

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-523941

(P2016-523941A)

(43) 公表日 平成28年8月12日(2016.8.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 241/44 (2006.01)	C07D 241/44 CSP	4B065
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 120	4C063
A61K 31/4985 (2006.01)	A61K 31/4985	4C065
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C072
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00 301	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 261 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-524782 (P2016-524782)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月7日 (2014.7.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年3月7日 (2016.3.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/064486
 (87) 国際公開番号 W02015/004075
 (87) 国際公開日 平成27年1月15日 (2015.1.15)
 (31) 優先権主張番号 13175767.6
 (32) 優先日 平成25年7月9日 (2013.7.9)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 300049958
 バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベルリン ミューラーシュトラッセ 178
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
 (74) 代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝
 (74) 代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司

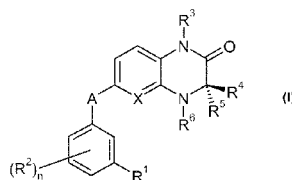
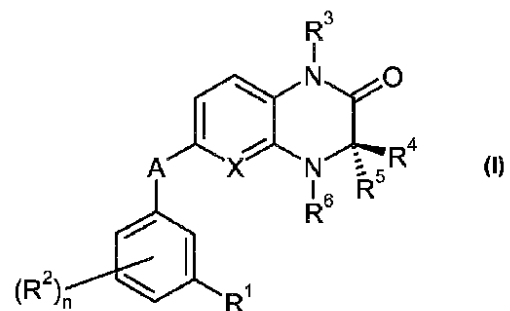
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改変されたBETタンパク質阻害性ジヒドロキノキサリノンおよびジヒドロピリドピラジノン

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I)
 (式中、A、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ およびnは各々明細書中に定義されている通りである) のBETタンパク質阻害性、特にBRD4阻害性のジヒドロキノキサリノンおよびジヒドロピリドピラジノン、本発明の化合物の調製のための中間体、本発明の化合物を含む医薬組成物、ならびに過剰増殖性障害の症例、特に新生物障害の症例におけるその予防的および治療的使用に関する。本発明はさらに、ウイルス感染、神経変性障害、炎症疾患、アテローム性障害および男性の生殖能力コントロールにおけるBETタンパク質阻害剤の使用に関する。

【化1】

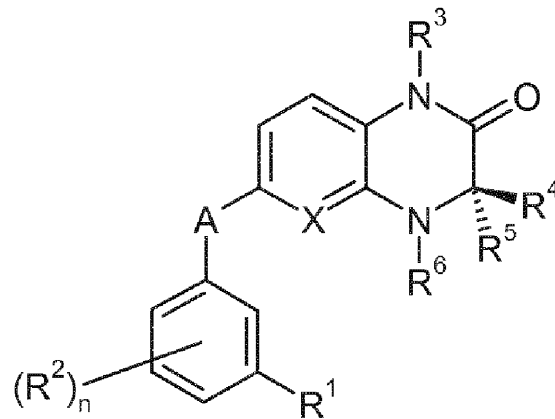


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(I)

10

20

30

40

50

の化合物であって、式中、

A は、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_3\text{-アルキル})-$ または $-O-$ であり、

X は、 $-N-$ または $-CH-$ であり、

n は、0、1 または 2 であり、

R^1 は、 $-C(=O)NR^7R^8$ もしくは $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基であり、
もしくは

R^1 は、5 員の単環式ヘテロアリアルであり、これはハロゲン、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、ハロ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルキルチオ、ハロ- C_1-C_4 -アルキルチオ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換

されているもよく、
 R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、ハロ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルキルチオもしくはハロ- C_1-C_4 -アルキルチオであり、n が 2 である場合、 R^2 は同一であっても異なってもよく、

または

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ 、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-CH_2-*$ 、 $*-C(=O)-NR^8-CH_2-*$ もしくは $*-C(=O)-NR^8-CH_2-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式 (I) 中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R^3 は、メチルまたはエチルであり、

R^4 は、水素もしくは C_1-C_3 -アルキルであり、

R^5 は、水素もしくは C_1-C_3 -アルキルであり、

または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 C_3-C_6 -シクロアルキレンであり、

R^6 は、 C_1-C_6 -アルキルであり、これは C_1-C_3 -アルコキシ、フェニル、 C_3-C_8 -シクロアルキルもしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキルにより

一置換されていてもよく、

ここでフェニル - はそれ自体、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - 、 $C_2 - C_4$ - アルケニル - 、 $C_2 - C_4$ - アルキニル - 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - 、ハロ - $C_1 - C_4$ - アルキル - 、ハロ - $C_1 - C_4$ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、ならびに

ここで $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - および4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^6 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^6 は、フェニルであり、これはハロゲン、 $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくは4 ~ 8員のヘテロシクロアルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

ここで4 ~ 8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキルもしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^7 は、水素であり、

もしくは

R^7 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - 、ハロ - $C_1 - C_4$ - アルコキシ - 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - 、 $C_4 - C_8$ - シクロアルケニル - 、4員から8員のヘテロシクロアルキル - 、4員から8員のヘテロシクロアルケニル - 、 $C_5 - C_{11}$ - スピロシクロアルキル - 、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル - 、架橋 $C_6 - C_{12}$ - シクロアルキル - 、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - 、 $C_6 - C_{12}$ - ビシクロアルキル - 、 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル - 、フェニル - 、5員から6員のヘテロアリアル - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

ここで $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - 、 $C_4 - C_8$ - シクロアルケニル - 、4員から8員のヘテロシクロアルキル - 、4員から8員のヘテロシクロアルケニル - 、 $C_5 - C_{11}$ - スピロシクロアルキル - 、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル - 、架橋 $C_6 - C_{12}$ - シクロアルキル - 、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - 、 $C_6 - C_{12}$ - ビシクロアルキル - 、 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル - はそれ自体、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - 、シクロプロピルメチル - 、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは $-NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、ならびに

ここでフェニルおよび5員から6員のヘテロアリアルはハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル - 、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

もしくは

R^7 は、 $C_3 - C_6$ - アルケニル - もしくは $C_3 - C_6$ - アルキニル - であり、

もしくは

R^7 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - 、 $C_4 - C_8$ - シクロアルケニル - 、 $C_5 - C_{11}$ - スピロシクロアルキル - 、架橋 $C_6 - C_{12}$ - シクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、シアノ、フッ素、 $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、 $-NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

もしくは

R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、4員から8員のヘテロシクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ヘテロピシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - $NR^9 R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^8 は、水素、もしくは一重もしくは二重に、同一にもしくは異なってヒドロキシル -、オキソ - もしくは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - で置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル -、もしくはフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル であり、

または

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテロシクロアルキル、4員から8員のヘテロシクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ヘテロピシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - $NR^9 R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^9 および R^{10} は、各々独立して、水素、もしくは一重もしくは二重に、同一にもしくは異なってヒドロキシル -、オキソ - もしくは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - で置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル、もしくはフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル、もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル であり、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキル により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^9 および R^{10} は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル - もしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ - アルキル またはフェニル - $C_1 - C_3$ - アルキル である、化合物ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩。

【請求項2】

式中、

A が、-NH - または -N($C_1 - C_3$ - アルキル) - であり、

X が、-N - または -CH - であり、

n が、0、1 または 2 であり、

R^1 が、-C(=O)NR⁷R⁸ もしくは -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であり、

もしくは

R^1 が、オキサゾリル -、チアゾリル -、オキサジアゾリル - もしくはチアジアゾリル - であり、これらはハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、トリフルオロメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ -、トリフルオロメトキシ - もしくは - $NR^9 R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^2 が、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル -、メトキシ -、エチル - もしくはエトキシ - であり、n が 2 である場合、 R^2 は同一であっても異なってもよく、

R^1 および R^2 が、一緒にあって、* - S(=O)₂ - NR⁸ - CH₂ - ** もしくは * - C(=O) - NR⁸ - CH₂ - ** 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環

10

20

30

40

50

への R¹ の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R³ が、メチル - またはエチル - であり、

R⁴ が、水素、メチル - またはエチル - であり、

R⁵ が、水素、メチル - またはエチル - であり、

R⁶ が、C₂ - C₅ - アルキル - であり、

または

R⁶ が、メチル - もしくはエチル - であり、これらは C₁ - C₃ - アルコキシ - 、フェニル - もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル - 、
C₁ - C₃ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換
10 されているもよく、および

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により同一にもしくは
異なって一置換もしくは二置換されているもよく、

または

R⁶ が、C₃ - C₈ - シクロアルキル - もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル -
であり、これらは C₁ - C₃ - アルキル - もしくは C₁ - C₄ - アルコキシカルボニル -
により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されているもよく、

または

R⁶ が、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - もしくは 6 員のヘテロシクロア
20 ルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されているもよく、

ここで 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - もしくは t e r t - ブトキシ
カルボニル - により一置換されているもよく、

R⁷ が、水素であり、

もしくは

R⁷ が、C₁ - C₆ - アルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ
、C₁ - C₃ - アルコキシ - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルコキシ - 、 - NR⁹ R¹⁰ 、
4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - 、フェニル - 、5 員から 6 員のヘテロアリアル -
により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されているもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、ヒドロキシル、オキソ、C₁
- C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロ
30 プロピルメチル - 、アセチル - もしくは t e r t - ブトキシカルボニル - により一置換され
ているもよく、

もしくは

R⁷ が、C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、シアノ、
フッ素、- NR⁹ R¹⁰ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されてい
てもよく、

もしくは

R⁷ が、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - 、C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアル
40 キル - 、架橋 C₆ - C₁₀ - ヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₁₀ - ヘテロピシ
クロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フル
オロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル
- もしくは t e r t - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしく
は二置換されているもよく、

R⁸ が、水素もしくは C₁ - C₃ - アルキル - であり、

または

R⁷ および R⁸ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 員から 8 員のヘテ
ロシクロアルキル - 、C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - 、架橋 C₆ - C₁₀ -
ヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₁₀ - ヘテロピシクロアルキル - であり、
これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C

50

R^3 - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^9 および R^{10} が、互いに独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくはトリフルオロメチル - 、もしくは6員のヘテロシクロアルキル - であり、

ここで6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキルにより同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^9 および R^{10} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である、請求項1に記載の一般式(I)の化合物。

【請求項3】

式中、

A が、-NH- または -N(メチル)- であり、

X が、-N- または -CH- であり、

n が、0 または 1 であり、

R^1 が、-C(=O)NR⁷R⁸ もしくは -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であり、
もしくは

R^1 が、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^2 が、水素、フッ素、塩素、メチル - もしくはメトキシ - であり、

または

R^1 および R^2 が、一緒にあって、* - S(=O)₂ - NR⁸ - CH₂ - ** 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R^3 が、メチル - であり、

R^4 が、メチル - またはエチル - であり、

R^5 が、水素であり、

R^6 が、 $C_3 - C_5$ - アルキル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、

または

R^6 が、メチル - であり、これはフェニル - もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで4員から6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

または

R^6 が、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - であるか、もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^6 が、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - もしくは N - tert - ブトキシカルボニルピペラジニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^7 が、水素であり、

10

20

30

40

50

もしくは

R^7 が、 $C_1 - C_4$ - アルキルであり、これは $-NR^9R^{10}$ もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキルにより一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは

R^7 が、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよく、

もしくは

R^7 が、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^8 が、水素、メチル - もしくはエチル - であり、

または

R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはフッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^9 および R^{10} が、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル -、トリフルオロメチル - であるか、もしくは

N - メチルピペリジニル - であり、

または

R^9 および R^{10} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 員から 7 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である、請求項 1 および 2 に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 4】

式中、

A が、 $-NH-$ または $-N$ (メチル) - であり、

X が、 $-N-$ であり、

n が、0 または 1 であり、

R^1 が、 $-C(=O)NR^7R^8$ もしくは $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基であり、

もしくは

R^1 が、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^2 が、水素、フッ素、塩素、メチル - もしくはメトキシ - であり、

または

R^1 および R^2 が、一緒にあって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式 (I) 中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R^3 が、メチル - であり、

R^4 が、メチル - またはエチル - であり、

R^5 が、水素であり、

R^6 が、 $C_3 - C_5$ - アルキル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、

または

10

20

30

40

50

R⁶ が、メチル - であり、これはフェニル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

または

R⁶ が、C₃ - C₈ - シクロアルキル - であるか、もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - であり、これらは C₁ - C₃ - アルキル - もしくは C₁ - C₄ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ が、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - もしくは N - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁷ が、水素であり、

もしくは

R⁷ が、C₁ - C₄ - アルキルであり、これは - NR⁹R¹⁰ もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキルにより一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷ が、C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは NR⁹R¹⁰ により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷ が、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸ が、水素、メチル - もしくはエチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはフッ素、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ が、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい C₁ - C₃ - アルキル - 、トリフルオロメチル - 、もしくは N - メチルピペリジニル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 員から 7 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である、請求項 1 から 3 に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 5】

式中、

A が、 - NH - または - N (メチル) - であり、

X が、 - CH - であり、

n が、0 または 1 であり、

10

20

30

40

50

R¹ が、 - C (= O) N R⁷ R⁸ もしくは - S (= O)₂ N R⁷ R⁸ 基であり、
もしくは

R¹ が、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらは C₁ - C₃ - アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R² が、水素、フッ素、塩素、メチル - もしくはメトキシ - であり、
または

R¹ および R² が、一緒になって、 * - S (= O)₂ - N R⁸ - C H₂ - * * 基であり、
ここで「 * 」は式 (I) 中のフェニル環への R¹ の付着点を表し、および「 * * 」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R³ が、メチル - であり、

R⁴ が、メチル - またはエチル - であり、

R⁵ が、水素であり、

R⁶ が、 C₃ - C₅ - アルキル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、

または

R⁶ が、メチル - であり、これはフェニル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

または

R⁶ が、 C₃ - C₈ - シクロアルキル - であるか、もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - であり、これらは C₁ - C₃ - アルキル - もしくは C₁ - C₄ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ が、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - もしくは N - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁷ が、水素であり、

もしくは

R⁷ が、 C₁ - C₄ - アルキルであり、これは - N R⁹ R¹⁰ もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキルにより一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、オキソ、 C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷ が、 C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは N R⁹ R¹⁰ により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷ が、 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、 C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸ が、水素、メチル - もしくはエチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはフッ素、オキソ、 C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ が、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ

10

20

30

40

50

- オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - 、トリフルオロメチル - 、もしくは N - メチルピペリジニル - であり、

または

R^9 および R^{10} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である、請求項1から3に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項6】

10

式中、

A が、- NH - または - N (メチル) - であり、

X が、- N - または - CH - であり、

n が、0 または 1 であり、

R^1 が、- C (= O) N R^7 R^8 もしくは - S (= O) $_2$ N R^7 R^8 基であり、

もしくは

R^1 が、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらはメチル - により一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^2 が、水素、メチル - もしくはメトキシ - であり、

または

20

R^1 および R^2 が、一緒になって、* - S (= O) $_2$ - NH - CH $_2$ - ** 基であり、ここで「*」は式 (I) 中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R^3 が、メチル - であり、

R^4 が、メチル - であり、

R^5 が、水素であり、

R^6 が、イソプロピル - 、イソブチル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、

または

R^6 が、ベンジルであり、ここでフェニル部分はフッ素、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

30

または

R^6 が、 $C_5 - C_7$ - シクロアルキル - であり、これはメチル - により一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^6 が、テトラヒドロフラニル - 、テトラヒドロピラニル - もしくはピペリジニル - であり、

ここでピペリジニル - はメチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよく、

または

R^6 が、フェニルであり、これはフッ素、メチル - もしくは N - tert - ブトキシカルボニルピペラジニル - により一置換されていてもよく、

40

R^7 が、水素であり、

もしくは

R^7 が、 $C_1 - C_3$ - アルキルであり、これは - N R^9 R^{10} もしくは N - メチルピペリジニル - により一置換されていてもよく、

もしくは

R^7 が、シクロプロピル - であるか、もしくはシクロヘキシル - であり、

ここでシクロヘキシル - はヒドロキシル - もしくは - N R^9 R^{10} により一置換されていてもよく、

もしくは

50

R⁷ が、4員から6員のヘテロシクロアルキルであり、これはメチル - により一置換されていてもよく、

R⁸ が、水素、メチル - もしくはエチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ が、それらが結合している窒素原子と一緒に、4員から6員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく、もしくはメチル - 、イソプロピル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷ および R⁸ が、6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプチル - であるか、もしくは 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプチル - であり、

10

R⁹ および R¹⁰ が、各々独立して、水素、C₁ - C₃ - アルキル - もしくは N - メチルピペリジニル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ が、それらが結合している窒素原子と一緒に、6員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく、もしくはメチル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である、請求項 1 から 3 に記載の一般式 (I) の化合物。

20

【請求項 7】

式中、

A が、- NH - または - N (メチル) - であり、

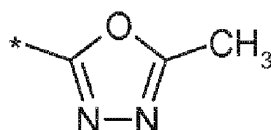
X が、- N - または - CH - であり、

n が、0 または 1 であり、

R¹ が、- C (= O) NR⁷ R⁸ もしくは - S (= O)₂ NR⁷ R⁸ 基であり、

もしくは R¹ が、

【化 2】



30

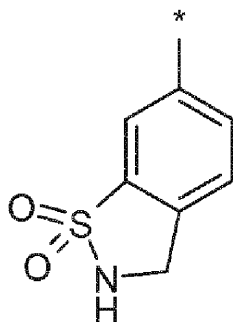
であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表し、

R² が、水素、メチル - もしくはメトキシ - であり、

または

R¹ および R² が、それらが結合しているフェニル環と一緒に、

【化 3】



40

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表し、

R³ が、メチル - であり、

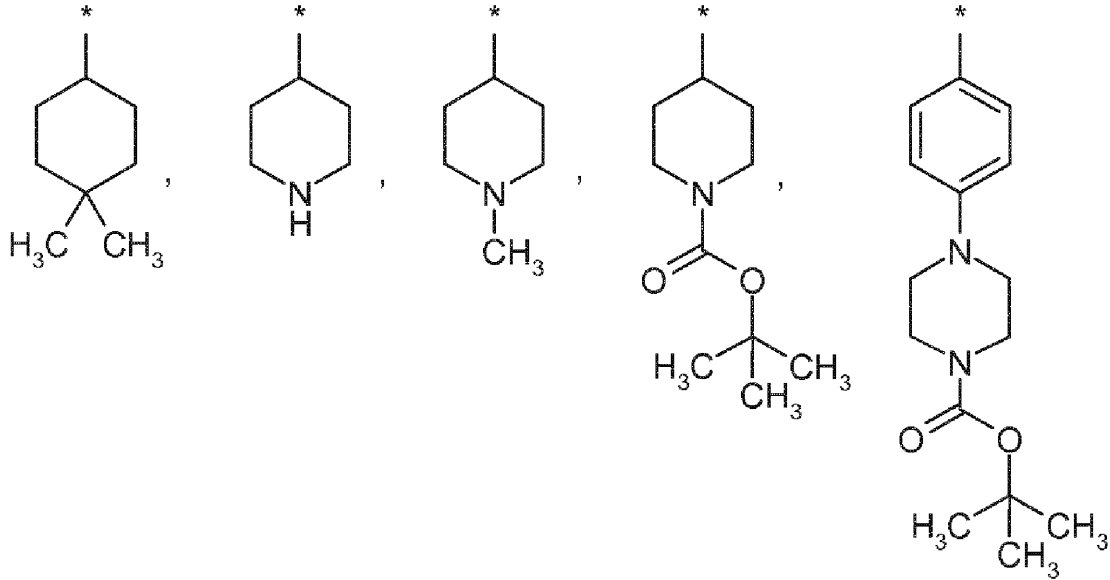
R⁴ が、メチル - であり、

R⁵ が、水素であり、

50

R⁶ が、イソプロピル -、イソブチル -、2 - メトキシエチル -、ベンジル -、4 - メトキシベンジル -、2, 6 - ジフルオロベンジル -、シクロペンチル -、シクロヘキシル -、シクロヘプチル -、テトラヒドロピラン - 4 - イル -、フェニル -、3 - メチルフェニル - もしくは 4 - フルオロフェニル - であり、
 または R⁶ が、

【化 4】



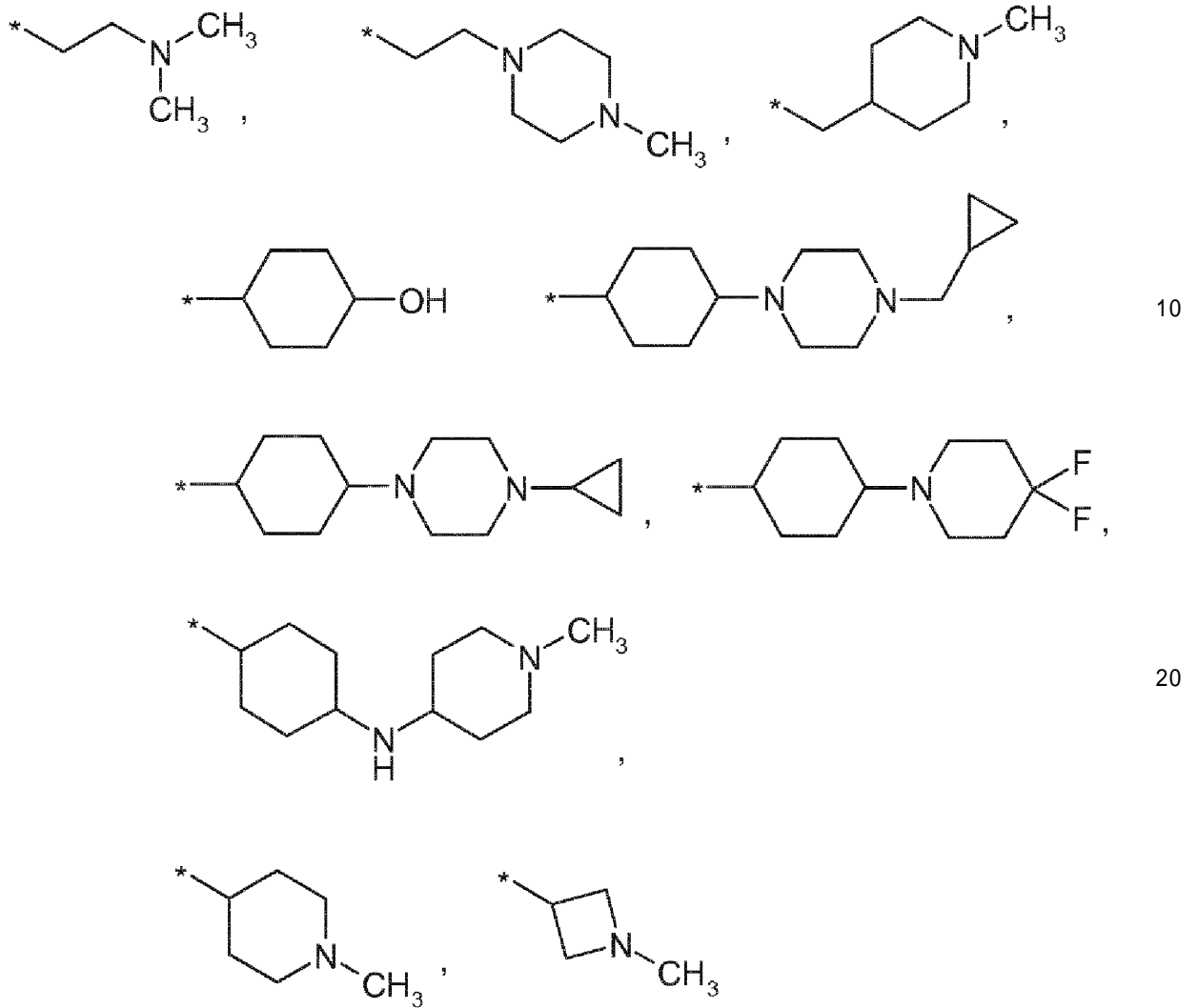
10

20

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表し、

R⁷ が、水素、メチル -、エチル -、イソプロピル - もしくはシクロプロピル - であり、
 もしくは R⁷ が、

【化5】



10

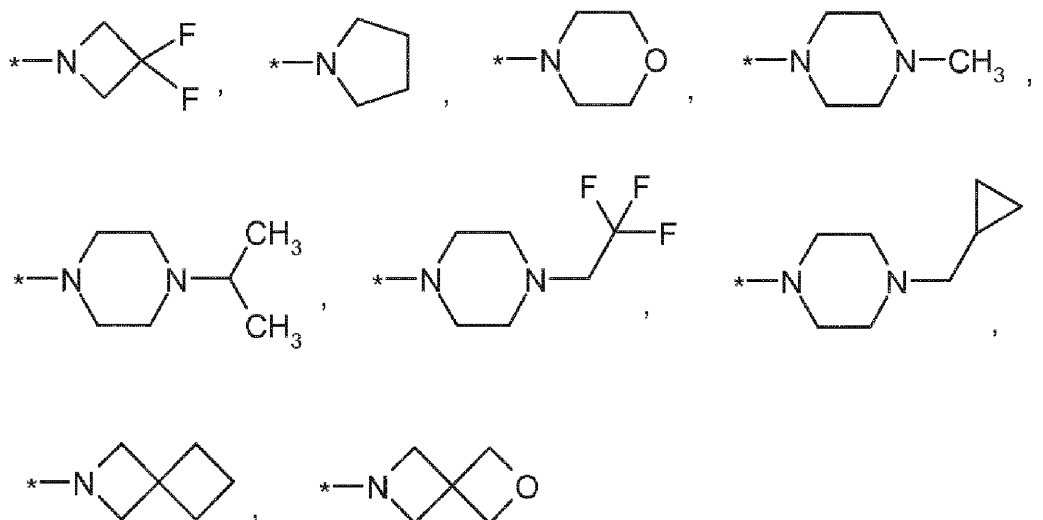
20

30

40

50

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表し、
 R^8 が、水素、メチル - もしくはエチル - であり、
 または
 R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、
 【化6】



であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物
 ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である、

請求項 1 から 3 および 6 に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれかに記載の一般式 I の化合物：

(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン；

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド；

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ベンズアミド；

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド；

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミド；

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド；

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド；

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン；

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン；

3 - { [(3 R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド；

(3 R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン；

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン；

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド；

N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド；

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン；

10

20

30

40

50

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 (3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
 N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンズアミド ;
 N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンズアミド ;
 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
 N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [4 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;
 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - エチルベンゼンスルホンアミド ;
 (3R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
 (3R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
 N - シクロプロピル - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
 (3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
 (3R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
 (3R) - 6 - ({ 3 - [(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
 (3R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタ - 6 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
 (3R) - 6 - ({ 3 - [(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

10

20

30

40

50

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - { [(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;

10

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3S) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 - [(3 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

20

3 - { [(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンゼンスルホンアミド ;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

30

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - イソプロピルベンゼンスルホンアミド ;

(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

40

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド ;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;

(3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニ

50

ル]フェニル}アミノ)-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

(3R)-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-{[3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

3-{[(3R)-4-シクロヘブチル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-6-{[3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

(3R)-1,3-ジメチル-6-({3-[4-メチルピペラジン-1-イル]スルホニル]フェニル}アミノ)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

3-{[(3R)-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

tert-ブチル 4-[(3R)-6-{[3-(trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}スルファモイル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート;

4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-6-({3-[4-メチルピペラジン-1-イル]スルホニル]フェニル}アミノ)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル](メチル)アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド;

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-{[(3R)-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド;

(3R)-6-[(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル)アミノ]-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

tert-ブチル 4-[(3R)-1,3-ジメチル-6-({3-[1-メチルピペリジン-4-イル]スルファモイル]フェニル}アミノ)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド;

tert-ブチル 4-[(3R)-6-[(3-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]スルファモイル}フェニル)アミノ]-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4-[(3R)-6-({3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イルスルホニル)フェニル]アミノ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート;

tert-ブチル 4-[(3R)-6-({3-(ジメチルスルファモイル)フェニル]アミノ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピ

10

20

30

40

50

- ラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- 5 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド ;
 1 , 3 - ジメチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - { [1 , 3 - ジメチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - [(3 - { [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- tert - ブチル 4 - { 4 - [1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] フェニル } ピペラジエン - 1 - カルボキシレート ;
- tert - ブチル 4 - [(2 R) - 7 - { [3 - (ジメチルスルファモイル) フェニル] アミノ } - 2 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
- tert - ブチル 4 - [(2 R) - 7 - { [3 - (ジメチルスルファモイル) フェニル] (メチル) アミノ } - 2 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- (3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミド ;
- 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド ;
 (3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 (3 R) - 4 - ベンジル - 6 - ({ 3 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

10

20

30

40

50

- (3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- tert - ブチル 4 - [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル] ペペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;
- 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { 4 - [(1 - メチルペペリジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } ベンズアミド ;
- 5 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ - N - (1 - メチルペペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 5 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンズアミド ;
- (3R) - 6 - ({ 4 - メトキシ - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - { [(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド ;
- (3R) - 4 - シクロヘキシル - 6 - ({ 3 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - { [(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンズアミド ;
- N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンズアミド ;
- (3R) - 6 - [(3 - { [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- N - [4 - (4, 4 - ジフルオロペペリジン - 1 - イル) シクロヘキシル] - 5 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンズアミド ;
- N - [cis - 4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル] - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンズアミド ;
- N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロ

ヘキシル} - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンズアミド ;

(3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;

3 - { [(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [(3R) - 4 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;

3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミド ;

tert - ブチル 4 - [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;

tert - ブチル 4 - [(3R) - 6 - { [3 - ({ trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } カルバモイル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - [(1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル) アミノ] - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

tert - ブチル 4 - [(2R) - 7 - { [3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル] アミノ } - 2, 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

10

20

30

40

50

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン ;

3 - { [(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンズアミド ;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - [(4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル) (メチル) アミノ] - N, N - ジメチルベンズアミド ;

(3R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

(3S) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

(3R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

(3R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

3 - { [(3R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [(3S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

(3R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

(3S) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

3 - { [(3R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [(3S) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

(3R) - 6 - { [3 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;

10

20

30

40

50

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 6 - [(3 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド;

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド;

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド;

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンズアミド;

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド

および

4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン。

【請求項 9】

薬剤としての請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

新生物障害の予防および/または処置のための請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

薬剤の生産のための請求項 1 から 8 に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

新生物障害の予防および/または処置のための薬剤の生産のための請求項 1 から 8 に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

過剰増殖性障害の予防および/または処置のための請求項 1 から 8 に記載の化合物の使用。

10

【請求項 14】

ウイルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性障害の、および男性の生殖能力コントロールにおける予防および/または処置のための請求項 1 から 8 に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

ウイルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性障害の、および男性の生殖能力コントロールにおける予防および/または処置のための薬剤の生産のための請求項 1 から 8 に記載の化合物の使用。

【請求項 16】

1 または複数のさらなる薬理的活性物質と組み合わされた、請求項 1 から 8 に記載の化合物。

20

【請求項 17】

過剰増殖性障害の予防および/または処置のための請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

新生物障害の予防および/または処置のための請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

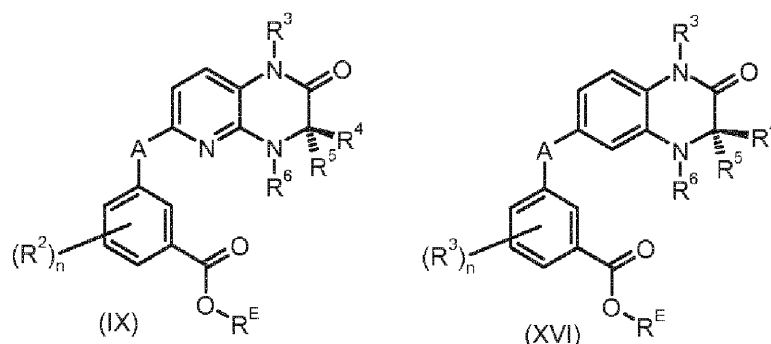
ウイルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性障害の、および男性の生殖能力コントロールにおける予防および/または処置のための請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 20】

一般式 (I) の本発明の化合物の調製のための、一般式 (IX) および (XVI)

30

【化 7】



40

の化合物であって、式中、A、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および n は各々一般式 (I) 中で定義されている通りであり、 R^E は $C_1 - C_6$ - アルキルである、化合物。

【請求項 21】

式中、 R^E がメチルまたはエチルである、請求項 20 に記載の一般式 (IX) および (XVI) の化合物。

【請求項 22】

請求項 20 および 21 に記載の一般式 (IX) および (XVI) の化合物：

メチル 3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート；

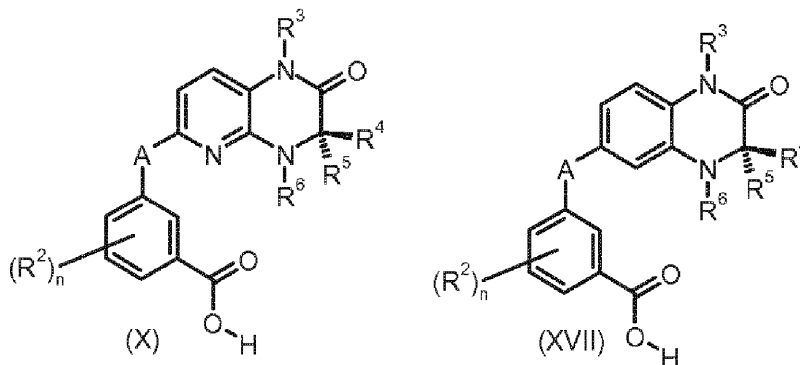
50

- メチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;
- メチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンゾエート ;
- エチル 3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;
- メチル 3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;
- メチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;
- メチル 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;
- メチル 3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;
- tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - { [3 - (エトキシカルボニル) フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- メチル 3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;
- メチル 5 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート ;
- メチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート
- および
- メチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート。

【請求項 23】

一般式 (I) の本発明の化合物の調製のための、一般式 (X) および (X V I I)

【化 8】



の化合物であって、式中、A、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および n は各々一般式 (I) 中で定義されている通りである、化合物。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の一般式 (X) および (X V I I) の化合物：

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシ安息香酸；

3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

3 - ({ (3 R) - 4 - [1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル } アミノ) 安息香酸；

3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸；

5 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸；

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸

および

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、BETタンパク質阻害性、特にBRD4阻害性のジヒドロキノキサリノンおよびジヒドロピリドピラジノン、本発明の化合物の調製のための中間体、本発明の化合物を含む医薬組成物、ならびに過剰増殖性障害の症例、特に新生物障害の症例におけるその予防的および治療的使用に関する。本発明はさらに、ウイルス感染、神経変性障害、炎症疾患、アテローム性障害および男性の生殖能力コントロールにおけるBETタンパク質阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトBETファミリー（プロモドメインおよびC末端外（extra C-terminal）ドメインファミリー）には、2つの関連するプロモドメインおよび1つの末端外（extraterminal）ドメインを含有する4つのメンバー（BRD2、BRD

10

20

30

40

50

3、BRD4およびBRDT)がある(Wu and Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145)。プロモドメインは、アセチル化リジン残基を認識するタンパク質領域である。かかるアセチル化リジンは、ヒストン(例としてヒストン3またはヒストン4)のN末端にしばしば見出され、開かれたクロマチン構造および活発な遺伝子転写の特徴である(Kuo and Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626)。ヒストン中でBETタンパク質により認識された様々なアセチル化パターンが詳細に研究されている(Umehara et al., J. Biol. Chem., 2010, 285:7610-7618; Filipakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231)。加えて、プロモドメインは、さらなるアセチル化タンパク質を認識することができる。10
例えば、BRD4はRelAに結合し、これはNF- κ Bの刺激および炎症性遺伝子の転写活性をもたらす(Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387; Zhang et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:28840-28851; Zou et al., Oncogene, 2013, doi:10.1038/onc.2013.179)。BRD4はまたサイクリンT1にも結合し、転写伸長に重要な活性複合体を形成する(Schroder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099)。BRD2、BRD3およびBRD4の末端外ドメインは、クロマチン調節および遺伝子発現の制御に関するいくつかのタンパク質と相互作用する(Rahman et al., Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652)。20

【0003】

メカニズムで言うと、BETタンパク質は、細胞増殖および細胞周期において重要な役割を果たす。これらは有糸分裂染色体と会合し、このことはエピジェネティックメモリーにおける役割を示唆する(Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976)。有糸分裂後の遺伝子転写の再活性化におけるBRD4の関与は実証されている(Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304)。BRD4は転写伸長に必須であって、CDK9およびサイクリンT1よりなる伸長複合体P-TEFbをリクルートし、これはRNAポリメラーゼIIの活性化にもたらす(Yang et al., Mol. Cell, 2005, 19:535-545; Schroder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099)。その結果として、細胞増殖に関する遺伝子、例えばc-Myc、サイクリンD1およびオーロラBの発現が刺激される(You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038)。BRD2は、アンドロゲン受容体の標的遺伝子の制御に関する(Draker et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047)。BRD2およびBRD3は高アセチル化されたクロマチン領域中の転写される遺伝子に結合し、RNAポリメラーゼIIによる転写を促進する(Leroy et al., Mol. Cell, 2008, 30:51-60)。30
40

【0004】

BRD4のノックダウンまたはアセチル化ヒストンとの相互作用の阻害は、様々な細胞株においてG1停止をもたらす(Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674)。BRD4はG1期に活性化されるいくつかの遺伝子、例えばサイクリンD1およびD2のプロモーター領域に結合することも示されている(Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048)。加えて、BRD4阻害後の細胞増殖における必須因子であるc-Mycの発現阻害が実証されている(Dawson et al., Nature, 2011, 478:529-533; D 40
50

elmore et al., *Cell*, 2011, 146:1-14; Mertz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108:16669-16674)。アンドロゲン制御遺伝子の発現阻害および対応する制御領域へのBRD2の結合もまた実証されている(Draker et al., *PLoS Genetics*, 2012, 8, e1003047)。

【0005】

BRD2およびBRD4ノックアウトマウスは、胚発生の早い時期に死ぬ(Gyuris et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, 1789:413-421; Houzelstein et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22:3794-3802)。ヘテロ接合のBRD4マウスは、細胞増殖の低減に起因し得る様々な増殖異常を持つ(Houzelstein et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22:3794-3802)。

10

【0006】

BETタンパク質は、様々な腫瘍タイプにおいて重要な役割を果たす。BETタンパク質BRD3またはBRD4と、通常は精巣中でのみ発現するタンパク質であるNUTとの融合は、NUT正中線癌と呼ばれる侵攻型の扁平上皮癌をもたらす(French, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2010, 203:16-20)。融合タンパク質は細胞分化を妨げ、増殖を促進する(Yan et al., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286:27663-27675, Grayson et al., 2013, doi:10-1038/onc.2013.126)。これに由来するインビボモデルの増殖は、BRD4阻害剤により阻害される(Filippakopoulos et al., *Nature*, 2010, 468:1067-1073)。急性骨髄性白血病細胞株(AML)における治療標的のスクリーニングは、BRD4がこの腫瘍において重要な役割を果たすことを示した(Zuber et al., *Nature*, 2011, 478, 524-528)。BRD4発現の低減は、細胞周期の選択的停止およびアポトーシスをもたらす。BRD4阻害剤での処置は、インビボでAML異種移植片の増殖を妨げる。BRD4阻害剤を使用したさらなる実験は、BRD4が様々な血液腫瘍、例えば多発性骨髄腫(Delmore et al., *Cell*, 2011, 146, 904-917)およびパーキットリンパ腫(Mertz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108, 16669-16674)に

20

30

40

【0007】

BETタンパク質はまた、ウイルス感染にも関与する。BRD4は様々なパピローマウイルスのE2タンパク質に結合し、潜在的に感染した細胞におけるウイルスの生存にとって重要である(Wu et al., *Genes Dev.*, 2006, 20:2383-2396; Vosa et al., *J. Virol.*, 2006, 80:8909-8919)。ヘルペスウイルスはカポジ肉腫の原因であり、これもまた様々なBETタンパク質と相互作用するが、このことは疾患生存にとって重要である(Viejo-Borbolla et al., *J. Virol.*, 2005, 79:13618-13629; You et al., *J. Virol.*, 2006, 80:8909-8919)

50

。P - T E F bへの結合を介して、B R D 4はH I V - 1の複製においても重要な役割を果たす (B i s g r o v e e t a l . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 2 0 0 7 , 1 0 4 : 1 3 6 9 0 - 1 3 6 9 5) 。 B R D 4阻害剤での処置は、T細胞内の休眠状態にある処置できないH I V - 1ウイルスリザーバーの刺激をもたらす (B a n e r j e e e t a l . , J . L e u k o c . B i o l . , 2 0 1 2 , 9 2 , 1 1 4 7 - 1 1 5 4) 。この再活性化は、A I D S処置のための新たな治療法を可能にする (Z i n c h e n k o e t a l . , J . L e u k o c . B i o l . , 2 0 1 2 , 9 2 , 1 1 2 7 - 1 1 2 9) 。ポリオーマウイルスのD N A複製におけるB R D 4の決定的な役割もまた報告されている (W a n g e t a l . , P L o S P a t h o g . , 2 0 1 2 , 8 , d o i : 1 0 . 1 3 7 1) 。

10

【0008】

B E Tタンパク質は加えて炎症プロセスに関与する。B R D 2低形質マウスは、脂肪組織における炎症低減を示す (W a n g e t a l . , B i o c h e m . J . , 2 0 0 9 , 4 2 5 : 7 1 - 8 3) 。白色脂肪組織におけるマクロファージの浸潤もまたB R D 2欠損マウスにおいて低減する (W a n g e t a l . , B i o c h e m . J . , 2 0 0 9 , 4 2 5 : 7 1 - 8 3) 。B R D 4は炎症に関与する多数の遺伝子を制御することもまた示されている。L P S刺激マクロファージにおいて、B R D 4阻害剤は、炎症性遺伝子、例えばI L - 1またはI L - 6の発現を妨げる (N i c o d e m e e t a l . , N a t u r e , 2 0 1 0 , 4 6 8 : 1 1 1 9 - 1 1 2 3) 。

