (3H, d, J=2.2 Hz).

【0452】

実施例39：tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナート

【0453】

【化107】



30

【0454】

tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-ロイシナートを、tert-ブチルL-ロイシナートを用いて、実施例34続いてスキーム24で示される経路のステージ1と同様にして得た。

LCMS：純度 92%， m/z 544/546 [M+H]⁺.

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 8.05-7.85 (3H, m), 7.45-7.15 (5H, m), 5.06 (2H, d, J=1.8 Hz), 4.5-4.4 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.92 (1H, d, J=5.7 Hz), 3.72 (1H, d, J=5.7 Hz), 3.3-3.2 (1H, m), 1.9-1.8 (1H, m), 1.7-1.45 (3H, m), 1.58 (s, 9H), 0.94 (3H, d, J=2.2 Hz), 0.88 (3H, d, J=2.2 Hz).

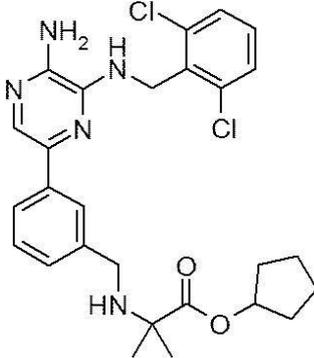
【0455】

50

実施例40：シクロペンチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-2-メチルアラニナート

【0456】

【化108】



10

【0457】

シクロペンチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-2-メチルアラニナートを、中間体33 (遊離塩基)を用いて、実施例34続いてスキーム24で示される経路のステージ1と同様にして得、分取HPLCで最終精製した。

LCMS：純度 97%, m/z 528/530 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.86 (1H, s), 7.82-7.70 (2H, m), 7.6-7.5 (2H, m), 7.46-7.25 (3H, m), 6.4-6.3 (1H, m), 6.20 (2H, s), 5.3-5.0 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=4.0 Hz), 3.60 (2H, s), 2.39-2.15 (1H, m), 1.94-1.4 (8H, m), 1.25 (6H, s).

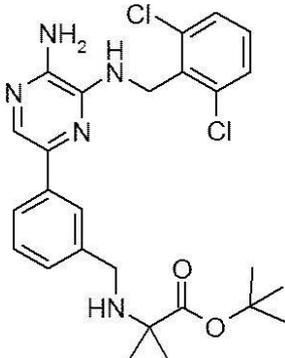
20

【0458】

実施例41：tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-2-メチルアラニナート ギ酸塩

【0459】

【化109】



30

【0460】

tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-2-メチルアラニナートを、-アミノイソ酪酸tert-ブチル エステルを用いて、実施例34続いてスキーム24で示される経路のステージ1と同様にして得、分取HPLCで最終精製し、標題化合物のギ酸塩を得た。

40

LCMS：純度 98%, m/z 516/518 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 8.30 (1H, br s), 7.95-7.86 (1H, m), 7.85-7.6 (2H, m), 7.62-7.47 (2H, m), 7.45-7.1 (3H, m), 6.40-6.30 (1H, m), 6.3-6.2 (2H, m), 4.9-4.8 (2H, m), 3.7-3.58 (2H, m), 3.4-3.1 (1H, NH not visible under water peak), 1.42 (9H, s), 1.23 (6H, s).

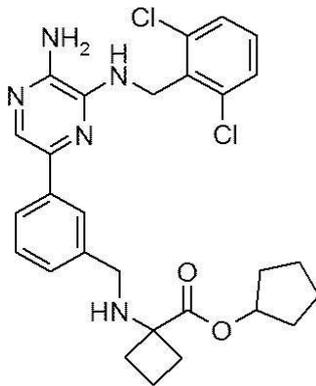
【0461】

実施例42：シクロペンチル 1-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]シクロブタンカルボキシレート ニギ酸塩

50

【 0 4 6 2 】

【 化 1 1 0 】



10

【 0 4 6 3 】

シクロペンチル 1-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]シクロブタンカルボキシラートを、中間体34(遊離塩基)を用いて、実施例34続いてスキーム18で示される経路のステージ1と同様にして得た。最終化合物を分取HPLCで精製し、二ギ酸塩として標題化合物を得た。

LCMS：純度 98%， m/z 540/541/542 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.30 (2H, br, s), 7.88 (1H, s), 7.82-7.75 (2H, m), 7.6-7.5 (2H, m), 7.46-7.17 (3H, m), 6.42-6.3 (1H, m), 6.21 (2H, s), 5.15-5.0 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz), 3.55 (2H, s), 2.35-2.15 (2H, m), 2.1-1.4 (13H, m).

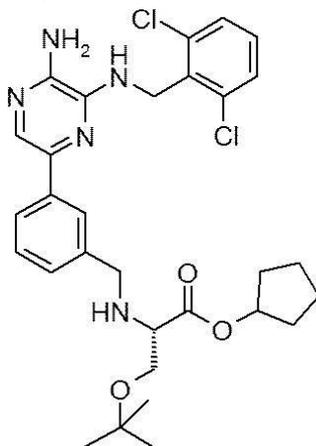
20

【 0 4 6 4 】

実施例43：シクロペンチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-0-tert-ブチル-L-セリナート

【 0 4 6 5 】

【 化 1 1 1 】



30

【 0 4 6 6 】

シクロペンチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-0-tert-ブチル-L-セリナートを、中間体35(遊離塩基)を用いて、実施例34続いてスキーム24で示される経路のステージ1と同様にして得、最終精製を分取 HPLCで行った。

40

LCMS：純度 98%， m/z 586/588 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.88 (1H, s), 7.82-7.74 (2H, m), 7.6-7.5 (2H, m), 7.46-7.1 (3H, m), 6.43-6.3 (1H, m), 6.21 (2H, b, s), 5.2-5.0 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=1.3 Hz), 3.9-3.15 (5H, m), 2.45-2.25 (1H, m), 1.9-1.4 (8H, m), 1.04 (9H, s).

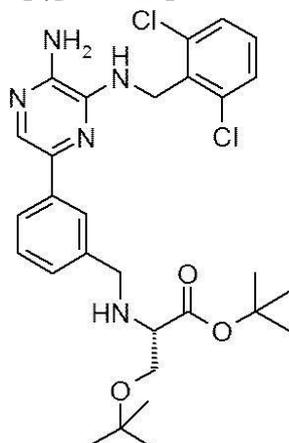
【 0 4 6 7 】

50

実施例44 : tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-0-tert-ブチル-L-セリナート

【0468】

【化112】



10

【0469】

tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-0-tert-ブチル-L-セリナートを、tert-ブチル O-tert-ブチル-L-セリナート塩酸塩を用いて、実施例34続いてスキーム24で示される経路のステージ1と同様にして得、最終精製を分取HPLCで行った。

20

LCMS : 純度 98%, m/z 574/576 [M+H]⁺.

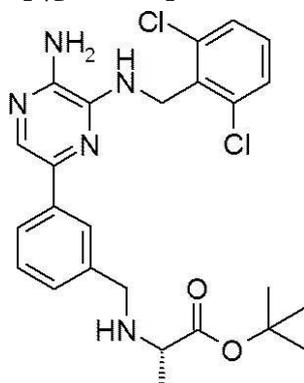
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.89 (1H, s), 7.84-7.72 (2H, m), 7.62-7.47 (2H, m), 7.45-7.12 (3H, m), 6.42-6.3 (1H, m), 6.21 (2H, s), 4.9-4.77 (2 H, m), 3.83 (1H, d, J=4.4 Hz), 3.64 (1H, d, J=4.4 Hz), 3.55-3.0 (3H, m), 2.42-2.2 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.05 (9H, s)

【0470】

実施例45 : tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-アラニナート

【0471】

【化113】



30

40

【0472】

tert-ブチル N-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)-L-アラニナートを、アミノ酸としてtert-ブチルL-アラニナート(遊離塩基)を用いて、スキーム24で示される経路のステージ1に従って、実施例34と同様にして得た。

LCMS : 純度 95%, m/z 502/504 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.89-7.82 (1H, m), 7.81-7.7 (2H, m), 7.59-7.48 (2H, m), 7.46-7.1 (3H, m), 6.4-6.3 (1H, m), 6.20 (2H, br, s), 4.88-4.80 (2H, m), 3.86-3.5 (2H, m), 3.45-3.0 (1H, m), 2.45-2.2 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.16 (3H, d, J=2.2Hz).

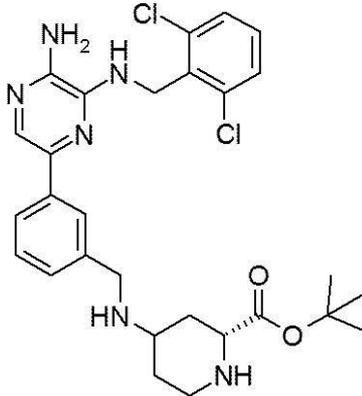
50

【 0 4 7 3 】

実施例46：tert-ブチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシレート

【 0 4 7 4 】

【 化 1 1 4 】



10

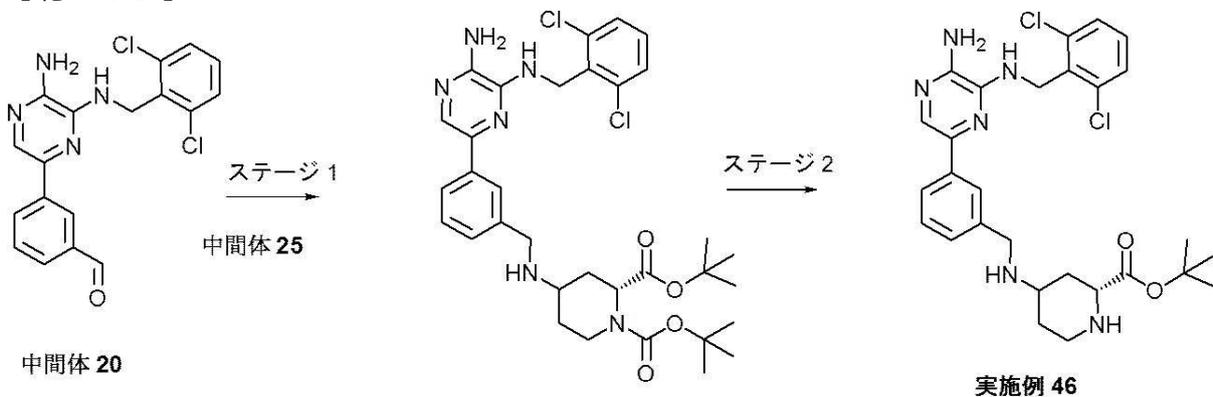
【 0 4 7 5 】

tert-ブチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシレートをスキーム25に示されるようにして合成した。

20

【 0 4 7 6 】

【 化 1 1 5 】



30

スキーム 25

【 0 4 7 7 】

ステージ1. ジ-tert-ブチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

中間体20 (90 mg, 0.24 mmol)をDCE (4 mL)に懸濁し、中間体25 (108 mg, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、STAB(101 mg, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、飽和NaHCO₃(120 mL)を加え、DCM (2 x 60 mL)で生成物を抽出した。まとめた有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。自動カラムクロマトグラフィー (EtOAc/DCM)で精製し、生成物(130 mg, 82%)を得た。

40

LCMS : m/z 657/659 [M+H]⁺.