【0009】

B E Tタンパク質はA p o A 1遺伝子の制御にも関与する (M i r g u e t e t a l . , B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . , 2 0 1 2 , 2 2 : 2 9 6 3 - 2 9 6 7) 。対応するタンパク質は高密度リポタンパク質 (H D L) の一部であり、これはアテローム性動脈硬化において重要な役割を果たす (S m i t h , A r t e r i o s c l e r . T h r o m b . V a s c . B i o l . , 2 0 1 0 , 3 0 : 1 5 1 - 1 5 5) 。A p o A 1発現の刺激を介して、B E Tタンパク質阻害剤はコレステロールH D Lの濃度を増加させることができ、それゆえ、アテローム性動脈硬化の処置のために潜在的に有用であり得る (M i r g u e t e t a l . , B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . , 2 0 1 2 , 2 2 : 2 9 6 3 - 2 9 6 7) 。

20

【0010】

B E Tタンパク質B R D Tは、減数分裂の間およびその後重要ないくつかの遺伝子の発現制御を介して、精子形成において必須の役割を果たす (S h a n g e t a l . , D e v e l o p m e n t , 2 0 0 7 , 1 3 4 : 3 5 0 7 - 3 5 1 5 ; M a t z u k e t a l . , C e l l , 2 0 1 2 , 1 5 0 : 6 7 3 - 6 8 4) 。加えて、B R D Tは減数分裂後のクロマチン構成に関与する (D h a r e t a l . , J . B i o l . C h e m . , 2 0 1 2 , 2 8 7 : 6 3 8 7 - 6 4 0 5) 。マウスにおけるインビボ実験は、B R D Tも阻害するB E T阻害剤での処理が精子生産の減少および不妊をもたらすことを示す (M a t z u k e t a l . , C e l l , 2 0 1 2 , 1 5 0 : 6 7 3 - 6 8 4) 。

30

【0011】

これら全ての研究は、B E Tタンパク質が様々な病理において、および男性の生殖能力においても必須の役割を果たすことを示す。したがって、B E Tタンパク質とアセチル化タンパク質との相互作用を妨げる強力な選択的な阻害剤を見出すことが望ましい。これらの新規の阻害剤は、インビボで、すなわち患者においてこれらの相互作用の阻害を可能にする好適な薬物動態学的特性も持つであろう。

40

【0012】

ここに、置換ジヒドロキノキサリノンおよびピリドピラジノンが所望の特性を持つ、すなわちB E T阻害作用、特にB R D 4阻害作用を示すことが見出された。本発明の化合物は、それゆえに、過剰増殖性障害の症例、特に新生物障害の症例における予防的および治療的使用のための価値ある活性成分である。加えて、本発明の化合物は、ウイルス感染の症例、神経変性障害の症例、炎症疾患の症例、アテローム性障害の症例において、および

50

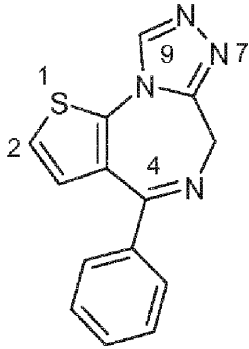
男性の生殖能力コントロールにおいて用いることができる。

【0013】

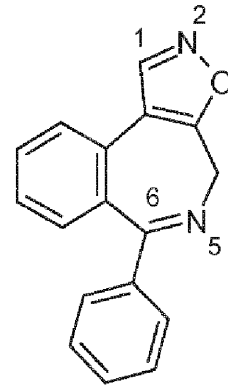
従来技術

従来技術の評価において適用される命名 (Advanced Chemical Development, Inc. からの命名ソフトウェア ACD Name バッチ、Version 12.01 より得られるもの) は、以下の図により説明される：

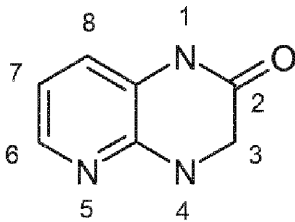
【化1】



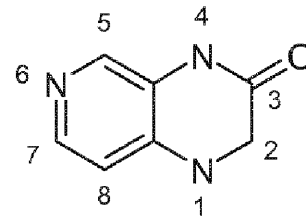
4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-
[4,3-a][1,4]ジアゼピン



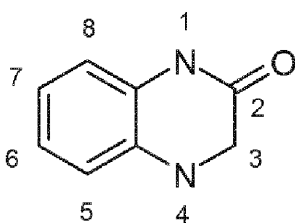
6-フェニル-4H-[1,2]イソキサゾロ-
[5,4-d][2]ベンズアゼピン



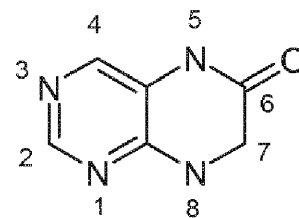
3,4-ジヒドロフタルazine-2(1H)-オン



1,4-ジヒドロフタルazine-3(2H)-オン



3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン



7,8-ジヒドロクオキサリジン-6(5H)-オン

【0014】

化学構造に基づくと、非常に少数のBRD4阻害剤タイプしか今までに記載されていない (Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55)。

【0015】

最初に公開されたBRD4阻害剤はジアゼピンであった。例えば、フェニルチエノトリアゾロ-1,4-ジアゼピン (4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン) は、WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) 中に、および化合物JQ1としてWO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute) 中に記載されている。

10

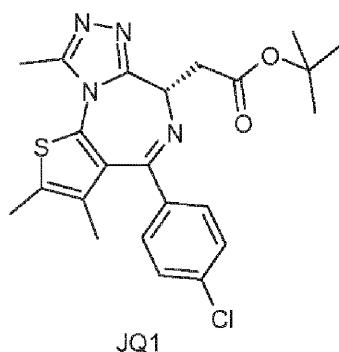
20

30

40

50

【化2】



10

【0016】

ベンゾ部分によるチエノ部分の置換もまた、活性のある阻害剤をもたらす（*J. Med. Chem.* 2011, 54, 3827-3838; *E. Nicodeme et al.*, *Nature* 2010, 468, 1119）。さらに、4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンおよび縮合相手としてベンゾ部分ではなく代わりの環を持つ関連の化合物がWO2012/075456 (*Constellation Pharmaceuticals*)中に包括的にクレームされ、または明示的に記載されている。

【0017】

BRD4阻害剤としてのアゼピンは、WO2012/075383 (*Constellation Pharmaceuticals*)中に記載されている。この出願は、6-置換4H-イソキサゾロ[5,4-d][2]ベンズアゼピンおよび4H-イソキサゾロ[3,4-d][2]ベンズアゼピンであって、6位において置換されていてもよいフェニルを持つ化合物を包含するものに関し、およびまたベンゾ部分ではない代わりの複素環縮合相手、例えばチエノアゼピンまたはピリドアゼピンを有するアナログに関する。記載されているBRD4阻害剤の別の構造分類は、7-イソキサゾロキノリンおよび関連のキノロン誘導体の構造分類である (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22 (2012) 2963-2967)。WO2011/054845 (*GlaxoSmithKline*)は、さらなるベンゾジアゼピンをBRD4阻害剤として記載している。

20

30

【0018】

本発明の化合物は、対照的に、上で論じられているBRD4阻害剤の化学型と構造的に様々に異なる、置換3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン誘導体および3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン誘導体である。顕著な構造的差異のため、本出願において特許請求の範囲に記載されている化合物もまたBRD4阻害作用を持つことは予想されるものではなかった。したがって、本発明の化合物が相当な構造的差異にもかかわらず良好な阻害作用を持つことは驚くべきことである。

【0019】

いくつかの文書は、構造的に類似しているが完全に異なる作用メカニズムを対象とした、いくつかの場合において他の適応症も対象とした化合物を含む。ジヒドロキノキサリンおよびジヒドロピリドピラジノンならびに関連の二環系は、一連の特許出願中に記載されている。

40

【0020】

WO2010/085570 (*Takeda Pharmaceutical Company*)は、一連の二環式および三環式骨格に由来する、3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン誘導体を含むポリ-ADP-リボースポリメラーゼ(PARP)の阻害剤を、様々な疾患の処置のための薬剤として記載している。その中で開示されている例示的化合物は、本発明の化合物と、例えばジヒドロピリドピラジノン骨格のピリド部分に対する置換のタイプおよび位置が異なる。

50

【0021】

WO2006/005510 (Boehringer Ingelheim) は、1,4-ジヒドロピリド[3,4-b]ピラジン-3(2H)-オン誘導体を、過剰増殖性障害の処置のためのPLK-1阻害剤として記載している。ピリド窒素の位置により、その刊行物中に開示されている物質と本発明の化合物とは区別される。特許請求の範囲に記載されている物質は、-NH-を介してジヒドロピリドピラジノン骨格のC-7と結合している、それ自体パラ位においてカルボキサミドにより置換されているアニリン基を特徴とする。

【0022】

WO2008/117061 (Sterix Ltd) は、3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン誘導体を含む一連の二環式化学型を、腫瘍増殖の障害を含む使用のためのステロイドスルファターゼ阻害剤として記載している。言及されている出願中で特許請求の範囲に記載された物質は、本発明中で開示されている物質と、例えばN-1における置換が異なる。

10

【0023】

US2006/0019961 (P. E. Mahaney et al.) は、置換3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン誘導体を、様々な炎症障害、心血管障害および自己免疫障害の処置のためのエストロゲン受容体の調節因子として記載している。この出願中で開示されている例の物質は、C-6において小さい置換基(例えばハロゲンまたはメチルなど)しか持たないが、N-4において必然的にヒドロキシル化芳香族系を持つ置換基を持ち、このためにこの物質は本発明の化合物と異なっている。

20

【0024】

WO2006/050054、WO2007/134169およびUS2009/0264384 (Nuada LLC) は、3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン誘導体を含む一連の二環式化学型を、中でも炎症障害の処置のための腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)およびホスホジエステラーゼの様々なアイソフォームの阻害剤として記載している。特許請求の範囲に記載された構造中のN-1は、例えばカルボキサミドまたはボロン酸に由来する末端基を特徴とする基により置換されており、これは本発明の化合物と異なっている。

【0025】

WO2003/020722およびWO2004/076454 (Boehringer Ingelheim) は、7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オンを、過剰増殖性障害の処置のための特異的な細胞周期キナーゼの阻害剤として開示している。

30

【0026】

WO2006/018182 (Boehringer Ingelheim) は、新生物障害の処置のための、中でも様々な細胞増殖抑制剤と組み合わせた7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オンの医薬調合剤を記載している。

【0027】

WO2006/018185 (Boehringer Ingelheim) は、様々な新生物障害の処置のための7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オンの使用を記載している。

40

【0028】

WO2011/101369 (Boehringer Ingelheim)、WO2011/113293 (Jiangsu Hengrui Medicine)、WO2009/141575 (Chroma Therapeutics)、WO2009/071480 (Nerviano Medical Sciences) ならびにまたWO2006/021378、WO2006/021379およびWO2006/021548 (同じくBoehringer Ingelheim) は、さらなる7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オン誘導体を、過剰増殖性障害を処置するためのPLK-1阻害剤として開示している。

50

【0029】

US 6,369,057は、様々なキノキサリンおよびキノキサリノン誘導体を抗ウイルス活性化合物として記載しており；EP 0657166およびEP 728481は、かかる化合物と抗ウイルス作用を持つヌクレオシドまたはプロテアーゼ阻害剤との組み合わせを記載している。

【0030】

WO 2007/022638 (Methylgene Inc.)は、全くの一般論として、いくつかの化学型のHDAC阻害剤、中でもジヒドロ-キノキサリノン誘導体を開示しているが、開示されている例の化合物の構造は本発明の化合物と明白に異なっている。

10

【0031】

WO 1999/050254 (Pfizer)は、他の化合物の中でもキノキサリノンおよびジヒドロキノキサリノンを抗血栓治療のためのセリンプロテアーゼ阻害剤として記載しているが、これらの化合物は置換基のタイプおよび位置が本発明の化合物と明白に異なっている。

【0032】

C-6において芳香族アミノ基により置換されており、フェニル基が今度はパラ-アミド基により置換されている、いくつかの3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン誘導体(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン誘導体に相当する)は、Chemical Abstractsにより“Chemical Library”物質として文献参照を伴わずに索引を付けられている[4-{[(3R)-4-シクロペンチル-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]アミノ}-3-メトキシ-N-[2-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]ベンズアミド、CAS登録No.1026451-60-4、N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-{[(3R)-4-シクロペンチル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]アミノ}-3-メトキシベンズアミド、CAS登録No.1026961-36-3、4-{[(3R)-4-シクロヘキシル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]アミノ}-N-[1-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-2-イル]-3-メトキシベンズアミド、CAS登録No.1025882-57-8を参照されたい]。これらの化合物についての治療的使用は今までに何ら記載されていない。

20

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0033】

- 【特許文献1】WO 2009/084693
- 【特許文献2】WO 2011/143669
- 【特許文献3】WO 2012/075456
- 【特許文献4】WO 2012/075383
- 【特許文献5】WO 2011/054845
- 【特許文献6】WO 2010/085570
- 【特許文献7】WO 2006/005510
- 【特許文献8】WO 2008/117061
- 【特許文献9】US 2006/0019961
- 【特許文献10】WO 2006/050054
- 【特許文献11】WO 2007/134169
- 【特許文献12】US 2009/0264384
- 【特許文献13】WO 2003/020722
- 【特許文献14】WO 2004/076454
- 【特許文献15】WO 2006/018182

40

50

- 【特許文献16】WO2006/018185
 【特許文献17】WO2011/101369
 【特許文献18】WO2011/113293
 【特許文献19】WO2009/141575
 【特許文献20】WO2009/071480
 【特許文献21】WO2006/021378
 【特許文献22】WO2006/021379
 【特許文献23】WO2006/021548
 【特許文献24】US6,369,057
 【特許文献25】EP0657166 10
 【特許文献26】EP728481
 【特許文献27】WO2007/022638
 【特許文献28】WO1999/050254
 【非特許文献】
 【0034】
 【非特許文献1】Wu and Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145
 【非特許文献2】Kuo and Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626
 【非特許文献3】Umehara et al., J. Biol. Chem., 2010 20, 285:7610-7618
 【非特許文献4】Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231
 【非特許文献5】Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387
 【非特許文献6】Zhang et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:28840-28851
 【非特許文献7】Zou et al., Oncogene, 2013, doi:10.1038/onc.2013.179
 【非特許文献8】Schroder et al., J. Biol. Chem., 201 30, 287:1090-1099
 【非特許文献9】Rahman et al., Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652
 【非特許文献10】Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909
 【非特許文献11】Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976
 【非特許文献12】Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304
 【非特許文献13】Yang et al., Mol. Cell, 2005, 19:53 40, 5-545
 【非特許文献14】You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103
 【非特許文献15】Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038
 【非特許文献16】Draker et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047
 【非特許文献17】LeRoy et al., Mol. Cell, 2008, 30:51-60
 【非特許文献18】Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2 50

008, 283:9040-9048

【非特許文献19】Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674

【非特許文献20】Dawson et al., Nature, 2011, 478:529-533

【非特許文献21】Delmore et al., Cell, 2011, 146:1-14

【非特許文献22】Gyuris et al., Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789:413-421

【非特許文献23】Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol. 10, 2002, 22:3794-3802

【非特許文献24】French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203:16-20

【非特許文献25】Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675

【非特許文献26】Grayson et al., 2013, doi:10-1038/onc.2013.126

【非特許文献27】Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1067-1073

【非特許文献28】Zuber et al., Nature, 2011, 478, 52 20
4-528

【非特許文献29】Delmore et al., Cell, 2011, 146, 90
4-917

【非特許文献30】Lockwood et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109, 19408-19413

【非特許文献31】Kadota et al., Cancer Res, 2009, 69:7357-7365

【非特許文献32】Greenwall et al., Blood, 2005, 103:1475-1484

【非特許文献33】Wu et al., Genes Dev., 2006, 20:23 30
83-2396

【非特許文献34】Vosa et al., J. Virol., 2006, 80:89
09-8919

【非特許文献35】Viejo-Borbolla et al., J. Virol., 2005, 79:13618-13629

【非特許文献36】You et al., J. Virol., 2006, 80:890
9-8919

【非特許文献37】Bisgrove et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104:13690-13695

【非特許文献38】Banerjee et al., J. Leukoc. Biol., 40
2012, 92, 1147-1154

【非特許文献39】Zinchenko et al., J. Leukoc. Biol., 2012, 92, 1127-1129

【非特許文献40】Wang et al., PLoS Pathog., 2012, 8, doi:10.1371

【非特許文献41】Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83

【非特許文献42】Nicodeme et al., Nature, 2010, 468:1119-1123

【非特許文献43】Mirguet et al., Bioorg. Med. Chem. 50

Lett., 2012, 22:2963-2967

【非特許文献44】Smith, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30:151-155

【非特許文献45】Shang et al., Development, 2007, 134:3507-3515

【非特許文献46】Matzuk et al., Cell, 2012, 150:673-684

【非特許文献47】Dhar et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:6387-6405

【非特許文献48】Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55 10

【非特許文献49】J. Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838

【非特許文献50】E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119

【非特許文献51】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22(2012) 2963-2967

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0035】

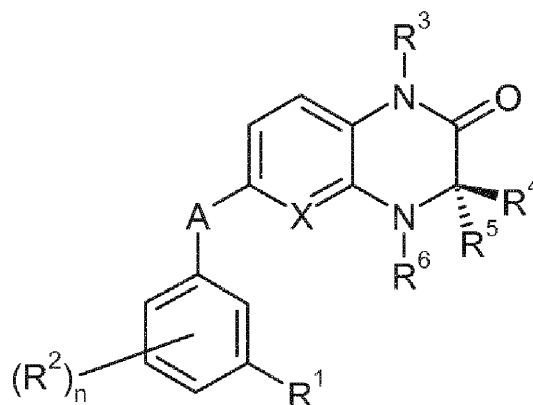
それでもなお、障害、特に過剰増殖性障害の、大いにとりわけ新生物障害の予防および処置のための活性化合物への大きなニーズが依然として存在する。 20

【課題を解決するための手段】

【0036】

ここに、一般式(I)

【化3】



(I)

【0037】

の化合物であって、式中、

Aは、-NH-、-N(C₁-C₃-アルキル)-または-O-であり、

Xは、-N-または-CH-であり、

nは、0、1または2であり、

R¹は、-C(=O)NR⁷R⁸もしくは-S(=O)₂NR⁷R⁸基であり、
もしくは

R¹は、5員の単環式ヘテロアリアル-であり、これはハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル-、C₂-C₄-アルケニル-、C₂-C₄-アルキニル-、ハロ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-、C₁-C₄-アルキルチオ-、ハロ-C₁-C₄-アルキルチオ-、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S(=O)₂R¹¹、-

30

40

50

$S(=O)_2NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換
 されているもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル-、 C_2-C_4 -アルケニル-
 、 C_2-C_4 -アルキニル-、ハロ- C_1-C_4 -アルキル-、 C_1-C_4 -アルコキシ-
 -、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ-、 C_1-C_4 -アルキルチオ-もしくはハロ- C_1 -
 C_4 -アルキルチオ-であり、 n が2である場合、 R^2 は同一であっても異なってもよく、

または

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ 、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-CH_2-*$ 、 $*-C(=O)-NR^8-CH_2-*$ もしくは $*-C(=O)-NR^8-CH_2-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R^3 は、メチル-またはエチル-であり、

R^4 は、水素もしくは C_1-C_3 -アルキル-であり、

R^5 は、水素もしくは C_1-C_3 -アルキル-であり、

または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 C_3-C_6 -シクロアルキレンであり、

R^6 は、 C_1-C_6 -アルキル-であり、これは C_1-C_3 -アルコキシ-、フェニル-、 C_3-C_8 -シクロアルキル-もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル-により一置換されているもよく、

ここでフェニル-はそれ自体、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル-、 C_2-C_4 -アルケニル-、 C_2-C_4 -アルキニル-、 C_1-C_4 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_4 -アルキル-、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ-により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されているもよく、ならびに

ここで C_3-C_8 -シクロアルキル-および4員から8員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、 C_1-C_3 -アルキル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されているもよく、

または

R^6 は、 C_3-C_8 -シクロアルキル-もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル-であり、これらは C_1-C_3 -アルキル-もしくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されているもよく、

または

R^6 は、フェニルであり、これはハロゲン、 C_1-C_3 -アルキル-もしくは4~8員のヘテロシクロアルキル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されているもよく、

ここで4~8員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、 C_1-C_3 -アルキルもしくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されているもよく、

R^7 は、水素であり、

もしくは

R^7 は、 C_1-C_6 -アルキル-であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ、 C_1-C_4 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ-、 $-NR^9R^{10}$ 、 C_3-C_8 -シクロアルキル-、 C_4-C_8 -シクロアルケニル-、4員から8員のヘテロシクロアルキル-、4員から8員のヘテロシクロアルケニル-、 C_5-C_{11} -スピロシクロアルキル-、 C_5-C_{11} -ヘテロスピロシクロアルキル-、架橋 C_6-C_{12} -シクロアルキル-、架橋 C_6-C_{12} -ヘテロシクロアルキル-、 C_6-C_{12} -ピシクロアルキル-、 C_6-C_{12} -ヘテロピシクロアルキル-、フェニル-、5員から6員のヘテロアリール-により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されているも

10

20

30

40

50

よく、

ここで $C_3 - C_8$ - シクロアルキル -、 $C_4 - C_8$ - シクロアルケニル -、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、4員から8員のヘテロシクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - スピロシクロアルキル -、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - シクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル -、 $C_6 - C_{12}$ - ビシクロアルキル -、 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル - はそれ自体、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、ならびに

10

ここでフェニルおよび5員から6員のヘテロアリアルはハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

もしくは

R^7 は、 $C_3 - C_6$ - アルケニル - もしくは $C_3 - C_6$ - アルキニル - であり、

もしくは

R^7 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル -、 $C_4 - C_8$ - シクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - スピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - シクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、シアノ、フッ素、 $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、- NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

20

もしくは

R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、4員から8員のヘテロシクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^8 は、水素、もしくは一重もしくは二重に、同一にもしくは異なってヒドロキシル -、オキソ - もしくは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - で置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル -、もしくはフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル であり、

30

または

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテロシクロアルキル、4員から8員のヘテロシクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

40

R^9 および R^{10} は、各々独立して、水素、もしくは一重もしくは二重に、同一にもしくは異なってヒドロキシル -、オキソ - もしくは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - で置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル、もしくはフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル、もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル であり、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキル により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^9 および R^{10} は、それらが付着している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C$

50

₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、シクロプロピルメチル - 、C₁ - C₃ - アルキルカルボニル - もしくはC₁ - C₄ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R¹¹ は、C₁ - C₆ - アルキル - またはフェニル - C₁ - C₃ - アルキル - である、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩が、驚くべきことに、BETタンパク質、特にBRD4とアセチル化ヒストン4ペプチドとの間の相互作用を阻害し、それゆえ、がん細胞の増殖を阻害することが見出された。

【0038】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、

Aは、-NH-または-N(C₁-C₃-アルキル)-であり、

Xは、-N-または-CH-であり、

nは、0、1または2であり、

R¹ は、-C(=O)NR⁷R⁸もしくは-S(=O)₂NR⁷R⁸基であり、もしくは

R¹ は、オキサゾリル - 、チアゾリル - 、オキサジアゾリル - もしくはチアジアゾリル - であり、これらはハロゲン、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル - 、トリフルオロメチル - 、C₁ - C₃ - アルコキシ - 、トリフルオロメトキシ - もしくは-NR⁹R¹⁰により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R² は、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - 、エチル - もしくはエトキシ - であり、nが2である場合、R² は同一であっても異なっていてもよく、

R¹ およびR² は、一緒になって、*-S(=O)₂-NR⁸-CH₂-**もしくは*-C(=O)-NR⁸-CH₂-**基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環へのR¹の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R³ は、メチル - またはエチル - であり、

R⁴ は、水素、メチル - またはエチル - であり、

R⁵ は、水素、メチル - またはエチル - であり、

R⁶ は、C₂ - C₅ - アルキル - であり、

または

R⁶ は、メチル - もしくはエチル - であり、これらはC₁ - C₃ - アルコキシ - 、フェニル - もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル - 、C₁ - C₃ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、および

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ は、C₃ - C₈ - シクロアルキル - もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これらはC₁ - C₃ - アルキル - もしくはC₁ - C₄ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ は、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - もしくは6員のヘテロシクロアルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

ここで6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - もしくはtert-ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよく、

R⁷ は、水素であり、

もしくは

R⁷ は、C₁ - C₆ - アルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ

10

20

30

40

50

、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ - 、 $-NR^9R^{10}$ 、
4員から8員のヘテロシクロアルキル - 、フェニル - 、5員から6員のヘテロアリール -
により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、
ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、ヒドロキシル、オキソ、 C_1
- C_3 - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロ
ピルメチル - 、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - により一置換され
ていてもよく、

もしくは

R^7 は、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、シアノ、
フッ素、 $-NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されてい
てもよく、

もしくは

R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル - 、 $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアル
キル - 、架橋 $C_6 - C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{10}$ - ヘテロピシ
クロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フル
オロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル
- もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしく
は二置換されていてもよく、

R^8 は、水素もしくは $C_1 - C_3$ - アルキル - であり、

または

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテ
ロシクロアルキル - 、 $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキル - 、架橋 $C_6 - C_{10}$ -
ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{10}$ - ヘテロピシクロアルキル - であり、
これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C$
 $_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - もしくは *t*
e
r
t - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換され
ていてもよく、

R^9 および R^{10} は、互いに独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモ
ノ - オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくはトリフルオロメチル
- 、もしくは6員のヘテロシクロアルキル - であり、

ここで6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキルにより同一にも
しくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘ
テロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アル
キル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル
- 、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって
一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0039】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、 $-NH-$ または $-N$ (メチル) - であり、

X は、 $-N-$ または $-CH-$ であり、

n は、0 または 1 であり、

R^1 は、 $-C(=O)NR^7R^8$ もしくは $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基であり、

もしくは

R^1 は、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アル
キル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル - もしくはメトキシ - であり、または

R^1 および R^2 は、一緒にあって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ 基であり、

10

20

30

40

50

ここで「*」は式(I)中のフェニル環へのR¹の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R³は、メチル-であり、

R⁴は、メチル-またはエチル-であり、

R⁵は、水素であり、

R⁶は、C₃-C₅-アルキル-もしくは2-メトキシエチル-であり、

または

R⁶は、メチル-であり、これはフェニル-もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル-により一置換されており、

ここでフェニル-はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、メトキシ-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで4員から6員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、メチル-により一置換されていてもよく、

または

R⁶は、C₃-C₈-シクロアルキル-であるか、もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル-であり、これらはC₁-C₃-アルキル-もしくはC₁-C₄-アルコキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶は、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル-もしくはN-tert-ブトキシカルボニルピペラジニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁷は、水素であり、

もしくは

R⁷は、C₁-C₄-アルキルであり、これは-NR⁹R¹⁰もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル-により一置換されていてもよく、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、オキソ、C₁-C₃-アルキル-、フルオロ-C₁-C₃-アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により一置換されていてもよく、

もしくはR⁷は、C₃-C₆-シクロアルキル-であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは-NR⁹R¹⁰により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷は、4員から8員のヘテロシクロアルキル-であり、これはオキソ、C₁-C₃-アルキル-、フルオロ-C₁-C₃-アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸は、水素、メチル-もしくはエチル-であり、

または

R⁷およびR⁸は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から6員のヘテロシクロアルキル-もしくはC₆-C₈-ヘテロスピロシクロアルキル-であり、これらはフッ素、オキソ、C₁-C₃-アルキル-、フルオロ-C₁-C₃-アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁹およびR¹⁰は、各々独立して、水素、もしくはモノ-ヒドロキシル-もしくはモノ-オキソ-置換されていてもよいC₁-C₃-アルキル-、トリフルオロメチル-であるか、もしくは

N-メチルピペリジニル-であり、

または

R⁹およびR¹⁰は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキル-であり、これはフッ素、オキソ、C₁-C₃-アルキル-、フルオロ-C₁-C₃-アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

10

20

30

40

50

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0040】

とりわけ好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、

Aは、-NH-または-N(メチル)-であり、

Xは、-N-であり、

nは、0または1であり、

R¹は、-C(=O)NR⁷R⁸もしくは-S(=O)₂NR⁷R⁸基であり、

もしくは

R¹は、オキサゾリル-もしくはオキサジアゾリル-であり、これらはC₁-C₃-アルキル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R²は、水素、フッ素、塩素、メチル-もしくはメトキシ-であり、または

R¹およびR²は、一緒になって、*-S(=O)₂-NR⁸-CH₂-**基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環へのR¹の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R³は、メチル-であり、

R⁴は、メチル-またはエチル-であり、

R⁵は、水素であり、

R⁶は、C₃-C₅-アルキル-もしくは2-メトキシエチル-であり、

または

R⁶は、メチル-であり、これはフェニル-もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル-により一置換されており、

ここでフェニル-はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、メトキシ-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで4員から6員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、メチル-により一置換されていてもよく、

または

R⁶は、C₃-C₈-シクロアルキル-であるか、もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル-であり、これらはC₁-C₃-アルキル-もしくはC₁-C₄-アルコキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶は、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル-もしくはN-tert-ブトキシカルボニルピペラジニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁷は、水素であり、

もしくは

R⁷は、C₁-C₄-アルキルであり、これは-NR⁹R¹⁰もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル-により一置換されていてもよく、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、オキソ、C₁-C₃-アルキル-、フルオロ-C₁-C₃-アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷は、C₃-C₆-シクロアルキル-であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくはNR⁹R¹⁰により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷は、4員から8員のヘテロシクロアルキル-であり、これはオキソ、C₁-C₃-アルキル-、フルオロ-C₁-C₃-アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸は、水素、メチル-もしくはエチル-であり、

または

R⁷およびR⁸は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から6員のヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはフッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^9 および R^{10} は、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - 、トリフルオロメチル - であるか、もしくは N - メチルピペリジニル - であり、

または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0041】

とりわけ好ましいのは、さらに、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、 $-NH-$ または $-N$ (メチル) - であり、

X は、 $-CH-$ であり、

n は、0 または 1 であり、

R^1 は、 $-C(=O)NR^7R^8$ もしくは $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基であり、

もしくは

R^1 は、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル - もしくはメトキシ - であり、または

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式 (I) 中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R^3 は、メチル - であり、

R^4 は、メチル - またはエチル - であり、

R^5 は、水素であり、

R^6 は、 $C_3 - C_5$ - アルキル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、

または

R^6 は、メチル - であり、これはフェニル - もしくは 4員から6員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで 4員から6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

または

R^6 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - であるか、もしくは 4員から6員のヘテロシクロアルキル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^6 は、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - もしくは N - tert - ブトキシカルボニルピペラジニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^7 は、水素であり、

もしくは

R^7 は、 $C_1 - C_4$ - アルキルであり、これは $-NR^9R^{10}$ もしくは 4員から8員のヘテロシクロアルキル - により一置換されていてもよく、

ここで 4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキ

10

20

30

40

50

ル -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは N R⁹ R¹⁰ により一置換されていてもよく、

もしくは

R⁷ は、4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸ は、水素、メチル - もしくはエチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から6員のヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはフッ素、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ は、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい C₁ - C₃ - アルキル -、トリフルオロメチル - であるか、もしくは N - メチルピペリジニル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0042】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、-NH- または -N (メチル) - であり、

X は、-N- または -CH- であり、

n は、0 または 1 であり、

R¹ は、-C(=O)NR⁷R⁸ もしくは -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であり、

もしくは

R¹ は、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらはメチル - により一置換もしくは二置換されていてもよく、

R² は、水素、メチル - もしくはメトキシ - であり、または

R¹ および R² は、一緒になって、* - S(=O)₂ - NH - CH₂ - ** 基であり、ここで「*」は式 (I) 中のフェニル環への R¹ の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表し、

R³ は、メチル - であり、

R⁴ は、メチル - であり、

R⁵ は、水素であり、

R⁶ は、イソプロピル -、イソブチル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、

または

R⁶ は、ベンジルであり、ここでフェニル部分はフッ素、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ は、C₅ - C₇ - シクロアルキル - であり、これはメチル - により一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ は、テトラヒドロフラニル -、テトラヒドロピラニル - もしくはピペリジニル - であ

10

20

30

40

50

り、
ここでピペリジニル - はメチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - により一置換
されていてもよく、

または

R^6 は、フェニルであり、これはフッ素、メチル - もしくは *N* - *tert* - ブトキシカル
ボニルピペラジニル - により一置換されていてもよく、

R^7 は、水素であり、

もしくは

R^7 は、 $C_1 - C_3$ - アルキルであり、これは - NR^9R^{10} もしくは *N* - メチルピペリ
ジニル - により一置換されていてもよく、

もしくは

R^7 は、シクロプロピル - であるか、もしくはシクロヘキシル - であり、

ここでシクロヘキシル - はヒドロキシル - もしくは - NR^9R^{10} により一置換されてい
てもよく、

もしくは

R^7 は、4員から6員のヘテロシクロアルキルであり、これはメチル - により一置換され
ていてもよく、

R^8 は、水素、メチル - もしくはエチル - であり、

または

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から6員のヘテ
ロシクロアルキル - であり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく
、もしくはメチル - 、イソプロピル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - もしくはシク
ロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは R^7 および R^8 は、6 - アザスピロ[3.3]ヘプチル - であるか、もしくは2
- オキサ - 6 - アザスピロ[3.3]ヘプチル - であり、

R^9 および R^{10} は、各々独立して、水素、 $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくは *N* - メチル
ピペリジニル - であり、

または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、6員のヘテロシク
ロアルキル - であり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく、もし
くはメチル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - 、シクロプロピル - もしくはシクロブ
ロピルメチル - により一置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0043】

格別に好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、-NH- または -N(メチル)- であり、

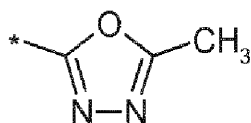
X は、-N- または -CH- であり、

n は、0 または 1 であり、

R^1 は、-C(=O)NR⁷R⁸ もしくは -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であり、

もしくは R^1 は、

【化4】



【0044】

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表し、

R^2 は、水素、メチル - もしくはメトキシ - であり、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合しているフェニル環と一緒にあって、

10

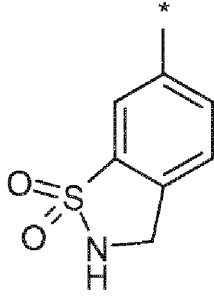
20

30

40

50

【化5】



【0045】

10

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表し、

R³ は、メチル - であり、

R⁴ は、メチル - であり、

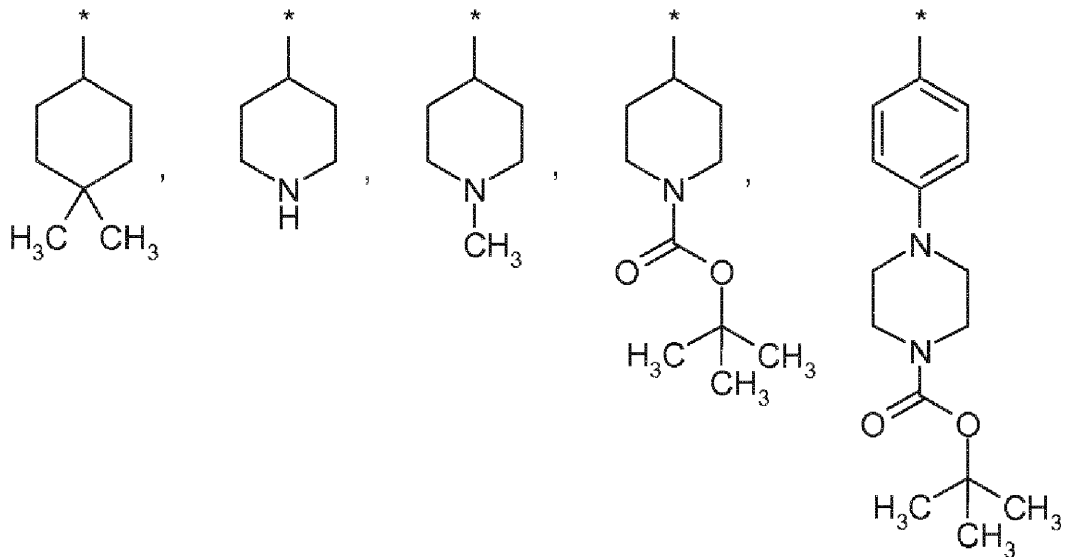
R⁵ は、水素であり、

R⁶ は、イソプロピル -、イソブチル -、2 - メトキシエチル -、ベンジル -、4 - メトキシベンジル -、2, 6 - ジフルオロベンジル -、シクロペンチル -、シクロヘキシル -、シクロヘプチル -、テトラヒドロピラン - 4 - イル -、フェニル -、3 - メチルフェニル - もしくは 4 - フルオロフェニル - であり、

または R⁶ は、

【化6】

20



30

【0046】

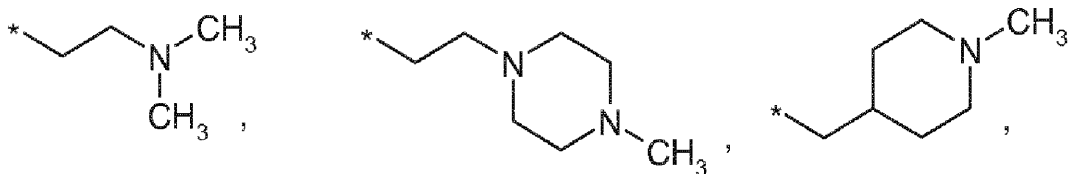
であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表し、

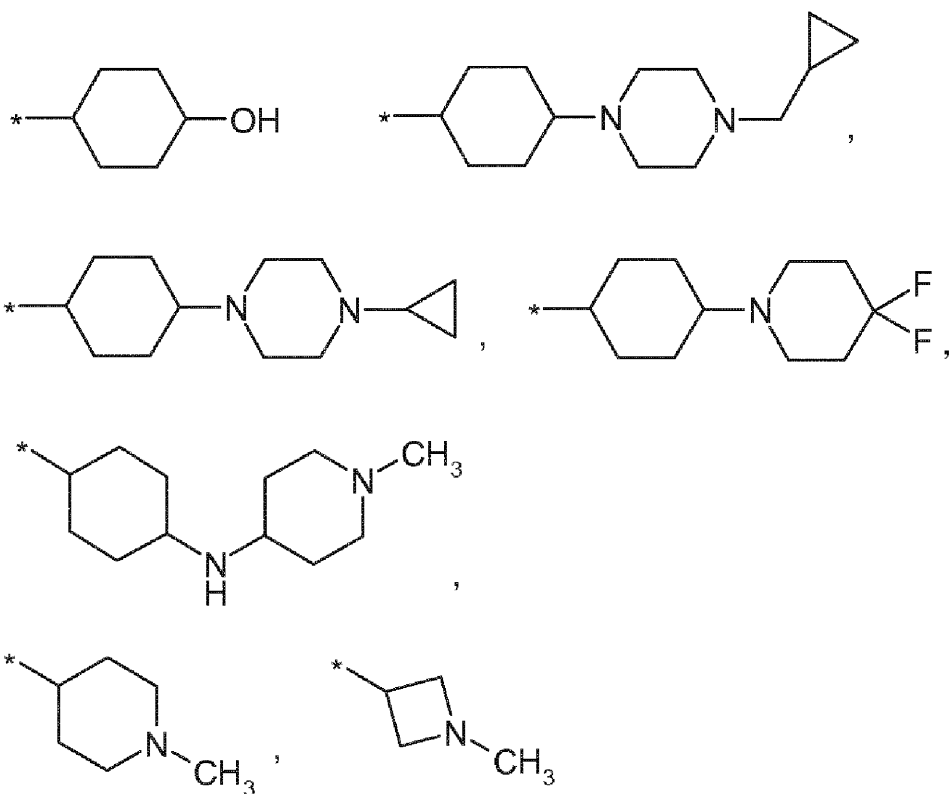
R⁷ は、水素、メチル -、エチル -、イソプロピル - もしくはシクロプロピル - であり、

もしくは R⁷ は、

【化7】

40





10

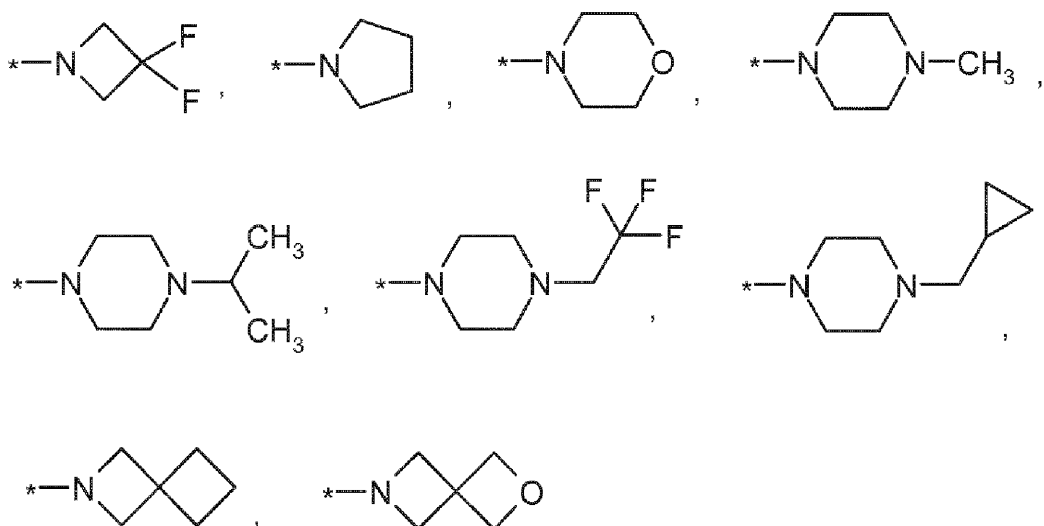
20

【 0 0 4 7 】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表し、
R⁸ は、水素、メチル - もしくはエチル - であり、
または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、

【 化 8 】



30

40

【 0 0 4 8 】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物
ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【 0 0 4 9 】