【 0 4 7 8 】

ステージ2. tert-ブチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシレート

ジ-tert-ブチル (2R)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(130 mg, 0.197 mmol)を、ジオキサン (3 mL)に溶解し、0 に冷却し、4M HCl/ジオキサン(1 mL)を滴下した。0 で6時間経過した後、さらなる2.5 mLの4M HCl/ジオキサンを加え、反応を完結させた。反

50

応混合物を2N NaOH (80 mL)に加え、生成物をEtOAc(3 x 50 mL)で抽出した。まとめた有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取HPLCで精製し、橙色固体として標題化合物(44 mg)を得た。

LCMS：純度 97%, m/z 557/559 [M+H]⁺.

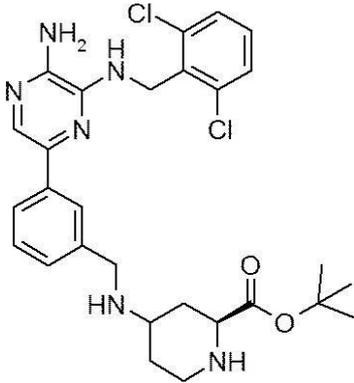
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.88 (1H, s), 7.85-7.8 (2H, m), 7.62-7.5 (2H, m), 7.47-7.15 (3H, m), 6.40-6.3 (1H, m), 6.18 (2H, s), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz), 3.78 (2H, s), 3.5-3.25 (2H, m), 3.11-2.88 (1H, m), 2.55-1.75 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.15-0.9 (2H, m).

【0479】

実施例47：tert-ブチル (2S)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート ニギ酸塩

【0480】

【化116】



【0481】

tert-ブチル (2S)-4-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム25で示される合成経路のステージ1で、中間体26を用いて、実施例46と同様の方法で合成した。最終化合物の精製を分取HPLCで行い、白色固体として標題化合物のニギ酸塩(19.8 mg, 8%)を得た。

LCMS：純度 96%, m/z 557/559 [M+H]⁺

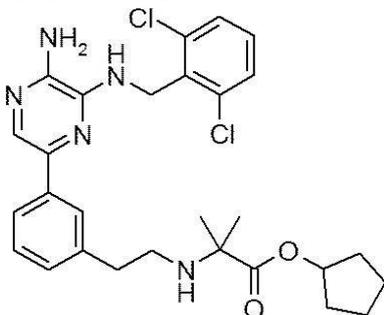
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.27 (2H, br, s), 7.9 (1H, s), 7.85-7.7 (2H, m), 7.7-7.47 (2H, m), 7.45-7.15 (3H, m), 6.4-6.3 (1H, m), 6.19 (2H, s), 4.88-4.75 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.75-3.2 (2H, m), 3.17-2.8 (2H, m), 2.65-2.3 (2H, m), 2.2-1.7 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.2-0.9 (2H, m).

【0482】

実施例48：シクロペンチル N-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナート

【0483】

【化117】



【0484】

シクロペンチル N-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナートを以下のスキーム26に示されるようにして合成した。

10

20

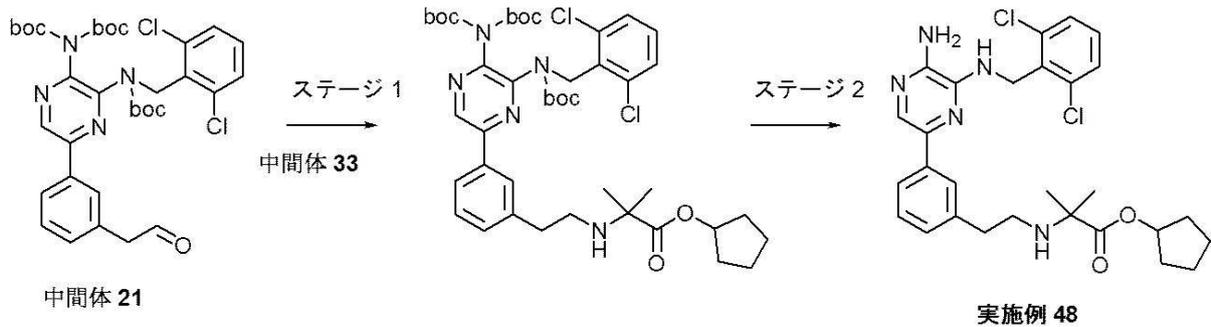
30

40

50

【 0 4 8 5 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 4 8 6 】

ステージ1: シクロペンチル N-[2-(3-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナート

中間体21(168 mg, 0.24 mmol)及び中間体33(遊離塩基)(125 mg, 0.73 mmol)をDCE(4 mL)に溶解し、窒素下室温で10分間撹拌した。STAB(104 mg, 0.49 mmol)を加え、反応をさらに18時間撹拌した。反応を、飽和NaHCO₃(15 mL)を加えてクエンチした。水層を分離し、DCM(3 x 20 mL)でさらに抽出し、まとめた有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘプタン)で精製し、橙色油状物として標

20

題化合物(64 mg, 31%)を得た。

LCMS: m/z 842/844/846 [M+H]⁺.

【 0 4 8 7 】

ステージ2: シクロペンチル N-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナート

シクロペンチル N-[2-(3-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナート(64mg, 0.076 mmol)を撹拌しながら2M HCl/ジエチルエーテル(5 mL)を加えた。反応を18時間撹拌した。4M HCl/ジオキサン(2 mL)を加え、反応を30分間撹拌し、反応を完結させた。溶媒を真空下で除去し、黄色固体を得た。それを分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(15 mg, 36%)を得た。

30

LCMS: 純度 100%, m/z 542/544/546 [M+H]⁺.

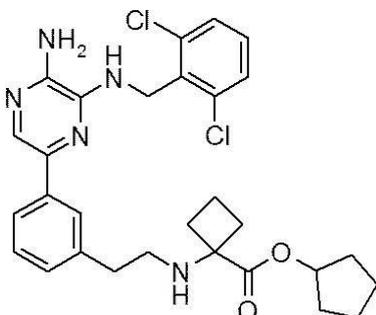
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.69-7.82 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.35 (1H, br. s), 6.19 (2H, s), 4.98 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.83 (2H, d, J=3.8 Hz), 2.60-2.77 (4H, m), 1.91 (1H, br, s), 1.63-1.78 (2H, m), 1.36-1.61 (6H, m), 1.15 (6H, s).

【 0 4 8 8 】

実施例49: シクロペンチル 1-{[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]アミノ}シクロブタンカルボキシレート

【 0 4 8 9 】

【 化 1 1 9 】



【 0 4 9 0 】

40

50

シクロペンチル 1-{[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]アミノ}シクロブタンカルボキシラートを、スキーム26に示される合成経路のステージ1で、1.5当量の中間体34を用いて、実施例48と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 100%， m/z 554/556/558 [M+H]⁺ .

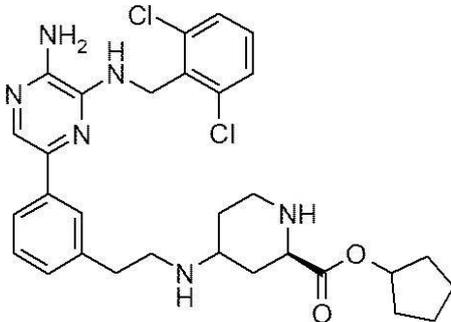
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.69-7.82 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.32-6.40 (1H, m), 6.19 (2H, s), 5.02 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz), 2.68-2.79 (2H, m), 2.59 (2H, br, s), 2.16-2.27 (2H, m), 2.12 (1H, br, s), 1.81-1.96 (3H, m), 1.6-1.79 (3H, m), 1.38-1.60 (6H, m).

【0491】

実施例50：シクロペンチル (2R)-4-{[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート

【0492】

【化120】

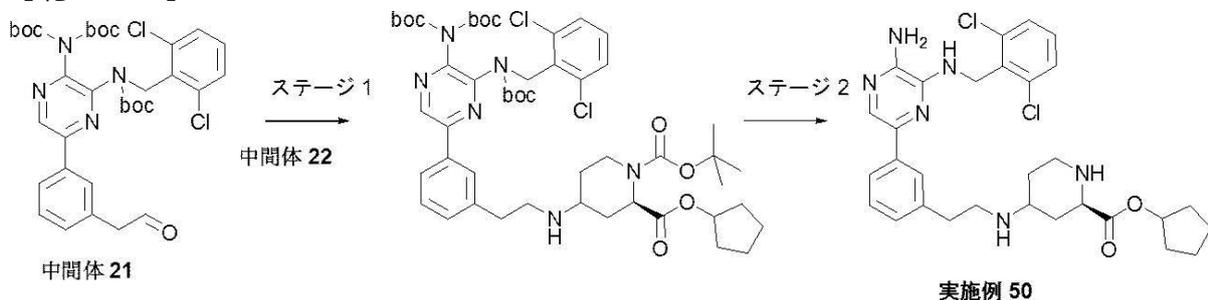


【0493】

シクロペンチル (2R)-4-{[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム27に示される経路に従って合成した。

【0494】

【化121】



スキーム27

【0495】

ステージ1. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-{[2-(3-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

中間体21 (160 mg, 0.23 mmol)、中間体22 (109 mg, 0.35 mmol)及び酢酸(99 μL, 1.7 mmol)を、DCE (4 mL)で溶解し、窒素下室温で40分間攪拌した。STAB (99 mg, 0.47 mmol)及び酢酸 (0.2 mL, 3.5 mmol)を加え、反応をさらに18時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃ (10 mL)及びDCM (20 mL)を加えてクエンチした。水層を分離し、DCM(3 x 10 mL)でさらに抽出し、まとめた有機物を MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘプタン (グラジエント0-50%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、続いてカラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー(40-50% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として標題化合物(103 mg, 45%)を得た。

LCMS : m/z 983/985/987 [M+H]⁺.