同じく関心が持たれるのは、一般式 I の化合物であって、式中、

A は、 - NH - または - O - であり、

X は、 - N - または - CH - であり、

n は、 0 . 1 または 2 であり、

50

R¹ は、 $-C(=O)NR^7R^8$ もしくは $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基であり、
 または

R¹ は、5員の単環式ヘテロアリアル - であり、これはハロゲン、シアノ、C₁-C₄-
 アルキル -、C₂-C₄-アルケニル -、C₂-C₄-アルキニル -、ハロ-C₁-C₄-
 アルキル -、C₁-C₄-アルコキシ -、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ -、C₁-C₄-
 アルキルチオ -、ハロ-C₁-C₄-アルキルチオ -、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)N^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換
 されているもよく、

R² は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₃-アルキル -、C₂-C₄-アルケニル -
 、C₂-C₄-アルキニル -、ハロ-C₁-C₄-アルキル -、C₁-C₄-アルコキシ
 -、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ -、C₁-C₄-アルキルチオ - またはハロ-C₁-
 C₄-アルキルチオ - であり、nが2である場合、R² は同一であっても異なってもよく
 、

R³ は、メチル - またはエチル - であり、

R⁴ は、水素もしくはC₁-C₃-アルキル - であり、

R⁵ は、水素もしくはC₁-C₃-アルキル - であり、

または

R⁴ およびR⁵ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃-C₆-シクロ
 アルキレンであり、

R⁶ は、C₁-C₆-アルキル - であり、これはフェニル -、C₃-C₈-シクロアルキ
 ル - もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル - により一置換されているもよく、
 ここでフェニル - はそれ自体、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル -、C₂-C₄-
 アルケニル -、C₂-C₄-アルキニル -、C₁-C₄-アルコキシ -、ハロ-C₁-
 C₄-アルキル -、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置
 換、二置換もしくは三置換されているもよく、

および

ここでC₃-C₈-シクロアルキル - および4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそ
 れ自体、C₁-C₃-アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換さ
 れられているもよく、

または

R⁶ は、C₃-C₈-シクロアルキル - もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル -
 であり、これらはC₁-C₃-アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは
 二置換されているもよく、

R⁷ は、C₁-C₆-アルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ
 、C₁-C₄-アルコキシ -、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ -、 $-NR^9R^{10}$ 、C₃
 -C₈-シクロアルキル -、C₄-C₈-シクロアルケニル -、4員から8員のヘテロシ
 クロアルキル -、4員から8員のヘテロシクロアルケニル -、C₅-C₁₁-スピロシク
 ロアルキル -、C₅-C₁₁-ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋C₆-C₁₂-シク
 ロアルキル -、架橋C₆-C₁₂-ヘテロシクロアルキル -、C₆-C₁₂-ピシクロア
 ルキル -、C₆-C₁₂-ヘテロピシクロアルキル -、フェニル -、5員から6員のヘテ
 ロアリアル - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されてい
 てもよく、

ならびにここでC₃-C₈-シクロアルキル -、C₄-C₈-シクロアルケニル -、4員
 から8員のヘテロシクロアルキル -、4員から8員のヘテロシクロアルケニル -、C₅-
 C₁₁-スピロシクロアルキル -、C₅-C₁₁-ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋
 C₆-C₁₂-シクロアルキル -、架橋C₆-C₁₂-ヘテロシクロアルキル -、C₆-
 C₁₂-ピシクロアルキル -、C₆-C₁₂-ヘテロピシクロアルキル - はヒドロキシル
 、フッ素、オキソ、シアノ、C₁-C₃-アルキル -、フルオロ-C₁-C₃-アルキル
 -、C₃-C₆-シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、C₁-C₃-アルキルカ

10

20

30

40

50

ルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、
ならびに

ここでフェニル - および 5 員から 6 員のヘテロアリール - はハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

もしくは R^7 は、 $C_3 - C_6$ - アルケニル - もしくは $C_3 - C_6$ - アルキニル - であり、
もしくは R^7 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル -、 $C_4 - C_8$ - シクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - スピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - シクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、シアノ、フッ素、 $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、- NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

もしくは R^7 は、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル -、4 員から 8 員のヘテロシクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^8 は、水素、もしくは一重もしくは二重に、同一にもしくは異なってヒドロキシル -、オキソ - もしくは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - で置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル -、もしくはフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル であり、

または

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル、4 員から 8 員のヘテロシクロアルケニル -、 $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - もしくは - NR^9R^{10} により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R^9 および R^{10} は、各々独立して、水素、もしくは一重もしくは二重に、同一にもしくは異なってヒドロキシル -、オキソ - もしくは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - で置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル、もしくはフルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル であり、

または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、シクロプロピルメチル -、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル - もしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、
ならびに

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ - アルキル - もしくはフェニル - $C_1 - C_3$ - アルキル - である、
化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩であり、これらは驚くべきことに、BET タンパク質、特に BRD4 とアセチル化ヒストン 4 ペプチドとの間の相互作用を阻害し、それゆえ、がん細胞の増殖を阻害する。

【0050】

好ましくは関心が持たれるのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、-NH- であり、

X は、-N- または -CH- であり、

10

20

30

40

50

n は、0、1 または 2 であり、

R¹ は、-C(=O)NR⁷R⁸ もしくは -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であり、

または

R¹ は、オキサゾリル -、チアゾリル -、オキサジアゾリル - もしくはチアジアゾリル - であり、これらはハロゲン、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル -、トリフルオロメチル -、C₁ - C₃ - アルコキシ -、トリフルオロメトキシ - もしくは -NR⁹R¹⁰ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R² は、水素、フッ素、塩素、シアノ、メトキシ - またはエトキシ - であり、n が 2 である場合、R² は同一であっても異なっていてもよく、

R³ は、メチル - またはエチル - であり、

R⁴ は、水素、メチル - またはエチル - であり、

R⁵ は、水素、メチル - またはエチル - であり、

R⁶ は、置換されていない C₂ - C₅ - アルキル - であり、

または

R⁶ は、メチル - もしくはエチル - であり、これらはフェニル - もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル -、C₁ - C₃ - アルコキシ -、トリフルオロメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

および

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これらはメチル - により一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁷ は、C₁ - C₆ - アルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ、C₁ - C₃ - アルコキシ -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルコキシ -、-NR⁹R¹⁰、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル -、フェニル -、5 員から 6 員のヘテロアリアル - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

およびここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル -、シクロプロピル -、シクロプロピルメチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、シアノ、フッ素、-NR⁹R¹⁰ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル -、C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 C₆ - C₁₀ - ヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₁₀ - ヘテロビシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル -、シクロプロピル -、シクロプロピルメチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸ は、水素もしくは C₁ - C₃ - アルキル であり、

または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル -、C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 C₆ - C₁₀ - ヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₁₀ - ヘテロビシクロアルキル - であり、

これらはヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル -、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル -、シクロプロピル -、シクロプロピルメチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよ

10

20

30

40

50

く、

R⁹ および R¹⁰ は、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい C₁ - C₃ - アルキル - 、もしくはトリフルオロメチル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

10

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0051】

とりわけ好ましく関心が持たれるのは、また、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は、- NH - であり、

X は、- N - または - CH - であり、

n は、0 または 1 であり、

R¹ は、- C (= O) NR⁷ R⁸ または - S (= O)₂ NR⁷ R⁸ 基であり、

R² は、フッ素、塩素またはメトキシ - であり、

R³ は、メチル - であり、

R⁴ は、メチル - またはエチル - であり、

20

R⁵ は、水素であり、

R⁶ は、置換されていない C₃ - C₅ - アルキル - であり、

または

R⁶ は、メチル - であり、これはフェニル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

および

ここで 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

30

または

R⁶ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - であり、

R⁷ は、C₁ - C₄ - アルキル - であり、これは - NR⁹ R¹⁰ もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは - NR⁹ R¹⁰ により一置換されていてもよく、

40

もしくは R⁷ は、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸ は、水素もしくはメチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置

50

換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ は、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい C₁ - C₃ - アルキル、もしくはトリフルオロメチル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0052】

とりわけ好ましく関心が持たれるのは、加えてまた、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、-NH- であり、

X は、-N- であり、

n は、0 または 1 であり、

R¹ は、-C(=O)NR⁷R⁸ または -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であり、

R² は、フッ素、塩素またはメトキシ - であり、

R³ は、メチル - であり、

R⁴ は、メチル - またはエチル - であり、

R⁵ は、水素であり、

R⁶ は、置換されていない C₃ - C₅ - アルキル - であり、

または

R⁶ は、メチル - であり、これはフェニル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

および

ここで 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

または

R⁶ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - であり、

R⁷ は、C₁ - C₄ - アルキル - であり、これは -NR⁹R¹⁰ もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは -NR⁹R¹⁰ により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

R⁸ は、水素もしくはメチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置

10

20

30

40

50

換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ は、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい C₁ - C₃ - アルキル、もしくはトリフルオロメチル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0053】

とりわけ好ましく関心が持たれるのは、加えてまた、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、-NH- であり、

X は、-CH- であり、

n は、0 または 1 であり、

R¹ は、-C(=O)NR⁷R⁸ または -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であり、

R² は、フッ素、塩素またはメトキシ - であり、

R³ は、メチル - であり、

R⁴ は、メチル - またはエチル - であり、

R⁵ は、水素であり、

R⁶ は、置換されていない C₃ - C₅ - アルキル - であり、

または

R⁶ は、メチル - であり、これはフェニル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

および

ここで 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

または

R⁶ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - であり、

R⁷ は、C₁ - C₄ - アルキル - であり、これは -NR⁹R¹⁰ もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、C₃ - C₆ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは -NR⁹R¹⁰ により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピルもしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

、

R⁸ は、水素もしくはメチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - もしくは C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置

10

20

30

40

50

換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ は、各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい C₁ - C₃ - アルキル、もしくはトリフルオロメチル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0054】

大いにとりわけ好ましく関心が持たれるのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は、- NH - であり、

X は、- N - または - CH - であり、

n は、0 または 1 であり、

R¹ は、- C (= O) NR⁷ R⁸ または - S (= O)₂ NR⁷ R⁸ 基であり、

R² は、メトキシ - であり、

R³ は、メチル - であり、

R⁴ は、メチル - であり、

R⁵ は、水素であり、

R⁶ は、イソプロピル - であり、

または

R⁶ は、ベンジルであり、ここでフェニル部分はフッ素、塩素、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R⁶ は、シクロペンチル - もしくはシクロヘキシル - であり、

または

R⁶ は、テトラヒドロフラニル - もしくはテトラヒドロピラニル - であり、

R⁷ は、C₁ - C₃ - アルキル - であり、これは - NR⁹ R¹⁰ により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、C₅ - C₆ - シクロアルキル - であり、これは - NR⁹ R¹⁰ により一置換されていてもよく、

もしくは R⁷ は、4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはメチル - により一置換されていてもよく、

R⁸ は、水素もしくはメチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、6 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはメチル - により一置換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ は、各々独立して、水素もしくは C₁ - C₃ - アルキル - であり、

または

R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、6 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはメチル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよい、化合物

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【0055】

格別に好ましく関心が持たれるのはまた、一般式 (I) の化合物であって、式中、

A は、- NH - であり、

X は、- N - または - CH - であり、

n は、0 または 1 であり、

R¹ は、- C (= O) NR⁷ R⁸ または - S (= O)₂ NR⁷ R⁸ 基であり、

R² は、メトキシ - であり、

R³ は、メチル - であり、

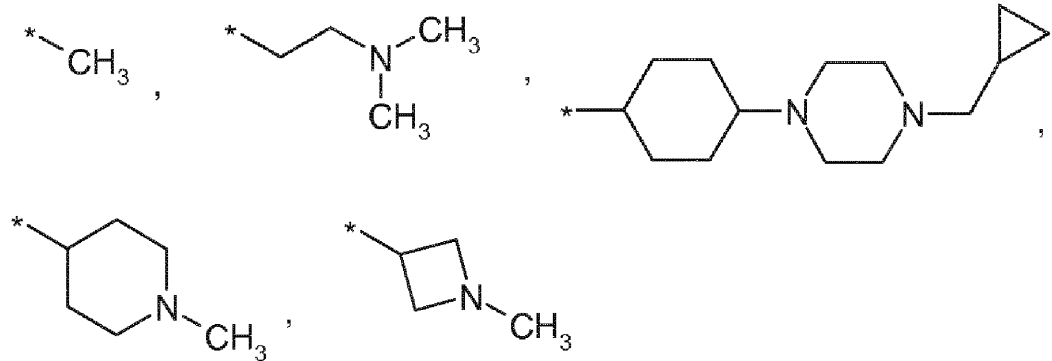
R⁴ は、メチル - であり、

R⁵ は、水素であり、

R⁶ は、4 - メトキシベンジル - 、 2 , 6 - ジフルオロベンジル - 、 シクロペンチル - またはテトラヒドロピラン - 4 - イル - であり、

R⁷ は、

【化 9】



10

【 0 0 5 6 】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表し、および

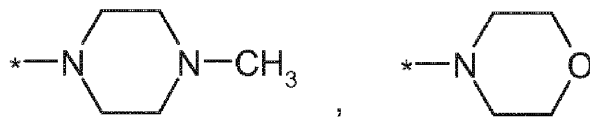
20

R⁸ は、水素もしくはメチル - であり、

または

R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、

【化 1 0】



【 0 0 5 7 】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物

30

ならびにそのジアステレオマー、ラセミ体、多形および生理学的に許容される塩である。

【 0 0 5 8 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - NH - である、化合物である。

【 0 0 5 9 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - O - である、化合物である。

【 0 0 6 0 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - NH - であるか、または - N (C₁ - C₃ - アルキル) - である、化合物である。

40

【 0 0 6 1 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - N (C₁ - C₃ - アルキル) - である、化合物である。

【 0 0 6 2 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - NH - であるか、または - N (メチル) - である、化合物である。

【 0 0 6 3 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - N (メチル) - である、化合物である。

【 0 0 6 4 】

50

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、X は、- N - である、化合物である。

【 0 0 6 5 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、X は、- C H - である、化合物である。

【 0 0 6 6 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、n は、数 0 または数 1 である、化合物である。

【 0 0 6 7 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、n は、数 0 である、化合物である。

【 0 0 6 8 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、n は、数 1 である、化合物である。

【 0 0 6 9 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、- C (= O) N R⁷ R⁸ である、化合物である。

【 0 0 7 0 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、- S (= O)₂ N R⁷ R⁸ である、化合物である。

【 0 0 7 1 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、5 員の単環式ヘタリール - であり、これはハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル - 、C₂ - C₄ - アルケニル - 、C₂ - C₄ - アルキニル - 、ハロ - C₁ - C₄ - アルキル - 、C₁ - C₄ - アルコキシ - 、ハロ - C₁ - C₄ - アルコキシ - 、C₁ - C₄ - アルキルチオ - 、ハロ - C₁ - C₄ - アルキルチオ - 、- N R⁹ R¹⁰、- C (= O) O R¹¹、- C (= O) N⁹ R¹⁰、- C (= O) R¹¹、- S (= O)₂ R¹¹、- S (= O)₂ N R⁹ R¹⁰ により同一にまたは異なって一置換、二置換または三置換されていてもよい、化合物である。

【 0 0 7 2 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、オキサゾリル - 、チアゾリル - 、オキサジアゾリル - またはチアアジアゾリル - であり、これらはハロゲン、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル - 、トリフルオロメチル - 、C₁ - C₃ - アルコキシ - 、トリフルオロメトキシ - または - N R⁹ R¹⁰ により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 0 7 3 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、- C (= O) N R⁷ R⁸ もしくは - S (= O)₂ N R⁷ R⁸ 基であるか、または R¹ は、オキサゾリル - 、チアゾリル - 、オキサジアゾリル - もしくはチアアジアゾリル - であり、これらはハロゲン、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル - 、トリフルオロメチル - 、C₁ - C₃ - アルコキシ - 、トリフルオロメトキシ - もしくは - N R⁹ R¹⁰ により同一にまたは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 0 7 4 】

好ましいのは、式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、オキサゾリル - 、チアゾリル - 、オキサジアゾリル - またはチアアジアゾリル - であり、これらはハロゲン、シアノ、C₁ - C₃ - アルキル - 、トリフルオロメチル - 、C₁ - C₃ - アルコキシ - 、トリフルオロメトキシ - または - N R⁹ R¹⁰ により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 0 7 5 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、- C (= O) N R⁷ R⁸ もしくは - S (= O)₂ N R⁷ R⁸ 基であるか、または

10

20

30

40

50

R¹ は、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらは C₁ - C₃ - アルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

【0076】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、オキサゾリル - またはオキサジアゾリル - であり、これらは C₁ - C₃ - アルキル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0077】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、-C(=O)NR⁷R⁸ もしくは -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であるか、または R¹ は、オキサゾリル - もしくはオキサジアゾリル - であり、これらはメチル - により一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

10

【0078】

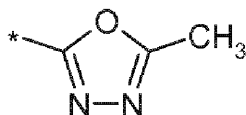
大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、オキサゾリル - またはオキサジアゾリル - であり、これらはメチル - により一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0079】

格別に好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、-C(=O)NR⁷R⁸ もしくは -S(=O)₂NR⁷R⁸ 基であるか、または R¹ は、

20

【化11】



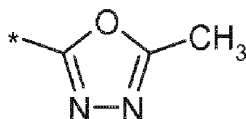
【0080】

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

【0081】

格別に好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R¹ は、

【化12】



30

【0082】

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

【0083】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R² は、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - 、エチル - またはエトキシ - である、化合物である。

【0084】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R² は、C₁ - C₃ - アルコキシ - である、化合物である。

40

【0085】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R² は、エトキシ - である、化合物である。

【0086】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R² は、フッ素である、化合物である。

【0087】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R² は、塩素である、化合物で

50

ある。

【0088】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル-またはメトキシ-である、化合物である。

【0089】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^2 は、水素、メチル-またはメトキシ-である、化合物である。

【0090】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^2 は、メトキシ-である、化合物である。

10

【0091】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^2 は、メチル-である、化合物である。

【0092】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^2 は、水素である、化合物である。

【0093】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ または $*-C(=O)-NR^8-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表す、化合物である。

20

【0094】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表す、化合物である。

【0095】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NH-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表す、化合物である。

30

【0096】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^1 は、 $-C(=O)NR^7R^8$ もしくは $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基であり、もしくは

R^1 は、オキサゾリル-もしくはオキサジアゾリル-であり、これらは C_1-C_3 -アルキル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および式中、 R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル-もしくはメトキシ-であり、または式中、 R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表す、化合物である。

40

【0097】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^1 は、 $-C(=O)NR^7R^8$ もしくは $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基であり、もしくは

R^1 は、オキサゾリル-もしくはオキサジアゾリル-であり、これらはメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および式中、 R^2 は、水素、メチル-もしくはメトキシ-であり、または式中、 R^1 および R^2 は、一緒になって、 $*-S(=O)_2-NH-CH_2-*$ 基であり、ここで「*」は式(I)中のフェニル環への R^1 の付着点を表し、および「**」

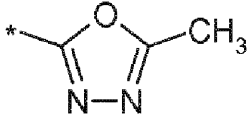
50

*」はこの付着点に隣接するこのフェニル環の炭素原子を表す、化合物である。

【0098】

格別に好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^1 は、
-C(=O)NR⁷R⁸もしくは-S(=O)₂NR⁷R⁸基であり、
もしくは R^1 は、

【化13】

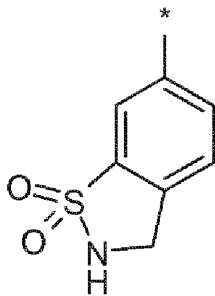


10

【0099】

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表し、
および式中、 R^2 は、水素、メチル - もしくはメトキシ - であり、
または式中、 R^1 および R^2 は、それらが結合しているフェニル環と一緒に、

【化14】



20

【0100】

であり、ここで「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

【0101】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^3 は、メチル - またはエチル - である、化合物である。

【0102】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^3 は、エチル - である、化合物である。

30

【0103】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^3 は、メチル - である、化合物である。

【0104】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^4 は、水素、メチル - またはエチル - である、化合物である。

【0105】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^4 は、メチル - またはエチル - である、化合物である。

40

【0106】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^4 は、エチル - である、化合物である。

【0107】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^4 は、メチル - である、化合物である。

【0108】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^4 はエチル - であり、 R^5 は水素である、化合物である。

【0109】

50

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^4 、 R^5 ならびに R^4 および R^5 に結合している炭素原子から形成される立体中心に関してラセミ体が結果として得られるように、各々の場合における R^4 および R^5 からの 1 の置換基はメチル - であり、1 の置換基は水素である、化合物である。

【 0 1 1 0 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^4 、 R^5 ならびに R^4 および R^5 に結合している炭素原子から形成される立体中心に関して (R) 型が優勢である異性体混合物が結果として得られるように、各々の場合における R^4 および R^5 からの 1 の置換基はメチル - であり、1 の置換基は水素である、化合物である。

【 0 1 1 1 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^4 はメチル - であり、 R^5 は水素である、化合物である。

【 0 1 1 2 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^6 は、置換されていない C_3 - C_5 - アルキル - であり、

または

R^6 は、メチル - であり、これはフェニル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

および

ここで 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよく、

または

R^6 は、 C_3 - C_6 - シクロアルキル - もしくは 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - である、化合物である。

【 0 1 1 3 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^6 は、置換されていない C_3 - C_5 - アルキルである、化合物である。

【 0 1 1 4 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^6 は、フェニル - により一置換されているメチル - であり、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル - 、メトキシ - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 1 5 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^6 は、4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されているメチル - であり、

ここで 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 1 6 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^6 は、 C_3 - C_6 - シクロアルキル - である、化合物である。

【 0 1 1 7 】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^6 は、4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - である、化合物である。

【 0 1 1 8 】

好ましいのは、さらに、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^6 は、 C_2 - C_5 - アルキル - であり、または

R^6 は、メチル - もしくはエチル - であり、これらは C_1 - C_3 - アルコキシ - 、フェニル - もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

10

20

30

40

50

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、および

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^6 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または

R^6 は、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - もしくは6員のヘテロシクロアルキル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、ここで6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - もしくはtert - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【0119】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、 $C_2 - C_5$ - アルキル - であり、

または R^6 は、メチル - もしくはエチル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - 、フェニル - もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、および

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0120】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、 $C_2 - C_5$ - アルキル - である、化合物である。

【0121】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、メチル - またはエチル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルコキシ - 、フェニル - または4員から8員のヘテロシクロアルキル - により一置換されており、

ここでフェニル - はそれ自体、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - により同一にまたは異なって一置換、二置換または三置換されていてもよく、および、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0122】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - または4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これらは $C_1 - C_3$ - アルキル - または $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0123】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル - または6員のヘテロシクロアルキル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよく、

ここで6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、メチル - またはtert - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【0124】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、ベンジル - であり、これはフッ素、塩素、メトキシ - により同一にまたは異なって一置換または二置換

10

20

30

40

50

されていてもよい、化合物である。

【0125】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、シクロペンチル-またはシクロヘキシル-である、化合物である。

【0126】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、テトラヒドロフラニル-またはテトラヒドロピラニル-である、化合物である。

【0127】

とりわけ好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、 C_3 - C_5 -アルキル-であるか、もしくは2-メトキシエチル-であり、
または R^6 は、メチル-であり、これはフェニル-もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル-により一置換されており、

ここでフェニル-はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、メトキシ-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで4員から6員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、メチル-により一置換されていてもよく、

または R^6 は、 C_3 - C_8 -シクロアルキル-であるか、もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル-であり、これらは C_1 - C_3 -アルキル-もしくは C_1 - C_4 -アルコキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または R^6 は、フェニルであり、これはフッ素、塩素、メチル-もしくはN-tert-ブトキシカルボニルピペラジニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

【0128】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、 C_3 - C_5 -アルキル-であるか、もしくは2-メトキシエチル-であり、

または R^6 は、メチル-であり、これはフェニル-もしくは4員から6員のヘテロシクロアルキル-により一置換されており、

ここでフェニル-はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、メトキシ-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、および

ここで4員から6員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、メチル-により一置換されていてもよい、化合物である。

【0129】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、 C_3 - C_5 -アルキル-であるか、または2-メトキシエチル-である、化合物である。

【0130】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、メチル-であり、これはフェニル-または4員から6員のヘテロシクロアルキル-により一置換されており、

ここでフェニル-はそれ自体、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、メトキシ-により同一にもしくは異なって一置換または二置換されていてもよく、および

ここで4員から6員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、メチル-により一置換されていてもよい、化合物である。

【0131】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、 C_3 - C_8 -シクロアルキル-であるか、または4員から6員のヘテロシクロアルキル-であり、これらは C_1 - C_3 -アルキル-または C_1 - C_4 -アルコキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0132】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^6 は、フェニルであ

10

20

30

40

50

り、これはフッ素、塩素、メチル - または N - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジニル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 3 3 】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁶ は、イソプロピル - 、イソブチル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、または

R⁶ は、ベンジルであり、ここでフェニル部分はフッ素、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、または

R⁶ は、メチル - により一置換もしくは二置換されていてもよい C₅ - C₇ - シクロアルキル - であり、または

R⁶ は、テトラヒドロフラニル - 、テトラヒドロピラニル - もしくはピペリジニル - であり、

10

ここでピペリジニル - はメチル - もしくは t e r t - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよく、または

R⁶ は、フェニルであり、これはフッ素、メチル - もしくは N - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジニル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 3 4 】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁶ は、イソプロピル - 、イソブチル - もしくは 2 - メトキシエチル - であり、または

R⁶ は、ベンジルであり、ここでフェニル部分はフッ素、メトキシ - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

20

【 0 1 3 5 】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁶ は、イソプロピル - 、イソブチル - または 2 - メトキシエチル - である、化合物である。

【 0 1 3 6 】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁶ は、ベンジル - であり、ここでフェニル部分はフッ素、メトキシ - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 3 7 】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁶ は、テトラヒドロフラニル - 、テトラヒドロピラニル - またはピペリジニル - であり、

30

ここでピペリジニル - はメチル - または t e r t - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 3 8 】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁶ は、フェニルであり、これはフッ素、メチル - または N - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジニル - により一置換されていてもよい、化合物である。

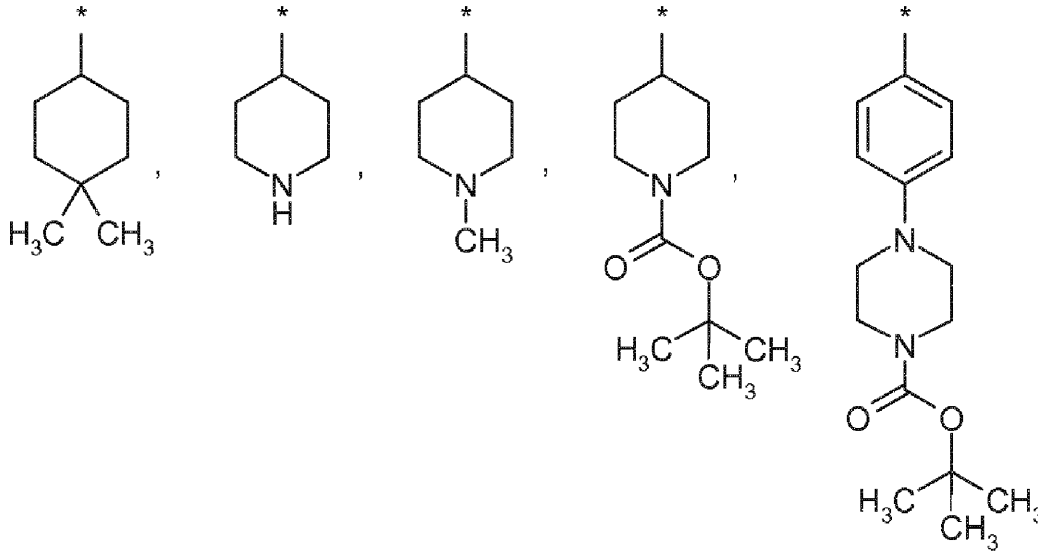
【 0 1 3 9 】

格別に好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁶ は、イソプロピル - 、イソブチル - もしくは 2 - メトキシエチル - 、ベンジル - 、 4 - メトキシベンジル - 、 2 , 6 - ジフルオロベンジル - 、シクロペンチル - 、シクロヘキシル - 、シクロヘブチル - 、テトラヒドロピラン - 4 - イル - 、フェニル - 、 3 - メチルフェニル - もしくは 4 - フルオロフェニル - であるか、

40

または R⁶ は、

【化 15】



10

【0140】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

【0141】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ -アルキル-であり、これは $-NR^9R^{10}$ もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル-により一置換されていてもよく、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル-は、オキソ、 $C_1 - C_3$ -アルキル-、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により一置換されていてもよく、

または R^7 は、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル-であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよく、

または R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル-であり、これはオキソ、 $C_1 - C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

20

30

【0142】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ -アルキル-であり、これは $-NR^9R^{10}$ または4員から8員のヘテロシクロアルキル-により一置換されていてもよく、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル-は、オキソ、 $C_1 - C_3$ -アルキル-、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル-、シクロプロピル-またはシクロプロピルメチル-により一置換されていてもよい、化合物である。

【0143】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル-であり、これはヒドロキシル、フッ素または $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよい、化合物である。

40

【0144】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル-であり、これはオキソ、 $C_1 - C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル-、シクロプロピル-またはシクロプロピルメチル-により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0145】

好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、水素であり、

50

または R^7 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ -、 $-NR^9R^{10}$ 、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、フェニル -、5員から6員のヘテロアリール - により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、ヒドロキシル、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル -、シクロプロピルメチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよく、

または R^7 は、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、シアノ、フッ素、 $-NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

または R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、 $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル - もしくは $C_6 - C_{10}$ - ヘテロビスシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル -、シクロプロピルメチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

【0146】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、水素である、化合物である。

【0147】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ -、 $-NR^9R^{10}$ 、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、フェニル -、5員から6員のヘテロアリール - により同一にまたは異なって一置換、二置換または三置換されていてもよく、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、ヒドロキシル、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル -、シクロプロピルメチル -、アセチル - または *tert* - ブトキシカルボニル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【0148】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、シアノ、フッ素、 $-NR^9R^{10}$ により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0149】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、 $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル - または $C_6 - C_{10}$ - ヘテロビスシクロアルキル - であり、これらはヒドロキシル、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、シクロプロピル -、シクロプロピルメチル -、アセチル - または *tert* - ブトキシカルボニル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0150】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、 $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - であり、

または R^7 は、 $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよい $C_5 - C_6$ - シクロアルキル - であり、

または R^7 は、メチル - により一置換されていてもよい4員から6員のヘテロシクロアルキル - である、化合物である。

【0151】

10

20

30

40

50

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、 $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - である、化合物である。

【 0 1 5 2 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、 $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよい $C_5 - C_6$ - シクロアルキル - である、化合物である。

【 0 1 5 3 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、メチル - により一置換されていてもよい 4 員から 6 員のヘテロシクロアルキル - である、化合物である。

【 0 1 5 4 】

とりわけ好ましいのは、さらに、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、水素であり、

または R^7 は、 $C_1 - C_4$ - アルキルであり、これは NR^9R^{10} もしくは 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよく、

または R^7 は、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよく、

または R^7 は、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 5 5 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_1 - C_4$ - アルキル - であり、これは $-NR^9R^{10}$ または 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - により一置換されていてもよく、

ここで 4 員から 8 員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - またはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 5 6 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素または $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 5 7 】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、4 員から 8 員のヘテロシクロアルキルであり、これはオキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - またはシクロプロピルメチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【 0 1 5 8 】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^7 は、

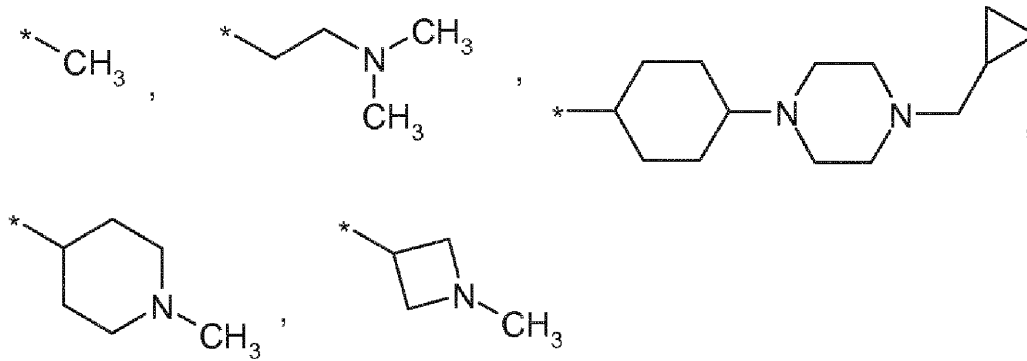
10

20

30

40

【化 16】



10

【0159】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

【0160】

大いにとりわけ好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、水素であり、

または R^7 は、 $C_1 - C_3$ -アルキルであり、これは $-NR^9R^{10}$ もしくはN-メチルピペリジニル-により一置換されていてもよく、

または R^7 は、シクロプロピル-であるか、もしくはシクロヘキシル-であり、ここでシクロヘキシル-はヒドロキシル-もしくは $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよく、

または R^7 は、メチル-により一置換されていてもよい4員から6員のヘテロシクロアルキルである、化合物である。

20

【0161】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、 $C_1 - C_3$ -アルキル-であり、これは $-NR^9R^{10}$ またはN-メチルピペリジニル-により一置換されていてもよい、化合物である。

【0162】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、シクロプロピル-であるか、またはシクロヘキシルであり、

ここでシクロヘキシル-はヒドロキシル-または $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよい、化合物である。

30

【0163】

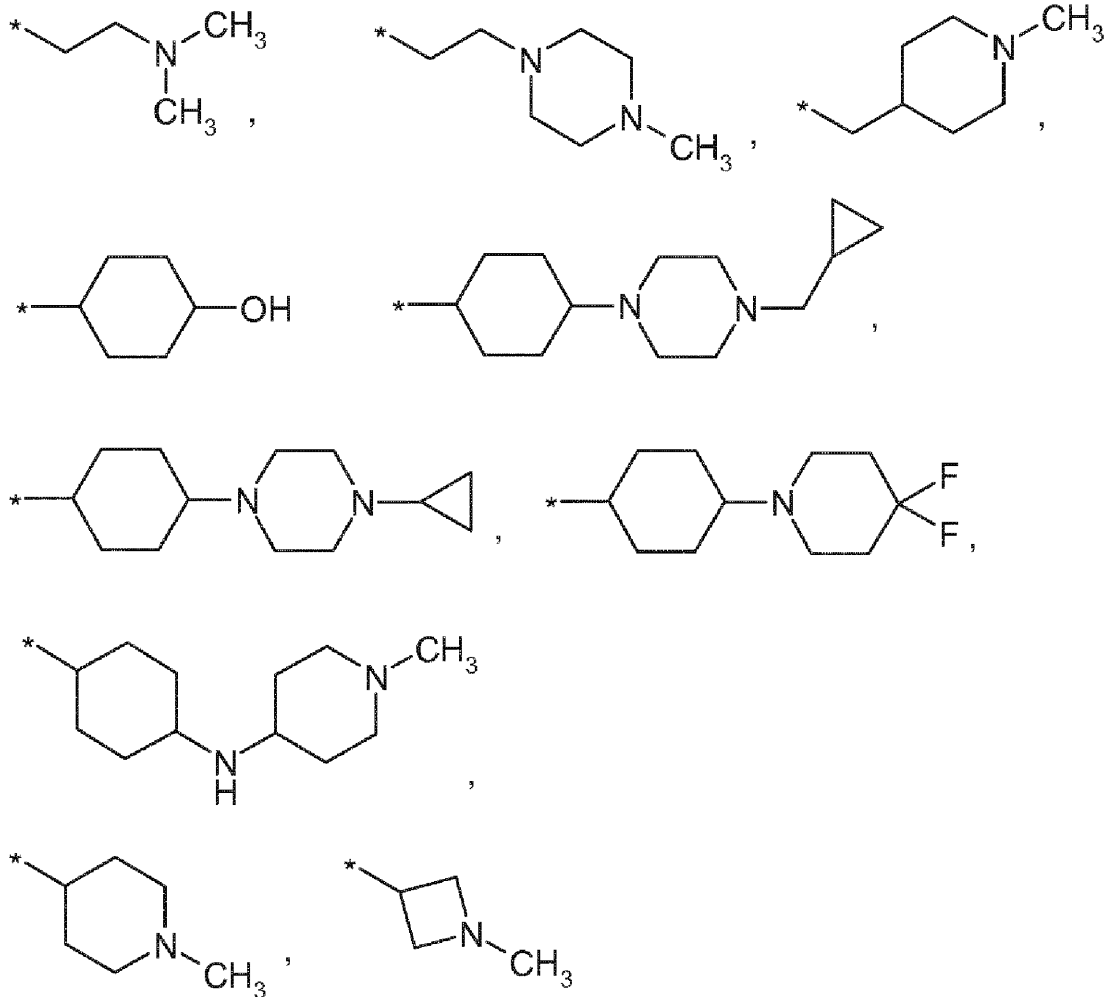
大いにとりわけ好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、メチル-により一置換されていてもよい4員から6員のヘテロシクロアルキルである、化合物である。

【0164】

格別に好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、水素、メチル-、エチル-、イソプロピル-もしくはシクロプロピル-であるか、または R^7 は、

40

【化 17】



10

20

【0165】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

30

【0166】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^8 は、水素またはメチル - である、化合物である。

【0167】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^8 は、水素、メチル - またはエチル - である、化合物である。

【0168】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^8 は、水素である、化合物である。

40

【0169】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^8 は、メチル - である、化合物である。

【0170】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^8 は、エチル - である、化合物である。

【0171】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4員から8員のヘテロシクロアルキル -、 $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキル -、架橋 $C_6 - C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル - または

50

C₆ - C₁₀ - ヘテロシクロアルキル - であり、
 これらはヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - または tert - ブトキシカルボニル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0172】

好ましいのは、さらに、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテロシクロアルキル - 、C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - 、架橋 C₆ - C₁₀ - ヘテロシクロアルキル - または C₆ - C₁₀ - ヘテロシクロアルキル - であり、
 これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - または tert - ブトキシカルボニル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

10

【0173】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - または tert - ブトキシカルボニル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

20

【0174】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5員から6員のヘテロシクロアルキル - または C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキル - であり、これらはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - またはシクロプロピルメチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0175】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5員から6員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、C₁ - C₃ - アルキル、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - またはシクロプロピルメチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

30

【0176】

とりわけ好ましいのは、さらに、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から6員のヘテロシクロアルキルまたは C₆ - C₈ - ヘテロスピロシクロアルキルであり、これらはフッ素、オキソ、C₁ - C₃ - アルキル - 、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、シクロプロピル - またはシクロプロピルメチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

40

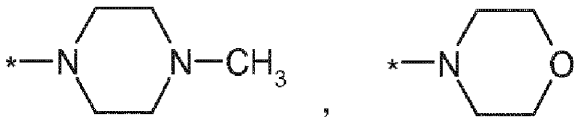
【0177】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、メチル - により一置換されていてもよい6員のヘテロシクロアルキル - である、化合物である。

【0178】

大いにとりわけ好ましいのは、加えて、一般式 (I) の化合物であって、式中、R⁷ および R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、

【化18】



【0179】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

【0180】

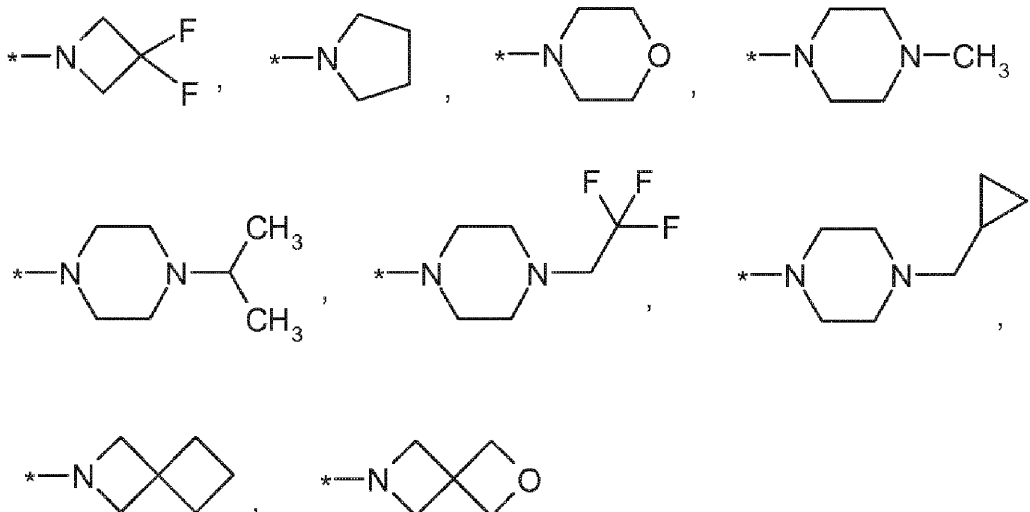
大いにとりわけ好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4員から6員のヘテロシクロアルキルであり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく、もしくはメチル-、イソプロピル-、2,2,2-トリフルオロエチル-もしくはシクロプロピルメチル-により一置換されていてもよく、
 または R^7 および R^8 は、6-アザスピロ[3.3]ヘプチル-であるか、もしくは2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチル-である、化合物である。

10

【0181】

格別に好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、

【化19】



20

30

【0182】

であり、ここで各々の場合における「*」は分子の残部への付着点を表す、化合物である。

【0183】

好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、水素であり、もしくは R^7 は、 $C_1 - C_6$ -アルキル-であり、これはヒドロキシル、オキソ、フッ素、シアノ、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ-、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルコキシ-、 $-NR^9$ 、 R^{10} 、4員から8員のヘテロシクロアルキル-、フェニル-、5員から6員のヘテロアリール-により同一にもしくは異なって一置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

40

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、ヒドロキシル、オキソ、 $C_1 - C_3$ -アルキル-、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル-、シクロプロピル-、シクロプロピルメチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-により一置換されていてもよく、