【0496】

ステージ2. シクロペンチル (2R)-4-{{2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-{{2-(3-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル}アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(100 mg, 0.10 mmol)のジオキサン(2 mL)溶液に、4M HCl/ジオキサン(3 mL)を加え、反応を室温で21時間撈拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製し、淡橙色油状物として標題化合物(10 mg, 17%)を得た。

10

LCMS : 純度 95.6%, m/z 583/585/587 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) : ppm : 7.70-7.81 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.36 (1H, t, J=4.2 Hz), 6.18 (2H, s), 5.01-5.10 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz), 3.14 (1H, dd, J=11.4, 2.5 Hz), 2.94 (1H, dt, J=12.6, 3.2 Hz), 2.67-2.85 (4H, m), 2.54-2.59 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 1.47-2.07 (12H, m), 0.87-1.09 (2H, m).

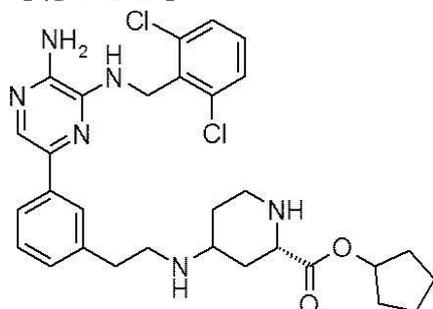
【0497】

実施例51 : シクロペンチル (2S)-4-{{2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート

20

【0498】

【化122】



30

【0499】

シクロペンチル (2S)-4-{{2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラートを、スキーム27に示される経路のステージ1で、中間体23を用いて、実施例50と同様の方法で合成した。

LCMS : 純度 94%, m/z 583/585/587 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.79 (1H, s), 7.70-7.77 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.36 (1H, t, J=4.2 Hz), 6.19 (2H, s), 5.05 (1H, t, J=6.1 Hz), 4.82 (2H, d, J=4.1 Hz), 3.14 (1H, dd, J=11.3, 2.1 Hz), 2.89-2.97 (1H, m), 2.67-2.84 (4H, m), 2.54 (1H, br, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.01 (2H, d, J=10.9 Hz), 1.68-1.85 (3H, m), 1.44-1.67 (7H, m), 0.89-1.07 (2H, m).

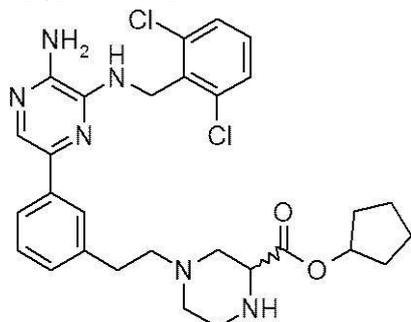
40

【0500】

実施例52 : シクロペンチル 4-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]ピペラジン-2-カルボキシラート

【0501】

【化123】



10

【0502】

シクロペンチル 4-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]ピペラジン-2-カルボキシラートを、スキーム27に示される経路のステージ1で、中間体28を用いて、実施例50と同様の方法で合成した。

LCMS：純度 97%， m/z 569/571/573 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm : 7.70-7.81 (3H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.27 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.33-6.40 (1H, m), 6.20 (2H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz), 3.39 (2H, d, J=3.0 Hz), 2.86-2.98 (1H, m), 2.67-2.81 (3H, m), 2.52-2.67 (3H, m), 2.32-2.47 (2H, m), 2.16-2.31 (1H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.43-1.68 (6H, m).

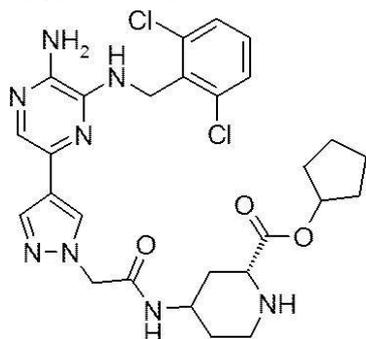
20

【0503】

実施例53：シクロペンチル (2R)-4-[[4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート

【0504】

【化124】



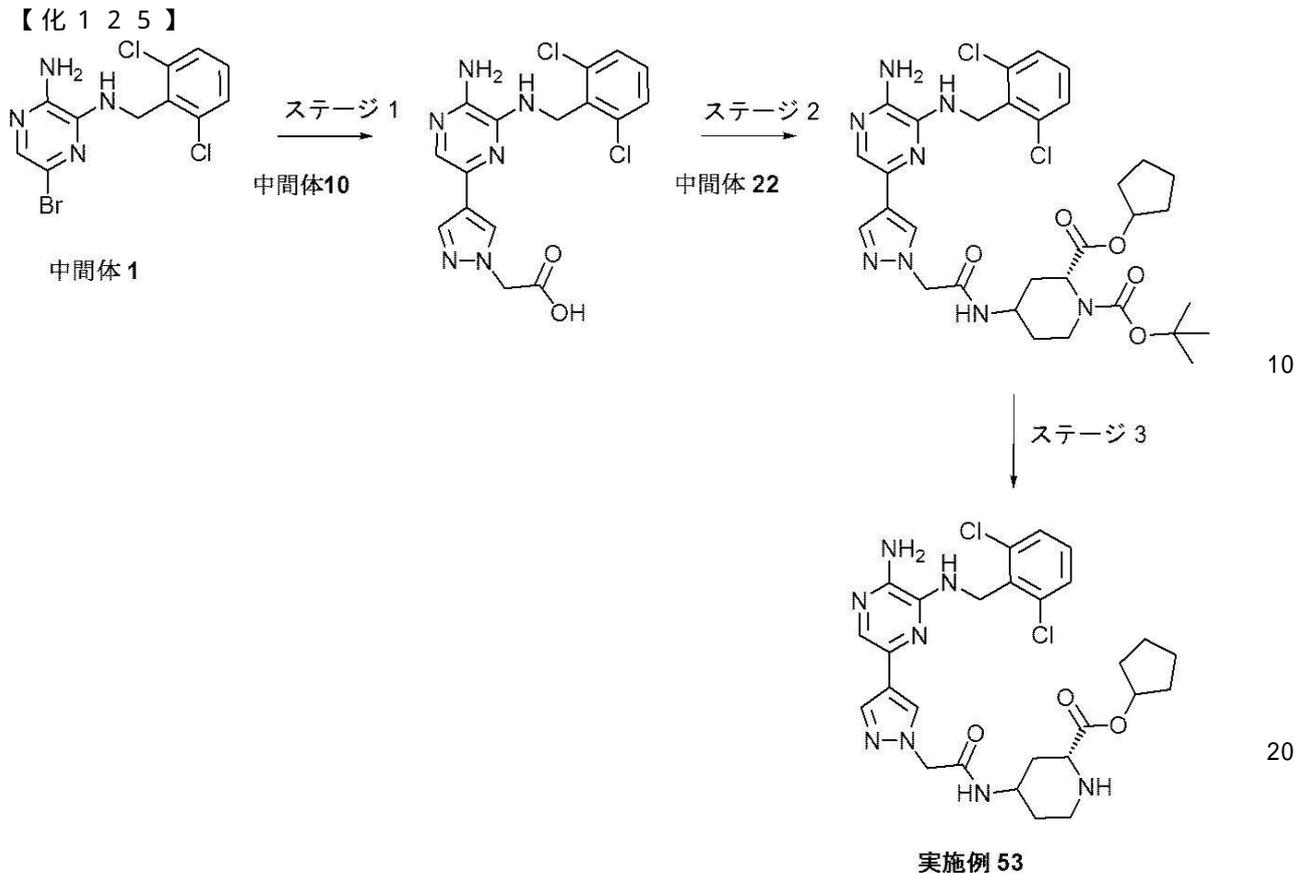
30

【0505】

シクロペンチル (2R)-4-[[4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラートをスキーム28に示されるようにして合成した。

【0506】

40



スキーム 28

【 0 5 0 7 】

ステージ 1 : (4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

中間体 1 (1.34 g, 3.8 mmol) の DME (20 mL) 溶液に、中間体 10 (956 mg, 4.2 mmol) 及び 2N Na₂CO₃ (4.8 mL, 9.6 mmol) を加え、反応混合物に窒素をバブリングして溶液を脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (270 mg, 0.4 mmol) を加え、反応を窒素下 90 ° で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (100 mL) に溶解し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。水相をろ過し、1N HCl を用いて pH3 に酸性化した。得られた固体をろ取りし、水で洗浄し、真空オープン中で乾燥し、ベージュ色固体として標題化合物 (400 mg, 26%) を得た。

LCMS : m/z 393/395 [M+H]⁺.

【 0 5 0 8 】

ステージ 2 : 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-{[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 (100 mg, 0.26 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、EDC (59 mg, 0.31 mmol) 及び HOBt (41 mg, 0.31 mmol) を加えた。反応を 20 分間攪拌し、中間体 22 (95 mg, 0.31 mmol) を加えた。反応を室温で 72 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、2N NaOH (10 mL)、水 (10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗原料をカラムクロマトグラフィー (5% MeOH/EtOAc) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (122 mg, 70%) を得た。

LCMS : m/z 687/689 [M+H]⁺.

【 0 5 0 9 】

ステージ 3 : シクロペンチル (2R)-4-{[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラ

ート

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-{{(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル}アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(122 mg, 0.18 mmol)をDCM(5 mL)に溶解し、2N HCl/ジエチルエーテル(20 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗残渣を飽和Na₂CO₃(20 mL)及びEtOAc(20 mL)で分配した。有機相を分離し、減圧下で濃縮し、分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物(41 mg, 39%)を得た。

LCMS : 純度 98 % , m/z 587/589 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 8.03 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.37-7.34 (2H, m), 7.23-7.18 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=7.9 Hz), 5.21-5.15 (1H, m), 4.97 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.82 (2H, s), 4.59 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.22 (2H, br, s), 3.96-3.86 (1H, m), 3.33 (1H, dd, J=2.7, 11.4 Hz), 3.19-3.13 (1H, m), 2.69 (1H, td, J=2.5, 12.4 Hz), 2.27 (1H, d, J=12.2 Hz), 1.89-1.55 (10H + H₂O, m), 1.30-1.14 (2H, m).

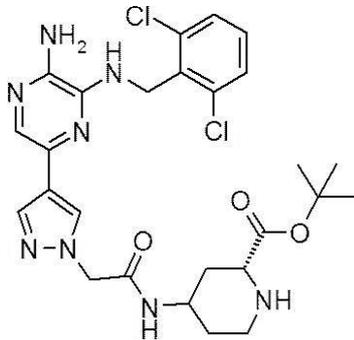
10

【 0 5 1 0 】

実施例54 : tert-ブチル (2R)-4-{{(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート

【 0 5 1 1 】

【 化 1 2 6 】



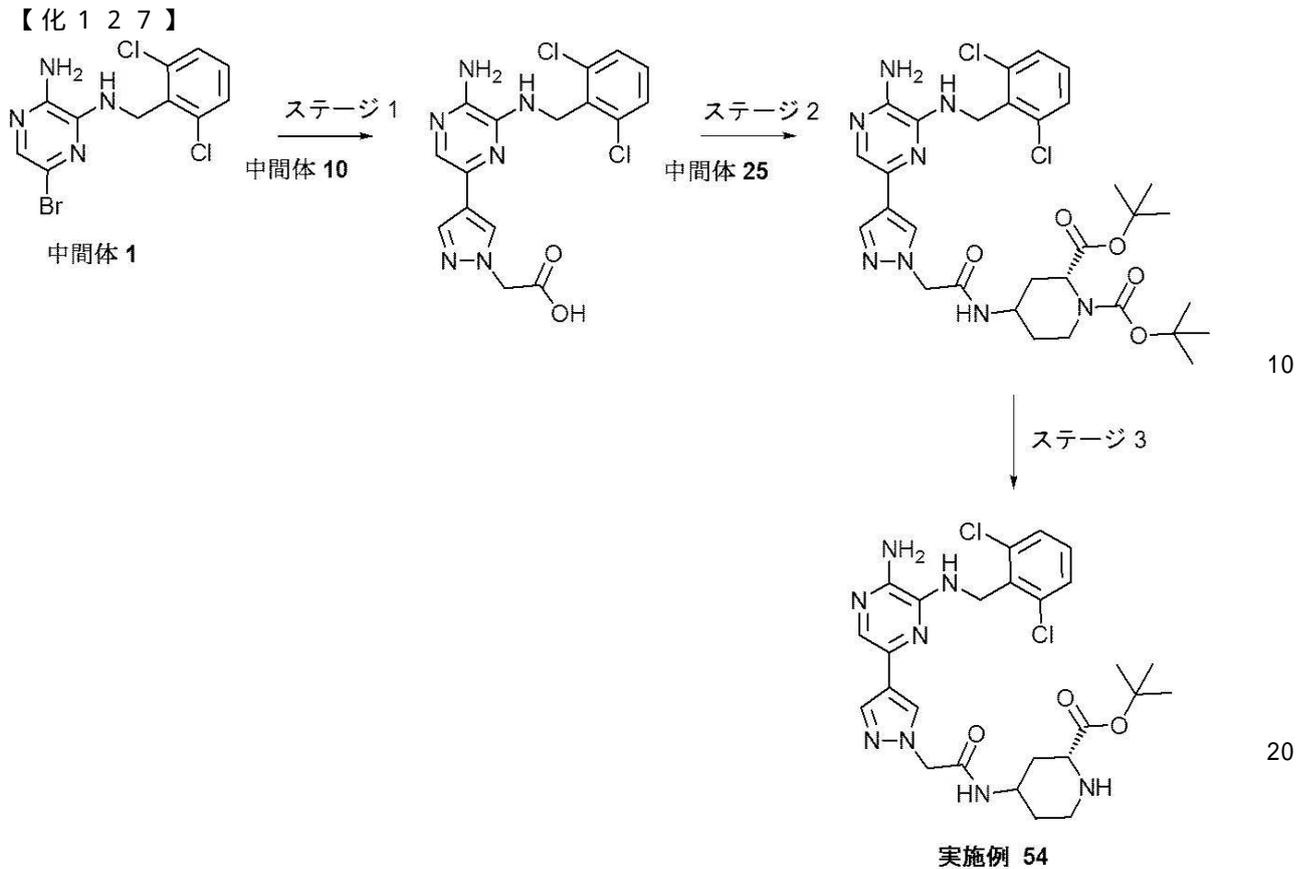
20

【 0 5 1 2 】

tert-ブチル (2R)-4-{{(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラートをスキーム29に示されるようにして合成した。

30

【 0 5 1 3 】



スキーム 29

【 0 5 1 4 】

ステージ1：(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

中間体1 (1.34 g, 3.8 mmol)のDME (20 mL)溶液に、中間体10 (956 mg, 4.2 mmol)及び2N Na₂CO₃(4.8 mL, 9.6 mmol)を加え、反応混合物に窒素をバブリングして溶液を脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(270 mg, 0.4 mmol)を加え、反応を90 窒素下で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(100 mL)に溶解し、EtOAc(50 mL)で洗浄した、水相をろ過し、1N HClを用いてpH3に酸性化した。得られた固体をろ取りし、水で洗浄し、真空オープン中で乾燥し、ベージュ色固体として標題化合物(400 mg, 26%)を得た。

LCMS : m/z 393/395 [M+H]⁺.

【 0 5 1 5 】

ステージ2：ジ-tert-ブチル (2R)-4-{[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 (100 mg, 0.26 mmol)をDMF (5 mL)及びEDC (59 mg, 0.31 mmol)に溶解し、HOBt (41 mg, 0.31 mmol)を加えた。反応を20分間攪拌し、その後、中間体25 (92 mg, 0.31 mmol)を加えた。反応を室温で18 時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(25 mL)で希釈し、2N NaOH (10 mL)、水 (10 mL)、食塩水 (10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗原料をカラムクロマトグラフィー(5% MeOH / EtOAc)で精製し、黄色固体として標題化合物(150 mg, 87%)を得た。

LCMS : m/z 675/677 [M+H]⁺.

【 0 5 1 6 】

ステージ3：tert-ブチル (2R)-4-{[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート

ト

ジ-tert-ブチル (2R)-4-{[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(150 mg, 0.22 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解し、反応を0 に冷却した。4N HCl/ジオキサン(20 mL)を加えた。反応混合物を0 で2時間攪拌し、完了させた。反応を2N NaOH (50 mL)に注ぎ、EtOAc(3 x 25 mL)で抽出した。有機物を食塩水(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、分取HPLCで精製し、オフ白色固体として標題化合物 (10 mg, 8%)を得た。

LCMS：純度 96%, m/z 575/577 [M+H]⁺.

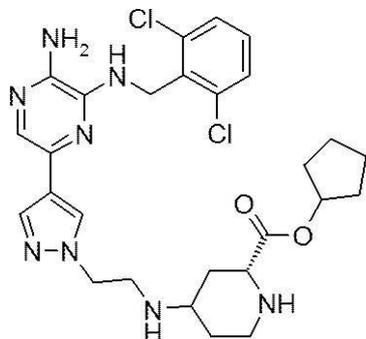
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.03 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.38-7.35 (2H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.98 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.83 (2H, s), 4.55 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.18 (2H, br s), 3.98-3.87 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J=2.5, 11.3 Hz), 3.16 (1H, d, J=12.6 Hz), 2.73-2.64 (1H, m), 2.26 (1H, d, J=12.1 Hz), 1.92-1.83 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.29-1.12 (2H, m).

【0517】

実施例55：シクロペンチル (2R)-4-{[2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシレートニギ酸塩

【0518】

【化128】



【0519】

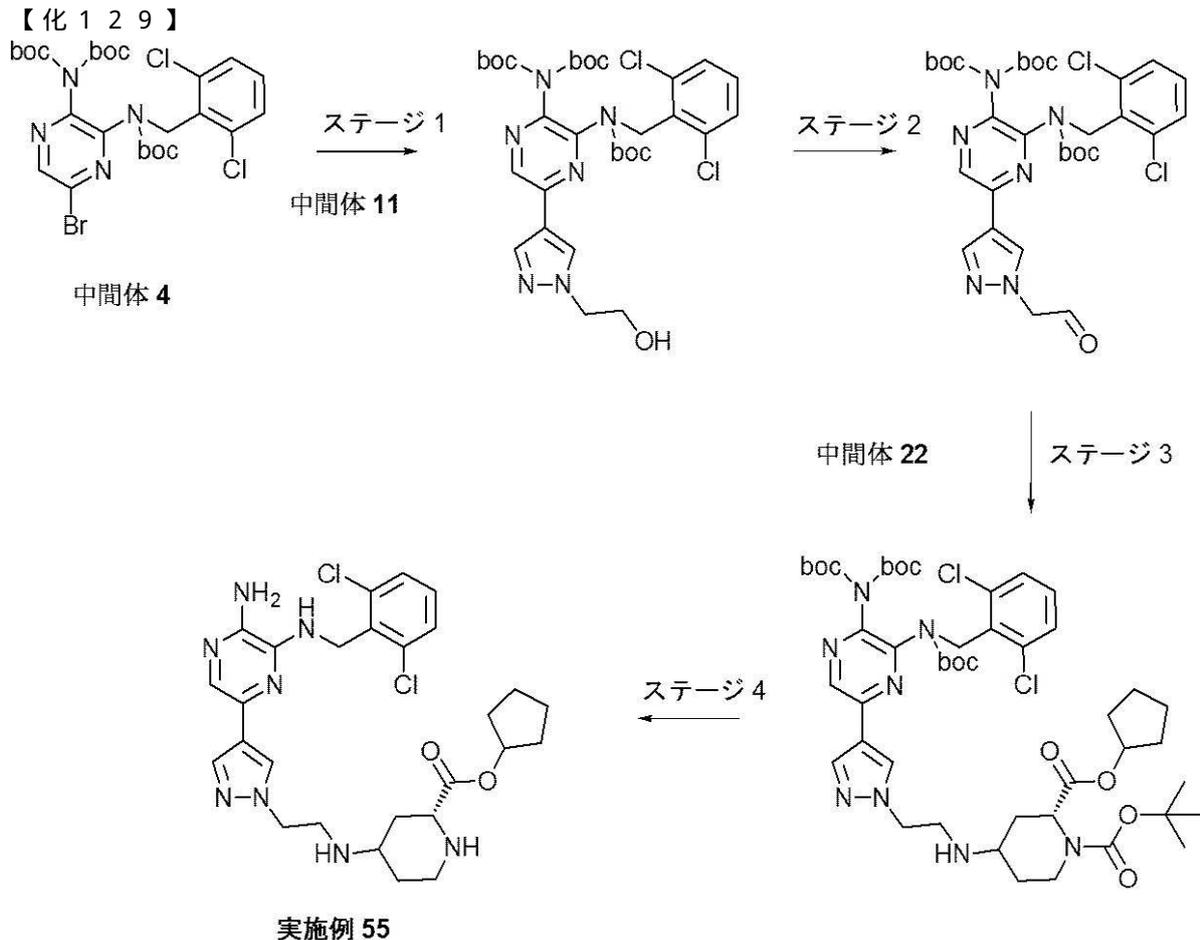
シクロペンチル (2R)-4-{[2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル]アミノ}ピペリジン-2-カルボキシレートをスキーム30に示されるようにして合成した。