もしくは R^7 は、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル-であり、これはヒドロキシル、オキソ、シアノ、フッ素、 $-NR^9R^{10}$ により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換さ

50

れていてもよく、

もしくは R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル-、 C_6-C_8 -ヘテロスピロシクロアルキル-、架橋 C_6-C_{10} -ヘテロシクロアルキル-もしくは C_6-C_{10} -ヘテロピシクロアルキル-であり、これらはヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、シクロプロピル-、シクロプロピルメチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

および式中、 R^8 は、水素もしくは C_1-C_3 -アルキルであり、

または式中、 R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から8員のヘテロシクロアルキル-、 C_6-C_8 -ヘテロスピロシクロアルキル-、架橋 C_6-C_{10} -ヘテロシクロアルキル-もしくは C_6-C_{10} -ヘテロピシクロアルキル-であり、

これらはヒドロキシル、フッ素、オキソ、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、シクロプロピル-、シクロプロピルメチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

【0184】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、水素であるか、もしくは C_1-C_4 -アルキル-であり、これは $-NR^9R^{10}$ もしくは4員から8員のヘテロシクロアルキル-により一置換されていてもよく、

ここで4員から8員のヘテロシクロアルキル-はそれ自体、オキソ、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により一置換されていてもよく、

もしくは R^7 は、 C_3-C_6 -シクロアルキル-であり、これはヒドロキシル、フッ素もしくは $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよく、

もしくは R^7 は、4員から8員のヘテロシクロアルキル-であり、これはオキソ、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、

および式中、 R^8 は、水素、メチル-もしくはエチル-であり、

または式中、 R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から6員のヘテロシクロアルキル-もしくは C_6-C_8 -ヘテロスピロシクロアルキル-であり、これらはフッ素、オキソ、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、シクロプロピル-もしくはシクロプロピルメチル-により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

【0185】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^7 は、水素であるか、もしくは C_1-C_3 -アルキル-であり、これは $-NR^9R^{10}$ もしくはN-メチルペリジニル-により一置換されていてもよく、

もしくは R^7 は、シクロプロピル-であるか、もしくはシクロヘキシル-であり、

ここでシクロヘキシル-はヒドロキシル-もしくは $-NR^9R^{10}$ により一置換されていてもよく、

もしくは R^7 は、メチル-により一置換されていてもよい4員から6員のヘテロシクロアルキルであり、

および式中、 R^8 は、水素、メチル-もしくはエチル-であり、

または式中、 R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から6員のヘテロシクロアルキル-であり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく、もしくはメチル-、イソプロピル-、2,2,2-トリフルオロエチル-もしくはシクロプロピルメチル-により一置換されていてもよく、もしくは R^7 および R^8 は、6-アザスピロ[3.3]ヘプチル-であるか、もしくは2-オキサ-6-アザス

10

20

30

40

50

ピロ[3.3]ヘブチル - である、化合物である。

【0186】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、各々独立して、水素、またはモノ-ヒドロキシル - もしくはモノ-オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - 、またはトリフルオロメチル - である、化合物である。

【0187】

好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、またはモノ-ヒドロキシル - もしくはモノ-オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキルであるか、またはトリフルオロメチル - であるか、または6員のヘテロシクロアルキル - であり、
ここで6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキルにより同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

10

【0188】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、水素または $C_1 - C_3$ - アルキル - である、化合物である。

【0189】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、 $C_1 - C_3$ - アルキル - である、化合物である。

【0190】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、
各々メチル - である、化合物である。

20

【0191】

とりわけ好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、またはモノ-ヒドロキシル - もしくはモノ-オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル、トリフルオロメチル - 、またはN-メチルピペリジニル - である、化合物である。

【0192】

とりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 は、モノ-ヒドロキシル - もしくはモノ-オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル - 、トリフルオロメチル - 、またはN-メチルピペリジニル - であり、および式中、 R^{10} は水素である、化合物である。

30

【0193】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、 $C_1 - C_3$ - アルキル - またはN-メチルピペリジニル - である、化合物である。

【0194】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 は、 $C_1 - C_3$ - アルキル - またはN-メチルピペリジニル - であり、および式中、 R^{10} は水素である、化合物である。

【0195】

好ましいのは、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~7員のヘテロシクロアルキル - であり、これはオキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - またはシクロプロピルメチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

40

【0196】

好ましいのは、さらに、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキルであり、これはヒドロキシル、フッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - またはt

50

tert - ブトキシカルボニル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

【0197】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、6員のヘテロシクロアルキル - であり、これはメチル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - またはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【0198】

とりわけ好ましいのは、さらに、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキルであり、これはフッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - またはシクロプロピルメチル - により同一にまたは異なって一置換または二置換されていてもよい、化合物である。

10

【0199】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N - シクロプロピルメチルピペラジニル - である、化合物である。

【0200】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、6員のヘテロシクロアルキルであり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく、またはメチル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよい、化合物である。

20

【0201】

好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキルであるか、もしくはトリフルオロメチル - であるか、もしくは6員のヘテロシクロアルキル - であり、ここで6員のヘテロシクロアルキル - はそれ自体、 $C_1 - C_3$ - アルキルにより同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよく、または式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキル - であり、これはヒドロキシル、フッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - 、シクロプロピルメチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

30

【0202】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、もしくはモノ - ヒドロキシル - もしくはモノ - オキソ - 置換されていてもよい $C_1 - C_3$ - アルキル、トリフルオロメチル - 、もしくはN - メチルピペリジニル - であり、または式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員から7員のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル - 、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキル - 、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により同一にもしくは異なって一置換もしくは二置換されていてもよい、化合物である。

40

【0203】

大いにとりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、 R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、 $C_1 - C_3$ - アルキル - もしくはN - メチルピペリジニル - であり、または式中、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、6員

50

のヘテロシクロアルキル - であり、これはフッ素により一置換もしくは二置換されていてもよく、もしくはメチル -、2, 2, 2 - トリフルオロエチル -、シクロプロピル - もしくはシクロプロピルメチル - により一置換されていてもよい、化合物である。

【0204】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - NH - または - N (メチル) - であり、n は 0 または 1 であり、R² は水素、メチル - またはメトキシ - であり、R³ はメチル - であり、R⁴ はメチル - であり、R⁵ は水素である、化合物である。

【0205】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - NH - または - N (メチル) - であり、X は - N - であり、n は 0 または 1 であり、R² は水素、メチル - またはメトキシ - であり、R³ はメチル - であり、R⁴ はメチル - であり、R⁵ は水素である、化合物である。

10

【0206】

とりわけ好ましいのは、一般式 (I) の化合物であって、式中、A は - NH - または - N (メチル) - であり、X は - CH - であり、n は 0 または 1 であり、R² は水素、メチル - またはメトキシ - であり、R³ はメチル - であり、R⁴ はメチル - であり、R⁵ は水素である、化合物である。

【0207】

ラジカルの特定の組み合わせまたは好ましい組み合わせにおいて与えられている具体的なラジカル定義はまた、指定されている特定のラジカル組み合わせに関係なく、他の組み合わせのラジカル定義により所望の通りに置き換えられる。

20

【0208】

大いにとりわけ好ましいのは、上述の好ましい範囲のうちの 2 またはそれより多くの組み合わせである。

【0209】

大いにとりわけ好ましいのは、以下の一般式 (I) の化合物である：

(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン；

30

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド；

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ベンズアミド；

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド；

40

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミド；

3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド；

3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド；

(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェ

50

ニル]アミノ} - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ;

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル]アミノ} - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - { [(3 R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル]アミノ} - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

(3 R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル]アミノ} - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ;

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル]フェニル}アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル]シクロヘキシル} - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} ベンズアミド ;

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル]フェニル}アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - 4 - メトキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

(3 R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル]フェニル}アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル]シクロヘキシル} - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - 4 - メトキシベンズアミド ;

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - 4 - メトキシベンズアミド ;

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} ベンゼンスルホンアミド ;

N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル]シクロヘキシル} - 3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル]アミノ} ベンズアミド ;

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - N - エチルベンゼンスルホンアミド ;

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - { [3 -

10

20

30

40

50

- (ピロリジン - 1 - イルスルホニル)フェニル]アミノ} - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- N - シクロプロピル - 3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
- (3 R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 6 - ({ 3 - [(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 6 - ({ 3 - [(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ;
- 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
- N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
- N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 S) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
- (3 R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 - [(3 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

- 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;
- (3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
- 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - イソプロピルベンゼンスルホンアミド ;
- (3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド ;
- N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3R) - 4 - イソブチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
- (3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- (3R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - { [(3R) - 4 - シクロヘブチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- (3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - { [(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- tert - ブチル 4 - [(3R) - 6 - { [3 - ({ trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } スルファモイル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- 4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン ;
- 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル

-] (メチル)アミノ} - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
 N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - { [(3 R) - 4 - イソプロピル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
 (3 R) - 6 - [(1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) スルファモイル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ; 10
 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - [(3 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル] スルファモイル } フェニル) アミノ] - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - { [3 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ; 20
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - { [3 - (ジメチルスルファモイル)フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
 ;
 5 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド ; 30
 1 , 3 - ジメチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - { [1 , 3 - ジメチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 tert - ブチル 4 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - [(3 - { [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ; 40
 tert - ブチル 4 - { 4 - [1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] フェニル } ピペラジエン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - [(2 R) - 7 - { [3 - (ジメチルスルファモイル)フェニル] アミノ } - 2 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テ 50

トラヒドロキノキサリン - 6 - イル]アミノ} - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド;

tert - ブチル 4 - [(2R) - 7 - {[3 - (ジメチルスルファモイル)フェニル] (メチル)アミノ} - 2, 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2H) - イル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]フェニル}アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン;

3 - {[(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - N - {trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル)ピペラジン - 1 - イル]シクロヘキシル}ベンズアミド;

3 - {[(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)ベンズアミド;

3 - {[(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - N - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル]ベンズアミド;

(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル}アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

(3R) - 4 - ベンジル - 6 - ({3 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル}アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル}アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

tert - ブチル 4 - [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル}アミノ) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート

; N - {trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル)ピペラジン - 1 - イル]シクロヘキシル} - 3 - {[(3R) - 4 - イソプロピル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ}ベンズアミド;

3 - {[(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - N - {4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ]シクロヘキシル}ベンズアミド;

5 - {[(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - 2 - メトキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)ベンズアミド;

N - {trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル)ピペラジン - 1 - イル]シクロヘキシル} - 5 - {[(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル]アミノ} - 2 - メトキシベンズアミド;

(3R) - 6 - ({4 - メトキシ - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル}アミノ) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン;

3 - {[(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3,

10

20

30

40

50

- 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド ;
 (3 R) - 4 - シクロヘキシル - 6 - ({ 3 - [(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンズアミド ;
 N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンズアミド ;
 (3 R) - 6 - [(3 - { [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - 4 - イソプロピル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 N - [4 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) シクロヘキシル] - 5 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンズアミド ;
 N - [c i s - 4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル] - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンズアミド ;
 N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンズアミド ;
 (3 R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;
 3 - { [(3 R) - 4 - イソプロピル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 3 - { [(3 R) - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3 R) - 4 - イソプロピル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;
 3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 ,

- 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミド ;
- t e r t - ブチル 4 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;
- t e r t - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - { [3 - ({ t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } カルバモイル) フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - [(1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル) アミノ] - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- t e r t - ブチル 4 - [(2 R) - 7 - { [3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル] アミノ } - 2 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- (3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンズアミド ;
- N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;
- 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - [(4 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル) (メチル) アミノ] - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
- (3 R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 S) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b

-]ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - { [(3 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - { [(3 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- (3 R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 S) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - { [(3 R) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - { [(3 S) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- (3 R) - 6 - { [3 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
- 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- (3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 6 - [(3 - { [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
- N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド ;
- 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
- (3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

10

20

30

40

50

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド ;

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンズアミド ;

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド

および

4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン。

【発明を実施するための形態】

【0210】

定義：

C₁ - C₆ - アルキル - または C₁ - C₆ - アルキル基は、直鎖または分岐鎖の飽和一価ヒドロカルビルラジカル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソ - プロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、1 - メチルブチル、1 - エチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、ネオペンチル、1, 1 - ジメチルプロピル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、1 - エチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチルまたは 1, 2 - ジメチルブチルラジカルを意味するものと理解される。好ましくは、C₁ - C₆ - アルキル - または C₁ - C₆ - アルキル基は、C₁ - C₄ - アルキル - または C₂ - C₅ - アルキル - 、より好ましくは C₁ - C₃ - アルキル - 、すなわちメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルラジカルを意味するものと理解される。

【0211】

C₂ - C₆ - アルケニル - または C₂ - C₆ - アルケニル基は、1 または 2 個の C = C 二重結合を持つ直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカル、例えばエテニル、(E) - プロパ - 2 - エニル、(Z) - プロパ - 2 - エニル、アリル (プロパ - 1 - エニル)、アレニル、ブテン - 1 - イルまたはブタ - 1, 3 - ジエニルラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、C₃ - C₆ - アルケニル - および C₂ - C₄ - アルケニル - ; とりわけ好ましいのは、エテニル - およびアリル - である。

【0212】

C₂ - C₆ - アルキニルまたは C₂ - C₆ - アルキニル基は、1 個の C ≡ C 三重結合を持つ直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカル、例えばエチニル、プロパルギル (プロパ - 1 - イニル) またはブチン - 1 - イルラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、C₃ - C₆ - アルキニル - および C₂ - C₄ - アルキニル - ; とりわけ好ましいの

10

20

30

40

50

は、エチニルおよびプロパルギルである。

【0213】

$C_1 - C_4$ - アルコキシ - または $C_1 - C_4$ - アルコキシ基は、直鎖または分岐鎖の飽和アルキルエーテルラジカル - O - アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、イソプロポキシまたは *tert* - ブトキシラジカルを意味するものと理解される。好ましくは、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - または $C_1 - C_4$ - アルコキシ基は、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - 、より好ましくはメトキシまたはエトキシラジカルを意味するものと理解される。

【0214】

$C_1 - C_4$ - アルキルチオ - または $C_1 - C_4$ - アルキルチオ基は、直鎖または分岐鎖の飽和アルキルチオエーテルラジカル - S - アルキル、例えばメチルチオ、エチルチオ、 n - プロピルチオ、イソプロピルチオまたは *tert* - ブチルチオラジカルを意味するものと理解される。好ましくは、 $C_1 - C_4$ - アルキルチオ - または $C_1 - C_4$ - アルキルチオ基は、 $C_1 - C_3$ - アルキルチオ - 、より好ましくはメチルチオまたはエチルチオラジカルを意味するものと理解される。

10

【0215】

ヘテロ原子は、- O - 、NH - 、= N - または - S - を意味するものと理解される。ヘテロ原子 - NH - は、 $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルまたは - S (= O)₂ - $C_1 - C_3$ - アルキルにより置換されていてよい。好ましいのは、酸素原子または窒素原子である。

20

【0216】

オキソまたはオキソ置換基は、二重結合酸素原子 = O を意味するものと理解される。オキソは、好適な原子価の原子、例えば飽和炭素原子または硫黄に結合し得る。好ましいのは、炭素への結合であり、これによりカルボニル基 - (C = O) - が形成される。好ましいのは、さらに、2個の二重結合酸素原子の硫黄への結合であり、これによりスルホニル基 - (S = O)₂ - が形成される。

【0217】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味するものと理解される。

【0218】

ハロ - $C_1 - C_4$ - アルキルラジカルまたはハロ - $C_1 - C_4$ - アルキル - は、少なくとも1個のハロゲン置換基、好ましくは少なくとも1個のフッ素置換基により置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルキルラジカル、例えばジフルオロメチル - 、トリフルオロメチル - 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル - またはペンタフルオロエチル - である。とりわけ好ましいのは、パーフルオロアルキルラジカル、例えばトリフルオロメチル - またはペンタフルオロエチル - などである。

30

【0219】

フェニル - $C_1 - C_3$ - アルキル - は、置換されていてよいフェニルラジカルおよび $C_1 - C_3$ - アルキル基から構成される、 $C_1 - C_3$ - アルキル基を介して分子の残部に結合する基を意味するものと理解される。

40

【0220】

ハロ - $C_1 - C_4$ - アルコキシラジカルまたはハロ - $C_1 - C_4$ - アルコキシ - は、少なくとも1個のハロゲン置換基、好ましくは少なくとも1個のフッ素置換基により置換されている $C_1 - C_4$ - アルコキシラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、フルオロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシラジカル、例えばジフルオロメトキシ - 、トリフルオロメトキシ - または 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ - である。

【0221】

ハロ - $C_1 - C_4$ - アルキルチオラジカルまたはハロ - $C_1 - C_4$ - アルキルチオ - は、少なくとも1個のハロゲン置換基、好ましくは少なくとも1個のフッ素置換基により置換されている $C_1 - C_4$ - アルキルチオラジカルを意味するものと理解される。好ましい

50

のは、フルオロ - C₁ - C₃ - アルキルチオラジカル、特にトリフルオロメチルチオ - である。

【0222】

C₁ - C₄ - アルキルカルボニルラジカルは、C₁ - C₄ - アルキル - C(=O) - 基を意味するものと理解される。好ましいのは、C₁ - C₃ - アルキルカルボニル - であり、とりわけ好ましいのは、アセチル - またはプロパノイル - である。

【0223】

C₁ - C₄ - アルコキシカルボニルラジカルは、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(=O) - 基を意味するものと理解される。好ましいのは、メトキシカルボニル - 、エトキシカルボニル - または tert - ブトキシカルボニル - である。

10

【0224】

C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキルラジカルは、C₁ - C₄ - アルコキシ - で置換されている C₁ - C₄ - アルキルラジカル、例えばメトキシメチル - 、メトキシエチル - 、エトキシメチル - およびエトキシエチル - を意味するものと理解される。

【0225】

アリールは、炭素原子から形成され、3、5または7個の共役二重結合を持つ不飽和の完全共役系、例えばフェニル - 、ナフチル - またはフェナントリル - を意味するものと理解される。好ましいのは、フェニルである。

【0226】

ヘテロアリール - は、芳香共役環系を持ち、少なくとも1個、最大5個までの上で定義されているヘテロ原子を含有する環系を意味するものと理解される。これらの環系は、5、6または7個の環原子、あるいは、縮合またはベンゾ縮合した環系の場合は、5員の環系および6員の環系、5員の環系および5員の環系、あるいは6員の環系および6員の環系の組み合わせを持ち得る。例としては、例えばピロリル - 、ピラゾリル - 、イミダゾリル - 、トリアゾリル - 、テトラゾリル - 、フラニル - 、チエニル - 、オキサゾリル - 、チアゾリル - 、イソキサゾリル - 、オキサジアゾリル - 、チアアジアゾリル - 、ピリジニル - 、ピリミジニル - 、ピラジニル - 、トリアジニル - 、オキサジニル - 、インドリル - 、ベンズイミダゾリル - 、インダゾリル - 、ベンゾトリアゾリル - 、ベンゾチアゾリル - 、ベンゾキサゾリル - 、ベンゾフラニル - 、ベンゾチエニル - 、キノリニル - 、イソキノリニル - 、シンノリニル - 、キナゾリニル - 、キノキサリニル - 、イミダゾピリジニル - ある

20

30

【0227】

C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキルおよび C₅ - C₈ - シクロアルキルは、もっぱら炭素原子から形成され、それぞれ3から6個、3から8個、および5から8個の原子を持つ単環式飽和環系を意味するものと理解される。例は、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 - またはシクロオクチル - である。

40

【0228】

シクロアルキレン、例えば C₃ - C₆ - シクロアルキレンは、二価シクロアルキルラジカルを意味するものと理解され；好ましいのは、両方の結合が同じ環炭素原子から始まる C₃ - C₆ - シクロアルキレン系である。

【0229】

C₄ - C₆ - シクロアルケニル、C₄ - C₈ - シクロアルケニルおよび C₅ - C₈ - シクロアルケニルは、もっぱら炭素原子から形成され、それぞれ3から6個、3から8個、および5から8個の原子を持つ単環式の一価または多価不飽和非芳香族環系を意味するものと理解される。例は、シクロブテン - 1 - イル - 、シクロペンテン - 1 - イル - 、シク

50

ロヘキセン - 2 - イル -、シクロヘキセン - 1 - イル - またはシクロオクタ - 2 , 5 - ジエニル - である。

【 0 2 3 0 】

ヘテロシクロアルキル - は、1 から 3 個の上で定義されている任意の組み合わせのヘテロ原子を持つ、4 員から 8 員の単環式飽和環系を意味するものと理解される。好ましいのは、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基であり、とりわけ好ましいのは 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル基である。例としては、ピロリジニル -、ピペリジニル -、テトラヒドロフラニル -、テトラヒドロピラニル -、オキサニル -、アゼチジニル -、アゼパニル -、モルフォリニル -、チオモルフォリニル - またはピペラジニル - が挙げられる。

【 0 2 3 1 】

ヘテロシクロアルケニルは、1 から 3 個の上で定義されている任意の組み合わせのヘテロ原子を持つ、4 員から 8 員の単環式の一価または多価不飽和非芳香族環系を意味するものと理解される。好ましいのは、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルケニル基であり、とりわけ好ましいのは 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルケニル基である。例としては、4 H - ピラニル -、2 H - ピラニル -、2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロリル -、[1 , 3] ジオキサソリル -、4 H - [1 , 3 , 4] チアジアジニル -、2 , 5 - ジヒドロフラニル -、2 , 3 - ジヒドロフラニル -、2 , 5 - ジヒドロチオフエニル -、2 , 3 - ジヒドロチオフエニル -、4 , 5 - ジヒドロオキサゾリル - または 4 H - [1 , 4] チアジニル - が挙げられる。

【 0 2 3 2 】

$C_5 - C_{11}$ - スピロシクロアルキル、または 1 ~ 4 個の炭素原子が上で定義されている任意の組み合わせのヘテロ原子により置換されている $C_5 - C_{11}$ - ヘテロスピロシクロアルキルは、共通の原子を共有する 2 個の飽和環系の縮合体を意味するものと理解される。例は、スピロ [2 . 2] ペンチル -、スピロ [2 . 3] ヘキシル -、アザスピロ [2 . 3] ヘキシル -、スピロ [3 . 3] ヘプチル -、アザスピロ [3 . 3] ヘプチル -、オキサザスピロ [3 . 3] ヘプチル -、チアアザスピロ [3 . 3] ヘプチル -、オキサスピロ [3 . 3] ヘプチル -、オキサザスピロ [5 . 3] ノニル -、オキサザスピロ [4 . 3] オクチル -、オキサザスピロ [5 . 5] ウンデシル -、ジアザスピロ [3 . 3] ヘプチル -、チアアザスピロ [3 . 3] ヘプチル -、チアアザスピロ [4 . 3] オクチル -、アザスピロ [5 . 5] デシル -、ならびにさらに同族のスピロ [3 . 4]、スピロ [4 . 4]、スピロ [5 . 5]、スピロ [6 . 6]、スピロ [2 . 4]、スピロ [2 . 5]、スピロ [2 . 6]、スピロ [3 . 5]、スピロ [3 . 6]、スピロ [4 . 5]、スピロ [4 . 6] およびスピロ [5 . 6] 系であり、定義の通りのヘテロ原子により修飾された異型も含まれる。好ましいのは、 $C_6 - C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキルである。

【 0 2 3 3 】

$C_6 - C_{12}$ - ビシクロアルキル、または 1 ~ 4 個の炭素原子が上で定義されている任意の組み合わせのヘテロ原子により置換されている $C_6 - C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキルは、2 個の直接隣接する原子を共有する 2 個の飽和環系の縮合体を意味するものと理解される。例は、ビシクロ [2 . 2 . 0] ヘキシル -、ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル -、ビシクロ [4 . 4 . 0] デシル -、ビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデシル -、ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプチル -、ビシクロ [4 . 2 . 0] オクチル -、ビシクロ [5 . 2 . 0] ノニル -、ビシクロ [6 . 2 . 0] デシル -、ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル -、ビシクロ [5 . 3 . 0] デシル -、ビシクロ [6 . 3 . 0] ウンデシル - およびビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデシル - であり、ヘテロ原子により修飾された異型、例えばアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル -、アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル -、ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル -、オキサザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル -、チアアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル - またはアザビシクロ [4 . 4 . 0] デシル -、および定義の通りのさらなる可能な組み合わせが含まれる。好ましいのは、 $C_6 - C_{10}$ - ヘテロビシクロアルキルである。

【 0 2 3 4 】

架橋 $C_6 - C_{12}$ 環系、例えば架橋 $C_6 - C_{12}$ - シクロアルキルまたは架橋 $C_6 - C$

10

20

30

40

50

1 2 - ヘテロシクロアルキルなどは、互いに直接隣接しない2個の原子を共有する少なくとも2つの飽和環の縮合体を意味するものと理解される。これは、架橋炭素環式化合物（架橋シクロアルキル）、または1～4個の炭素原子が上で定義されている任意の組み合わせのヘテロ原子により置換されている架橋複素環（架橋ヘテロシクロアルキル）を生じさせ得る。例は、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル-、アザピシクロ[2.2.1]ヘプチル-、オキサザピシクロ[2.2.1]ヘプチル-、チアザピシクロ[2.2.1]ヘプチル-、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプチル-、ピシクロ[2.2.2]オクチル-、アザピシクロ[2.2.2]オクチル-、ジアザピシクロ[2.2.2]オクチル-、オキサザピシクロ[2.2.2]オクチル-、チアザピシクロ[2.2.2]オクチル-、ピシクロ[3.2.1]オクチル-、アザピシクロ[3.2.1]オクチル-、ジアザピシクロ[3.2.1]オクチル-、オキサザピシクロ[3.2.1]オクチル-、チアザピシクロ[3.2.1]オクチル-、ピシクロ[3.3.1]ノニル-、アザピシクロ[3.3.1]ノニル-、ジアザピシクロ[3.3.1]ノニル-、オキサザピシクロ[3.3.1]ノニル-、チアザピシクロ[3.3.1]ノニル-、ピシクロ[4.2.1]ノニル-、アザピシクロ[4.2.1]ノニル-、ジアザピシクロ[4.2.1]ノニル-、オキサザピシクロ[4.2.1]ノニル-、チアザピシクロ[4.2.1]ノニル-、ピシクロ[3.3.2]デシル-、アザピシクロ[3.3.2]デシル-、ジアザピシクロ[3.3.2]デシル-、オキサザピシクロ[3.3.2]デシル-、チアザピシクロ[3.3.2]デシル-またはアザピシクロ[4.2.2]デシル-および定義の通りのさらなる可能な組み合わせである。好ましいのは、架橋C₆-C₁₀-ヘテロシクロアルキルである。

【0235】

本発明の化合物は、一般式(I)に包含され以下に指定される化合物がまだ塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でない範囲内で、一般式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、一般式(I)に包含され以下に指定される式の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、ならびに一般式(I)に包含され実施例として以下に指定される化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0236】

本発明は同じく、本発明の化合物の塩の使用を包含するとみなされる。

【0237】

本発明との関連で、好ましい塩は、本発明の化合物の生理学的に許容される塩である。本発明はまた、それ自体は医薬用途には不適であるが、例えば、本発明の化合物の単離または精製のために用いることができる塩を包含する。

【0238】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩としては、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が挙げられる

本発明はさらに、本発明の化合物の全ての可能な結晶および多形形態を提供し、ここで多形は単一の多形として、または全ての濃度範囲の複数の多型の混合物として存在し得る。

【0239】

本発明はまた、本発明の化合物を少なくとも1または複数のさらなる活性成分と共に含む、特に新生物障害の予防および/または処置のための薬剤に関する。

【0240】

本発明との関連で、溶媒和物は、固体または液体状態で溶媒分子の配位により錯体を形成する本発明の化合物の形態を指す。水和物は、配位が水を使用したものである溶媒和物の特定の形態である。本発明との関連で好ましい溶媒和物は水和物である。

【0241】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、それらの構造に応じて、異なる立体異性形態で、すなわち立体配置異性体の形態で、または適切な場合は配座異性体としても存在し得る。本発明の化合物は、 R^4 および R^5 が結合している炭素原子において不斉中心を持ち得る。したがって、これらは純粋なエナンチオマー、ラセミ体の形態を、あるいは式 (I) 中に記載されている置換基のうちの1または複数がさらなる不斉要素、例えばキラル炭素原子を含有するときはジアステレオマーまたはその混合物の形態を取り得る。本発明はまた、したがって、ジアステレオマーおよびそのそれぞれの混合物を包含する。純粋な立体異性体は、かかる混合物から公知の方法で単離することができ；クロマトグラフィープロセス、とりわけキラル相またはアキラル相に対する HPLC クロマトグラフィーがこのために好ましく用いられる。

10

【0242】

一般的に、本発明のエナンチオマーは、異なる度合いで標的を阻害し、研究されるがん細胞株において異なる活性を持つ。より活性のあるエナンチオマーが好ましく、これはしばしば、 R^4 および R^5 に結合した炭素原子により表される不斉中心が (R) 配置を持つものである。

【0243】

本発明の化合物が互変異性形態で存在することができる場合、本発明は、全ての互変異性形態を包含する。

【0244】

本発明はまた、本発明の化合物の全ての好適な同位体異型を包含する。本発明の化合物の同位体異型は、本明細書において、本発明の化合物内の少なくとも1の原子が、原子番号は同じだが天然に通常または主に存在する原子質量と異なる原子質量を有する別の原子と交換された化合物を意味すると理解される。本発明の化合物内に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば ^2H (重水素)、 ^3H (トリチウム)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I などである。本発明の化合物の特定の同位体異型、特に1または複数の放射性同位体が組み込まれたものは、例えば作用メカニズムの試験または活性成分の体内分布の試験のために有益であり得るものであり；これは比較的容易に調製および検出できるためであって、特に ^3H または ^{14}C 同位体で標識された化合物がこの目的に適している。加えて、同位体、例えば重水素の組み込みは、化合物のより優れた代謝安定性のゆえの特定の治療的利点、例えば体内での半減期の延長または必要とされる活性用量の低減をもたらすことができ；本発明の化合物のかかる修飾は、したがって、いくつかの場合において本発明の好ましい実施形態をも構成し得る。本発明の化合物の同位体異型は、当業者に公知のプロセスにより、例えば下に記載されている方法および実施例中に複製されている説明書により、各試薬および/または出発化合物の対応する同位体修飾を用いることにより、調製することができる。

20

30

【0245】

加えて、本発明はまた、本発明の化合物のプロドラッグを包含する。用語「プロドラッグ」は、それ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、体内に留まっている間に本発明の化合物へと（例えば代謝的または加水分解的に）変換される化合物を含む。

40

【0246】

本発明による化合物は全身のおよび/または局所的に作用し得る。この目的のため、これらは、好適な方法で、例えば経口、非経口、肺、鼻、舌下、舌、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜もしくは耳の経路により、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。本発明の化合物は、これらの投与経路に適した投与形態で投与することができる。

【0247】

経口投与に適した投与形態は、先行技術に従って機能して本発明の化合物を迅速におよ

50

び/または改変された様式で送達する、本発明の化合物を結晶形態および/または非晶質形態および/または溶解形態で含有する投与形態であって、例えば錠剤（非コーティングまたはコーティング錠剤、例えば、腸溶コーティングを持つもの、または不溶であるかもしくは遅れて溶解し、本発明の化合物の放出をコントロールするコーティングを持つもの）、口中で迅速に崩壊する錠剤、またはフィルム/オブラート、フィルム/凍結乾燥剤、カプセル（例えばハードまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣錠剤、粒剤、ペレット、散剤、エマルジョン、懸濁剤、エアロゾルまたは溶液である。

【0248】

非経口投与は、吸収ステップを回避すること（例えば静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内または腰椎内経路で）、または吸収を含めること（例えば筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内経路で）ができる。非経口投与に適した投与形態としては、溶液、懸濁剤、エマルジョン、凍結乾燥剤または滅菌散剤の形態である注射および点滴のための調合剤が挙げられる。

10

【0249】

他の投与経路について、好適な例は、吸入薬剤（散剤吸入器、噴霧器を含む）、点鼻薬、溶液またはスプレー；舌、舌下または頬側投与のための錠剤、フィルム/オブラートまたはカプセル、坐剤、耳または眼の調合剤、膣カプセル、水性懸濁剤（ローション、振とう混合剤（shaking mixture））、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮的治療システム（例えばパッチ）、ミルク、ペースト、フォーム、散粉剤、インプラントまたはステントである。

20

【0250】

本発明の化合物は、言及されている投与形態に変換することができる。これは、それ自体公知の方法で、不活性、非毒性の、薬学的に好適な添加剤と混合することにより行うことができる。これらの添加剤としては、担体（例えば微結晶性セルロース、乳糖、マンニトール）、溶媒（例として液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、バインダー（例えばポリビニルピロリドン）、合成および天然のポリマー（例えばアルブミン）、安定剤（例として抗酸化剤、例えばアスコルビン酸）、色素（例として無機顔料、例えば酸化鉄）ならびに香味および/または臭気の矯正剤が挙げられる。

【0251】

本発明はさらに、本発明の化合物を、典型的に1または複数の不活性、非毒性の薬学的に好適な添加剤と共に含む薬剤、および前述の目的のためのその使用を提供する。

30

【0252】

本発明の化合物を、それ自体公知の方法で、医薬製剤において慣例的な添加剤と共に活性成分（複数可）を所望の投与形態に変換することにより製剤化することで、医薬調合剤が与えられる。

【0253】

用いられる添加剤は、例えば、担体物質、賦形剤、崩壊剤、バインダー、保水剤、滑剤、吸収剤および吸着剤、希釈剤、溶媒、共溶媒、乳化剤、可溶化剤、香味矯正剤、着色料、保存料、安定剤、湿潤剤、浸透圧を調節するための塩またはバッファーであり得る。Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)への参照がなされるべきである。

40

【0254】

医薬製剤は、固体形態、例えば錠剤、コーティング錠、丸剤、坐剤、カプセル、経皮システムの形態で、または半固体形態、例えば軟膏、クリーム、ゲル、坐剤、エマルジョンの形態で、または液体形態、例えば溶液、チンキ剤、懸濁剤もしくはエマルジョンの形態であり得る。

【0255】

本発明との関連での添加剤は、例えば、塩、糖（単糖、二糖、三糖、オリゴ糖および/

50

または多糖)、タンパク質、アミノ酸、ペプチド、脂肪、ワックス、油、炭化水素およびそれらの誘導体であり得るものであって、添加剤は、天然起源であるか、または合成もしくは部分合成の手段により得られ得る。

【0256】

口の、つまり経口的な投与のために有用な形態は、特に錠剤、コーティング錠、カプセル、丸剤、散剤、粒剤、香錠、懸濁剤、エマルションまたは溶液である。

【0257】

非経口投与のために有用な形態は、特に懸濁剤、エマルションであり、とりわけ溶液である。

【0258】

本発明の化合物は、過剰増殖性障害、例えば乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響する他の過形成、良性前立腺過形成(BPH)、固形腫瘍および血液腫瘍の予防および/または処置に適している。

【0259】

本発明に従って処置することができる固形腫瘍は、例えば、乳房、呼吸器、脳、生殖器官、消化管、尿生殖路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺、骨および結合組織の腫瘍、ならびにこれらの腫瘍の転移である。

【0260】

処置することができる血液腫瘍は、例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫または白血病である。

【0261】

処置することができる乳房腫瘍は、例えば、ホルモン受容体状態が陽性の乳癌、ホルモン受容体状態が陰性の乳癌、Her-2陽性乳癌、ホルモン受容体およびHer-2陰性乳癌、BRCA関連乳癌および炎症性乳癌である。

【0262】

処置することができる呼吸器の腫瘍は、例えば、非小細胞気管支癌および小細胞気管支癌である。

【0263】

処置することができる脳腫瘍は、例えば、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫および髄芽腫である。

【0264】

処置することができる男性生殖器官の腫瘍は、例えば、前立腺癌、悪性精巣上体腫瘍、悪性精巣腫瘍および陰茎癌である。

【0265】

処置することができる女性生殖器官の腫瘍は、例えば、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、腫瘍および外陰癌である。

【0266】

処置することができる消化管の腫瘍は、例えば、結腸直腸癌、肛門癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、胆嚢癌、小腸癌、唾液腺癌、神経内分泌腫瘍および消化管間質腫瘍である。

【0267】

処置することができる尿生殖路の腫瘍は、例えば、膀胱癌、腎細胞癌ならびに腎盂および尿管の癌である。

【0268】

処置することができる眼の腫瘍は、例えば、網膜芽細胞腫および眼球内黒色腫である。

【0269】

処置することができる肝臓の腫瘍は、例えば、肝細胞癌および胆管細胞癌である。

【0270】

処置することができる皮膚の腫瘍は、例えば、悪性黒色腫、基底細胞腫、棘細胞腫、カポジ肉腫およびメルケル細胞癌である。

【0271】

10

20

30

40

50

処置することができる頭頸部の腫瘍は、例えば、喉頭癌ならびに咽頭および口腔の癌である。

【0272】

処置することができる肉腫は、例えば、軟部組織肉腫および骨肉腫である。

【0273】

処置することができるリンパ腫は、例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、皮膚性リンパ腫、中枢神経系のリンパ腫およびAIDS関連リンパ腫である。

【0274】

処置することができる白血病は、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病およびヘア細胞白血病(hair cell leukemia)である。

10

【0275】

好都合には、本発明の化合物は、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および/または処置のために用いることができる。

【0276】

とりわけ好都合には、本発明の化合物は、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌腫、乳癌、特にエストロゲン受容体アルファ陰性の乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または処置のために用いることができる。

20

【0277】

本発明の化合物はまた、良性過剰増殖性疾患、例えば子宮内膜症、平滑筋腫および良性前立腺過形成の予防および/または処置に適している。

【0278】

本発明の化合物はまた、全身性炎症性疾患、特にLPS誘発性エンドトキシンショックおよび/または細菌誘発性敗血症の予防および/または処置に適している。

【0279】

本発明の化合物はまた、炎症性または自己免疫性障害、例えば：

30

- 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した肺障害：あらゆる原因の慢性閉塞性肺障害、とりわけ気管支喘息；原因が異なる気管支炎；全ての型の拘束性肺障害、とりわけアレルギー性肺炎；全ての型の肺浮腫、とりわけ中毒性肺浮腫；サルコイドーシスおよび肉芽腫症、とりわけベック病

- 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連したリウマチ性障害/自己免疫性障害/関節障害：全ての型のリウマチ性障害、特に関節リウマチ、急性リウマチ熱、リウマチ性多発筋痛症；反応性関節炎；他の原因の炎症性軟部組織障害；変性関節障害（関節症）の症例における関節炎症状；外傷性関節炎；あらゆる原因の膠原病、例として全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スティル症候群(Still's syndrome)、フェルティ症候群

40

- 炎症プロセスおよび/または増殖プロセスに関連したアレルギー：全ての型のアレルギー反応、例として血管性浮腫、花粉症、虫刺、アレルギー反応（薬剤、血液製剤、造影剤などに対するもの）、アナフィラキシーショック、じん麻疹、接触性皮膚炎

- 血管の炎症（血管炎）：結節性汎動脈炎(panarteritis nodosa)、側頭動脈炎、結節性紅斑

- 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した皮膚障害：アトピー性皮膚炎；乾癬；毛孔性紅色黴癩疹；異なる病原性毒素、例えば放射線、化学物質、熱傷などが誘因となる紅斑性障害；水疱性皮膚症；苔癬様障害；掻痒；脂漏性湿疹；酒さ；尋常性天疱瘡；多形滲出性紅斑；亀頭炎；外陰炎；脱毛、例えば円形脱毛症など；皮膚T細胞リンパ腫

50

- 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した腎臓障害
: ネフローゼ症候群; 全ての腎炎
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した肝障害:
急性肝壊変 (hepatic disintegration); 原因が異なる急性肝炎、例えばウイルス性、中毒性、薬剤誘発性のもの; 慢性侵襲性および/または慢性間欠性
肝炎 (chronic aggressive and/or chronic intermittent hepatitis)
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した胃腸障害
: 限局性腸炎 (クローン病); 潰瘍性大腸炎; 胃炎; 逆流性食道炎; 他の原因の胃腸炎 (gastroenteritide)、例として常在スプルー
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した肛門障害
: 肛門湿疹; 裂溝; 痔核; 特発性直腸炎
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した眼の障害
: アレルギー性角膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎; 結膜炎; 眼瞼炎; 視神経炎; クロリオディ
ティス (chlorioditis); 交感神経性眼炎
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した耳鼻咽喉
領域の障害: アレルギー性鼻炎、花粉症; 例えば接触性湿疹、感染などにより引き起こさ
れる外耳炎; 中耳炎
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した神経障害
: 脳浮腫、とりわけ腫瘍関連脳浮腫; 多発性硬化症; 急性脳脊髄炎; 髄膜炎; 様々な形態
の発作、例えばウェスト症候群
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した血液障害
: 先天性溶血性貧血; 特発性血小板減少症
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した新生物障
害: 急性リンパ性白血病; 悪性リンパ腫; リンパ肉芽腫症; リンパ肉腫; とりわけ乳癌、
気管支癌および前立腺癌の症例における広範囲に及ぶ転移
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した内分泌障
害: 内分泌性眼症; 甲状腺クリーゼ; ドケルヴァン甲状腺炎; 橋本甲状腺炎; パセドー病
 - 器官および組織の移植、移植片対宿主病
 - 重篤なショック状態、例えばアナフィラキシーショック、全身性炎症反応症候群 (S
IRS)
 - 先天性原発性腎不全、例えば先天性副腎性器症候群; 後天性原発性腎不全、例えばア
ジソン病、自己免疫性副腎炎、感染後腫瘍、転移など; 先天性続発性腎不全、例えば先天
性下垂体機能低下症; 後天性続発性腎不全、例えば感染後腫瘍などの症例における補充療
法
 - 炎症プロセス、アレルギープロセスおよび/または増殖プロセスに関連した嘔吐症、
例えば細胞増殖抑制剤誘発性嘔吐の症例において 5 - H T 3 アンタゴニストと組み合わせ
たもの
 - 炎症が原因の疼痛、例えば腰痛
- の予防および/または処置に適している。 40
- 【0280】
本発明の化合物はまた、ウイルス性障害、例えばパピローマウイルス、ヘルペスウイル
ス、エプスタイン・バーウイルス、B型またはC型肝炎ウイルスおよびヒト免疫不全ウイル
スにより引き起こされる感染症の処置に適している。
- 【0281】
本発明の化合物はまた、アテローム性動脈硬化、脂質異常症、高コレステロール血症、
高トリグリセリド血症、末梢血管障害、心血管障害、狭心症、虚血、卒中、心筋梗塞、血
管形成性再狭窄、高血圧、血栓症、肥満、エンドトキシン血症の処置に適している。
- 【0282】
本発明の化合物はまた、神経変性疾患、例えば多発性硬化症、アルツハイマー病および 50