【0520】

10

20

30



10

20

【 0 5 2 1 】

ステージ1. ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

30

中間体4 (951 mg, 1.46 mmol)のDME(20 mL)溶液に、中間体11 (524 mg, 2.20 mmol)及び2N Na₂CO₃(1.8 mL, 3.65 mmol)を加え、20分間反応混合物に窒素をバブリングして溶液を脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(270 mg, 0.4 mmol)を加え、反応を窒素下80 °Cで5時間撹拌した。反応混合物をRTに放冷し、EtOAc (100 mL)で希釈し、反応をセライト(登録商標)でろ過し、ろ過ケーキをEtOAc(50 mL)で洗浄し、ろ過液を食塩水(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(グラジエント 10-100%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、オフ白色固体として標題化合物(920 mg, 93%)を得た。

LCMS : m/z 579/581/583 [M-Boc]⁺.

【 0 5 2 2 】

ステージ2. ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[1-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート

40

ジ-tert-ブチル{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート(900 mg, 1.32 mmol)のDCM(14 mL)溶液に、0 °Cでデス-マーチンベルヨージナン(618 mg, 1.46 mmol)を加えた。反応混合物を窒素下で4時間 RTに昇温しながら撹拌した。さらに0.5 eqのデス-マーチンベルヨージナン(300 mg)を加え、反応を30分間撹拌した。反応をDCM(30 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(50 mL)及び飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(50 mL)を加え、1時間激しく撹拌した。水相を分離し、DCM(100 mL)で洗浄した。まとめた有機物を飽和

50

NaHCO₃及び飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(1:1 混合物, 200 mL)、食塩水(200 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、黄色固体として標題化合物(830 mg, 93%)を得た。原料を精製せずに進めた。

LCMS : m/z 577/579 [M-Boc]⁺.

【0523】

ステージ3. 1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-{{(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル}アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシラートジ-tert-ブチル{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[1-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート(100 mg, 0.15 mmol)、中間体22(69 mg, 0.22 mmol)及び酢酸(168 μL, 0.94 mmol)をDCE(5 mL)に溶解し、室温で二時間攪拌した。STAB(93 mg, 0.44 mmol)を加え、さらに反応を2時間攪拌し、完了させた。反応をDCM (20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(20 mL)で洗浄した。水層を分離し、さらにDCM (20 mL)で抽出した。まとめた有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(グラジエント0-100%)を用いて自動カラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物(63 mg, 44%)を得た。

10

LCMS : m/z 973/975/977 [M+H]⁺.

【0524】

ステージ4. シクロペンチル (2R)-4-{{2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート

20

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル (2R)-4-{{(4-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル}アミノ}ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(63 mg, 0.065 mmol)のジオキサン(2 ml)溶液に4M HCl/ジオキサン(2 mL)を加え、反応を室温で17時間攪拌した。反応を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製し、褐色固体として標題化合物の二ギ酸塩(11.1 mg, 30%)を得た。

LCMS 純度 96%, m/z 573/575/ 577 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm : 8.57 (2H, br, s), 8.04 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.39-7.57 (3H, m), 7.32 (1H, s), 5.18 -5.35 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.28-4.42 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=11.1 Hz), 3.21-3.30 (2H, m), 2.82-3.05 (2H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.03- 2.14 (1H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 1.74 (9H, br, s)

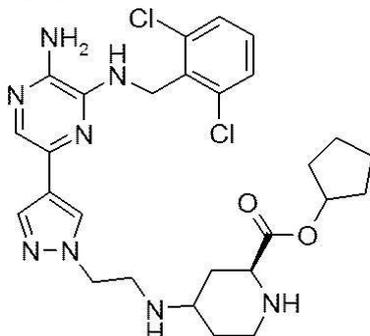
30

【0525】

実施例56 : シクロペンチル (2S)-4-{{2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラート二ギ酸塩

【0526】

【化130】



40

【0527】

シクロペンチル (2S)-4-{{2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル}アミノ}ピペリジン-2-カルボキシラートを、

50

スキーム30で示される経路のステージ3で、中間体23を用いて、実施例55と同様にして得た。

LCMS：純度 98%， m/z 573/ 575/ 577 $[M+H]^+$.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm: 8.19 - 8.87 (2H, m), 8.04 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.37-7.56 (3H, m), 7.22-7.36 (1H, m), 5.17-5.33 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.27-4.42 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 3.23-3.29 (2H, m), 2.80-3.07 (2H, m), 2.33-2.52 (1H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 1.74 (9H, d, $J=3.8$ Hz).

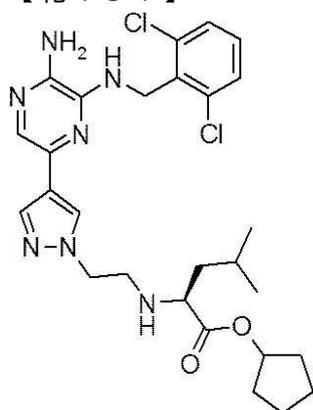
【0528】

実施例57：シクロペンチル N-[2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-L-ロイシナート

10

【0529】

【化131】



20

【0530】

シクロペンチル N-[2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-L-ロイシナートを、ステージ3の中間体32の遊離塩基、及びスキーム30で示される経路のステージ4の溶媒としてDCMを用いて、実施例55と同様にして得た。最終生成物を分取HPLCで精製した。

LCMS：純度 99%， m/z 560/562/564 $[M+H]^+$

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm: 8.06 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.40-7.52 (3H, m), 7.34 (1H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.01-3.19 (2H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 1.53-1.90 (9H, m), 1.38-1.47 (2H, m), 0.89 (6H, d, $J=2.6$ Hz).

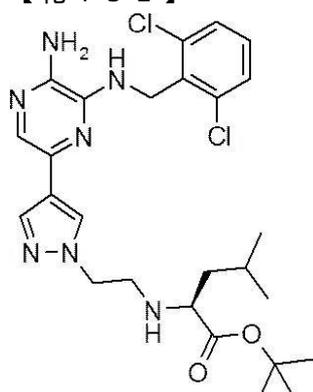
30

【0531】

実施例58：tert-ブチル N-[2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-L-ロイシナート

【0532】

【化132】



40

【0533】

tert-ブチル N-[2-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}

50

-1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-L-ロイシナートを、ステージ3でL-ロイシン tert-ブチルエステル塩酸塩、及びスキーム30で示された経路のステージ4の溶媒としてDCMを用いて、実施例55と同様にして得た。最終生成物を分取HPLCで精製した。

LCMS：純度 95%， m/z 548/ 550/ 552 (M+H)⁺。

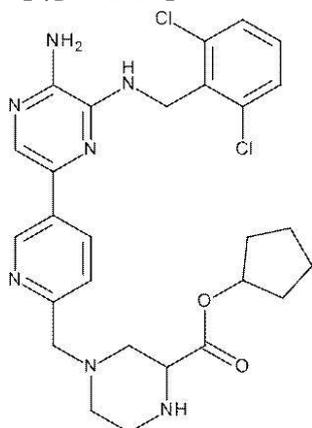
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 8.06 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.40-7.52 (3H, m), 7.34 (1H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.26 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.01-3.19 (2H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 1.53-1.90 (9H, m), 1.38-1.47 (2H, m), 0.89 (6H, d, J=2.8 Hz)。

【 0 5 3 4 】

実施例59 シクロペンチル 4-[(5-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ピリジン-2-イル)メチル]ピペラジン-2-カルボキシラート

【 0 5 3 5 】

【 化 1 3 3 】



【 0 5 3 6 】

1-tert-ブチル 2-シクロペンチル 4-[(5-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ピリジン-2-イル)メチル]ピペラジン-1,2-ジカルボキシラート (0.078 g, 0.081 mmol)をTFA(3 mL)とジクロロメタン(3 mL)中室温で1時間撹拌した。反応を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCで精製し、標題化合物(28 mg)を得た。

LCMS純度100 %， m/z 556/558 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.13 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.23 (1H, dd, J=2.3, 8.1 Hz), 7.93 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37-7.34 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.4, 8.7 Hz), 5.25-5.19 (1H, m), 5.03 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.60 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.77 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.67 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J=3.2, 8.1 Hz), 3.13-3.06 (1H, m), 2.99-2.86 (2H, m), 2.69-2.63 (1H, m), 2.53-2.47 (1H, m), 2.39-2.31 (1H, m), 1.89-1.54 (9H, m)。

【 0 5 3 7 】

上記のプロセスで用いた1-tert-ブチル 2-シクロペンチル 4-[(5-{5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ピリジン-2-イル)メチル]ピペラジン-1,2-ジカルボキシラートは、ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート(100 mg, 0.15 mmol)をDC(5 mL)中の中間体28 (49 mg, 0.16 mmol)と室温で1.5時間反応させることにより準備した。次いでトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(63 mg, 0.30 mmol)を加え、室温で2時間撹拌し続けた。飽和Na₂CO₃水溶液(20 mL)を加え、力強く20分間撹拌し続けた。反応をジクロロメタン(3 x 20 mL)で抽出し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。残渣の黄色油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 50% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として目的生成物(78 mg)を得た。

LCMS：m/z 956/958 [M+H]⁺。

【0538】

上記で用いたジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル}イミドジカーボネートは、ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート (100 mg, 0.15 mmol)をジクロロメタン (5 mL)に溶解させ、二酸化マンガン(257 mg, 3 mmol)を加えることにより得た。反応を室温で1時間攪拌し、次いでセライト(登録商標)でろ過し、フィルターパッドをジクロロメタン(2 x 10 mL)で洗浄し、まとめたろ液を減圧下で濃縮し、橙色油状物(100 mg)を得、精製することなく用いた。

【0539】

上記で用いたジ-tert-ブチル{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネートは、ジ-tert-ブチル {3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}メチル)ピリジン-3-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネート(1.22 g, 1.5 mmol)を、THF(20 mL)中のフッ化テトラブチルアンモニウム (3 mL, 3 mmol 1N in THF)と共に室温で17時間攪拌させることにより準備した。反応をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(2 x 50 mL)及び食塩水(1 x 50 mL)で洗浄した。まとめた有機層を乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。得られた淡黄色発泡体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 80% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として目的原料(809 mg)を得た。それを静置して白色固体に固化した。

LCMS : m/z 676/678 [M+H]⁺.

【0540】

上記で用いたジ-tert-ブチル{3-[(tert-ブトキシカルボニル)(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]-5-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}メチル)ピリジン-3-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカーボネートは、中間体4(1.0 g, 1.5 mmol)及び2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.81 g, 2.3 mmol)から準備した。それをDME (20 mL)及び1.9 mLの2M Na₂CO₃に加え、次いで得られた混合物をN₂で20分間脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(108 mg, 0.2 mmol)を、反応混合物に加え、それを80 °Cで16時間加熱した。反応を冷却し、EtOAc (50 mL)で希釈し、セライト(登録商標)でろ過した。フィルターパッドをEtOAc(50 mL)で洗浄し、まとめたろ液を食塩水(1 x 50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20% EtOAc/ヘプタン)で精製し、目的原料(1.22 g)を得た。

【0541】

上記のプロセスで用いた2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンは、中間体8と同様の方法により、5-ブromo-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピリジン(1.8 g 6.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.81 g, 7.1 mmol)及びPdCl₂(dppf)₂ (218 mg, 0.3 mmol)から準備し、薄緑色油状物として目的生成物(1.1 g)を得た。

LCMS : m/z 268 [M+H]⁺.

【0542】

上記プロセスで用いた5-ブromo-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピリジンは、5-ブromo-2-ヒドロキシメチルピリジン(2.5 g, 13 mmol)から準備した。それをDMF(25 mL)に溶解し、イミダゾール(1.81 g, 27 mmol)に溶解し、tert-ブチルジメチルシリル クロリド(2.20 g, 15 mmol)を加えた。反応混合物は室温で50分間攪拌し、次いで水(50 mL)に注いだ。これをジエチルエーテル(3 x 50 mL)で抽出し、まとめた有機層を食塩水(1 x 50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 5% EtOAc/ヘプタン)で精製し、無色油状物として目的原料 (3.75 g)を得た。

LCMS : m/z 302/304 [M+H]⁺.

【 0 5 4 3 】

(生物活性の測定)

CSF1R (FMS)キナーゼ活性

CSF1R(FMS)キナーゼ活性を阻害する化合物の能力は、Invitrogen(ペーズリー、英国)により実施したアッセイで測定した。Z'-LYTE™生化学アッセイは、蛍光に基づく連結酵素フォーマットで採用し、リン酸化ペプチド及び非リン酸化ペプチドのタンパク質開裂に対する分差感度に基づく。各端部に1つに対して、FRETペアを作る2つの蛍光体でペプチド基質をラベル化する。初めの反応では、キナーゼは、ATPのγ-ホスフェートを合成FRETペプチドの一つのセリン残基又はトレオニン残基に移動させる。第二の反応では、部位特異性プロテアーゼが、非リン酸化FRET-ペプチドを認識し、切断する。FRETペプチドのリン酸化は、Development Reagentによる開裂を抑制する。開裂は、FRETペプチド上の供与体(即ち、クマリン)フルオロフォアと受容体(即ち、フルオレセイン)フルオロフォアとの間のFRETを崩壊させ、非開裂のリン酸化FRETペプチドはFRETを維持する。400nmでの供与体フルオロフォアの励起後の受容体の発光に対する供与体の発光割合(エミッション比)を計算する放射分析法は、反応の進行を定量するために用いられる。

10

【 0 5 4 4 】

最終の10 μLキナーゼ反応は、50mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中0.12 - 12.3ng CSF1R(FMS)、2 μM Tyr 01ペプチド及びATPからなる。アッセイは、KmまたはKmに近いATP濃度で行われる。室温での60分のキナーゼ反応のインキュベーション後、5 μLの1:256希釈のDevelopment Reagentを加える。アッセイプレートをさらに60分間室温でインキュベートし、蛍光プレートリーダーで読み取る。

20

【 0 5 4 5 】

二重のデータポイントが、試験化合物のDMSOストック溶液の1/3 log希釈系列から生じる。最高濃度の10mMから9段階希釈し、「無化合物」のブランクを含む。データを集め、IDBSからのXLfitソフトウェアを用いて分析する。用量応答曲線は、モデル番号205(S字用量応答モデル)に適合する曲線である。生じた曲線から、50%阻害を与える濃度を決定し、報告する。

【 0 5 4 6 】

マクロファージコロニー刺激因子(MCSF)-ヒト全血刺激

全血を静脈穿刺よりヘパリン化バキュテナー(Becton Dickinson)を用いて採取し、等体積のRPMI1640 組織培養培地(シグマ)で希釈した。100 μLをV底96ウェル組織培養処理プレートに播種した。100 μLのRPMI1640培地中の阻害剤を加えて二時間後、血液を最終濃度50 ng/mlでMCSF (Peprotech : #300-25-10ug)を用いて刺激し、5% CO₂下37 °Cで22時間インキュベートした。MCP-1レベルをMCP-1/CCL2 DuoSet(R&D Systems #DY279)開発のサンドイッチELISAにより無細胞上清から測定した。ELISAのために必要な追加の試薬は、シグマ(BSA : A3059, 10x PBS : D1408, Tween20 : P5927)、R&Dシステムズ(発色試薬 : #DY999及び停止液 : #DY994)及びコスター(96ウェルEIAプレート : #2592)から購入した。アッセイは、以下の変更を加えて製造者の指示に従って行った : アッセイの前に無細胞上清を試薬希釈液中で30:70に希釈した。捕捉抗体を除く全てのインキュベーションは、550rpmで振盪しながら行った。3回の洗浄を工程の間に実施し、インキュベーション時間は、ブロッキング1.5時間、サンプル/標準及び検出抗体インキュベーション2時間、HRPインキュベーション30分間、発色20分間とした。

30

40

【 0 5 4 7 】

IC50値は以下の五つの範囲の何れか1つに割り当てられる :

範囲A : IC50 < 100 nM

範囲B : 100 nM < IC50 < 300 nM

範囲C : 300 nM < IC50 < 1000 nM

範囲D : 1000 nM < IC50 < 5000 nM

範囲E : IC50 > 5000 nM

NT = 検出されず

50

【 0 5 4 8 】

【表 1】

実施例	CSF-1 に対する阻害活性	MCP-1 に対する阻害活性
1	A	C
2	B	C
3	B	C
4	B	NT
5	A	D
6	B	C
7	A	B
8	A	B
9	C	A
10	D	A
11	C	A
12	E	NT
13	D	NT
14	B	C
15	E	NT
16	D	NT
17	A	NT
18	B	B
19	A	A
20	D	A
21	A	C
22	A	C
23	C	C
24	C	NT
25	B	C
26	A	C
27	B	A
28	B	A
29	NT	D
30	B	B
31	B	A
32	B	D
33	B	D

10

20

30

40

【 0 5 4 9 】

【表 2】

34	A	B
35	A	C
36	C	B
37	C	A
38	E	E
39	E	E
40	E	D
41	D	NT
42	E	C
43	E	E
44	E	E
45	D	D
46	A	C
47	A	C
48	D	C
49	D	D
50	A	B
51	A	B
52	NT	B
53	B	NT
54	B	NT
55	B	B
56	B	C
57	D	D
58	E	E
59	B	NT

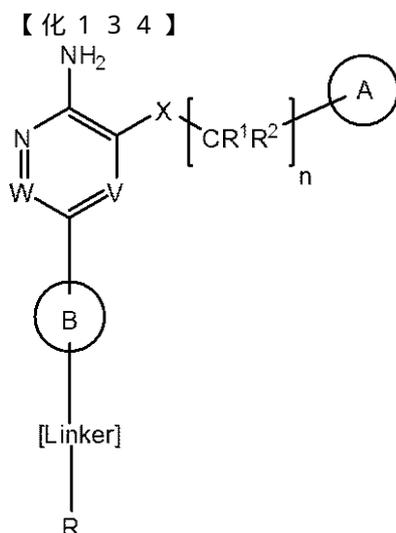
10

20

30

本発明は、以下の通りである。

[1] 式 (I) :



10

[式中、

環Aは、 C_{6-12} アリール環、5～12員のヘテロシクリル環又は C_{3-7} カルボシクリル環を示し；

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、ハロゲン、又は C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-4} アルケニルオキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{2-4} ハロアルケニル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{2-4} ハロアルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、 $-SR^3$ 基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基及び $-NR^3R^4$ 基（式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。）から選ばれる無置換基を示し；

20

n は、0又は1を示し；

X は、NH又はOを示し；

V 及び W は、独立して、 $-N=$ 又は $-C(Z)=$ を示し；

Z は、同一又は異なってそれぞれ、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、無置換の C_{1-3} フルオロアルキル又は無置換の C_{1-3} アルキルを示し；