パーキンソン病の処置に適している。

【0283】

これらの障害はヒトにおいて良く性質決定されているが、他の哺乳類においても存在する。

【0284】

本出願はさらに、特に新生物障害の予防および/または処置のための薬剤としての使用のための本発明の化合物を提供する。

【0285】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および/または処置のための本発明の化合物を提供する。

10

【0286】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体アルファ陰性の乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または処置のための本発明の化合物を提供する。

【0287】

本発明はさらに、薬剤の生産のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0288】

本出願はさらに、新生物障害の予防および/または処置のための薬剤の生産のための本発明の化合物の使用を提供する。

20

【0289】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および/または処置のための薬剤の生産のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0290】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体アルファ陰性の乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または処置のための薬剤の生産のための本発明の化合物の使用を提供する。

30

【0291】

本出願はさらに、新生物障害の予防および/または処置のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0292】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および/または処置のための本発明の化合物の使用を提供する。

40

【0293】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体アルファ陰性の乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または処置のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0294】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、

50

非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および/または処置のための本発明の化合物のうちの1を含む錠剤形態の医薬製剤を提供する。

【0295】

本出願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性の前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体アルファ陰性の乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または処置のための本発明の化合物のうちの1を含む錠剤形態の医薬製剤を提供する。

【0296】

本発明はさらに、増殖プロセスに関連した障害の処置のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0297】

本発明はさらに、良性過形成、炎症障害、自己免疫性障害、敗血症、ウイルス感染、血管障害および神経変性障害の処置のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0298】

本発明の化合物は、単独で、または必要とされる場合、その組み合わせが望ましくないかつ許容されない副作用をもたらさないという条件で、1もしくは複数のさらなる薬理的活性物質と組み合わせる用いることができる。したがって、本発明はさらに、特に前述の障害の予防および/または処置のための本発明の化合物および1または複数のさらなる活性成分を含む薬剤を提供する。

【0299】

例えば、本発明の化合物は、がんの処置のための公知の抗過剰増殖性、細胞増殖抑制性または細胞傷害性の化学物質および生物物質と組み合わせることができる。本発明の化合物とがん処置のために通例的に用いられる他の物質との組み合わせ、あるいは放射線療法との組み合わせは、とりわけ適切である。

【0300】

好適な組み合わせ活性成分についての例証的であるが包括的でないリストは、以下の通りである：

酢酸アピラテロン、アブラキサン、アコルピフェン、アクティミューン、アクチノマイシンD (ダクチノマイシン)、アフアチニブ、アフィニタク (affinitak)、アフィニトール、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン (alfaferrone)、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム (Aloprim)、アロキシ、アルファラディン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミノプテリン、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメット (anzmet)、アパチニブ、アラネスブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アロマシン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、L-アスパラギナーゼ、アタメスタン、アトラセンタン、アバスチン、アキシチニブ、5-アザシチジン、アザチオプリン、BCGまたはタイスBCG、ベンダムスチン、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、ピカルタミド、硫酸プレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブスルファン、カバジタキセル、カルシトニン、キャンパス、カンプトテシン、カペシタピン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、カソデックス、CCI-779、CDC-501、セジラニブ、セフェゾン、セレブレックス、セルモロイキン、セルピジン、セジラニブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロファラビン、コラスパーゼ (colaspase)、コバンリシブ、コリキサ (corixa)、クリスナトール、クリゾチニブ、シクロホスファミド、酢酸シプロテロン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダウノルピシン、ダウノキソーム、デカドロン、リン酸デカドロン、デシタピン、デガレリクス、デルエストロゲン、デニロイキン ジフチトクス、デポメドロール、デスロレリン、デクスラゾキサ、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、2', 2'-ジフルオロデオキシシチジン、DN-101、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン (アドリアマイシン)、ドロナピノール、dSLIM、デュタステライド、DW-166HC、エドテカリン、

10

20

30

40

50

エフロルニチン、エリガード、エリテック、エレンス、イメンド、エンザルタミド、エピ
 ルピシン、エポエチン - アルファ、エポジェン、エポチロンおよびその誘導体、エプタブ
 ラチン、エルガミソール (ergamisol)、エルロチニブ、エリトロ - ヒドロキシ
 ノニルアデニン、エストレース (estrace)、エストラジオール、リン酸エストラ
 ムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール、エチドロン酸、エトボホ
 ス、エトポシド、エベロリムス、エキサテカン、エキセメスタン、ファドロゾール、ファ
 ルストーン (farston)、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フリ
 グラスチム (fligrastim)、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラ
 ビン、5 - フルオロデオキシウリジン - リン酸、5 - フルオロウラシル (5 - FU)、フ
 ルオキシメステロン、フルタミド、フォロチン (folotin)、フォルメスタン、
 フォステアピン (fosteabine)、フォテムスチン、フルベストラント、ガンマガ
 ード、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリ
 ン、ゴシポール、グラニセトロン塩酸塩、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン二塩酸塩、
 ヒストレリン、ホルミウム - 166 - DOTPM、ハイカムチン、ハイドロコートン、エ
 リトロ - ヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシウレア、カブロン酸ヒドロキシプロゲス
 テロン、イバンドロン酸、イブリツモマブ、チウキセタン、イダルピシン、イホスファミ
 ド、イマチニブ、イニパリブ、インターフェロン - アルファ、インターフェロン - アルフ
 ア - 2、インターフェロン - アルファ - 2、インターフェロン - アルファ - 2、イン
 ターフェロン - アルファ - n1、インターフェロン - アルファ - n3、インターフェロン
 - ベータ、インターフェロン - ガンマ - 1、インターロイキン - 2、イントロンA、イ
 レッサ、イリノテカン、イキサベピロン、キーホールリンペットヘモシアニン、カイトリ
 ル、ランレオチド、ラパチニブ、ラソフォキシフェン、レナリドマイド、硫酸レンチナン
 、レスタウルチニブ、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロリド、酢酸リュープロリ
 ド、レバミソール、レボフォリン酸カルシウム塩、レボスロイド (levothroid)
)、レボキシル (levoxyl)、リブラ (Libra)、リボソームMTP - PE、
 ロムスチン、ロナファルニブ、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン
 、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6 -
 メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、メトビックス (metvix)、ミルテ
 ホシン、ミノサイクリン、ミノドロン酸、ミプロキシフェン、マイトマイシンC、ミトタ
 ン、ミトキサントロン、モドレナル (modrenal)、MS - 209、MX - 6、ミ
 オセツト、ナファレリン、ネダブラチン、ネララビン、ネモルピシン、ネオバスタット、
 ネラチニブ、ニューラスト (neulasta)、ニューメガ (neumega)、ニュ
 ーポジェン、ニロチミブ (nilotimib)、ニルタミド、ニムスチン、ノラトレキ
 セド、ノルバデックス、NSC - 631570、オバトクラックス、オブリメルセン、O
 CT - 43、オクトレオチド、オラパリブ、オندانセトロン塩酸塩、オンコ - TCS、
 オラブレド (Orapred)、オシデム (Osidem)、オキサリプラチン、パクリ
 タキセル、パミドロン酸二ナトリウム、パゾパニブ、ペディアブレド (pediapred)
)、ペグアスパルガーゼ、ペガシス、ペメトレキセド、ペントスタチン、N - ホスホノ
 アセチル - L - アスパルテート、ピシバニール、ピロカルピン塩酸塩、ピラルピシン、プ
 レリキサホル、プリカマイシン、PN - 401、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムス
 チン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、Q
 S - 21、クアゼパム、R - 1589、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ランピルナ
 ス (ranpirnas)、RDEA119、レピフ、レゴラフェニブ、13 - cis -
 レチノイン酸、エチドロン酸レニウム - 186、リツキシマブ、ロフェロン - A、ロミデ
 プシン、ロムルチド、ルクソリチニブ、サラジェン、サリノマイシン、サンドスタチン、
 サルグラモスチム、サトラプラチン、セマクサチニブ (semaxatinib)、セム
 スチン、セオカルシトール、シプロイセル - T、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソル - メ
 ドロール、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム - 89、スニチニブ、
 シンスロイド、T - 138067、タモキシフェン、タムスロシン、タルセバ、タソネル
 ミン、タストラクトン (tastolactone)、タキソブレキシシン (Taxopr

10

20

30

40

50

exin)、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド (Testred)、サリドマイド、チモシナルファ - 1、チオグアニン、チオテバ、甲状腺刺激ホルモン、チアゾルフィン (tiazorufin)、チルドロン酸、チピファルニブ、チラパザミン、TLK-286、トセラニブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、タスツズマブ (tastuzumab)、テオスルファン (teosulfan)、トランスMID-107R、トレチノイン、トレキサール (Trexall)、トリメチルメラミン、トリメトレキセート、酢酸トリプトレリン、パモ酸トリプトレリン、トロホスファミド、UFT、ウリジン、バルルピシン、パルスポダール、バンデタニブ、パブレオチド、パタラニブ、ベムラフィニブ (vemurafinib)、ベルテボルフィン、ベスナリノン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルミン (vinflumine)、ピノレルピン、ピルリジン (virulizine)、ピスモデギブ、ゼローダ、Z-100、ザインカード (Zinecard)、ジノスタチン スチマラマー、ゾフラン、ゾレドロン酸。

【0301】

より詳細には、本発明の化合物は、抗体、例えばアフリバーセプト、アテムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシムマブ (brentuximumab)、カツマキソマブ、セツキシマブ、デノスマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブ、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツムマブ (tositumumab) またはトラスツズマブと、およびまた組換えタンパク質と組み合わせることができる。

【0302】

より詳細には、本発明の化合物は、血管新生に対して向けられる処置、例えばベバシズマブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、セジラニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、レナリドマイド、コパンリシブまたはサリドマイドと組み合わせて用いることができる。

【0303】

抗ホルモン剤およびステロイド性代謝酵素阻害剤との組み合わせは、それらの好都合な副作用プロファイルのため、とりわけ好適である。

【0304】

P-TEFb 阻害剤および CDK9 阻害剤との組み合わせも同じく、可能な相乗効果のため、とりわけ好適である。

【0305】

一般に、以下の目的を、本発明の化合物と他の細胞増殖抑制活性または細胞障害活性のある剤との組み合わせを使用して追求することができる：

- ・ 個別の活性成分での処置と比較して腫瘍の増殖を遅延させる、その大きさを低減させる、またはそれを完全に消し去りさえする効力改善；
- ・ 単剤治療の場合よりも低用量で用いられる化学療法剤を用いる可能性；
- ・ 個別の投与と比較して副作用がより少ない、より容認できる治療の可能性；
- ・ より幅広いスペクトルの新生物障害の処置の可能性；
- ・ より高い治療への応答率の達成；
- ・ 現在の標準治療と比較してより長い患者の生存期間

加えて、本発明の化合物はまた、放射線療法および/または外科的介入と共に用いることもできる。

【0306】

本発明の化合物の調製：

本明細書において：

NMR シグナルは、それらの特有の外観上の多重度またはその組み合わせを使用して報告される。この関連で、s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、qi = クインテット、sp = セプテット、m = マルチプレット、b = ブロードシグナルである。多重度が組み合わされたシグナルは、例えば、dd = ダブルレットのダブルレットとして報告される。

10

20

30

40

50

【 0 3 0 7 】

C D C l₃ 重水素化クロロホルム

d b a ジベンジリデンアセトン

D M A N, N - ジメチルアセトアミド

D M F N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O - d 6 重水素化ジメチルスルホキシド

D M S O ジメチルスルホキシド

H A T U (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テ
トラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸

R P - H P L C 逆相高圧液体クロマトグラフィー

R T 室温

T H F テトラヒドロフラン

H B T U O - ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム
ヘキサフルオロリン酸P y B O B (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) オキシトリピロリジノホスホニウム
ヘキサフルオロリン酸T 3 P 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホ
リナン 2, 4, 6 - トリオキシド

L C M S 質量分析結合液体クロマトグラフィー

C H A P S 3 - {ジメチル [3 - (4 - { 5, 9, 16 - トリヒドロキシ - 2, 15
- ジメチルテトラシクロ - [8 . 7 . 0 . 0² . 7 . 0¹ . 1 . 1⁵] ヘプタデカン - 1 4
- イル } ペンタンアミド) プロピル] - アザニウム } プロパン - 1 - スルホネート(+) - B I N A P (R) - (+) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1
, 1' - ビナフチル(±) - B I N A P 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチ
ル (ラセミ体)T B T U (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) ビスジメチルアミノメチリウム
フルオロボレート

D C C ジシクロヘキシルカルボジイミド

キサントホス (9, 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン - 4, 5 - ジイル) ビス (ジフ
ェニルホスフィン)一般式 I の本発明の化合物の調製についての一般的記載

スキーム 1 中に示される式 (I a)、(I b)、(I c) および (I d) の本発明の化合物は、以下に記載される合成経路を介して調製することができる。これらの式は、一般式 (I) の異なる部分を表し、式中、A、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および n は各々一般式 (I) について定義されている通りである。ジヒドロピリドピラジノン型の式 (I a) の化合物において、- N - が X を置き換え、- C (= O) N R⁷ R⁸ 基が R¹ を置き換えており；ジヒドロキノキサリノン型の式 (I b) の化合物において、- C H - が X を置き換え、- C (= O) N R⁷ R⁸ 基が R¹ を置き換えており；式 (I c) の化合物において、X は一般式 (I) について定義されている通りであり、- S (= O)₂ N R⁷ R⁸ 基が R¹ を置き換えており、最後に化合物 (I d) において、式 (I) 中で R¹ について定義されている通りの 5 員の単環式ヘテロアリアル - である H e t A r が R¹ を置き換えている。

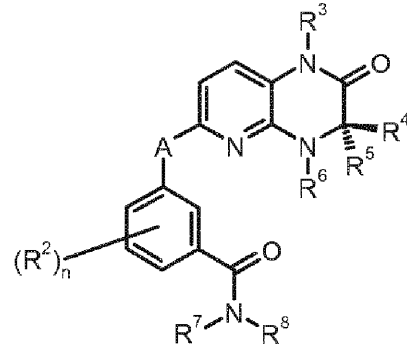
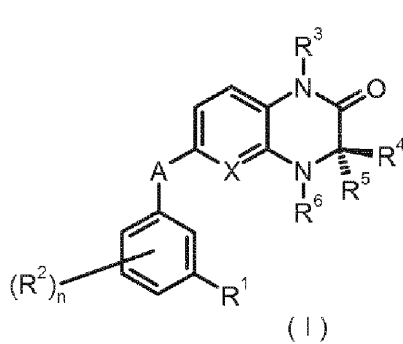
10

20

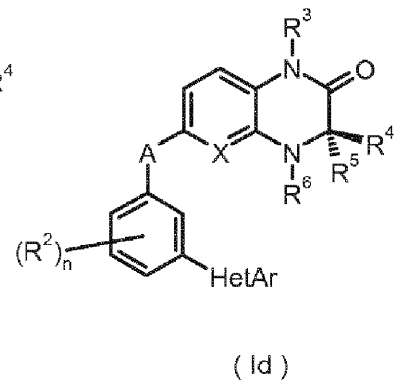
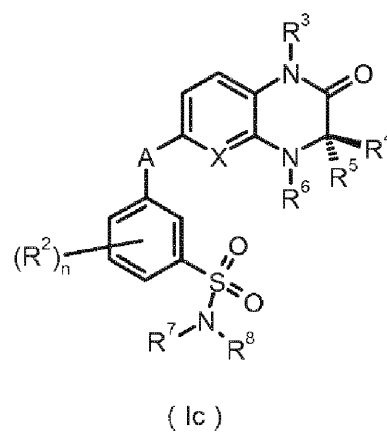
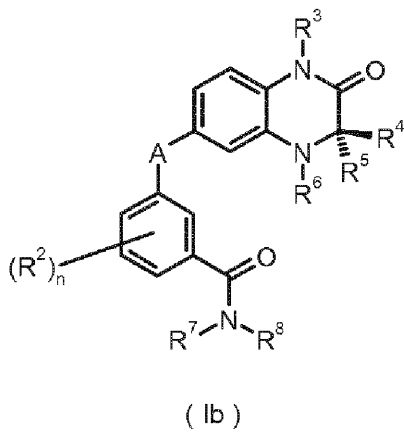
30

40

【化 2 0】



10



20

【0308】

スキーム 1：一般式 (I) の化合物およびその下位グループ (Ia)、(Ib)、(Ic) および (Id)。

【0309】

以下に論じられる合成順序に加えて、有機化学における当業者の一般知識に従って、一般式 (I) の本発明の化合物の合成のために他の合成経路を取ることもまた可能である。続くスキーム中に示される合成ステップの順序は拘束力がなく、以下に示される様々なスキームからの合成ステップを組み合わせることで新たな順序を形成してもよい。加えて、置換基 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 の相互変換を、示されている合成ステージの前または後に実施することができる。かかる変換の例は、保護基の導入もしくは脱離、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、メタル化、金属触媒性カップリング反応、置換反応または当業者に公知のさらなる反応である。これらの反応は、置換基のさらなる変換を可能にする官能基を導入する変換を含む。それらの導入および除去に適している保護基および方法は、当業者に知られている（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley 1999を参照されたい）。加えて、2またはそれより多い反応ステップを中間体ワークアップを伴わずに当業者に公知の方法で組み合わせることが可能である（例えばいわゆる「ワンポット」反応において）。

30

40

スキーム 2 は、式 (II) の単純なピリジン誘導体であって、式中、 R^{Ha1} 基は同一であっても異なってもよく、各々ハロゲン、好ましくはフッ素または塩素であるピリジン誘導体、例えば 3-アミノ-2,6-ジクロロピリジン (CAS No. 62476-56-6) または 3-アミノ-2,6-ジフルオロピリジン (CAS No. 108118-69-0) からの式 (V) のアミドの形成を説明する。(II) からの (III) の調製のため、式 (IIa) のアジドカルボン酸であって、式中、 R^4 および R^5 は各々一般式 (I) について定義されている通りであるアジドカルボン酸からアミドを調製するため

50

の数多くの方法を用いることが可能である。それゆえに、当業者に公知のカップリング試薬、例えば T B T U、H A T U、T 3 P または D C C などを用いることが可能である。同じく好適なのは、用いられるアジドカルボン酸と無機酸塩化物、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リンまたは塩化オキサリルなどの反応、その後のピリジンアミンの添加である。必要とされるアジドカルボン酸の調製は文献 (Chem Eur J (2010), 16, p 7572 ff, D. Tietze et al.; J Org Chem (2010), 75, p 6532 ff, Katritzky et al.) 中に記載されている。アジドカルボン酸は爆発的に分解することがあるため、非常に慎重に取り扱わなければならない。アジド導入に必要とされる試薬の保管も同じく、なしで済ませるべきである。これらの態様は、Katritzky et al. 中で論じられている。

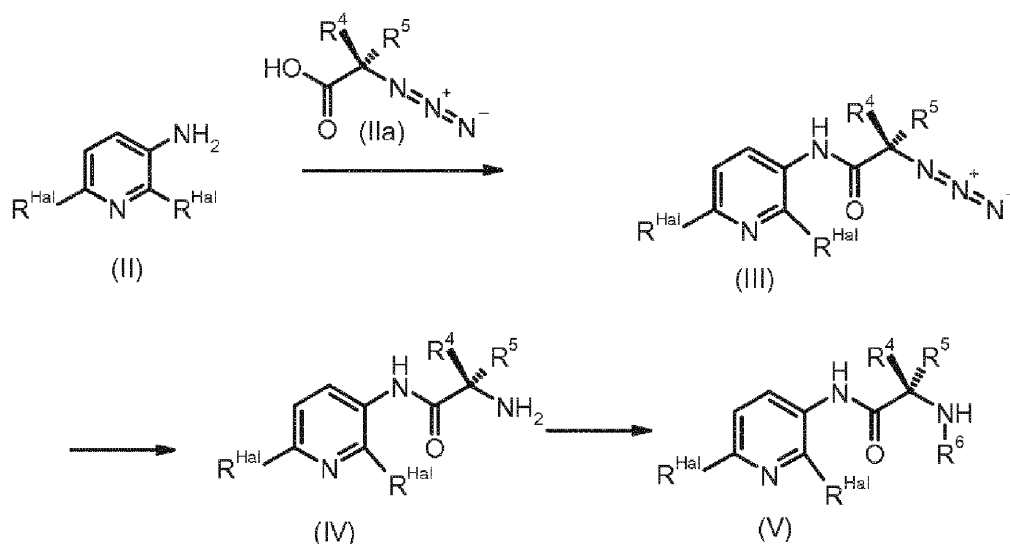
10

【0310】

(III) 中のアジド基を還元して式 (IV) のアミンをもたらすため、トリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィンとの反応を Staudinger (Tetrahedron (2012), 68, p 697 ff, Laschat et al.) に従って実行することができる。好適なホスフィンの例はトリメチルホスフィンである。アミン (IV) は、遊離塩基として、または好都合には塩の形態で、例えば塩酸塩として単離することができる。この目的のため、式 (IV) の粗精製のアミンを非極性溶媒、例えばジエチルエーテル中に溶解し、酸、例えば塩化水素の添加により塩として沈殿させる。一般式 (I) について定義されている通りである R⁶ ラジカルを導入を伴う式 (V) の化合物のさらなる変換は、好ましくは、当業者に公知の還元的アミノ化を介して実行することができる (代表的な手法については、例えば、US 2010/105906A1 を参照されたい)。これは、第一級アミン (IV) を遊離塩基としてまたは塩の形態で、R⁶ の導入に適したアルデヒドまたはケトンとその場で反応させることでイミンを与え、次いで後者を好適な還元剤、例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの添加により転換することで式 (V) の第二級アミンを与えることを伴う。

20

【化21】



30

40

【0311】

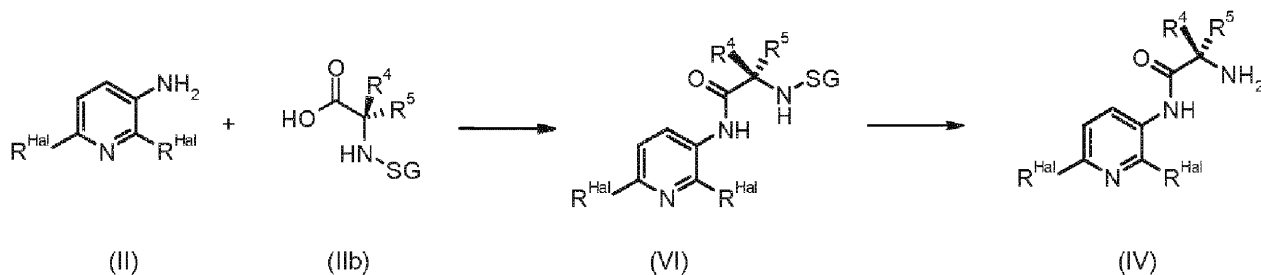
スキーム 2 : 式 (II) の 3 - アミノピリジンからの式 (V) の第二級アミン誘導体の調製

あるいは、式 (IV) の中間体は遊離塩基としてまたは塩の形態で、式 (II) の単純なピリジン誘導体であって、式中、R^{Hal} 基は同一であっても異なってもよく、各々ハロゲン、好ましくはフッ素または塩素であるピリジン誘導体、例えば 3 - アミノ - 2, 6 - ジクロロピリジン (CAS No. 62476-56-6) または 3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロピリジン (CAS No. 108118-69-0) などと、式 (IIb) の適切な N - 保護アミノ酸であって、式中、R⁴ および R⁵ は各々一般式 (I) について

50

定義されている通りであり、SGは好適な保護基SG、例えばBOC、FmocまたはCbzであるN-保護アミノ酸との反応により調製することができる(スキーム3)。N-保護アミノ酸は、典型的に市販されている。当業者に公知のカップリング試薬、例えばTBTU、HATU、T3PまたはDCCなどを用いることが可能である。同じく好適なのは、用いられる式(IIb)のN-保護アミノ酸と無機酸塩化物、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リンまたは塩化オキサリルなどの反応、その後のピリジンアミンの添加である。これは式(VI)の化合物を与え、この化合物は保護基を外すための当業者に公知の方法により式(IV)の化合物へと変換することができる。

【化22】



10

【0312】

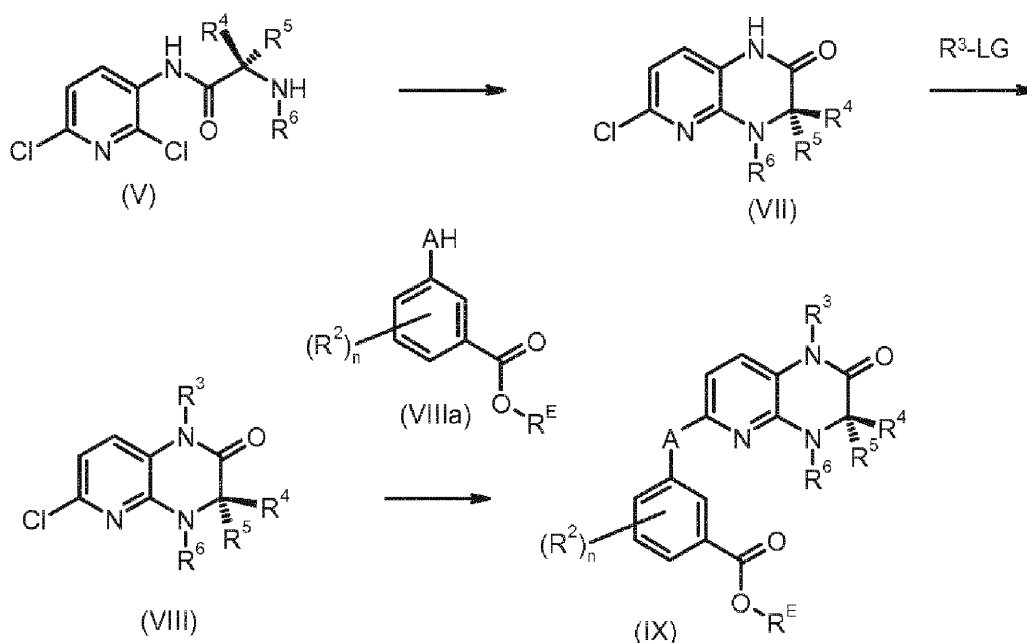
スキーム3：式(II)の3-アミノピリジンからの式(IV)の第二級アミン誘導体の代替的調製

20

スキーム4中に示されているように、式(V)の第二級アミンは、環化により、式(VII)のジヒドロピリドピラジノンへと変換することができる。この目的のため、式(V)の化合物を好適な塩基の存在下、高温で反応させることができる(WO2010/96426A2、実施例16も参照されたい)。その後続くアルキル化により化合物(VIII)を与えることは、 R^3 -LGであって、式中、 R^3 は一般式(I)中で定義されている通りであり、LGは脱離基、好ましくはヨウ化物である R^3 -LGとの、好適な塩基、例えば水素化ナトリウムなどの存在下、当業者に公知の条件下での反応により達成することができる。結果として得られる式(VIII)の化合物のエステル誘導体(IX)へのさらなる変換は、BuchwaldおよびHartwigに従ったパラジウム触媒カップリング反応中での、式(VIIIa)の化合物であって、式中、A、 R^2 およびnは各々一般式I中で定義されている通りであり、 R^E は C_1 - C_6 -アルキルである化合物との反応により達成することができる(例えば、J. Organomet. Chem. (1999), 576, p125ffを参照されたい)。ここで好適なパラジウム供給源の例は、酢酸パラジウムまたはパラジウム(dba)錯体、例えば $Pd_2(dba)_3$ (CAS No. 51364-51-3および52409-22-0)である。変換は、用いられるリガンドに顕著に依存する。実験の節において提示されている例は、このようにして、例えば(+)-BINAPの使用を介して得られたものである(US2006/009457A1も参照されたい)。

30

【化23】



10

【0313】

スキーム4：式(V)の化合物の式(IX)のエステルへの変換

20

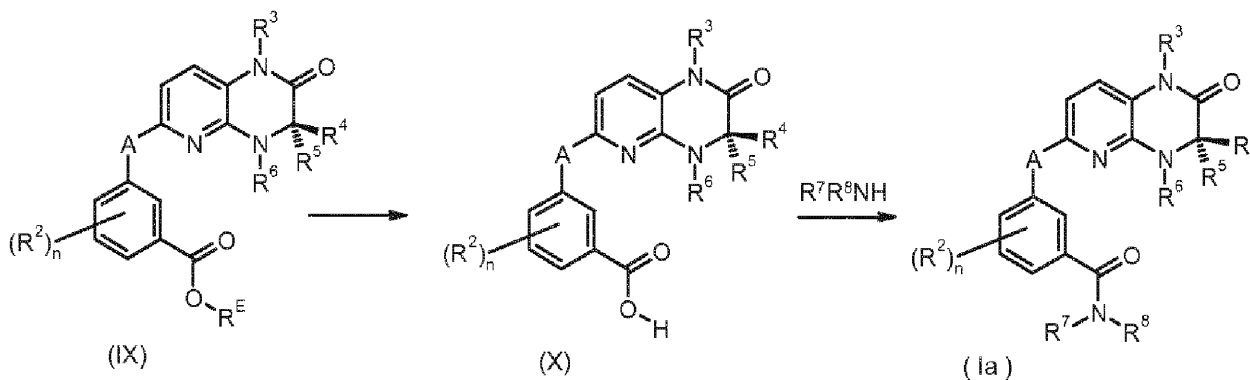
一般式(Ia)のカルボキサミドの調製は、スキーム5に従って、式(IX)のそれぞれのエステルの対応する式(X)のカルボン酸への加水分解によって、当業者に公知の方法により達成することができる。これらの反応は、好ましくは、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いてアルコール水溶液中で行うことができる。

【0314】

このようにして得られたカルボン酸(X)は、一般に市販されている式 R^7R^8NH のアミンであって、式中、 R^7 および R^8 は一般式(I)について定義されている通りであるアミンとの反応により、当業者に周知の方法により付加的に活性化させて、一般式(Ia)の本発明のカルボキサミドへと変換することができる。ここで言及すべき可能な方法としては、好適な塩基の添加を伴うHATU、HBTU、PyBOBまたはT3Pの使用が挙げられる。カルボン酸のそのアミドへの変換は、一般論として、参考書、例えば“Compendium of Organic Synthetic Methods”, volume I-VI (Wiley Interscience) または “The Practice of Peptide Synthesis”, Bodansky (Springer Verlag) などの中に記載されている。

30

【化24】



40

【0315】

スキーム5：式(IX)のエステル誘導体の式(Ia)の本発明のカルボキサミドへの変換

50

式 (I b) のジヒドロキノキサリノンは、スキーム 6 中に記載されているように得ることができる。この目的のため、好適なオルト - フルオロニトロベンゼン誘導体、例えば 4 - ブロモ - 2 - フルオロニトロベンゼン ((XI) ; CAS No. 321-23-3) を、 R^4 および R^5 が各々一般式 (I) について定義されている通りである構造 (XI a) のアミノ酸での求核性イプソ置換により反応させることで、構造 (XII) の化合物を与えることが可能である。好適な還元剤でのニトロ基の選択的還元およびその後続く酸性媒体中でのワークアップにより、式 (XIII) の二環式化合物が直接的に得られる。使用され得る好適な還元剤は、例えば、アルカリ金属亜ジチオン酸塩 (*J. Heterocyclic Chem.* (1992), 29, P1859-61, Shafiee et al.)、または塩化スズ (*J. Org. Chem.* (1983), 48, p2515 ff, Xing et al.) である。還元および環化の完全な反応順序も同じく記載されている (WO2010/116270A1, L.1.b)。塩基性窒素上で置換されている、 R^6 が一般式 (I) 中で定義されている通りである化合物 (XIV) の調製のため、式 (XIII) の化合物を、 R^6 の導入に適したアルデヒドまたはケトンおよび還元剤と、当業者に公知の還元的アミノ化により反応させることができる。ここで、例えば、還元剤としてのジブチルスズジクロリドと組み合わせてもよいアルキルシランまたはアリールシラン、例えばフェニルシランの使用は、当業者に公知の方法であり、中間体 (XIV) を十分な収量で与える (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2009), 19, S.688 ff; D.V. Smil et al.)。

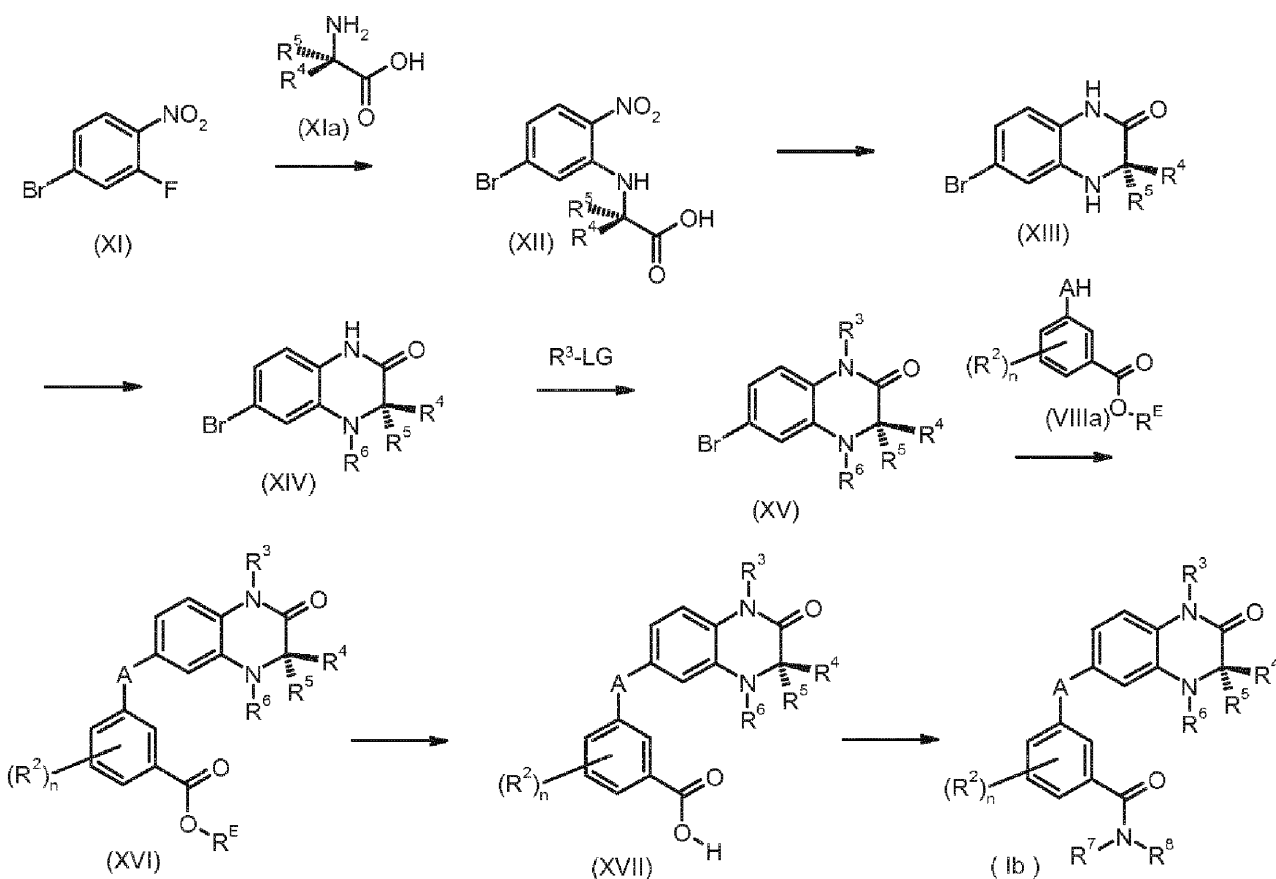
10

20

【0316】

中間体 (XV)、(XVI) および (XVII) を介した式 (I b) の本発明の化合物へのさらなる変換は、中間体 (VIII)、(IX) および (X) を介した式 (VI) の中間体の式 (I a) の本発明の化合物への変換についてスキーム 4 および 5 中に記載されている条件に相当する条件下で行うことができる。

【化25】



30

40

【0317】

スキーム 6 : オルト - フルオロニトロベンゼン誘導体、例えば (XI) からの式 (I b)

50

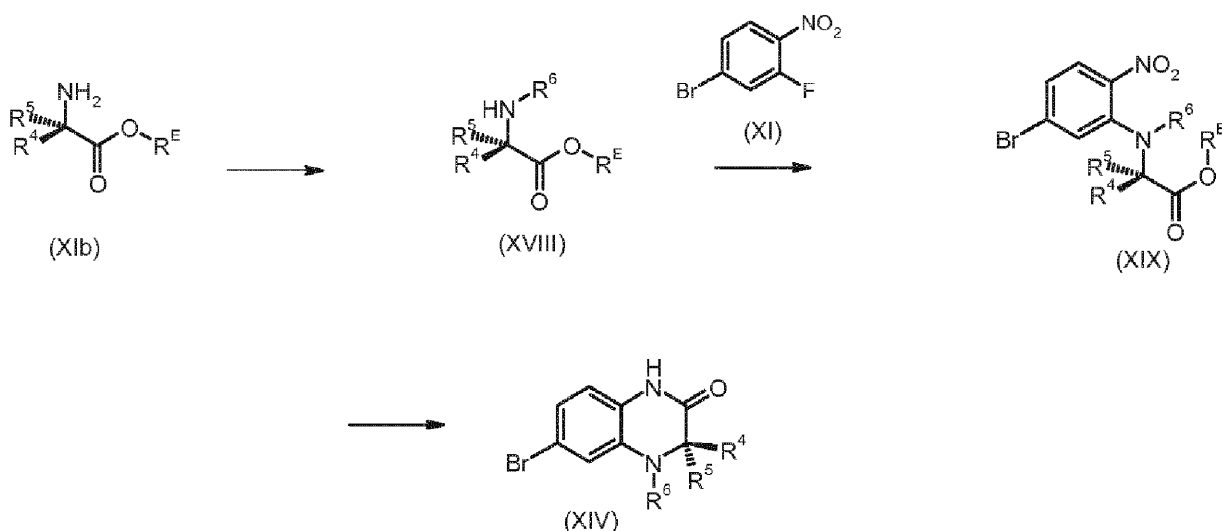
の本発明の化合物の調製

あるいは、式 (XIV) の構造はまた、スキーム 7 中に記載されているように調製することもできる。この場合、アミノ酸エステル (XVII) は、式 (I) の通りの R⁶ ラジカルを既に有している。アミノ酸エステル (XVII) は、窒素上で置換されていないアミノ酸エステル (XIb) を、R⁶ の導入に適したアルデヒドまたはケトンとその場で反応させることでイミンを与え、次いで後者を好適な還元剤、例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの添加により転換することで式 (XVII) の第二級アミンを与えることにより調製される。この反応は、還元的アミノ化のための当業者に公知の条件下で達成される (代表的な方法については、例えば、US 2010/105906A1 を参照されたい)。

【0318】

好適なオルト-フルオロニトロベンゼン誘導体、例えば 4-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼン (XI; CAS No. 321-23-3) とのさらなる反応は、R⁴、R⁵ および R⁶ が各々一般式 (I) について定義されている通りである式 (XVII) の R⁶ 置換アミノ酸エステルでの求核性イプソ置換を通じて、R^E が C₁-C₆-アルキルである構造 (XIX) の化合物をもたらす。好適な還元剤でのニトロ基の選択的還元およびその後続く酸性媒体中でのワークアップにより、式 (XIV) の二環式化合物が直接的に得られる。使用され得る好適な還元剤は、例えば、アルカリ金属亜ジチオン酸塩 (J. Heterocyclic Chem. (1992), 29, P1859-61, Shafiee et al.)、塩化スズ (II) (J. Org. Chem. (1983), 48, p2515 ff, Xing et al.)、または好適な酸、例えば塩酸、酢酸もしくは塩化アンモニウム水溶液の存在下での鉄粉である。還元および環化の完全な反応順序は、文献方法 (WO 2010/116270A1、L. 1. b) と同様に達成され、炭酸カリウム水溶液中の還元剤として記載されている亜ジチオン酸ナトリウムを、メタノールおよび氷酢酸の混合物中の鉄粉と置き換えてもよい。