環Bは、 C_{6-12} アリール環、5～12員のヘテロシクリル環又は C_{3-7} カルボシクリル環を示し；

30

[Linker]は、式 $-(CH_2)_m-X^1-L^1-Y^1-$ 基（式中、

m は、0、1、2又は3を示し；

X^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^5C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(=O)NR^6-$ 、 $-NR^5S(=O)_2-$ 、又は $-S(=O)_2NR^5-$ （式中、 R^5 及び R^6 は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。）を示し；

L^1 は、式 $-(Alk^1)_x-(Q)_y-(Het)_w-(Alk^2)_z-$ 又は式 $-(Alk^1)_x-(Het)_w-(Q)_y-(Alk^2)_z-$ （式中、

x 、 y 、 w 及び z は、独立して0又は1を示し；

40

Q は、二価の C_{6-12} アリール環、5～12員のヘテロシクリル環又は C_{3-7} カルボシクリル環を示し；

Het は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^7-$ （式中、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。）を示し；

Alk^1 及び Alk^2 は、独立して、二価の C_{3-7} シクロアルキル基、直鎖又は分枝鎖の、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニルエン基を示す。）の二価の基を示し；

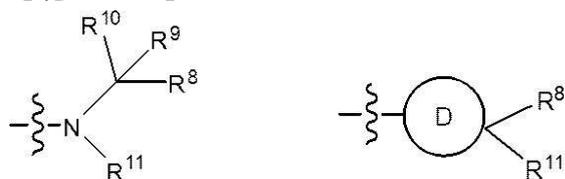
Y^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^5C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(=O)NR^6-$ 、 $-NR^5S(=O)_2-$ 又は $-S(=O)_2NR^5-$ （式中

50

、 R^5 及び R^6 は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) を示す。)

R は、式 (X) 又は式 (Y) :

【化 135】



(X)

(Y)

(式中 :

R^8 は、 $-COOH$ 基、又は 1 以上の細胞内カルボキシルエステラーゼ酵素により $-COOH$ 基に加水分解可能であるエステル基を示し ;

R^9 及び R^{10} は、同一又は異なってそれぞれ、天然型又は非天然型 - アミノ酸の - 置換基を示すか、或いは R^9 及び R^{10} は、それらが結合する炭素と一緒に、3 ~ 6 員の飽和スピロシクロアルキル環又はヘテロシクリル環を形成し ;

R^{11} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示し ;

環 D は、環中に少なくとも 1 個の窒素原子を有する 5 ~ 7 員の飽和ヘテロシクリル基を示し、 R^8 及び R^{11} は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は環 D の窒素原子又は炭素原子からであってもよい。) の基を示し ;

R が (X) の場合、[Linker] は、O、N 又は S 原子を介して (X) に結合せず ;

特に明記しない限り :

R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 Alk^1 及び Alk^2 における、いずれのアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基及び部分も、同一又は異なってそれぞれ、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-4} アルケニルオキシ基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{2-4} ハロアルケニルオキシ基、ヒドロキシル基、 $-SR^3$ 基、シアノ基、ニトロ基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。) から選ばれる 1、2 又は 3 個の無置換の置換基で置換されており ;

環 A、環 B、Q、環 D、 Alk^1 及び Alk^2 並びに R^9 及び R^{10} により形成される環における、いずれのアリール基、ヘテロシクリル基、シクロアルキル基及びカルボシクリル基及び部分も、同一又は異なってそれぞれ、無置換であるか、或いはハロゲン原子及びシアノ基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルケニルオキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{2-4} ハロアルケニル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{2-4} ハロアルケニルオキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なってそれぞれ、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。) 並びに式 $-COOR^{12}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}COR^{13}$ 、 $-NR^{12}COOR^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2OR^{13}$ 又は $-NR^{12}CONR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} 及び R^{13} は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-4} アルキルを示すか、或いは R^{12} 及び R^{13} は、同じ窒素原子に結合する場合、非縮合の 5 又は 6 員のヘテロシクリル基を形成する。) の置換基から選ばれる 1、2、3 又は 4 個の無置換の置換基で置換されている。]

のアミノ酸又はアミノ酸エステルである化合物又はその塩、N - オキシド、水和物又は溶媒和物 (ただし、当該化合物は 4 - (4 - { 6 - アミノ - 5 - [1 - (2, 6 - ジクロロ

10

20

30

40

50

- 3 - フルオロ - フェニル) - エトキシ] - ピリジン - 3 - イル} - ピラゾール - 1 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルではない。)。

[2] X が NH である [1] に記載の化合物。

[3] 環 A 及び環 B が、独立して、フェニル又は 5 ~ 6 員のヘテロシクリル基であり、上記環 A 又は環 B 基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。) から選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている [1] 又は [2] に記載の化合物。

10

[4] 環 B が、1, 4 - フェニレン基、1, 3 - フェニレン基又はピリジニル基である [1] ~ [3] の何れか 1 項に記載の化合物。

[5] R^1 及び R^2 が、独立して、水素、ハロゲン又は無置換の C_{1-4} アルキルである [1] ~ [4] の何れか 1 項に記載の化合物。

[6] R^8 が、 $-COOH$ 基又は式 $-(C=O)OR^{14}$ のエステル基 (式中、 R^{14} は、 $R^{15}R^{16}R^{17}C-$ (式中、

(i) R^{15} が、水素、フッ素、置換されていてもよい、 C_{1-3} アルキル - (Z^1)_a - [(C_{1-3}) アルキル]_b - 又は C_{2-3} アルケニル - (Z^1)_a - [C_{1-3} アルキル]_b - (式中、a 及び b は、独立して 0 又は 1 を示し、 Z^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{18}$ - (式中、 R^{18} は、水素又は C_{1-3} アルキルを示す。) を示す。) であり； R^{16} 及び R^{17} が、独立して、水素又は C_{1-3} アルキル - であるか；

20

(ii) R^{15} が、水素又は置換されていてもよい $R^{19}R^{20}N-C_{1-3}$ アルキル - (式中、 R^{19} が、水素又は C_{1-3} アルキルであり、 R^{20} が、水素又は C_{1-3} アルキルであるか；或いは R^{19} 及び R^{20} が、それらが結合する窒素と共に、置換されていてもよい、5 又は 6 環原子の単環式のヘテロ環又は 8 ~ 10 環原子の二環式のヘテロ環系を形成する。) であり、 R^{16} 及び R^{17} が、独立して、水素又は C_{1-3} アルキル - であるか；或いは

(iii) R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、置換されていてもよい、3 ~ 7 環原子の単環式炭素環又は 8 ~ 10 環原子の二環式炭素環系を形成し、 R^{17} が、水素であるか；或いは

30

(iv) R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、置換されていてもよい、3 ~ 7 環原子の単環式のヘテロ環 (少なくとも 1 個の環原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{18}$ - (式中、 R^{18} は、水素又は C_{1-3} アルキルを示す。) から選ばれる。)、又は 8 ~ 10 環原子の二環式のヘテロ環系 (少なくとも 1 個の環原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{18}$ - (式中、 R^{18} は、水素又は C_{1-3} アルキルを示す。) から選ばれる。) を形成し、 R^{17} が水素である。) を示す。) である [1] ~ [5] の何れか 1 項に記載の化合物。

[7] R^{15} が、水素又は C_{1-3} アルキル - (Z^1)_a - [(C_{1-3}) アルキル]_b - (式中、a 及び b は、独立して、0 又は 1 を示し、 Z^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示す。) の何れかであり、 R^{16} 及び R^{17} が、独立して、水素又は C_{1-3} アルキル - であるか；或いは R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、3 ~ 7 員のシクロアルキル環を形成し、 R^{17} が水素である [6] に記載の化合物。

40

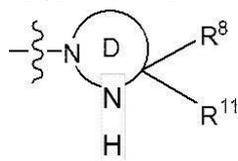
[8] R^{14} が、シクロペンチル又は t - ブチルの何れかである [6] に記載の化合物。

[9] (i) R^9 及び R^{10} が、天然型アミノ酸の側鎖であるか、(ii) R^9 及び R^{10} の一方が、水素又は無置換の C_{1-4} アルキルであり、他方が、無置換の C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基であるか、或いは (iii) R^9 及び R^{10} が、それらが結合する炭素と一緒にあって、飽和スピロシクロブチル環を形成する前記請求項の何れか 1 項に記載の化合物。

[10] R が、式 (Y 1) :

50

【化136】



(Y1)

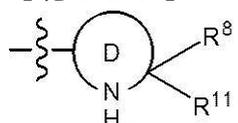
[式中、環Dは、環中に少なくとも2個の窒素原子を有する5～7員の飽和ヘテロシクリル基であり、 R^8 及び R^{11} は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は環Dの窒素原子からである。]

の基である[1]～[9]の何れか1項に記載の化合物。

10

[11] Rは、式(Y2)：

【化137】



(Y2)

[式中、環Dは、環中に少なくとも1個の窒素原子を有する5～7員の飽和ヘテロシクリル基であり、 R^8 及び R^{11} は、その環窒素に隣接した環炭素に結合し、波線の交差で示される結合は環Dの炭素原子からである。]

の基である[1]～[9]の何れか1項に記載の化合物。

20

[12] [Linker]が、 $-(CH_2)_m-X^1-(Alk^1)_x-Y^1$ (式中、 m は0、1、2又は3を示し、 x は0又は1を示し、 Alk^1 は無置換の C_{1-3} アルキレン基を示し、 X^1 及び Y^1 は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の C_{1-4} アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。)を示す。)である[11]に記載の化合物。

[13] 環Aが、フェニル又は5～6員のヘテロシクリル基であり、上記環A基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されており；

30

R^1 及び R^2 が、それぞれ水素であり；

n が、1であり；

X が、NHであり；

V が、 $-N=$ であり；

W が、 $-C(Z)=$ (式中、 Z は、水素、フルオロ、クロロ又は無置換の C_{1-3} アルキルを示し、好ましくは水素である。)であり；

環Bが、フェニル又は5～6員のヘテロシクリル基であり、上記環B基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} ハロアルコキシ基、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-SR^3$ 基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の C_{1-2} アルキルを示す。)から選ばれる1、2又は3個の置換基で置換されている[1]～[3]又は[5]～[12]の何れか1項に記載の化合物。

40

[14] [Linker]-R基が、(a)～(c)の何れかである[13]に記載の化合物：

(a) Rが、式(X)の基であり；

R^8 が、 $-COOH$ 基又は式 $-(C=O)OR^{14}$ のエステル基 [式中、 R^{14} は、 $R^{15}R^{16}R^{17}C-$ (式中、 R^{15} が、水素又は C_{1-3} アルキル、 $(Z^1)_a-$ [(