【化 26】



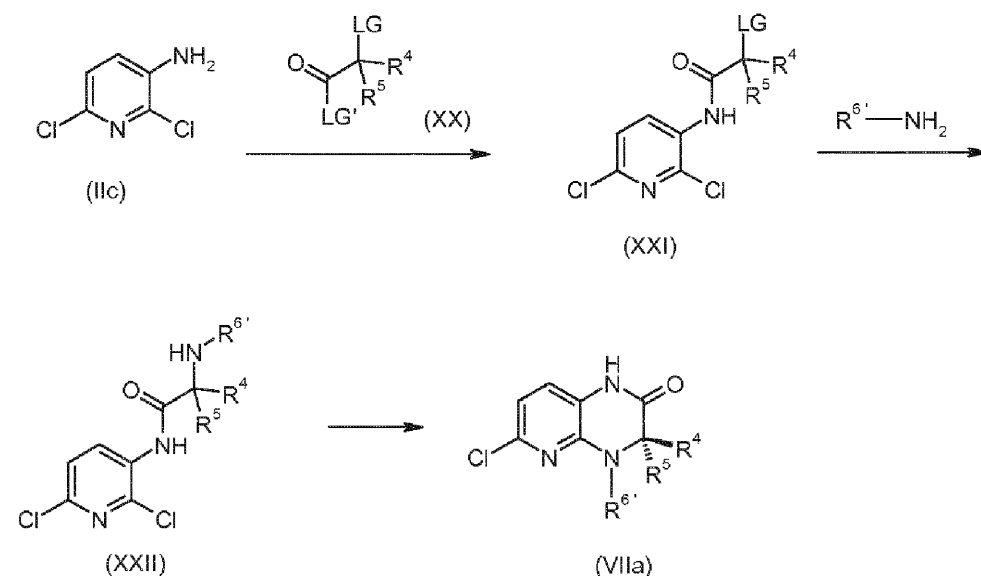
【0319】

スキーム 7 : 合成ステージ (XIV) の代替的調製

R⁶ が一般式 (I) 中の R⁶ の定義の通りの置換されていてもよいフェニルである式 (VIIa) の中間体の調製は、スキーム 8 中に記載されている。3-アミノ-2,6-ジクロロピリジン (IIc)、CAS No. 62476-56-6) を、式 (XX) の化合物であって、式中、R⁴ および R⁵ は一般式 (I) について定義されている通りであり、LG および LG' は各々互いに独立して脱離基、好ましくは塩素または臭素である化合物、例えば 2-ブロモプロピオニルプロミド (CAS 563-76-8) と反応させる。これは、当業者に公知の条件下での、好適な溶媒、例えばジクロロメタンまたは THF などを使用した、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまた

はピリジンなどの添加を伴う変換によりなされる。塩基はまた、溶媒として用いることもできる。これは、式 (X X I) の化合物を与える。これらの中間体 (X X I) は、 $R^{6'}$ が一般式 (I) 中の R^6 の定義の通りの置換されていてよいフェニルである式 $R^{6'}$ - NH_2 のアニリンと反応させることで、式 (X X I I) の化合物を与える。この反応は、様々な溶媒、例えばトルエンまたはアセトニトリルなどの中での、塩基、例えば炭酸カリウム、ジ-イソ-プロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンの添加を伴う高温での反応により達成することができる (Org. Lett. (2008), 10, p. 2905 ff, S. P. Marsden et al.)。 $R^{6'}$ が一般式 (I) 中の R^6 の定義の通りの置換されていてよいフェニルである式 (V I I a) のジヒドロピリドピラジノンは、式 (X X I I) の化合物を、好適な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソ-プロピルエチルアミンまたは炭酸カリウムの存在下、高温で、溶媒、例えば N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドンあるいはジメチルスルホキシドの中で環化させることにより得られる (WO 2010 / 96426 A 2、実施例 16 も参照されたい)。式 (V I I a) のこれらの中間体から、スキーム 4 および 5 に従って、対応する式 (I) の本発明の化合物であって、式中、X は - N - であり、 $R^{6'}$ は一般式 (I) 中の R^6 の定義の通りの置換されていてよいフェニルである化合物を調製することが可能である。これは、 R^4 および R^5 が互いに異なる場合に式 (I) の前記化合物をラセミ体として与える。これらは、当業者によく知られた分離方法、例えばキラル固定相に対する分取 HPLC によりエナンチオマーへと分離してもよい。

【化 27】

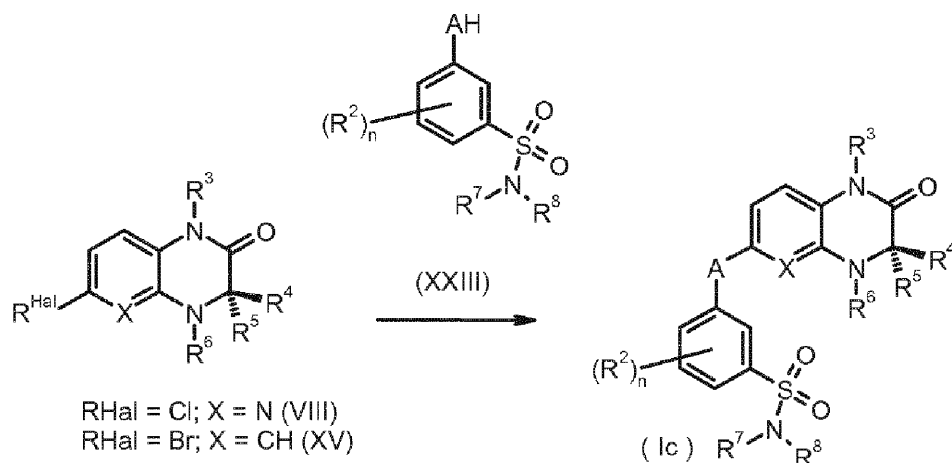


【0320】

スキーム 8 : 3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリジン (I I c) からの式 (V I I a) の中間体の調製

R^1 の代わりにスルホンアミド基を持つ式 (I c) の本発明の化合物は、スキーム 9 に従って調製することができる。この関連で、式 (V I I I) の化合物 (ジヒドロピリドピラジノン誘導体の場合) または式 (X V) の化合物 (ジヒドロキノキサリノン誘導体の場合) は、(V I I I) から (I X) への変換についてスキーム 4 中で論じられている方法と同様に、Buchwald および Hartwig に従ったパラジウム触媒カップリング反応中で、式 (X X I I) の化合物であって、式中、A、 R^2 、 R^7 、 R^8 および n は各々一般式 (I) 中で定義されている通りである化合物と直接的に反応させることで、式 (I c) の本発明の化合物を与えることができる。式 (X X I I) の化合物は市販されているか、または当業者に公知の方法 (例として J. Med. Chem. (1996), 39, p 904 ff., T. R. Jones et al.) を介して調製することができる。

【化 2 8】



10

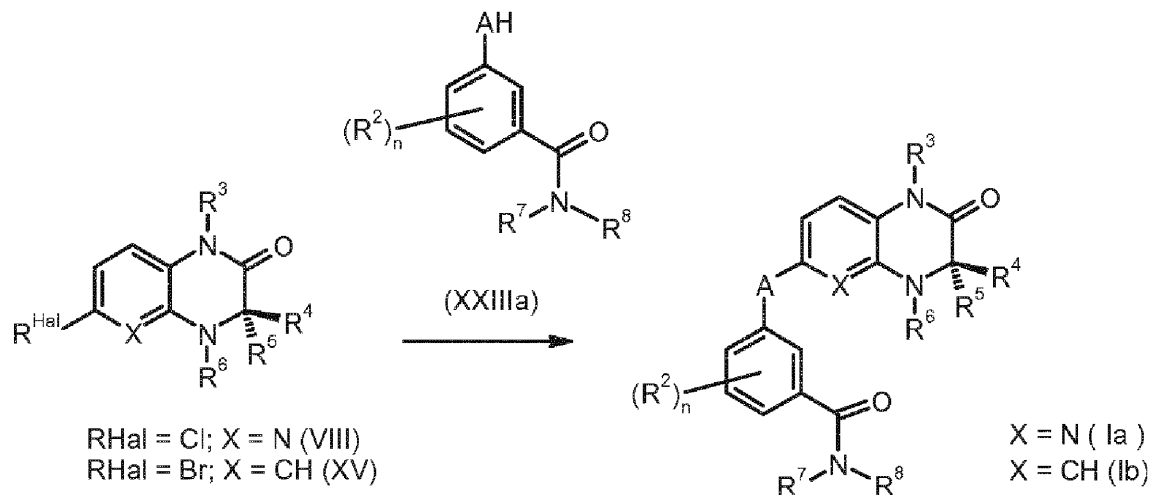
【 0 3 2 1】

スキーム 9：式 (VII) および (XV) の化合物からの式 (Ic) の本発明の化合物の調製

同様に、この方法は、スキーム 10 中に示されるように、スルホンアミド中間体 (XXII) を、類似したカルボキサミド (XXIIa) であって、式中、A、R²、R⁷、R⁸ および n は各々一般式 (I) 中で定義されている通りであるカルボキサミドで置き換えることにより、一般式 (Ia) および (Ib) のカルボキサミドの調製のための代替的方法として用いることもできる。

20

【化 2 9】



30

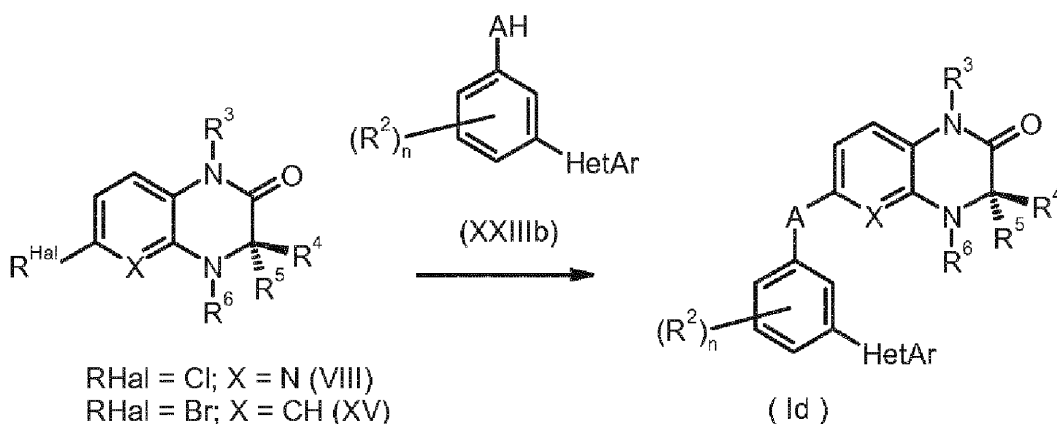
【 0 3 2 2】

スキーム 10：式 (VII) および (XV) の化合物からの式 (Ia) および (Ib) の本発明の化合物の代替的調製

加えて、同じく同様に、ハロゲン化中間体 (VII) および (XV) は、スキーム 11 中に示されるように、式 (XXIIb) の化合物であって、式中、A、R² および n は各々一般式 (I) 中で定義されている通りであり、HetAr は式 (I) 中で R¹ について定義されている通りの 5 員の単環式ヘテロアリール - である化合物との反応を介して、式 (Id) の本発明の化合物を得るために用いることができる：

40

【化30】



10

【0323】

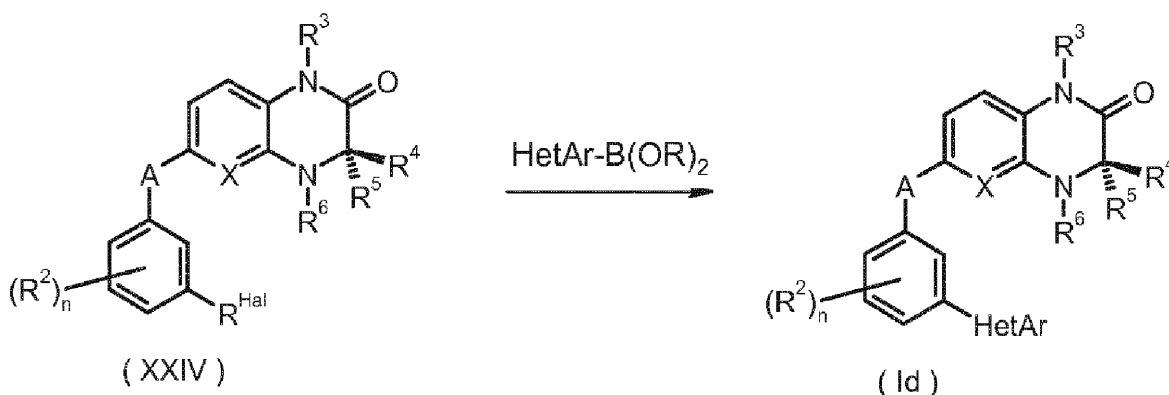
スキーム11：式(VIII)および(XV)の化合物からの式(Id)の本発明の化合物の調製

式(XXIIIb)の化合物は、多くの場合、市販されているか、または当業者に公知である。式(Id)の本発明の化合物は、加えて、スキーム12中に示されるように、上記の方法により調製することができる式(XXIV)の中間体であって、式中、A、X、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは各々一般式(I)中で定義されている通りであり、R^{Hal}はハロゲン、好ましくは臭素またはヨウ素である中間体を、当業者によく知られたスズカップリングにおいて、複素芳香環ボロン酸または対応するボロン酸エステルであって、式中、HetArは式(I)中でR¹について定義されている通りの5員の単環式ヘテロアリールであり、Rは水素もしくはC₁-C₄-アルキルであり、または-B(OR)₂はピナコリルボロン酸または対応するボロン酸エステルと反応させることで、式(Id)の本発明の化合物を与えることにより得ることができる(D. G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8、およびその中で引用されている文献も参照されたい)

20

30

【化31】



40

【0324】

スキーム12：式(XXIV)の化合物からの式(Id)の本発明の化合物の代替的調製

加えて、式(Id)の本発明の化合物はまた、当業者に公知の方法で、例えば文献(Tetrahedron Lett. (2006), 47, p4271-4, W. Duetal.)中に記載されているようなエステルとヒドロキシアミジンとの直接的な反応を介して、スキーム5および6中に示されている式(IX)および(XVI)のエステル中間体ならびに式(X)および(XVII)のカルボン酸から形成させることができる。このプロセスにより、脂肪族で置換されているヒドロキシアミジンおよび芳香族で置換さ

50

れているヒドロキシアミジンの両方を変換することが可能である。他の複素環を式 (X) および (XVII) のカルボン酸から進めて調製することもでき、これは例えば、最初に当業者に公知の方法 (スキーム 5 も参照されたい) を用いてアルキルヒドラジドまたはアリールヒドラジドと反応させることでビスアシルヒドラジドを与えて、次いで当業者に公知である水の除去のための試薬、例えばオキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化 p - トルエンスルホニルまたはパーゼス試薬を用いるものである。このようにして、例えば、1, 3, 4 - オキサジアゾール (J. Med. Chem. (2005), 48, p 4068 f f Garcia et al.) を得ることができる。

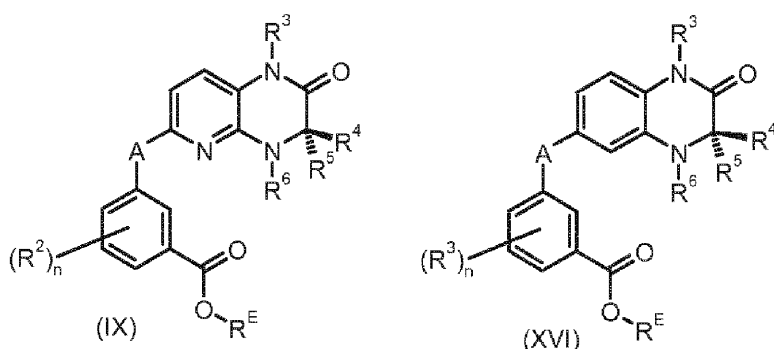
【0325】

記載されている反応経路は、式 (IIa) の鏡像異性的に純粋なアジドカルボン酸もしくは式 (IIb) もしくは (XIa) の鏡像異性的に純粋なアミノ酸、または式 (XIb) の対応するエステルを用いる場合に、順序の始めにおいて、R⁴ および R⁵ に結合した炭素原子における不斉中心のエピマー化またはラセミ化の非常に大きな抑制を可能にする。

【0326】

本発明は同じく、一般式 (IX) および (XVI)

【化32】



【0327】

の中間体化合物であって、式中、A、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および n は各々一般式 (I) 中に定義されている通りであり、R^E は C₁ - C₆ - アルキルである化合物を提供するものであり、この化合物は一般式 (I) の本発明の化合物の調製のために優先的に用いることができる。

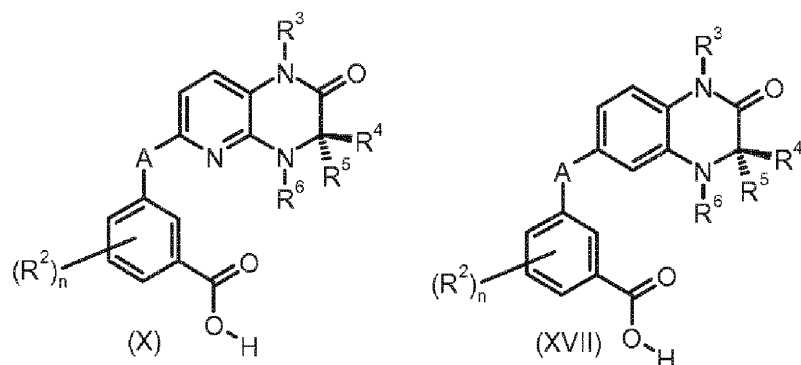
【0328】

好ましいのは、一般式 (IX) および (XVI) の中間体であって、式中、R^E はメチルまたはエチルである中間体である。

【0329】

本発明はまたさらに、一般式 (X) および (XVII)

【化33】



【0330】

の中間体化合物であって、式中、A、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および n は各々一般

式 (I) 中に定義されている通りである化合物を提供するものであり、この化合物は一般式 (I) の本発明の化合物の調製のために優先的に用いることができる。

【実施例】

【0331】

後に続く例は、本発明の化合物の調製を、本発明をこれらの例に限定することなく説明するものである。

【0332】

最初に、本発明の化合物の調製のために優先的に最終的に用いられる中間体の調製の記載がある。

【0333】

IUPAC名はAdvanced Chemical Development, Inc.からの命名ソフトウェアACD Nameパッチ、Version 12.01を使って生成し、必要とされる場合は例えばドイツ語命名法に適合させた。

【0334】

塩形態の化学量論

下に記載されている本発明の合成中間体および実施例において化合物が対応する塩基または酸の塩の形態で与えられる場合、それぞれの調製および/または精製プロセスにより得られるかかる塩の正確な化学量論的組成は、概して未知である。より詳細に指定されないかぎり、名称および構造式への付加、例えば「ヒドロクロリド」、「トリフルオロアセテート」、「ナトリウム塩」または「x HCl」、「x CF₃COOH」、「x Na⁺」などは、かかる塩の場合に化学量論的に理解されるものではなく、その中に含まれる塩形成性の構成成分に関する記述的特質を持つにすぎない。

【0335】

これは、合成中間体および実施例またはそれらの塩が記載されている調製および/または精製プロセスにより溶媒和物、例えば水和物の形態で得られ、その化学量論的組成(定義されているタイプである場合)が未知である場合に、対応して当てはまる。

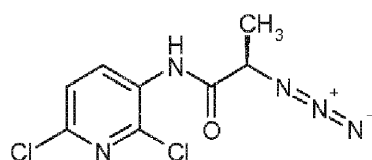
【0336】

中間体の調製

中間体 1 :

(2R) - 2 - アジド - N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) プロパンアミド

【化34】



【0337】

250 ml ジメチルアセトアミド中の6.6 gの(2R) - 2 - アジドプロパン酸 (Chem. Eur. J. (2010), 16, p. 7572 - 7578)の溶液に、-10で、5.02 mlの塩化チオニルを滴下して加えた。混合物を-10で30分間攪拌し、次いで10.6 gの3 - アミノ - 2, 6 - ジクロロピリジン(市販品; CAS No. 62476 - 56 - 6)を加えた。混合物を室温まで徐々に温め、さらに3時間攪拌した。反応溶液を水と混ぜ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル グラジエント)により精製した。これは、10.6 gの(2R) - 2 - アジド - N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) プロパンアミドを与えた。

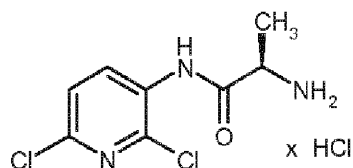
【0338】

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.47 (d, 3H); 4.27 (q, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.08 (bs, 1H)

)

中間体 2 :

N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドヒドロクロリド
【化 3 5】



【 0 3 3 9 】

10

アルゴン下で、150 ml の THF 中 10.0 g の中間体 1 の溶液を、室温で、50 ml のトリメチルホスフィン溶液 (THF 中 1 M) と徐々に混ぜた。混合物を室温で 14 時間攪拌し、次いで水を加えた。混合物を減圧下で完全に濃縮し、残渣を水中に取り入れた。水溶液をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に取り入れ、ジエチルエーテル中の塩化水素溶液 (1 M) と混ぜた。形成された結晶を吸引ろ過して分け、乾燥キャビネット内で減圧下で乾燥させた。これは、11.4 g の N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドヒドロクロリドを与えた。この生成物をさらに精製することなく、さらに変換した。

【 0 3 4 0 】

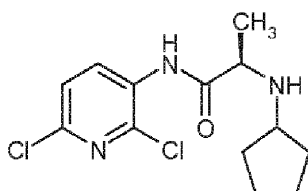
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.50 (d, 3 H) ; 4.23 (bq, 1 H) ; 7.63 (d, 1 H) ; 8.15 (d, 1 H) ; 8.42 bs, 3 H) ; 10.58 (s, 1 H) .

中間体 3 :

N² - シクロペンチル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミド

【化 3 6】



30

【 0 3 4 1 】

アルゴン下で、400 ml のジクロロメタン中 10 g の中間体 2、4.04 g のシクロペンタノンおよび 6.06 g の酢酸ナトリウムの溶液を、0 で、23.5 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと混ぜた。24 時間後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液上に慎重に注ぎ、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル グラジエント) により精製した。これは、8.4 g の N² - シクロペンチル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドを与えた。

40

【 0 3 4 2 】

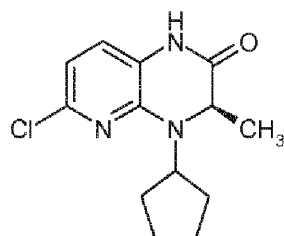
^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.27 (d, 3 H) ; 1.31 - 1.41 (m, 2 H) ; 1.42 - 1.55 (m, 2 H) ; 1.59 - 1.73 (m, 3 H) ; 1.73 - 1.83 (m, 1 H) ; 3.06 (qi, 1 H) ; 3.27 (q, 1 H) ; 7.58 (d, 1 H) ; 8.67 (d, 1 H) .

中間体 4 :

(3R) - 6 - クロロ - 4 - シクロペンチル - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

50

【化37】



【0343】

200 ml の DMF 中 8.4 g の中間体 3 および 37.8 ml の N,N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、浴温度 170 で 96 時間攪拌した。冷却後、混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。トルエンを加え、混合物をもう一度減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル グラジエント）により精製した。これは、6.7 g の (3R)-6-クロロ-4-シクロペンチル-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

10

【0344】

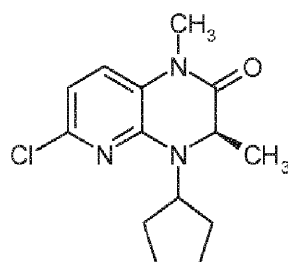
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): = 1.15 (d, 3H); 1.47 - 1.83 (sm, 6H); 1.84 - 1.98 (m, 2H); 4.12 (q, 1H); 4.19 (qi, 1H); 6.67 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.61 (s, 1H).

20

中間体 5:

(3R)-6-クロロ-4-シクロペンチル-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化38】



30

【0345】

180 ml の DMF 中 6.7 g の中間体 4 および 2.35 ml のヨウ化メチルの溶液を、0 で、少しずつに分けた 1.51 g の水素化ナトリウム（ホワイトオイル中 60%）と混ぜた。0 で 1 時間攪拌後、混合物を氷水上に注ぎ、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1）により精製した。これは、7.1 g の (3R)-6-クロロ-4-シクロペンチル-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

40

【0346】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): = 1.11 (d, 3H); 1.48 - 1.62 (m, 2H); 1.63 - 1.82 (m, 4H); 1.87 - 1.98 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 4.21 (qi, 1H); 4.27 (q, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.31 (d, 1H).

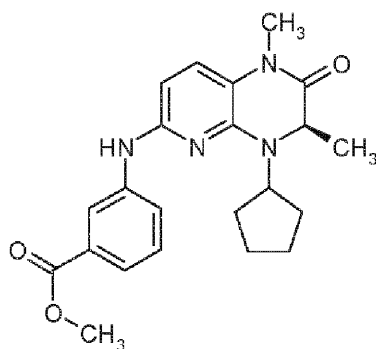
中間体 6:

メチル 3- { [(3R)-4-シクロペンチル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ベンゾエ

50

ート

【化39】



10

【0347】

68 ml のトルエン中 900 mg の中間体 5、923 mg のメチル 3 - アミノベンゾエート (CAS 4518 - 10 - 9)、137 mg の酢酸パラジウム、4.98 g の炭酸セシウムおよび 380 mg の (+) - BINAP の懸濁液を 110、アルゴン下で 3.5 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、合わせた有機相を減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル グラジエント) により精製した。これは、850 mg のメチル 3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを与えた。

20

【0348】

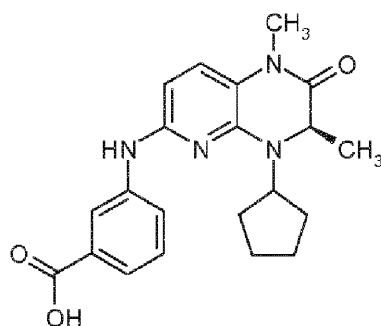
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1.22 (d, 3H); 1.57 - 1.85 (m, 6H); 1.99 - 2.14 (m, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.29 (q, 1H); 4.51 (qi, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.32 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.09 (s, 1H).

中間体 7 :

3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

30

【化40】



40

【0349】

6.5 ml の THF および 49 ml のメタノール中 820 mg の中間体 6 の溶液を室温で 21 ml の 1N 水酸化リチウム溶液と混ぜ、60 で 5.5 時間攪拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。水相を塩酸で pH < 3 に調整し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、820 mg の 3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

【0350】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.06 (d, 3H); 1.45

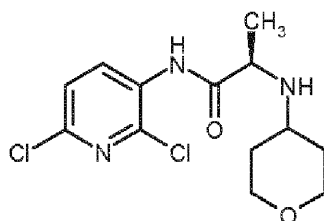
50

- 1.75 (m, 6H); 1.92 - 2.09 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.19 (q, 1H); 4.54 (qi, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.31 (t, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 12.65 (bs, 1H).

中間体 8 :

N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - D - アラニンアミド

【化 4 1】



10

【0351】

中間体 3 の調製と同じように、N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - D - アラニンアミドを、426 ml のジクロロメタン中 8 g の中間体 2、3.85 mg のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オン、4.81 g の酢酸ナトリウムおよび 18.8 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0 で調製した。これは、8.7 g の N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - D - アラニンアミドを与えた。これを中間体 9 の合成において粗精製の生成物として用いた。

20

【0352】

より大規模の反応 :

0 で、12.1 g の酢酸ナトリウムおよび 47 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを 1.07 l のジクロロメタン中 20 g の中間体 2 および 9.6 g テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オンの懸濁液に加えた。混合物を室温まで温めながら 16 時間攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に慎重に注ぎ、攪拌した。相を分離し、水相をジクロロメタンで 1 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル グラジエント) により精製した。これは、15 g の N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - D - アラニンアミドを与えた。

30

【0353】

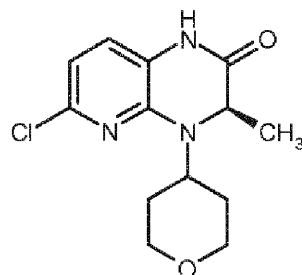
¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 1.37 - 1.55 (m + d, 5H); 1.81 - 1.89 (m, 1H); 1.91 - 1.99 (m, 1H); 2.67 - 2.76 (m, 1H); 3.38 (dt, 2H); 3.45 (q, 1H); 3.95 - 4.05 (m, 2H); 7.29 (d, 1H); 8.85 (d, 1H); 10.33 (s, 1H).

40

中間体 9 :

(3R) - 6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【化42】



【0354】

10

中間体4の合成と同じように、242mlのDMF中5gの中間体8および40mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンから進めて、浴温度170で45時間後、(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを調製した。これは、2.33gを与えた。

【0355】

より大規模の反応：

20

170mlのDMF中7.8gの中間体8および31.7mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、4つの個別の圧力容器に分けて密封し、175の浴温度で10時間加熱した。室温まで冷却後、溶液を再び合わせ、酢酸エチルで希釈し、半飽和の(saturated)塩化ナトリウム溶液で3回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールグラジエント)により精製した。これは、4.1gの(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

【0356】

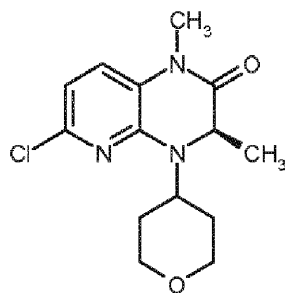
30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ = 1.32 (d, 3H); 1.60 - 1.70 (m, 1H); 1.74 - 1.90 (m, 1H); 1.90 - 2.02 (m, 1H); 2.12 - 2.22 (m, 1H); 3.50 - 3.65 (m, 2H); 4.02 - 4.14 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.56 (tt, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 8.68 (s, 1H).

中間体10：

(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化43】



40

【0357】

中間体5の調製と同じように、(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、98mlのDMF中2.3gの中間体9、465mgの水素化ナトリウム(ホワイトオイル中60%)および0.73mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールグラジエント)は、2.3gの(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-

50

2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【 0 3 5 8 】

より大規模の反応：

1 3 7 m l の D M F 中 3 . 2 g の中間体 9、6 4 7 m g の水素化ナトリウム（ホワイトオイル中 6 0 %）および 1 . 0 1 m l のヨウ化メチルの溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化アンモニウム溶液および半飽和の塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、2 . 8 g の (3 R) - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。この化合物のエナンチオマー純度は概して > 9 0 % e e であったが、キラル分取 H P L C によりさらに精製することができた。

10

【 0 3 5 9 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : = 1 . 2 3 (d , 3 H) ; 1 . 6 2 - 1 . 6 9 (m , 1 H) ; 1 . 8 1 (d q , 1 H) ; 1 . 9 6 (d q , 1 H) ; 2 . 0 2 - 2 . 0 9 (m , 1 H) ; 3 . 3 1 (s , 1 H) ; 3 . 5 1 - 3 . 6 2 (m , 2 H) ; 4 . 0 2 - 4 . 1 0 (m , 2 H) ; 4 . 3 1 (q , 1 H) ; 4 . 5 4 (t t , 1 H) ; 6 . 7 0 (d , 1 H) ; 7 . 0 0 (d , 1 H) .

機器：A g i l e n t P r e p 1 2 0 0 ; カラム：C h i r a l p a k I C 5 μ m 2 5 0 x 3 0 m m ; 溶出液：ヘキサン / 2 - プロパノール 7 0 : 3 0 (v / v) ; 流速 3 5 m l / 分 ; 温度：2 5 ; 検出器：D A D 9 9 6 スキャン：2 8 0 n m .

20

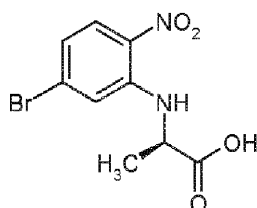
【 0 3 6 0 】

R t = 1 2 . 3 - 1 3 . 8 分

中間体 1 1 :

N - (5 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) - D - アラニン

【 化 4 4 】



30

【 0 3 6 1 】

1 5 0 m l のエタノールおよび 6 0 m l の水中 1 3 . 5 7 g の 4 - ブロモ - 2 - フルオロニトロベンゼン、5 . 4 9 g の D - アラニンおよび 1 0 . 6 6 g の炭酸カリウムの溶液を還流下で 6 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を 1 M 塩酸の添加により酸性化し、形成された生成物を沈殿としてろ過して分けた。これは、1 7 . 3 6 g の N - (5 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) - D - アラニンを与えた。

【 0 3 6 2 】

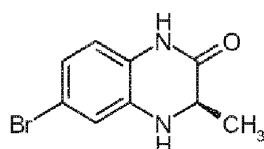
^1H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : = 1 . 4 6 (d , 3 H) ; 4 . 5 2 - 4 . 6 2 (m , 1 H) ; 6 . 8 9 (d d , 1 H) ; 7 . 2 2 (d , 1 H) ; 8 . 0 1 (d , 1 H) ; 8 . 3 8 (d , 1 H) .

40

中間体 1 2 :

(3 R) - 6 - ブロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン

【 化 4 5 】



50

【0363】

150 ml の水中 5.19 g の中間体 11 および 4.96 g の炭酸カリウムの溶液に、50 ml の水中 9.37 g の亜ジチオン酸ナトリウム溶液を室温で 30 分かけて滴下して加えた。室温でさらに 30 分後、反応混合物を 2 M 塩酸の添加により酸性化し、短時間攪拌した。混合物を炭酸カリウムで中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。これは、1.88 g の (3R) - 6 - ブロモ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オンを与えた。

【0364】

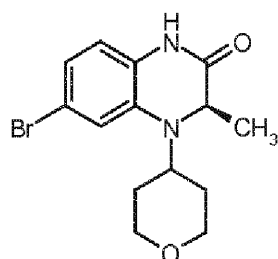
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (d, 3H); 3.90 (bs, 1H); 4.03 (q, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.87 (dd, 1H); 8.68 (bs, 1H).

10

中間体 13:

(3R) - 6 - ブロモ - 3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン

【化46】



20

【0365】

40 ml の THF 中 1.54 g の中間体 12、1.9 g のテトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オン、2.1 g のフェニルシランおよび 1.94 g のジブチルスズジクロリドの溶液を室温で 96 時間攪拌した。溶液を減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル グラジエント) により精製した。これは、1.97 g の (3R) - 6 - ブロモ - 3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オンを与えた。

【0366】

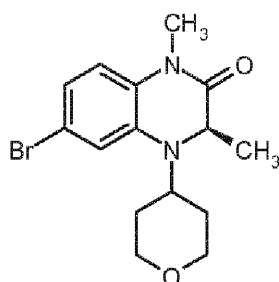
30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (d, 3H); 1.62 - 1.71 (m, 1H); 1.78 - 2.00 (m, 3H); 3.41 - 3.56 (m, 2H); 3.62 (tt, 1H); 4.00 - 4.17 (m, 3H); 6.71 (d, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.98 (d, 1H); 9.50 (s, 1H).

中間体 14:

(3R) - 6 - ブロモ - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン

【化47】



40

【0367】

中間体 5 の調製と同じように、(3R) - 6 - ブロモ - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オンを、35 ml の DMF 中 1.97 g の中間体 13、363 mg の水素化ナトリウム (ホ

50

ワイトオイル中60%)および0.57mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル グラジエント)は、1.54gの(3R)-6-ブロモ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを与えた。

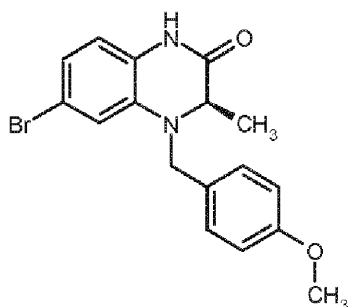
【0368】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): = 1.10 (d, 3H); 1.62 - 1.73 (m, 1H); 1.74 - 2.00 (m, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.41 - 3.57 (m, 2H); 3.61 (tt, 1H); 4.00 - 4.20 (m, 3H); 6.81 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.01 (dd, 1H).

中間体15:

(3R)-6-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

【化48】



【0369】

40mlのTHF中1.54gの中間体12、2.59gの4-メトキシベンズアルデヒド、2.06gのフェニルシランおよび1.93gのジブチルスズジクロリドの溶液を室温で96時間攪拌した。溶液を減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル グラジエント)により精製した。これは、2.06gの(3R)-6-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを与えた。

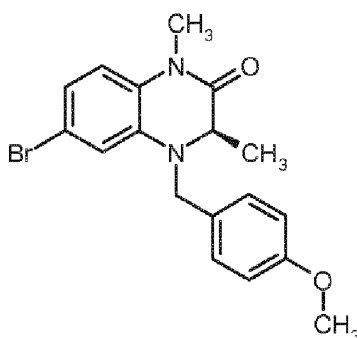
【0370】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): = 1.18 (d, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.90 (q, 1H); 4.09 (d, 1H); 4.51 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.85 - 6.95 (m, 4H); 7.24 (d, 2H); 9.00 (bs, 1H).

中間体16:

(3R)-6-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

【化49】



【0371】

中間体5の調製と同じように、(3R)-6-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを、35mlの

DMF中2.03gの中間体15、337mgの水素化ナトリウム（ホワイトオイル中60%）および0.52mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル グラジエント）は、1.34gの(3R)-6-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを与えた。

【0372】

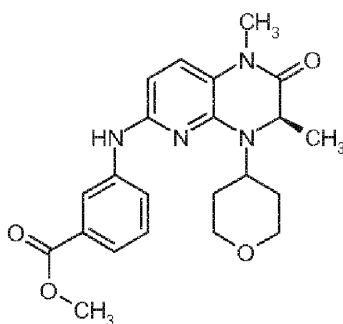
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (d, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 3.90 (q, 1H); 4.15 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 6.88 (bs, 1H); 6.91 (d, 2H); 6.96 - 7.01 (m, 2H); 7.27 (d, 2H).

10

中間体17:

メチル 3 - { [(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ベンゾエート

【化50】



20

【0373】

中間体6の調製と同じように、メチル 3 - { [(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ベンゾエートを、1gの中間体10および971mgのメチル 3 - アミノベンゾエートから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル グラジエント）は、280mgのメチル 3 - { [(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ベンゾエートを与えた。この反応を2回実行した。

30

【0374】

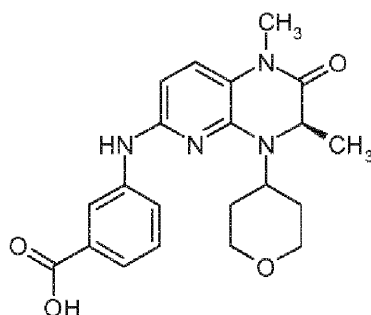
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 3H); 1.68 (bd, 1H); 1.82 (dq, 1H); 1.99 (dq, 1H); 2.05 - 2.15 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.50 - 3.65 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.01 - 4.13 (m, 2H); 4.31 (q, 1H); 4.59 (bs, 1H); 6.26 (d, 1H); 6.32 (bs, 1H); 7.06 (bd, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.66 (bs, 1H); 8.05 (s, 1H).

40

中間体18:

3 - { [(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}安息香酸

【化51】



10

【0375】

中間体7の調製と同じように、3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を、500 mg のメチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート (中間体17について記載されているように調製したもの) および277 mg の水酸化リチウムから進めて調製した。これは、370 mg の3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を

20

【0376】

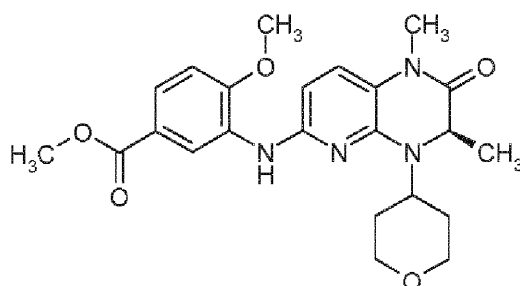
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : = 1.08 (d, 3H) ; 1.53 - 1.63 (m, 1H) ; 1.72 (dq, 1H) ; 1.87 (dq, 1H) ; 1.89 - 1.99 (m, 1H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.44 (dt, 1H) ; 3.52 (dt, 1H) ; 3.86 - 3.97 (m, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.51 (tt, 1H) ; 6.25 (d, 1H) ; 7.27 (d, 1H) ; 7.33 (t, 1H) ; 7.41 (d, 1H) ; 7.74 (bd, 1H) ; 8.29 (t, 1H) ; 9.01 (s, 1H) ; 12.79 (bs, 1H) .

中間体19 :

30

メチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンゾエート

【化52】



40

【0377】

中間体6の調製と同じように、メチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンゾエートを、1 g の中間体10および1.16 g のメチル 3 - アミノ - 4 - メトキシベンゾエート (CAS 24812 - 90 - 6) から進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル グラジエント) は、950 mg のメチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) -

50

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 -
- メトキシベンゾエートを与えた。

【 0 3 7 8 】

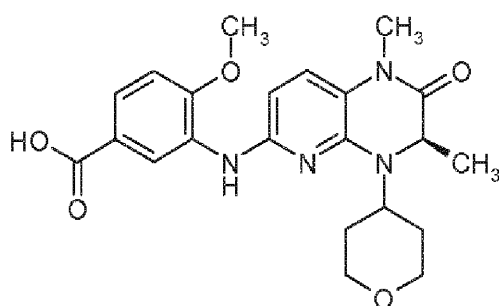
$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) : = 1 . 2 3 (d , 3 H) ; 1 . 6 2 - 1 . 7 2 (m , 1 H) ; 1 . 7 9 (d q , 1 H) ; 1 . 9 4 (d q , 1 H) ; 2 . 0 7 - 2 . 1 4 (m , 1 H) ; 3 . 3 2 (s , 3 H) ; 3 . 5 7 (d t , 1 H) ; 3 . 6 3 (d t , 1 H) ; 3 . 8 9 (s , 3 H) ; 3 . 9 7 (s , 3 H) ; 3 . 9 7 - 4 . 0 6 (m , 2 H) ; 4 . 3 1 (q , 1 H) ; 4 . 7 1 (t t , 1 H) ; 6 . 2 6 (d , 1 H) ; 6 . 7 6 (s , 1 H) ; 6 . 9 0 (d , 1 H) ; 7 . 0 6 (d , 1 H) ; 7 . 6 3 (d d , 1 H) ; 8 . 7 4 (d , 1 H) .

10

中間体 2 0 :

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシ安息香酸

【 化 5 3 】



20

【 0 3 7 9 】

中間体 7 の調製と同じように、3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシ安息香酸を、9 3 0 mg の中間体 1 9 および 4 8 0 mg の水酸化リチウムから進めて調製した。これは、5 2 0 mg の 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシ安息香酸を与えた。

30

【 0 3 8 0 】

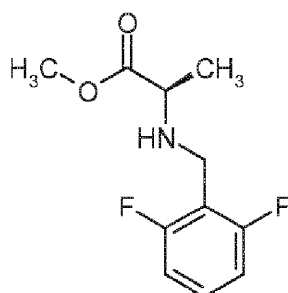
$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) : = 1 . 3 1 (d , 3 H) ; 1 . 6 4 - 1 . 7 2 (m , 1 H) ; 1 . 8 4 (d q , 1 H) ; 1 . 9 8 (d q , 1 H) ; 2 . 2 5 - 2 . 3 3 (m , 1 H) ; 3 . 3 4 (s , 3 H) ; 3 . 6 9 (d t , 1 H) ; 3 . 8 8 (d t , 1 H) ; 3 . 9 9 (s , 3 H) ; 3 . 9 9 - 4 . 1 4 (m , 2 H) ; 4 . 3 6 (q , 1 H) ; 4 . 9 4 - 5 . 0 5 (m , 1 H) ; 6 . 3 3 (d , 1 H) ; 7 . 0 1 (d , 1 H) ; 7 . 2 4 (d , 1 H) ; 7 . 9 2 (d , 1 H) ; 8 . 2 6 (b s , 1 H) .

中間体 2 1 :

N - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) アラニンメチルエステル

40

【 化 5 4 】



【 0 3 8 1 】

50

100 ml のジクロロメタン中 2.9 g の 2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド、3.35 g の D - アラニンメチルエステルヒドロクロリドおよび 3.3 ml のトリエチルアミンの溶液を、室温で、8.5 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと混ぜた。混合物を 30 分間攪拌し、次いで 2.3 ml の氷酢酸を徐々に加えた。混合物を一晩攪拌し、次いで炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。有機相を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。これは、4.7 g の N - (2, 6 - ジフルオロベンジル) アラニンメチルエステルを与えた。

【0382】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm.

10

【0383】

Rt = 0.53 分。

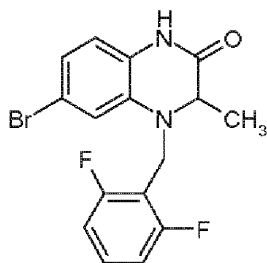
【0384】

中間体 22 :

6 - プロモ - 4 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン

【化55】

20



【0385】

20 ml のエタノールおよび 8 ml の水中 2.3 g の N - (2, 6 - ジフルオロベンジル) アラニンメチルエステル (中間体 21)、2 g の 4 - プロモ - 2 - フルオロニトロベンゼンおよび 1.53 g の炭酸カリウムの混合物を 100 で 6 時間攪拌した。混合物を室温でさらに 72 時間攪拌し、次いで水で希釈した。混合物の pH が < 7 になるまで 1 N 塩酸を加えた。形成された沈殿を吸引ろ過して分けた。反応を同スケールで繰り返し、計 4.7 g の N - (5 - プロモ - 2 - ニトロフェニル) - N - (2, 6 - ジフルオロベンジル) アラニンを得た。このうち、2.2 g を 12 ml のメタノールおよび 12 ml の氷酢酸中で 1.04 g の鉄粉と混ぜ、105 で 2 時間攪拌した。この反応をさらに 2.4 g の N - (5 - プロモ - 2 - ニトロフェニル) - N - (2, 6 - ジフルオロベンジル) アラニンおよび 1.13 g の鉄粉を使用して繰り返した。反応が完了したら、2つのバッチを合わせた。混合物をろ過し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液をろ液に加え、ろ液をジクロロメタンで抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール グラジエント) により精製した。これは、970 mg の 6 - プロモ - 4 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オンを与えた。

30

40

【0386】

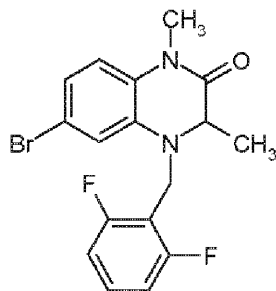
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) = 1.07 (d, 3 H) ; 3.73 (d, 1 H) ; 4.31 (s, 1 H) ; 4.26 (s, 1 H) ; 4.69 (s, 1 H) ; 4.64 (s, 1 H) ; 6.72 (d, 1 H) ; 6.88 (dd, 1 H) ; 7.03 (d, 1 H) ; 7.09 - 7.22 (m, 2 H) ; 7.36 - 7.52 (m, 1 H) ; 10.51 (s, 1 H) .

50

中間体 23 :

6 - ブロモ - 4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン

【化 5 6】



10

【 0 3 8 7 】

中間体 5 の調製と同じように、6 - ブロモ - 4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オンを、15 ml の DMF 中 970 mg の中間体 22、170 mg の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60%) および 0.24 ml のヨウ化メチルから進めて調製した。抽出ワークアップ後、1.15 g の (3 R) - 6 - ブロモ - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オンを粗精製の生成物として得た。

【 0 3 8 8 】

20

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm。

【 0 3 8 9 】

Rt = 1.36 分。

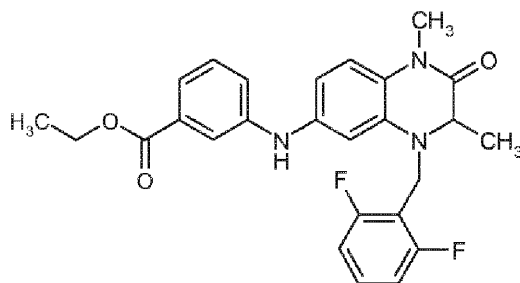
【 0 3 9 0 】

中間体 24 :

エチル 3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート

30

【化 5 7】



40

【 0 3 9 1 】

中間体 6 の調製と同じように、エチル 3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを、182 mg の中間体 23 および 148 mg のエチル 3 - アミノベンゾエートから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサノン / 酢酸エチル グラジエント) は、60 mg のエチル 3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを与えた。

【 0 3 9 2 】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラ

50

Δ : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm。

【0393】

Rt = 1.38 分。

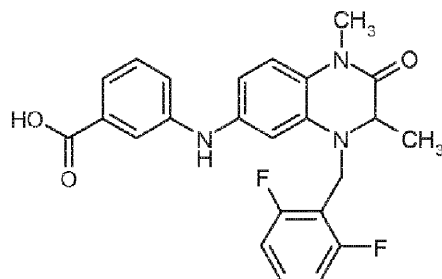
【0394】

中間体 25 :

3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

10

【化58】



【0395】

20

中間体 7 の調製と同じように、3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を、60 mg の中間体 24 および 26 mg の水酸化ナトリウムから進めて調製した。これは、40 mg の 3 - { [4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

【0396】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm。

30

【0397】

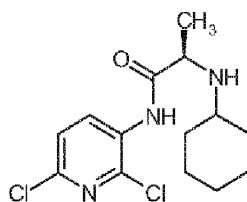
Rt = 1.12 分。

【0398】

中間体 26 :

N² - シクロヘキシル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミド

【化59】



40

【0399】

中間体 3 の調製と同様に、N² - シクロヘキシル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドを、80 ml のジクロロメタン中 1.5 g の中間体 2、707 mg のシクロヘキサノン、909 mg の酢酸ナトリウムおよび 3.5 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0 で調製した。これは、1.3 g の N² -

50

シクロヘキシル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドを粗精製の生成物として与え、この生成物はさらに精製せずに次のステップのために用いることができた。

【 0 4 0 0 】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積 % のギ酸 (99 %)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99 % B、1.6 - 2.0 分 99 % B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm。

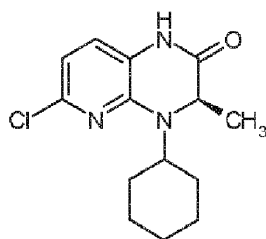
【 0 4 0 1 】

Rt = 1.49 分 (M⁺ + 1 = 316, 318, 320)

中間体 27 :

(3R) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【 化 6 0 】



10

20

【 0 4 0 2 】

中間体 4 の合成と同様に、(3R) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを、100 ml の DMF 中 1.3 g の中間体 26 および 5.59 ml の N , N - ジイソプロピルエチルアミンから進めて、170 の浴温度で 120 時間加熱することにより調製した。これは、1.08 g の (3R) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを与えた。

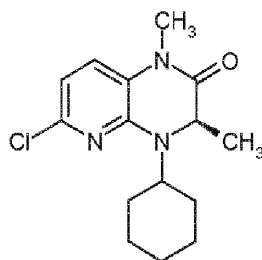
【 0 4 0 3 】

¹H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : = 1.14 (d , 3H) ; 1.15 - 1.97 (5m , 10H) ; 4.03 - 4.13 (m , 1H) ; 4.15 (q , 1H) ; 6.65 (d , 1H) ; 7.00 (d , 1H) ; 10.58 (s , 1H) .

中間体 28 :

(3R) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【 化 6 1 】



40

【 0 4 0 4 】

中間体 5 の調製と同様に、(3R) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを、50 ml の DMF 中 1.08 g の中間体 27、232 mg の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60 %) および 0.36 ml のヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) による精製は、1.06 g の (3R

50

) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【 0 4 0 5 】

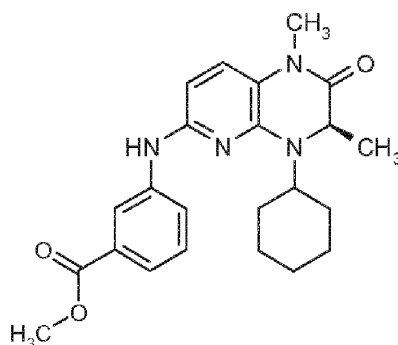
¹H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d 6) : = 1 . 1 1 (d , 3 H) ; 1 . 4 8 - 1 . 6 2 (m , 2 H) ; 1 . 6 3 - 1 . 8 2 (m , 4 H) ; 1 . 9 4 - 1 . 9 8 (m , 2 H) ; 3 . 2 3 (s , 3 H) ; 4 . 2 1 (q i , 1 H) ; 4 . 2 7 (q , 1 H) ; 6 . 7 6 (d , 1 H) ; 7 . 3 1 (d , 1 H) .

中間体 2 9 :

メチル 3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート

10

【 化 6 2 】



20

【 0 4 0 6 】

中間体 6 の調製と同じように、メチル 3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを、1 . 5 g の中間体 2 8 および 1 . 5 7 g のメチル 3 - アミノベンゾエートから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 5 0 % 酢酸エチル含量までのグラジエント) は、2 g のメチル 3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを与えた。

30

【 0 4 0 7 】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1 . 7 5 0 × 2 . 1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0 . 1 容積 % のギ酸 (9 9 %) 、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1 . 6 分 1 - 9 9 % B 、 1 . 6 - 2 . 0 分 9 9 % B ; 流速 0 . 8 ml / 分 ; 温度 : 6 0 ; 注入量 : 2 μ l ; DAD スキャン : 2 1 0 - 4 0 0 nm .

【 0 4 0 8 】

Rt = 1 . 4 0 分。

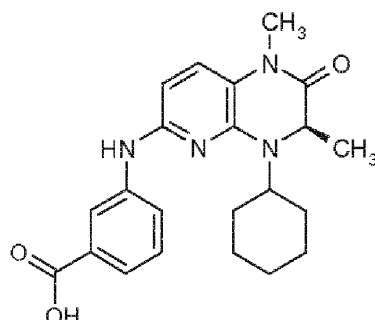
【 0 4 0 9 】

40

中間体 3 0 :

3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

【化 6 3】



10

【0410】

中間体 7 の調製と同じように、3 - { [(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を、2.0 g の中間体 29 および 0.98 g の水酸化ナトリウムから進めて調製した。これは、1.78 g の 3 - { [(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

【0411】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積 % のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm。

20

【0412】

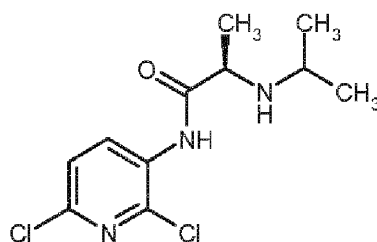
Rt = 1.18 分。

【0413】

中間体 31 :

N² - (1 - メチルエチル) - N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミド

【化 6 4】



30

【0414】

中間体 3 の調製と同様に、N² - (1 - メチルエチル) - N¹ - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドを、40 ml のジクロロメタン中 0.5 g の中間体 2、0.27 ml のアセトン、303 mg の酢酸ナトリウムおよび 1.18 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0 で調製した。これは、420 mg の N² - (1 - メチルエチル) - N - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドを与えた。これを、次のステージの合成において直接的に用いた。

40

【0415】

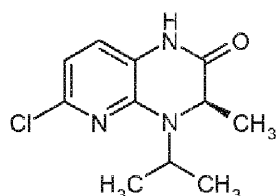
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : = 1.02 (d, 3H) ; 1.05 (d, 3H) ; 1.27 (d, 3H) ; 2.77 (sp, 1H) ; 3.30 (q, 1H) ; 7.58 (d, 1H) ; 8.67 (d, 1H) .

中間体 32 :

(3R) - 6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピ

50

リド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン
【化 6 5】



【 0 4 1 6 】

中間体 4 の合成と同様に、(3 R) - 6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを、40 ml の DMF 中 420 mg の中間体 31 および 2.1 ml の N , N - ジイソプロピルエチルアミンから進めて、170 の浴温度で 72 時間加熱することにより調製した。これは、320 mg の (3 R) - 6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

10

【 0 4 1 7 】

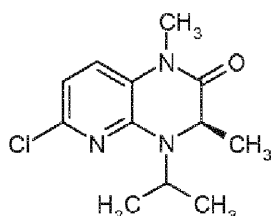
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO - d 6) : = 1.16 (d , 3 H) ; 1.24 (d , 3 H) ; 1.27 (d , 3 H) ; 4.16 (q , 1 H) ; 4.43 (s p , 1 H) ; 6.65 (d , 1 H) ; 7.00 (d , 1 H) ; 10.56 (s , 1 H) .

中間体 33 :

20

(3 R) - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 6 6】



【 0 4 1 8 】

30

中間体 5 の調製と同様に、(3 R) - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを、20 ml の DMF 中 320 mg の中間体 32、80 mg の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60%) および 0.13 ml のヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1) による精製は、280 mg の (3 R) - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【 0 4 1 9 】

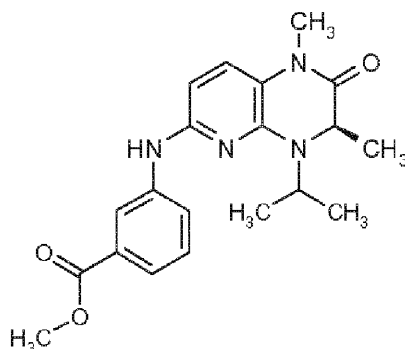
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d 6) : = 1.12 (d , 3 H) ; 1.23 (d , 3 H) ; 1.27 (d , 3 H) ; 3.22 (s , 3 H) ; 4.32 (q , 1 H) ; 4.47 (s p , 1 H) ; 6.76 (d , 1 H) ; 7.31 (d , 1 H) .

40

中間体 34 :

メチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート

【化67】



10

【0420】

中間体6の調製と同じように、メチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを、1.1 g の中間体33および1.24 g のメチル 3 - アミノベンゾエートから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル 50 % 酢酸エチル含量までのグラジエント）は、1.1 g のメチル 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを与えた。

20

【0421】

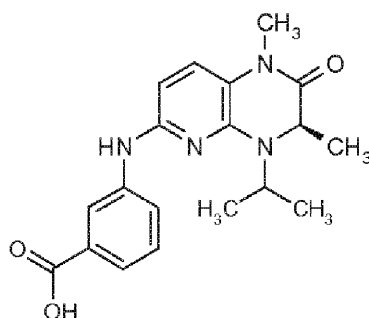
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1.25 (d, 3H) ; 1.30 (d, 3H) ; 1.36 (d, 3H) ; 3.31 (s, 3H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.32 (q, 1H) ; 4.77 (sept, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 6.33 (bs, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.35 (t, 1H) ; 7.50 - 7.56 (m, 1H) ; 7.64 (bd, 1H) ; 8.17 (bs, 1H) .

中間体35 :

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

【化68】

30



【0422】

40

9 ml の THF および 67 ml のメタノール中 1.1 g の中間体34の溶液を室温で 281 ml の 1 N 水酸化リチウム溶液と混ぜ、60 で4時間攪拌した。1 N 塩酸を用いて混合物を pH = 7 に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、1.78 g の 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

【0423】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.09 (d, 3H) ; 1.23 (d, 3H) ; 1.30 (d, 3H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.75 (sept, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 7.24 (d, 1H) ; 7.3

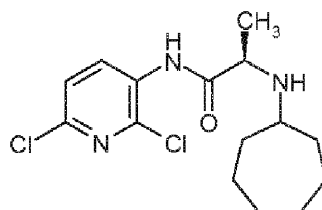
50

1.8 t, 1H); 7.38 (bd, 1H); 7.64 (bd, 1H); 8.58 (t, 1H); 8.99 (s, 1H); 12.73 (bs, 1H).

中間体36:

N²-シクロヘプチル-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミド

【化69】



10

【0424】

中間体3の調製と同様に、N²-シクロヘプチル-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドを、80mlのジクロロメタン中1.5gの中間体2、809mgのシクロヘプタノン、909mgの酢酸ナトリウムおよび3.5gのナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0 で調製した。これは、1.4gのN²-シクロヘプチル-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドを与えた。

【0425】

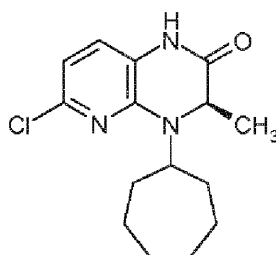
20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): = 1.26 (d, 3H); 1.29 - 1.42 (m, 4H); 1.42 - 1.55 (m, 4H); 1.55 - 1.69 (m, 3H); 1.75 - 1.88 (m, 2H); 2.56 - 2.67 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.68 (d, 1H).

中間体37:

(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化70】



30

【0426】

中間体4の合成と同様に、(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、70mlのDMF中1.4gの中間体36および5.77mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンから進めて、170 の浴温度で72時間加熱することにより調製した。これは、1.18gの(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

40

【0427】

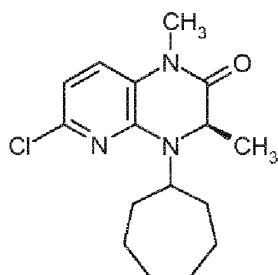
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): = 1.16 (d, 3H); 1.37 - 1.63 (m, 6H); 1.63 - 2.00 (m, 6H); 3.96 - 4.09 (m, 1H); 4.17 (q, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 10.57 (s, 1H).

中間体38:

(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

50

【化 7 1】



【0428】

10

中間体 5 の調製と同様に、(3R) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘブチル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを、50 ml の DMF 中 1 . 18 g の中間体 37、241 mg の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60 %) および 0 . 38 ml のヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) による精製は、1 . 11 g の (3 R) - 6 - クロロ - 4 - シクロヘブチル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【0429】

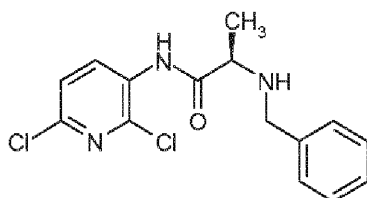
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO - d6) : = 1 . 13 (d , 3 H) ; 1 . 38 - 1 . 63 (m , 6 H) ; 1 . 63 - 1 . 84 (m , 4 H) ; 1 . 83 - 2 . 03 (m , 2 H) ; 3 . 21 (s , 3 H) ; 4 . 00 - 4 . 14 (m , 1 H) ; 4 . 32 (q , 1 H) ; 6 . 75 (d , 1 H) ; 7 . 29 (d , 1 H) .

20

中間体 39 :

N^2 - ベンジル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミド

【化 7 2】



30

【0430】

中間体 3 の調製と同様に、 N^2 - ベンジル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドを、80 ml のジクロロメタン中 1 . 5 g の中間体 2、765 mg のベンズアルデヒド、909 mg の酢酸ナトリウムおよび 3 . 5 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0 で調製した。これは、1 . 5 g の N^2 - ベンジル - N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - D - アラニンアミドを与えた。

【0431】

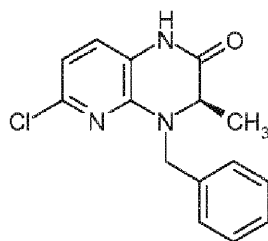
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d6) : = 1 . 29 (d , 3 H) ; 3 . 29 (q , 1 H) ; 3 . 76 (s , 2 H) ; 7 . 23 (t , 1 H) ; 7 . 32 (t , 2 H) ; 7 . 39 (d , 2 H) ; 7 . 58 (d , 1 H) ; 8 . 59 (d , 1 H) .

40

中間体 40 :

(3 R) - 4 - ベンジル - 6 - クロロ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化73】



【0432】

中間体4の合成と同様に、(3R)-4-ベンジル-6-クロロ-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、100mlのDMF中1.4gの中間体39および5.88mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンから進めて、170の浴温度で72時間加熱することにより調製した。これは、1.14gの(3R)-4-ベンジル-6-クロロ-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

10

【0433】

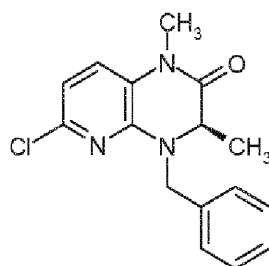
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : = 1.18 (d, 3H) ; 3.95 (q, 1H) ; 4.29 (d, 1H) ; 5.10 (d, 1H) ; 6.71 (d, 1H) ; 7.04 (d, 1H) ; 7.23 - 7.33 (m, 1H) ; 7.33 - 7.41 (m, 4H) ; 10.70 (s, 1H) .

20

中間体41 :

(3R)-4-ベンジル-6-クロロ-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化74】



30

【0434】

中間体5の調製と同じように、(3R)-4-ベンジル-6-クロロ-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、50mlのDMF中1.14gの中間体40、238mgの水素化ナトリウム(ホワイトオイル中60%)および0.37mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 3:1)による精製は、1.15gの(3R)-4-ベンジル-6-クロロ-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

40

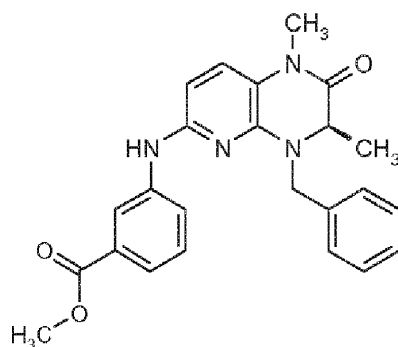
【0435】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : = 1.15 (d, 3H) ; 3.24 (s, 3H) ; 4.08 (q, 1H) ; 4.28 (d, 1H) ; 5.11 (d, 1H) ; 6.82 (d, 1H) ; 7.22 - 7.42 (m, 6H) .

中間体42 :

メチル 3 - { [(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ベンゾエート

【化 7 5】



10

【0436】

63.4 ml のトルエン中 900 mg の中間体 41、857 mg のメチル 3 - アミノベンゾエート (CAS 4518-10-9)、64 mg の酢酸パラジウム (II)、2.77 g の炭酸セシウムおよび 176 mg の (+) - BINAP の懸濁液を 120、アルゴン雰囲気下で 14 時間撹拌した。反応溶液を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 1%メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、920 mg のメチル 3 - { [(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを与えた。

20

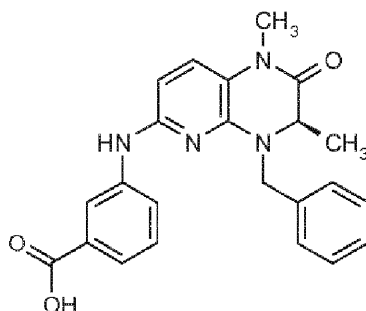
【0437】

^1H NMR : (300 MHz, 25, DMSO - d6) : = 1.12 (d, 3H) ; 3.23 (s, 3H) ; 3.67 (s, 3H) ; 3.95 (q, 1H) ; 4.28 (d, 1H) ; 5.33 (d, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.22 - 7.42 (m, 8H) ; 7.63 (bd, 1H) ; 8.50 (t, 1H) ; 9.09 (s, 1H) .

中間体 43 :

3 - { [(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

【化 7 6】



30

【0438】

6.8 ml の THF および 5.1 ml のメタノール中 900 mg の中間体 42 の溶液を室温で 22 ml の 1N 水酸化リチウム溶液と混ぜ、60 で 2 時間撹拌した。1N 塩酸を用いて混合物を pH = 7 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、770 mg の 3 - { [(3R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

40

【0439】

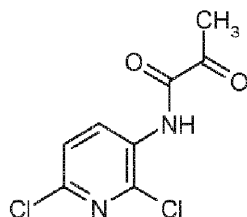
^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d6) : = 1.12 (d, 3H) ; 3.23 (s, 3H) ; 3.98 (q, 1H) ; 4.27 (d, 1H) ; 5.31 (d, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.18 - 7.40 (m, 8H) ; 7.67 (bd, 1H) ; 8

50

. 34 (t, 1H); 9.01 (s, 1H); 12.50 (bs, 1H).

中間体 44:

N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-2-オキソプロパンアミド
【化 77】



10

【0440】

0 で、14.6 ml の塩化チオニルを 150 ml の DMF 中 17.6 g のピルビン酸の溶液にゆっくり加えた。混合物を 15 分間攪拌し、16.3 g の 2,6-ジクロロピリジン-3-アミン (CAS 62476-56-6) を次いで加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌したままにし、300 ml の氷水中に注いだ。沈殿をろ過して分け、水で洗浄した。これは、9.8 g の N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-2-オキソプロパンアミドを与えた。

【0441】

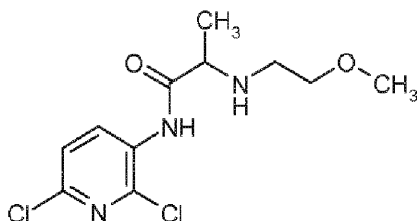
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): = 2.44 (s, 3H); 7.65 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 10.03 (bs, 1H).

20

中間体 45:

N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-N²-(2-メトキシエチル)アラニンアミド

【化 78】



30

【0442】

室温で、2.16 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを、52 ml の 1,2-ジクロロエタンおよび 0.42 ml の酢酸中 1.7 g の中間体 44 および 603 mg の 2-メトキシエチルアミンの溶液に加えた。混合物を 16 時間攪拌した。反応物を水中で攪拌し、ジクロロメタンで洗浄した。有機相を炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。これは、2.13 g の N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-N²-(2-メトキシエチル)アラニンアミドを与えた。

【0443】

UPLC-MS: 機器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%), 溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0-1.6 分 1-99% B、1.6-2.0 分 99% B; 流速 0.8 ml/分; 温度: 60; 注入量: 2 μl; DAD スキャン: 210-400 nm.

40

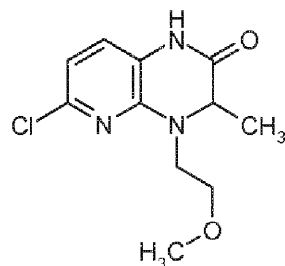
【0444】

Rt = 0.62 分 (M⁺ + 1 = 292 / 294 / 296)

中間体 46:

6-クロロ-4-(2-メトキシエチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化79】



【0445】

10

中間体4の合成と同様に、6-クロロ-4-(2-メトキシエチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、5mlのDMF中2.9gの中間体45および13.8mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンから進めて、170の浴温度で72時間加熱することにより調製した。これは、1.0gの6-クロロ-4-(2-メトキシエチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

【0446】

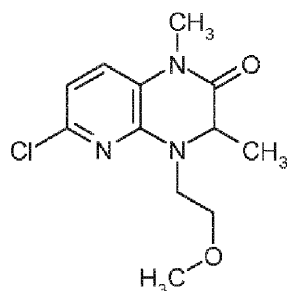
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : = 1.21 (d, 3H) ; 3.19 - 3.31 (m+s, 4H) ; 3.45 - 3.59 (m, 2H) ; 3.99 (dt, 1H) ; 4.14 (q, 1H) ; 6.65 (d, 1H) ; 6.97 (d, 1H) ; 10.62 (bs, 1H) .

20

中間体47 :

6-クロロ-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化80】



30

【0447】

中間体5の調製と同様に、6-クロロ-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、9mlのDMF中1.0gの中間体46、256mgの水素化ナトリウム(ホワイトオイル中60%)および0.37mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル グラジエント)による精製は、730mgの6-クロロ-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

40

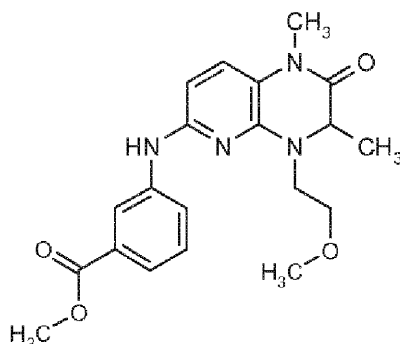
【0448】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : = 1.17 (d, 3H) ; 3.19 - 3.31 (m+2s, 7H) ; 3.45 - 3.60 (m, 2H) ; 4.02 (dt, 1H) ; 4.28 (q, 1H) ; 6.77 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) .

中間体48 :

メチル 3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート

【化 8 1】



10

【0449】

126 ml のトルエン中 1.6 g の中間体 47、1.7 g のメチル 3 - アミノベンゾエート (CAS 4518-10-9)、127 mg の酢酸パラジウム (II)、5.5 g の炭酸セシウムおよび 351 mg の (+) - BINAP の懸濁液を、120 °C、アルゴン雰囲気下で 14 時間撹拌した。反応溶液を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 100% 酢酸エチル含量までのグラジエント) により精製した。これは、1.5 g のメチル 3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを与えた。

20

【0450】

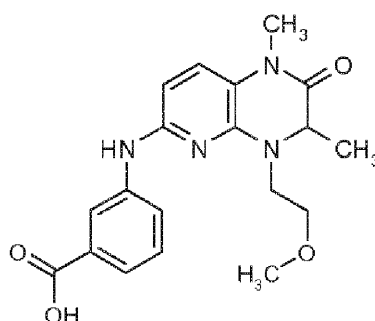
^1H NMR : (300 MHz , 25 °C , DMSO - d6) : δ = 1.13 (d , 3 H) ; 3.21 (s , 3 H) ; 3.24 (s , 3 H) ; 3.59 (t , 2 H) ; 3.84 (s , 3 H) ; 4.11 - 4.24 (m , 2 H) ; 6.22 (d , 1 H) ; 7.23 (d , 1 H) ; 7.34 - 7.38 (t , 1 H) ; 7.40 (d , 1 H) ; 7.71 (d , 1 H) ; 8.46 (t , 1 H) ; 9.05 (s , 1 H) .

中間体 49 :

3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

30

【化 8 2】



40

【0451】

12 ml の THF および 92 ml のメタノール中 1.5 g の中間体 48 の溶液を室温で 39 ml の 1 N 水酸化リチウム溶液と混ぜ、60 °C で 2 時間撹拌した。1 N 塩酸を用いて混合物を pH = 7 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、1.3 mg の 3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

【0452】

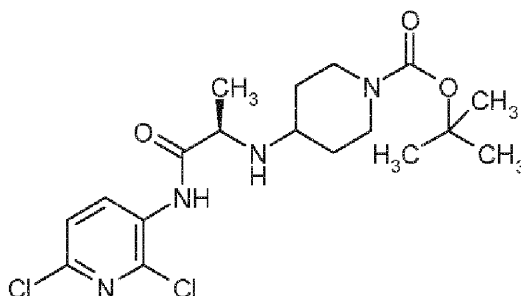
^1H - NMR (300 MHz , DMSO - d6) : δ = 1.13 (d , 3 H) ; 3.21 (s , 3 H) ; 3.24 (s , 3 H) ; 3.24 - 3.31 (m , 1 H) ; 3.54 - 3

50

. 64 (m, 2H); 4.11 - 4.22 (m, 2H); 6.21 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.31 (t, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 8.38 (t, 1H); 8.99 (s, 1H); 12.61 (bs, 1H).

中間体 50:

tert-ブチル 4-({(2R)-1-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}アミノ)ピペリジン-1-カーボネート
【化83】



10

【0453】

中間体3の調製と同様に、tert-ブチル 4-({(2R)-1-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}アミノ)ピペリジン-1-カーボネートを、60mlのジクロロメタン中2gの中間体2、2.02gの1-Boc-4-ピペリジン-1-オン(CAS 79099-07-3)、1.21gの酢酸ナトリウムおよび4.7gのナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0で調製した。これは、4.1gのtert-ブチル 4-({(2R)-1-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}アミノ)ピペリジン-1-カーボネートを粗精製の生成物として与え、この生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。

20

【0454】

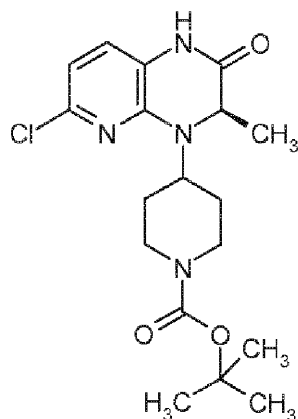
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): = 1.10 - 1.25 (m, 2H); 1.27 (d, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.74 (bd, 1H); 1.89 (bd, 1H); 2.67 - 2.83 (bs, 2H); 3.39 (q, 1H); 3.80 - 3.90 (m, 2H); 7.58 (d, 1H); 8.66 (d, 1H).

30

中間体 51:

tert-ブチル 4-[(3R)-6-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カーボネート

【化84】



40

【0455】

中間体4の合成と同様に、tert-ブチル 4-[(3R)-6-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カーボネートを、5mlのDMF中1.02gの中間体50および3.

50

4 ml の N, N - ジイソプロピルエチルアミンから進めて、170 の浴温度で18時間加熱することにより調製した。これは、577 mg の tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - クロロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カーボネートを与えた。

【 0 4 5 6 】

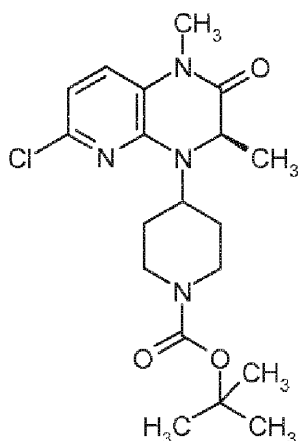
¹H - NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d 6) : = 1 . 1 4 (d , 3 H) ; 1 . 4 1 (s , 9 H) ; 1 . 5 3 - 1 . 6 2 (m , 1 H) ; 1 . 6 5 - 1 . 7 7 (m , 1 H) ; 1 . 8 2 - 1 . 9 3 (m , 2 H) ; 2 . 6 8 - 2 . 9 0 (bs , 2 H) ; 3 . 9 8 - 4 . 1 0 (m , 2 H) ; 4 . 1 0 - 4 . 2 0 (m , 2 H) ; 6 . 6 9 (d , 1 H) ; 7 . 0 2 (d , 1 H) ; 1 0 . 5 8 (s , 1 H) .

10

中間体 5 2 :

tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カーボネート

【 化 8 5 】



20

【 0 4 5 7 】

中間体 5 の調製と同様に、tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カーボネートを、6.6 ml の DMF 中 573 mg の中間体 5 1、98 mg の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60%) および 0.14 ml のヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル グラジエント) による精製は、460 mg の tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カーボネートを与えた。

30

【 0 4 5 8 】

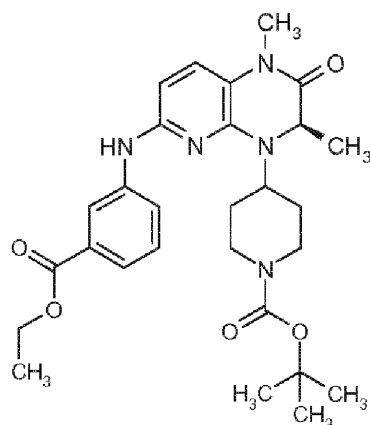
¹H - NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d 6) : = 1 . 1 1 (d , 3 H) ; 1 . 4 1 (s , 9 H) ; 1 . 5 5 - 1 . 6 3 (m , 1 H) ; 1 . 7 0 (qd , 1 H) ; 1 . 8 1 - 1 . 9 3 (m , 2 H) ; 2 . 7 1 - 2 . 9 1 (bs , 2 H) ; 3 . 2 2 (s , 3 H) ; 3 . 9 9 - 4 . 1 1 (m , 2 H) ; 4 . 1 9 (tt , 1 H) ; 4 . 3 0 (q , 1 H) ; 6 . 8 0 (d , 1 H) ; 7 . 3 3 (d , 1 H) .

40

中間体 5 3

tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - { [3 - (エトキシカルボニル) フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 6】



10

【0459】

6.5 ml のトルエン中 209 mg の中間体 52、255 g のエチル 3 - アミノベンゾエート (CAS 582 - 33 - 2)、33 mg の酢酸パラジウム (II)、1.2 g の炭酸セシウムおよび 91 mg の (+) - BINAP の懸濁液を 120 °C、アルゴン雰囲気下で 2 時間、および室温で 14 時間攪拌した。反応溶液を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 60% 酢酸エチル含量までのグラジエント) により精製した。これは、338 mg の tert - ブチル 4 - [(3R) - 6 - {[3 - (エトキシカルボニル)フェニル]アミノ} - 1,3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロピリド [2,3 - b]ピラジン - 4 (1H) - イル]ピペリジン - 1 - カルボキシレートを与えた。

20

【0460】

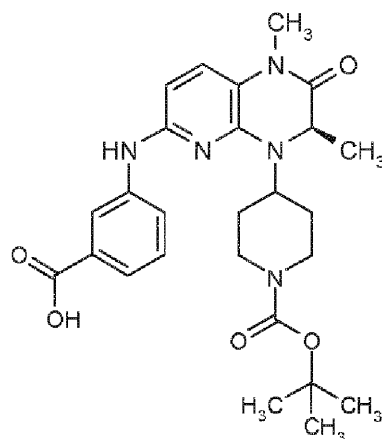
¹H NMR : (300 MHz, 25 °C, DMSO - d₆) : δ = 1.07 (d, 3H) ; 1.31 (t, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.56 (qd, 1H) ; 1.62 (bd, 1H) ; 1.74 (qd, 1H) ; 2.00 (bd, 1H) ; 2.68 - 2.93 (m, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.99 - 4.10 (m, 2H) ; 4.21 (q, 1H) ; 4.29 (q, 1H) ; 4.36 (tt, 1H) ; 6.25 / d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.36 (t, 1H) ; 7.41 (d, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.18 (t, 1H) ; 9.04 (s, 1H) .

30

中間体 54 :

3 - ({(3R) - 4 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イル] - 1,3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - b]ピラジン - 6 - イル} アミノ)安息香酸

【化 8 7】



40

【0461】

50

5 ml のメタノール中 334 mg の中間体 53 の溶液を室温で 128 mg の水酸化ナトリウムと混ぜ、50 で 2 時間攪拌した。1 N 塩酸を用いて混合物を pH = 7 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、270 mg の 3 - ({ (3R) - 4 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル } アミノ) 安息香酸を与えた。

【0462】

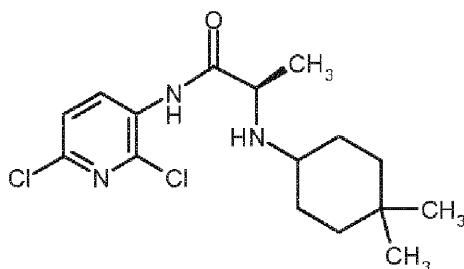
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) : = 1.06 (d, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.48 - 1.78 (m, 3H) ; 1.97 (bd, 1H) ; 2.73 - 3.00 (m, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.05 (bs, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.46 (tt, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 7.27 (d, 1H) ; 7.33 (t, 1H) ; 7.41 (d, 1H) ; 7.68 (d, 1H) ; 8.35 (bs, 1H) ; 9.00 (s, 1H) ; 12.83 (bs, 1H) .

10

中間体 55 :

N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - D - アラニンアミド

【化88】



20

【0463】

中間体 3 の調製と同じように、N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - D - アラニンアミドを、100 ml のジクロロメタン中 2.85 g の中間体 2、1.76 g の 4,4 - ジメチルシクロヘキサノン (CAS 4255 - 62 - 3)、1.73 g の酢酸ナトリウムおよび 6.7 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0 で調製した。これは、4.0 g の N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - D - アラニンアミドを与えた。

30

【0464】

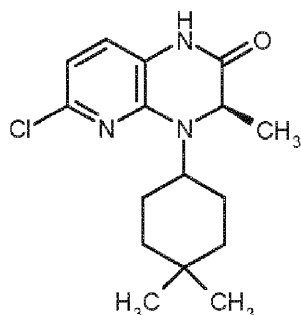
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) : = 0.82 - 0.89 (m, 8H) ; 1.09 - 1.18 (m, 3H) ; 1.20 - 1.39 (m, 9H) ; 1.52 - 1.63 (m, 2H) ; 1.69 - 1.78 (m, 1H) ; 2.30 - 2.41 (m, 1H) ; 3.33 (q, 1H) ; 7.57 (d, 1H) ; 8.68 (d, 1H) .

中間体 56 :

40

(3R) - 6 - クロロ - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【化 8 9】



10

【0465】

中間体4の合成と同じように、(3R)-6-クロロ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、20mlのDMF中3.96gの中間体55および16mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンから進めて、170の浴温度で16時間加熱することにより調製した。これは、2.49mgの(3R)-6-クロロ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

【0466】

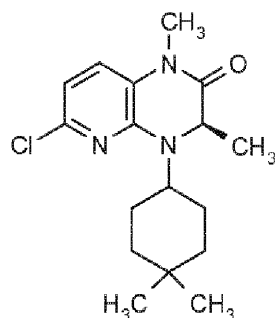
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6) : = 0.86 (d, 1H) ; 0.91 (s, 3H) ; 0.98 (s, 3H) ; 1.16 (d, 3H) ; 1.24 - 1.35 (m, 3H) ; 1.36 - 1.47 (m, 3H) ; 1.83 (dd, 1H) ; 1.97 - 2.11 (m, 1H) ; 3.81 - 3.93 (m, 1H) ; 6.63 (d, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 10.54 (s, 1H) .

20

中間体57 :

(3R)-6-クロロ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化 9 0】



30

【0467】

中間体5の調製と同じように、(3R)-6-クロロ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、36mlのDMF中2.49gの中間体56、529mgの水素化ナトリウム(ホワイトオイル中60%)および0.76mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 30%酢酸エチル含量までのグラジエント)による精製は、1.3gの(3R)-6-クロロ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

40

【0468】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : = 0.87 - 0.94 (m, 3H) ; 0.98 (s, 3H) ; 1.12 (d, 3H) ; 1.20 - 1.50 (m, 6H) ; 1.64 - 1.73 (m, 1H) ; 1.79 (td, 1H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.