50

$C_1 - C_3$) アルキル] b - (式中、 a 及び b は、独立して 0 又は 1 を示し、 Z^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示す。) であり、 R^{16} 及び R^{17} が、独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキル - であるか；或いは R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒に、 R^{17} が水素である。) を示す。] であり；

R^9 及び R^{10} が、天然型アミノ酸の側鎖であるか、或いは R^9 及び R^{10} の何れか一方が、水素又は無置換の $C_1 - C_4$ アルキルであり、他方が無置換の $C_1 - C_6$ アルキル基であり；

R^{11} が、水素原子又は無置換の $C_1 - C_2$ アルキル基であり；

[Linker] が、 $-(CH_2)_m - X^1 - (Alk^1) -$ 又は $-(CH_2)_v -$ (式中、 v は、1 又は 2 を示し、 m は、0、1、2 又は 3 を示し； Alk^1 は、無置換の $C_1 - C_3$ アルキレン基を示し、 X^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は、水素又は $C_1 - C_4$ アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の $C_1 - C_4$ アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) を示す。) である。

(b) R が、[8] で定義された式 (Y1) の基であり；

R^8 が、 $-COOH$ 基又は式 $-(C=O)OR^{14}$ のエステル基 [式中、 R^{14} は、 $R^{15}R^{16}R^{17}C-$ (式中、 R^{15} が、水素又は $C_1 - C_3$ アルキル - $(Z^1)_a - [(C_1 - C_3)$ アルキル] b - (式中、 a 及び b は、独立して 0 又は 1 を示し、 Z^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示す。) であり、 R^{16} 及び R^{17} が、独立して水素又は $C_1 - C_3$ アルキル - であるか；或いは R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒に、 R^{17} が、水素である。) を示す。] であり；

R^{11} が、水素原子又は無置換の $C_1 - C_2$ アルキル基であり；

[Linker] が、 $-(CH_2)_m - X^1 - (Alk^1)_x -$ 又は $-(CH_2)_v -$ (式中、 v は、1 又は 2 を示し、 m は、0、1、2 又は 3 を示し； x は、0 又は 1 を示し； Alk^1 は、無置換の $C_1 - C_3$ アルキレン基を示し； X^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)NR^5-$ (式中、 R^5 は、水素又は $C_1 - C_4$ アルキルを示し、 R^7 は、水素、無置換の $C_1 - C_4$ アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) であり、 x が 0 の場合、 X^1 は、結合又は $C(=O)$ である。

(c) R が、[9] で定義された式 (Y2) の基であり；

R^8 が、 $-COOH$ 基又は式 $-(C=O)OR^{14}$ のエステル基 [式中、 R^{14} は、 $R^{15}R^{16}R^{17}C-$ (式中、 R^{15} は、水素又は $C_1 - C_3$ アルキル - $(Z^1)_a - [(C_1 - C_3)$ アルキル] b - (式中、 a 及び b は、独立して 0 又は 1 を示し、 Z^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を示す。) であり、 R^{16} 及び R^{17} は、独立して水素又は $C_1 - C_3$ アルキル - であるか；或いは R^{15} 及び R^{16} が、それらが結合する炭素と一緒に、 R^{17} が、水素である。) を示す。] であり；

R^{11} が、水素原子又は無置換の $C_1 - C_2$ アルキル基であり；

[Linker] が、 $-(CH_2)_m - X^1 - (Alk^1)_x - Y^1$ (式中、 m は、0、1、2 又は 3 を示し； x は、0 又は 1 を示し； X^1 は、結合又は $-C(=O)$ を示し； Alk^1 は、無置換の $C_1 - C_3$ アルキレン基を示し； Y^1 は、結合又は $-NR^7-$ (式中、 R^7 は、水素、無置換の $C_1 - C_4$ アルキル又は $-C(=O)CH_3$ を示す。) を示し、好ましくは $-NR^7-$ である。) である。

[15] 環 A が、フェニル基であり、上記環 A 基は、無置換であるか、或いは同一又は異なって、ハロゲン原子及び無置換の、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、ヒドロキシ基及び $-NR^3R^4$ 基 (式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素又は無置換の $C_1 - C_2$ アルキルを示す。) から選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

R^1 及び R^2 が、それぞれ水素であり；

10

20

30

40

50

n が、1 であり；

X が、NH であり；

V が、- N = であり；

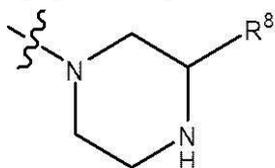
W が、- C (H) = であり；

環 B が、1, 4 - フェニレン基、1, 3 - フェニレン基又は 1, 3 - ピラゾリル基であり、上記環 B 基は、無置換であるか、或いは同一又は異なってハロゲン原子及び無置換の、C₁₋₄ アルキル基、C₁₋₄ アルコキシ基、ヒドロキシ基及び - NR³R⁴ 基（式中、R³ 及び R⁴ は、同一又は異なって、水素又は無置換の C₁₋₂ アルキルを示す。）から選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている、[1] ~ [3] 及び [5] ~ [14] の何れか 1 項に記載の化合物。

10

[16] R が、式 (Y 1') :

【化 138】



(Y 1')

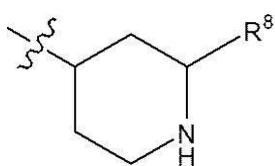
[式中、R⁸ は、- COOH 基又は式 - (C = O) OR¹⁴ のエステル基 [式中、R¹⁴ は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C - (式中、R¹⁵ が、水素又は C₁₋₃ アルキル - (Z¹)_a - [(C₁₋₃) アルキル]_b - (式中、a 及び b は独立して 0 又は 1 であり、Z¹ は、- O -、- S - 又は - NH - を示す。) であり、R¹⁶ 及び R¹⁷ は、独立して、水素又は C₁₋₃ アルキル - であるか；或いは R¹⁵ 及び R¹⁶ が、それらが結合する炭素と一緒に 3 ~ 7 員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷ が水素である。) を示す。] の基であり；

20

[Linker] が、- (CH₂)_v - 及び - C (= O) - (式中、v は 1 又は 2 を示す。) である [15] に記載の化合物。

[17] R が、式 (Y 2') :

【化 139】



(Y 2')

[式中、R⁸ が、- COOH 基又は式 - (C = O) OR¹⁴ のエステル基 [式中、R¹⁴ は、R¹⁵R¹⁶R¹⁷C - (式中、R¹⁵ が、水素又は C₁₋₃ アルキル - (Z¹)_a - [(C₁₋₃) アルキル]_b - (式中、a 及び b は独立して 0 又は 1 を示し、Z¹ が、- O -、- S - 又は - NH - を示す。) であり、R¹⁶ 及び R¹⁷ が、独立して水素又は C₁₋₃ アルキル - であるか；或いは R¹⁵ 及び R¹⁶ が、それらが結合する炭素と一緒に 3 ~ 7 員のシクロアルキル環を形成し、R¹⁷ が、水素である。) を示す。] の基であり；

40

[Linker] が、- C (= O) NR⁷ -、- CH₂ NR⁷ - 又は - CH₂ C (= O) NR⁷ - (式中、R⁷ は、水素、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソブチル又は - C (= O) CH₃ を示す。) である [15] に記載の化合物。

[18] シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペラジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル (2S)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート；

シクロペンチル (2R)-4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-

50

イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート;

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-クロロベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート;

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート;

シクロペンチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(メチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート;

tert-ブチル (2R)-4-[(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)(エチル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート;

シクロペンチル (2R)-4-[アセチル(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]ピペリジン-2-カルボキシラート;

シクロペンチル (2R)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート;

シクロペンチル 1-[(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)アミノ]シクロブタンカルボキシラート;

シクロペンチル N-[2-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}フェニル)エチル]-2-メチルアラニナート;

シクロペンチル 4-(4-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}-2-エチルベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラート; 又は

シクロペンチル (2S)-4-(3-{5-アミノ-6-[(2,6-ジクロロベンジル)アミノ]ピラジン-2-イル}ベンジル)ピペラジン-2-カルボキシラートである [1] に記載の化合物。

[19] ヒト又は動物体の治療方法に用いるための [1] ~ [18] の何れか 1 項に記載の化合物。

[20] [1] ~ [18] の何れか 1 項に記載の化合物及び 1 種以上の医薬上許容される担体及び / 又は賦形剤を含む医薬組成物。

[21] C S F - 1 R キナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療に用いるための [1] ~ [18] の何れか 1 項に記載の化合物。

[22] 細胞増殖性疾患、ポリグルタミン病、神経変性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、血液疾患、炎症性疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症又は感染の炎症性後遺症の治療に用いるための [1] ~ [18] の何れか 1 項に記載の化合物。

[23] がん、関節リウマチ、乾癬性関節炎、1型糖尿病、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、炎症を伴う感染状態、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎又は移植片対宿主病の治療に用いるための [22] に記載の化合物。

[24] 患者における C S F - 1 R キナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療又は予防方法であって、 [1] ~ [16] の何れか 1 項に記載の化合物の有効量を上記患者に投与することを含む方法。

[25] C S F - 1 R キナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療又は予防において使用するための医薬の製造における [1] ~ [18] の何れか 1 項に記載の化合物の使用

。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51) Int. Cl.			F I		
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宜

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 デイヴィス、スティーヴン ジョン

イギリス国、オックスフォードシャー オーエックス14 4アールゼット、アピンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドライブ 93、クロマセラピューティクス リミテッド

(72)発明者 ピンタット、ステファン

イギリス国、オックスフォードシャー オーエックス14 4アールゼット、アピンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドライブ 93、クロマセラピューティクス リミテッド

(72)発明者 ノース、カール レスリー

イギリス国、オックスフォードシャー オーエックス14 4アールゼット、アピンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドライブ 93、クロマセラピューティクス リミテッド

(72)発明者 モファット、デヴィッド フェスタス チャールズ

イギリス国、オックスフォードシャー オーエックス14 4アールゼット、アピンドン、ミルトン パーク、イノベーション ドライブ 93、クロマセラピューティクス リミテッド

審査官 齋藤 光介

(56)参考文献 特表2006-519232(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)