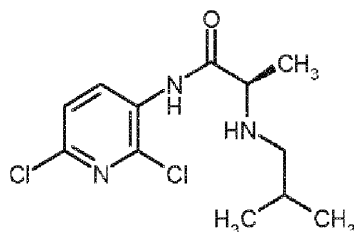
50

8.5 - 3.97 (m, 1H); 4.34 (q, 1H); 6.74 (d, 1H); 7.29 (d, 1H).

中間体 58:

N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-N²-(2-メチルプロピル)-D-アラニンアミド

【化91】



10

【0469】

中間体 3 の調製と同じように、N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-N²-(2-メチルプロピル)-D-アラニンアミドを、34 ml のジクロロメタン中 2.92 g の中間体 2、1.24 g のイソブチルアルデヒド、0.67 ml の酢酸および 7.3 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドから進めて、0 で調製した。これは、1.22 g の N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-N²-(2-メチルプロピル)-D-アラニンアミドを与えた。

20

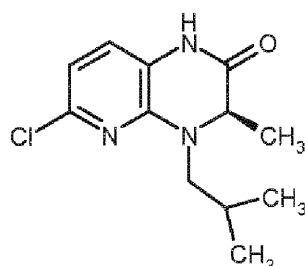
【0470】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 0.83 - 0.98 (m, 6H); 1.27 (d, 3H); 1.63 - 1.80 (m, 1H); 2.26 (dd, 1H); 2.46 (dd, 1H); 3.23 (q, 1H); 7.59 (d, 1H); 8.66 (d, 1H).

中間体 59:

(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化92】



30

【0471】

中間体 4 の合成と同じように、(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、10 ml の DMA 中 800 mg の中間体 58 および 3.8 ml の N,N-ジイソプロピルエチルアミンから進めて、165 の浴温度で 14 時間加熱することにより調製した。これは、1.05 g の (3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを粗精製の生成物として与え、この生成物をさらに精製せずに次のステージにおいて用いた。

40

【0472】

UPLC-MS: 機器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%), 溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B; 流速 0.8 ml / 分; 温度

50

: 60 ; 注入量: 2 μ l ; DADスキャン: 210 - 400 nm。

【0473】

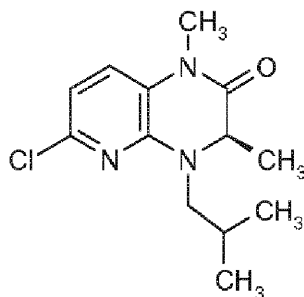
Rt = 1.19分。

【0474】

中間体60:

(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化93】



10

【0475】

中間体5の調製と同じように、(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、10mlのDMF中1.05gの中間体59(粗精製の生成物)、181mgの水素化ナトリウム(ホワイトオイル中60%)および0.26mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 5%メタノール含量までのグラジエント)による精製は、390mgの(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

20

【0476】

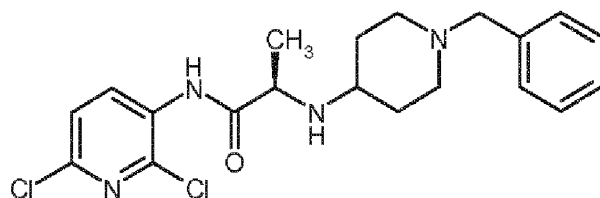
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ = 0.82 (d, 3H); 0.88 (d, 3H); 1.12 (d, 3H); 1.89 - 2.05 (m, 1H); 2.66 - 2.77 (m, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.79 (dd, 1H); 4.15 (q, 1H); 6.74 (d, 1H); 7.28 (d, 1H)。

30

中間体61:

N^2 -(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミド

【化94】



40

【0477】

100mlのジクロロメタン中10gの中間体2および8.89gの1-ベンジルピペリドン(CAS 3612-20-2)の溶液を、室温で、18.2gのナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと混ぜた。16時間後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液上に慎重に注ぎ、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル グラジエント)により精製した。これは、15.1gの N^2 -(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドを与えた。

【0478】

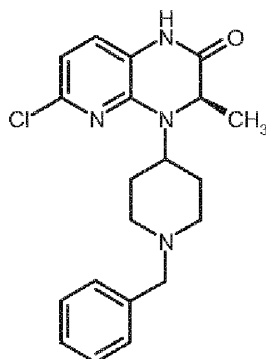
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (bs, 1H), 1.37 - 1.52 (m, 5H), 1.86 (d, 1H), 1.91 - 2.04 (m, 3H), 2.48 (bs, 1H), 2.83 - 2.88 (m, 2H), 3.38 (q, 1H), 3.51 (s, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 6H), 8.82 (d, 1H), 10.4 (bs, 1H).

中間体 6 2

(3R) - 4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【化 9 5】



10

【0479】

20

277 ml の DMA 中 15.1 g の中間体 6 1 および 32.3 ml の N, N - ジイソプロピルエチルアミンの溶液をしっかりと密封した容器内で、浴温度 170 で 48 時間撹拌した。冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。トルエンを加え、混合物をもう一度減圧下で完全に濃縮した。残渣をヘプタン / 水の混合物中で撹拌し、沈殿を吸引る過して分け、次いでトルエンと共に蒸留により乾燥させた。これは、13.8 g の (3R) - 4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを与えた。

【0480】

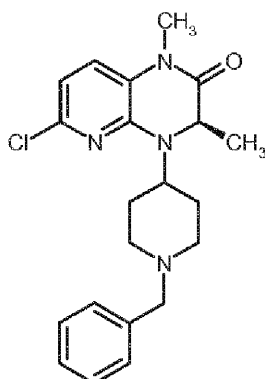
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (d, 3H), 1.54 - 1.81 (m, 3H), 1.86 - 2.26 (m, 3H), 2.90 - 3.05 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.22 - 4.39 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 5H), 8.72 (bs, 1H).

中間体 6 3

(R) - 4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【化 9 6】



40

【0481】

50

131 ml の DMF 中 13.1 g の中間体 62 の溶液を、0 で、少しずつに分けた 2.08 mg の水素化ナトリウム（ホワイトオイル中 60%）と混ぜた。混合物を室温でもう 30 分間攪拌し、次いで再度 0 まで冷却し、2.28 ml のヨウ化メチルを加えた。約 10 分後、混合物をアルゴン雰囲気下で氷水に迅速に加え、沈殿を吸引ろ過して分け、ヘプタンで洗浄した。これは、12.7 g の (R) - 4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを与えた。

【0482】

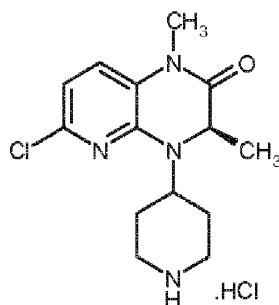
^1H NMR (400 MHz, 25, CDCl_3): δ = 1.19 (d, 3H), 1.57 - 1.79 (m, 2H + H_2O), 1.92 (bq, 1H), 2.04 - 2.22 (m, 3H), 2.96 (bs, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.30 - 4.35 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 5H).

10

中間体 64:

(3R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンヒドロクロリド

【化97】



20

【0483】

131 ml の 1, 2 - ジクロロエタン中 12.2 g の中間体 63 および 4.46 ml の 1 - クロルエチル カーボノクロリデート (CAS 50893 - 53 - 3) の溶液を還流下で 4 時間加熱した。混合物を完全に濃縮し、酢酸エチル / ヘプタン (1 : 1) 中に取り入れた。この溶液をシリカゲルを通してろ過し、最初にヘプタンで、次いで酢酸エチルで洗浄した。溶出した残渣をメタノール中で加熱し、次いで再度濃縮した。これは、8.2 g の (3R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンヒドロクロリドを与えた。

30

【0484】

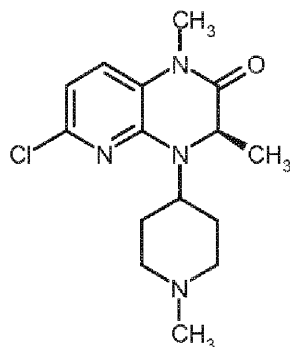
^1H NMR (400 MHz, 25, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.22 (d, 3H), 1.94 - 2.01 (m, 1H), 2.13 (dq, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 2H), 3.16 (tt, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.28 (q, 1H), 4.39 (tt, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.07 - 7.21 (m, 1H), 7.32 (d, 1H).

40

中間体 65

(3R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【化 9 8】



10

【 0 4 8 5】

77.1 ml のメタノール中 8.2 g の中間体 64 の溶液を、室温で、最初に 77.1 ml のホルムアルデヒド溶液（水中 37%）と、次いで 2.19 g のシアノ水素化ホウ素ナトリウムおよび 3.49 g の酢酸と混ぜた。混合物を 16 時間攪拌し、次いで 2 N 水酸化ナトリウム溶液を加えた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル、1:1 で開始し、グラジエントで 92:5:3 酢酸エチル/トリエチルアミン/メタノールまで）により精製した。これは、6.7 g の (3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

20

【 0 4 8 6】

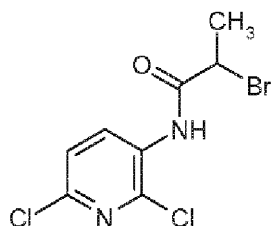
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, 3H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.75 (dq, 1H), 1.95 (dq, 1H), 2.07 - 2.21 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.94 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.97 (d, 1H).

中間体 66:

2-プロモ-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)プロパンアミド

【化 9 9】

30



【 0 4 8 7】

室温で、20.3 g の 2-プロモプロピオニルプロミド (CAS 563-76-8) を、200 ml の THF および 12.7 ml のピリジン中 8.5 g の 3-アミノ-2,6-ジクロロピリジン (CAS 62476-59-9) の溶液にゆっくり加えた。混合物を室温で 72 時間攪拌したままにした。水を次いで加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ジクロロメタン）により精製した。これは、8.2 g の 2-プロモ-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)プロパンアミドを与えた。

40

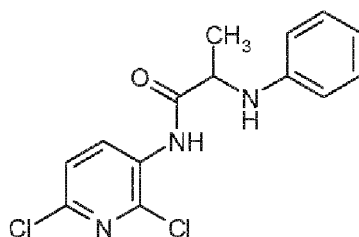
【 0 4 8 8】

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.76 (d, 3H); 4.94 (q, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.17 (s, 1H).

中間体 67:

50

N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - フェニルアラニンアミド
【化 1 0 0】



【 0 4 8 9 】

10

27 ml のトルエンおよび 2.7 ml のジイソプロピルエチルアミン中 2.7 g の中間体 66 および 759 mg のアニリンの溶液を 140 で 3 時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ジクロロメタン）により精製した。これは、3.1 g の N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - フェニルアラニンアミドを与えたが、この化合物はさらなる反応のために十分に純粋であった。

【 0 4 9 0 】

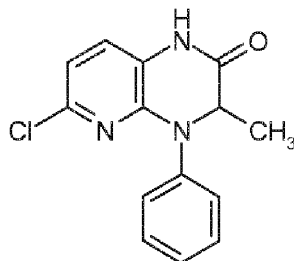
20

¹H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : = 1.44 (d , 3 H) ; 4.12 (q i , 1 H) ; 6.11 (d , 1 H) ; 6.64 (d , 2 H) ; 6.99 (t , 1 H) ; 7.10 (t , 2 H) ; 7.56 (d , 1 H) ; 8.29 (d , 1 H) ; 9.79 (s , 1 H) .

中間体 68 :

6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 0 1】



30

【 0 4 9 1 】

中間体 4 の合成と同様に、6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを、10 ml の DMF 中 1.8 g の中間体 67 および 12.3 ml の N , N - ジシクロヘキシルメチルアミンから進めて、170 の浴温度で 18 時間加熱することにより調製した。これは、350 mg の 6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

40

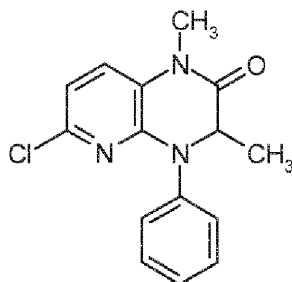
【 0 4 9 2 】

¹H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : = 1.29 (d , 3 H) ; 4.48 (q , 1 H) ; 6.84 (d , 1 H) ; 7.17 (d , 1 H) ; 7.22 (t , 1 H) ; 7.33 (d , 2 H) ; 7.41 (t , 2 H) ; 10.82 (s , 1 H) .

中間体 69 :

6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 0 2】



【 0 4 9 3】

10

中間体 5 の調製と同様に、6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを、9 m l の D M F 中 5 0 0 m g の中間体 6 8 (2 つの反応から得られたもの)、1 2 0 m g の水素化ナトリウム (ホワイ トオイル中 6 0 %) および 0 . 1 7 1 m l のヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル グラジエント) は、3 8 0 m g の 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【 0 4 9 4】

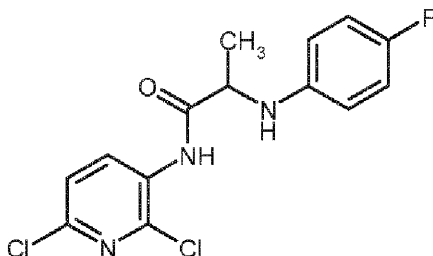
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) : = 1 . 2 9 (d , 3 H) ; 3 . 3 2 (s , 3 H) ; 4 . 6 0 (q , 1 H) ; 6 . 9 6 (d , 1 H) ; 7 . 2 1 (t , 1 H) ; 7 . 3 3 (d , 2 H) ; 7 . 4 1 / t , 2 H) ; 7 . 5 0 (d , 1 H) .

20

中間体 7 0 :

N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N ² - (4 - フルオロフェニル) アラニンアミド

【化 1 0 3】



30

【 0 4 9 5】

2 5 m l のトルエンおよび 2 . 0 m l のジ - イソ - プロピルエチルアミン中 2 . 0 g の中間体 6 6 および 7 4 6 m g の 4 - フルオロアニリンの溶液を 1 3 0 で 5 時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 5 0 % 酢酸エチル含量までのグラジエント) により精製した。これは、1 . 8 g の N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N ² - (4 - フルオロフェニル) アラニンアミドを与えた。

40

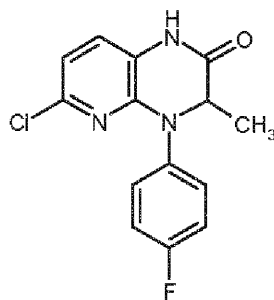
【 0 4 9 6】

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) : = 1 . 4 3 (d , 3 H) ; 4 . 0 4 - 4 . 1 2 (m , 1 H) ; 6 . 0 8 (d , 1 H) ; 6 . 6 3 (d d , 2 H) ; 6 . 9 5 (t , 2 H) ; 7 . 5 7 (d , 1 H) ; 8 . 2 8 (d , 1 H) ; 9 . 8 0 (b s , 1 H) .

中間体 7 1 :

6 - クロロ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化104】



【0497】

10

中間体4の合成と同様に、6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、18mlのDMA中1.8gの中間体70および7.6mlのN,N-ジ-イソ-プロピルエチルアミンから進めて、浴温度175で48時間加熱することにより調製した。これは、1.0mgの6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

【0498】

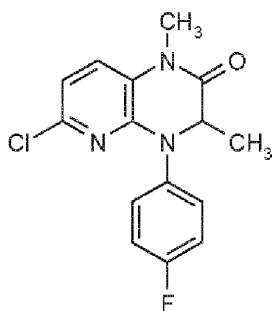
20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : δ = 1.27 (d, 3H) ; 4.45 (q, 1H) ; 6.81 (d, 1H) ; 7.14 (d, 1H) ; 7.25 / t, 2H) ; 7.38 (dd, 2H) ; 10.8 (bs, 1H) .

中間体72 :

6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化105】



30

【0499】

中間体5の調製と同様に、6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、20mlのDMF中1.0mgの中間体71、224mgの水素化ナトリウム(ホワイトオイル中60%)および0.32mlのヨウ化メチルから進めて調製した。シリカゲルに対するクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1%メタノール含量までのグラジエント)は、870mgの6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

40

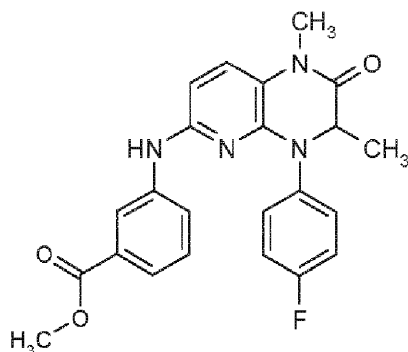
【0500】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d6) : δ = 1.27 (d, 3H) ; 3.31 (s, 3H) ; 4.56 (q, 1H) ; 6.93 (d, 1H) ; 7.25 (t, 2H) ; 7.39 (dd, 1H) ; 7.47 (d, 1H) .

中間体73 :

メチル 3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート

【化106】



10

【0501】

3 ml のトルエン中 225 mg の中間体 73、227 g のメチル 3 - アミノベンゾエート (CAS 4518-10-9)、33 mg の酢酸パラジウム (II)、1.2 g の炭酸セシウムおよび 92 mg の (+) - BINAP の懸濁液を 120 °C、アルゴン雰囲気下で 3 時間、および室温で 56 時間攪拌した。反応溶液を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を RP-HPLC (Waters SQD 自動精製システム; カラム: Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 8.0 分 1 - 100% B、8.0 - 10.0 分 100% B; 流速 50.0 ml / 分; 温度: 室温; 注入量: 2500 μl; DAD スキャン: 210 - 400 nm) により精製した。これは、163 mg のメチル 3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエートを与えた。

20

【0502】

UPLC-MS: 機器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B; 流速 0.8 ml / 分; 温度: 60 °C; 注入量: 2 μl; DAD スキャン: 210 - 400 nm。

30

【0503】

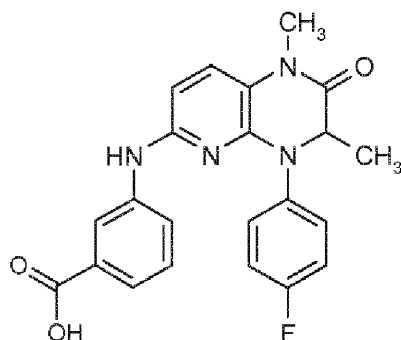
Rt = 1.27 分。

【0504】

中間体 74:

3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

【化107】



40

【0505】

4 ml の THF 中 150 mg の中間体 73 の溶液を室温で 0.89 ml の水酸化ナトリウム溶液 (2 N) と混ぜ、50 °C で 3 時間、および 90 °C で 30 分間攪拌した。THF を

50

減圧下で完全に除去し、溶液を水および 1 N 塩酸で酸性化した。形成された沈殿をろ過して分け、減圧下で乾燥させた。これは、135 mg の 3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

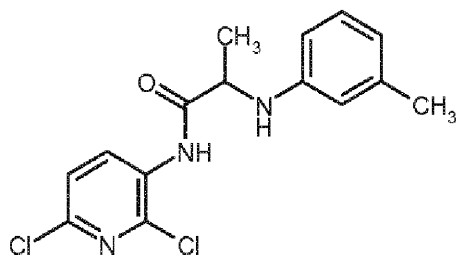
【 0 5 0 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO - d6) : = 1 . 27 (d , 3 H) ; 3 . 28 (s , 3 H) ; 4 . 50 (q , 1 H) ; 6 . 35 (d , 1 H) ; 6 . 94 (t , 1 H) ; 7 . 21 - 7 . 30 (m , 3 H) ; 7 . 34 - 7 . 43 (m , 4 H) ; 7 . 57 - 7 . 63 (m , 1 H) ; 7 . 72 (dd , 1 H) ; 9 . 01 (s , 1 H) .

中間体 75

N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) - D - アラニンアミド

【 化 1 0 8 】



10

20

【 0 5 0 7 】

20 ml のトルエンおよび 1 . 5 ml のジ - イソ - プロピルエチルアミン中 1 . 5 g の中間体 66 および 539 mg の 3 - メチルアニリンの溶液を 130 で 5 時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 50 % 酢酸エチル含量までのグラジエント) により精製した。これは、1 . 6 g の N - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N² - (3 - メチルフェニル) - D - アラニンアミドを与えた。

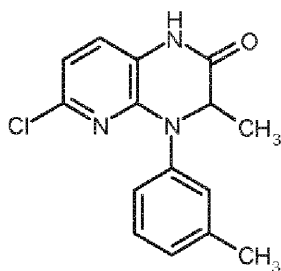
【 0 5 0 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO - d6) : = 1 . 43 (d , 3 H) ; 2 . 18 (s , 3 H) ; 4 . 03 - 4 . 16 (m , 1 H) ; 6 . 01 (d , 1 H) ; 6 . 40 - 6 . 50 (m , 3 H) ; 6 . 98 (t , 1 H) ; 7 . 57 (d , 1 H) ; 8 . 28 (d , 1 H) , 9 . 80 (bs , 1 H) .

中間体 76 :

6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 0 9 】



40

【 0 5 0 9 】

16 ml の DMA 中 1 . 6 g の中間体 75 および 5 . 5 ml の N , N - ジイソプロピルエチルアミンの溶液を浴温度 175 で 72 時間攪拌した。冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中

50

で攪拌し、吸引ろ過して分けた。これは、830 mg の 6 - クロロ - 3 - メチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【0510】

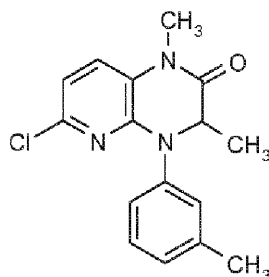
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d6) : = 1 . 29 (d , 3 H) ; 2 . 32 (s , 3 H) ; 4 . 44 (q , 1 H) ; 6 . 83 (d , 1 H) ; 7 . 04 (d , 1 H) ; 7 . 10 - 7 . 18 (m , 3 H) ; 7 . 28 (t , 1 H) ; 10 . 8 (bs , 1 H) .

中間体 77 :

6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

10

【化110】



【0511】

20

20 ml の DMF 中 830 mg の中間体 76 および 0 . 27 ml のヨウ化メチルの溶液を、0 で、0 . 17 g の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60 %) と混ぜた。0 で 1 時間、および室温で 14 時間攪拌後、混合物をジクロロメタンで希釈し、半飽和の塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 2 % メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、850 mg の 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【0512】

30

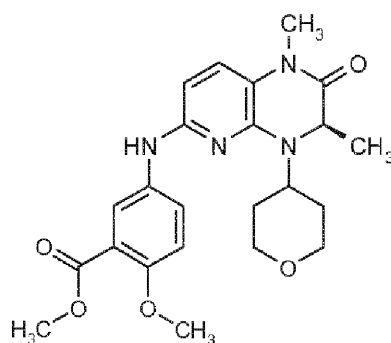
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d6) : = 1 . 28 (d , 3 H) ; 2 . 32 (s , 3 H) ; 3 . 31 (s , 3 H) ; 4 . 56 (q , 1 H) ; 6 . 95 (d , 1 H) ; 7 . 03 (bd , 1 H) ; 7 . 10 - 7 . 17 (m , 2 H) ; 7 . 28 (t , 1 H) ; 7 . 49 (d , 1 H) .

中間体 78 :

メチル 5 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート

【化111】

40



【0513】

50

57 . 5 ml のトルエン中 800 mg の中間体 10、931 mg のメチル 5 - アミノ - 2 - メトキシベンゾエート (CAS 22802 - 67 - 1)、115 mg の酢酸パラ

ジウム (II)、4.19 g の炭酸セシウムおよび 320 mg の (+) - BINAP の懸濁液を 120 、アルゴン雰囲気下で 5 時間攪拌した。反応溶液を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 100% 酢酸エチル含量までのグラジエント) により精製した。これは、810 mg のメチル 5 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエートを与えた。

【0514】

¹H NMR : (300 MHz, 25 , DMSO - d₆) : = 1.07 (d, 3H) ; 1.57 (bd, 1H) ; 1.72 (qd, 1H) ; 1.79 - 1.96 (m, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.31 - 3.49 (m, 2H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.78 (s, 3H) ; 3.88 - 3.99 (m, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.38 (tt, 1H) ; 6.16 (d, 1H) ; 7.04 (d, 1H) ; 7.23 (d, 1H) ; 7.69 (dd, 1H) ; 7.87 (d, 1H) ; 8.72 (s, 1H) .

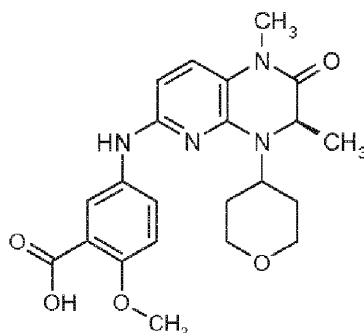
10

中間体 79 :

5 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸

【化112】

20



【0515】

30

6 ml の THF および 40 ml のメタノール中 780 mg の中間体 78 の溶液を室温で 17.7 ml の 1 N 水酸化リチウム溶液と混ぜ、60 で 7 時間攪拌した。1 N 塩酸を用いて混合物を pH = 7 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、680 mg の 5 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸を与えた。

【0516】

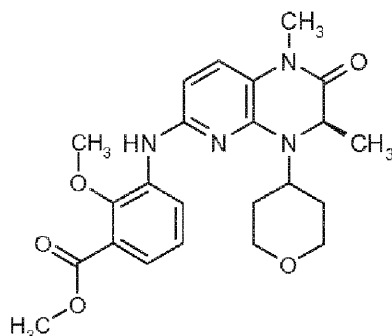
¹H NMR : (400 MHz, 25 , DMSO - d₆) : = 1.06 (d, 3H) ; 1.55 (bd, 1H) ; 1.71 (qd, 1H) ; 1.79 - 1.95 (m, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.38 - 3.52 (m, 2H) ; 3.47 (s, 3H) ; 3.87 - 3.97 (m, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.44 (tt, 1H) ; 6.17 (d, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.23 (d, 1H) ; 7.60 (dd, 1H) ; 7.96 (d, 1H) ; 8.70 (s, 1H) ; 12.29 (bs, 1H) .

40

中間体 80 :

メチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート

【化 1 1 3】



10

【0 5 1 7】

43 ml のトルエン中 600 mg の中間体 10、698 mg のメチル 3 - アミノ - 2 - メトキシベンゾエート (CAS 5129 - 25 - 9)、87 mg の酢酸パラジウム (II)、2.5 g の炭酸セシウムおよび 240 mg の (+) - BINAP の懸濁液を 120、アルゴン雰囲気下で 7.5 時間撹拌した。反応溶液を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 100% 酢酸エチル含量までのグラジエント) により精製した。これは、325 mg のメチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエートを与えた。

20

【0 5 1 8】

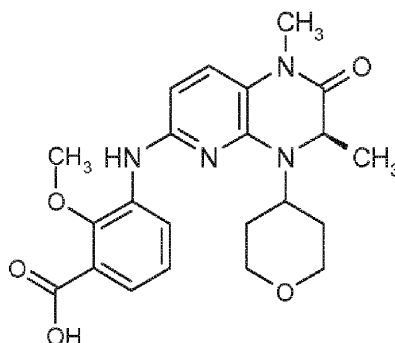
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, 25, CDCl_3): = 1.25 (d, 3H); 1.71 (bd, 1H); 1.85 (qd, 1H); 2.01 (qd, 1H); 2.12 (bd, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.57 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 4.07 - 4.18 (m, 2H); 4.32 (q, 1H); 4.56 (tt, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.95 (bs, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.38 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H) .

中間体 81:

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸

30

【化 1 1 4】



40

【0 5 1 9】

2 ml の THF および 16 ml のメタノール中 300 mg の中間体 80 の溶液を室温で 6.8 ml の 1 N 水酸化リチウム溶液と混ぜ、60 で 6 時間撹拌した。1 N 塩酸を用いて混合物を pH = 7 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、275 mg の 5 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2

50

- メトキシ安息香酸を与えた。

【0520】

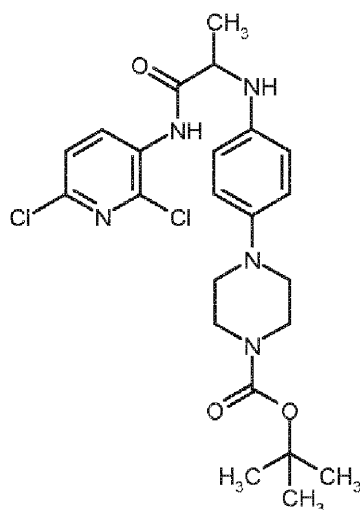
^1H NMR: (400 MHz, 25, DMSO-d₆): = 1.09 (d, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.76 (qd, 1H); 1.86 - 2.00 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.34 - 3.48 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.92 - 4.03 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.35 (tt, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.08 (t, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.49 (dd, 1H); 12.51 (bs, 1H).

中間体 82:

tert-ブチル 4-[4-({ 1-[(2, 6-ジクロロピリジン-3-イル) アミノ] - 1-オキソプロパン-2-イル } アミノ) フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレート

10

【化115】



20

【0521】

63.75 ml のトルエンおよび 5.96 ml のジ-イソ-プロピルエチルアミン中 5.1 g の中間体 66 および 4.75 g の tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (CAS 170911-92-9) の溶液を 140 で 14 時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 2%メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、7.7 g の tert-ブチル 4-[4-({ 1-[(2, 6-ジクロロピリジン-3-イル) アミノ] - 1-オキソプロパン-2-イル } アミノ) フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレートを与えた。

30

【0522】

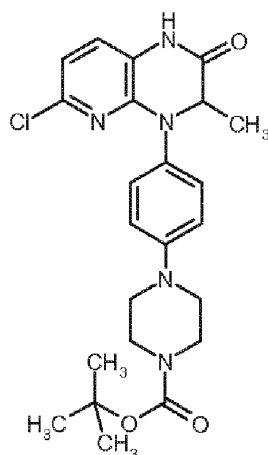
^1H NMR: (400 MHz, 25, DMSO-d₆): = 1.37 - 1.45 (m, 12H); 2.82 - 2.90 (m, 4H); 3.37 - 3.46 (m, 4H); 3.95 - 4.05 (m, 1H); 5.75 (d, 1H); 6.59 (d, 2H); 6.79 (d, 2H); 7.56 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 9.76 (s, 1H).

40

中間体 83:

tert-ブチル 4-{ 4-[6-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)-イル] フェニル } ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 1 1 6】



10

【0 5 2 3】

40 ml の DMA 中 7.7 g の中間体 8 2 および 5.3 ml の N, N - ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、4つのガラス容器に分けてしっかり密封し、浴温度 165 で 48 時間攪拌した。冷却後、合わせた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 3%メタノール含量までのグラジエント）、およびシリカゲルに対するさらなるクロマトグラフィー手法（ヘキサン/酢酸エチル 25%酢酸エチル含量までのグラジエント）により精製した。これは、5.2 g の tert - ブチル 4 - { 4 - [6 - クロロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル] フェニル } ピペラジン - 1 - カルボキシレートを与えた。

20

【0 5 2 4】

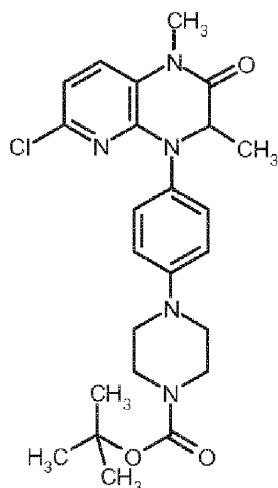
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25, DMSO - d_6) : δ = 1.25 (d, 3H) ; 1.42 (s, 9H) ; 3.08 - 3.17 (m, 4H) ; 3.41 - 3.51 (m, 4H) ; 4.35 (d, 1H) ; 6.72 (d, 1H) ; 6.98 (d, 2H) ; 7.08 (d, 1H) ; 7.18 (d, 2H) ; 10.73 (s, 1H) .

中間体 8 4 :

tert - ブチル 4 - [4 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 4 (1 H) - イル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 1 1 7】



40

【0 5 2 5】

30 ml の DMF 中 750 mg の中間体 8 3 および 0.145 ml のヨウ化メチルの溶液を、0 で、0.93 g の水素化ナトリウム（ホワイトオイル中 60%）と混ぜた。0 で 1 時間、および室温で 14 時間の攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、半飽和の塩

50

化ナトリウム水溶液で3回洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 2%メタノール含量までのグラジエント）により精製した。これは、630 mgのtert-ブチル 4-[4-(6-クロロ-1,3-ジメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレートを与えた。

【0526】

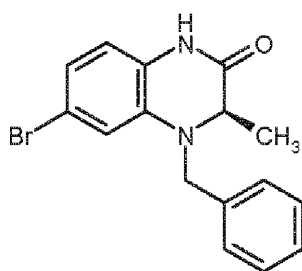
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25, DMSO- d_6): δ = 1.25 (d, 3H); 1.43 (s, 9H); 3.10 - 3.16 (m, 4H); 3.30 (s, 3H); 3.43 - 3.50 (m, 4H); 4.45 (q, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.41 (d, 1H).

10

中間体 85:

(3R)-4-ベンジル-6-ブロモ-3-メチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

【化118】



20

【0527】

70 mlのTHF中5 gの中間体12、6.6 gのベンズアルデヒド、6.7 gのフェニルシランおよび6.3 gのジブチルスズジクロリドの溶液を室温で85時間攪拌した。溶液を減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 30%酢酸エチル含量までのグラジエント）により精製した。これは、6.14 gの(3R)-4-ベンジル-6-ブロモ-3-メチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを与えた。

30

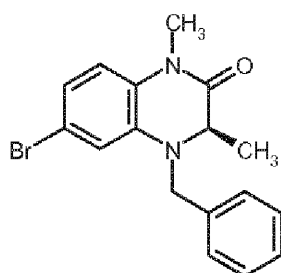
【0528】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25, CDCl $_3$): δ = 1.25 (d, 3H); 3.97 (q, 1H); 4.21 (d, 1H); 4.62 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.94 (dd, 1H); 7.32 - 7.44 (m, 5H); 8.98 (bs, 1H).

中間体 86:

(3R)-4-ベンジル-6-ブロモ-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

【化119】



40

【0529】

80 mlのDMF中6.14 gの中間体85および1.73 mlのヨウ化メチルの溶液を、0 で、1.11 gの水素化ナトリウム（ホワイトオイル中60%）と混ぜた。0

50

で1時間、および室温で30分間攪拌後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液と混ぜ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 35% 酢酸エチル含量までのグラジエント）により精製した。これは、5.9gの(3R)-4-ベンジル-6-ブromo-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを与えた。

【0530】

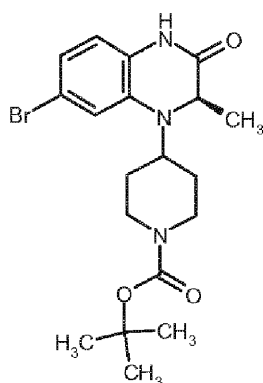
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25, CDCl_3): = 1.11 (d, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.96 (q, 1H); 4.12 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.99 (dd, 1H); 7.28 - 7.40 (m, 5H).

10

中間体 87:

tert-ブチル 4-[(2R)-7-ブromo-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化120】



20

【0531】

100 mlのTHF中3gの中間体12、7.4gのtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(CAS 79099-07-3)、4.2gのフェニルシランおよび3.78gのジブチルスズジクロリドの溶液を室温で76時間攪拌した。ケイソウ土の添加後、混合物を減圧下で完全に濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 100% 酢酸エチル含量までのグラジエント）およびRP-HPLC（Waters SQD自動精製システム；カラム：Waters XBridge C18 5μ 100×30mm；溶出液A：水+0.2容積%のアンモニア(32%)、溶出液B：アセトニトリル；グラジエント：0-8.0分 1-100% B、8.0-10.0分 100% B；流速50.0ml/分；温度：60；注入量：2500μl；DADスキャン：210-400nm）により精製した。これは、2.4gのtert-ブチル 4-[(2R)-7-ブromo-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートを与えた。

30

40

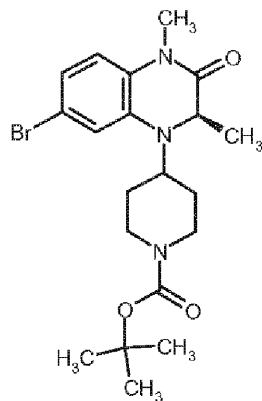
【0532】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): = 0.97 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.46 - 1.65 (m, 3H); 1.88 (bd, 1H); 2.70 - 2.98 (m, 2H); 3.67 (tt, 1H); 3.91 (q, 1H); 3.95 - 4.08 (m, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.07 (d, 1H); 10.43 (s, 1H).

中間体 88:

tert-ブチル 4-[(2R)-7-ブromo-2,4-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 2 1】



10

【0 5 3 3】

40 ml の DMF 中 2.4 g の中間体 87 および 0.52 ml のヨウ化メチルの溶液を、0 で、520 mg の水素化ナトリウム（ホワイトオイル中 60%）と混ぜた。0 で 1 時間攪拌後、混合物を半飽和の炭酸水素ナトリウム溶液と混ぜ、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣を改質シリカゲルに対するクロマトグラフィー（カラム：Biotage KP-NH、ヘキサン/酢酸エチル 30% 酢酸エチル含量までのグラジエント）により精製した。これは、2.47 g の tert-ブチル 4-[(2R)-7-ブromo-2,4-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートを与えた。

20

【0 5 3 4】

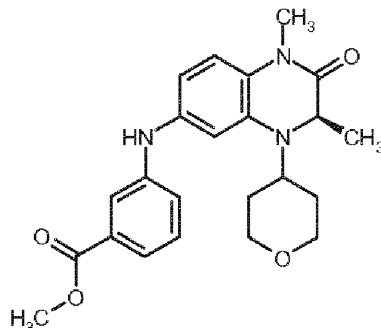
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (d, 3H); 1.48 (s, 9H); 1.57 - 1.74 (m, 3H); 1.98 (bd, 1H); 2.70 - 2.97 (m, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.46 - 3.56 (m, 1H); 4.10 (q, 1H); 4.15 - 4.34 (m, 2H); 6.83 (d, 1H); 7.01 - 7.08 (m, 2H).

中間体 89:

メチル 3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]アミノ}ベンゾエート

30

【化 1 2 2】



40

【0 5 3 5】

125 ml のトルエン中 2.0 g の中間体 14、1.69 g のメチル 3-アミノ-2-メトキシベンゾエート (CAS 5129-25-9)、126 mg の酢酸パラジウム (II)、5.48 g の炭酸セシウムおよび 349 mg の (+)-BINAP の懸濁液を 120、アルゴン雰囲気下で 14 時間攪拌した。反応溶液をキーゼルクールを通してろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 100% 酢酸エチル含量までのグラジエント）により精製した。これは、1.5 g のメチル 3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラ

50

ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } メトキシベンゾエートを与えた。

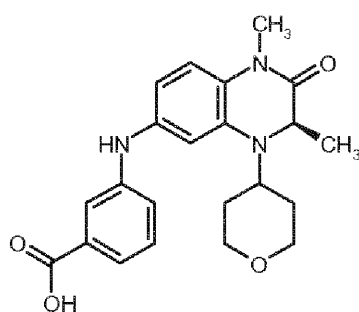
【0536】

^1H NMR: (400 MHz, 25, CDCl_3): = 1.13 (d, 3H); 1.68 - 1.97 (m, 4H); 3.37 (s, 3H); 3.43 (dt, 2H); 3.56 (tt, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.99 - 4.10 (m, 2H); 4.10 - 4.19 (m, 1H); 5.74 (bs, 1H); 6.63 - 6.71 (m, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.16 (dd, 1H); 7.32 / t, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.73 (bs, 1H).

中間体 90:

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

【化123】



【0537】

2 ml の THF および 16 ml のメタノール中 300 mg の中間体 89 の溶液を室温で 6.9 ml の 1 N 水酸化リチウム溶液と混ぜ、60 で 3 時間攪拌した。1 N 塩酸を用いて混合物を pH = 7 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、270 mg の 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸を与えた。

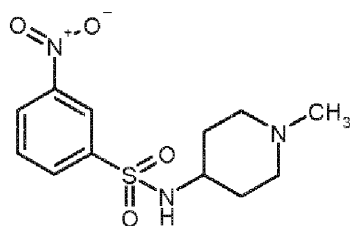
【0538】

^1H NMR: (300 MHz, 25, $\text{DMSO}-d_6$): = 0.98 (d, 3H); 1.58 - 1.93 (m, 4H); 3.25 (s, 3H); 3.36 - 3.45 (m, 2H); 3.59 (tt, 1H); 3.85 - 3.98 (m, 2H); 4.06 (q, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.15 - 7.23 (m, 1H); 7.27 - 7.36 (m, 2H); 7.67 (bs, 1H); 8.25 (s, 1H); 12.70 (bs, 1H).

中間体 91:

N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

【化124】



【0539】

75 ml のジクロロメタン中 3.0 g の 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121 - 51 - 7) および 1.62 g の 1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (CAS 41838 - 46 - 4) の溶液を 0 で 7.2 ml のトリエチルアミンと混ぜて 18 時

10

20

30

40

50

間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残った残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール グラジエント）により精製した。これは、3.13 gの標題の化合物を与えた。

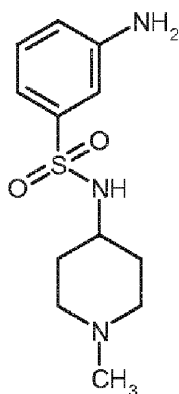
【0540】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25, CDCl_3): δ = 1.55 - 1.67 (m, 2 H); 1.86 (dd, 2 H); 2.11 (t, 2 H); 2.30 (s, 3 H); 2.79 (d, 2 H); 3.25 - 3.34 (m, 1 H); 7.77 (t, 1 H); 8.25 (dt, 1 H); 8.46 (ddd, 1 H); 8.76 (t, 1 H).

中間体 92:

3 - アミノ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化125】



10

20

【0541】

100 mlのメタノール中3.5 gの中間体 91および350 mgのパラジウム（活性炭上10%）の懸濁液を水素雰囲気下、室温で8時間振とうした。混合物をキーゼルクルーを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、2.8 gの標題の化合物を与えた。

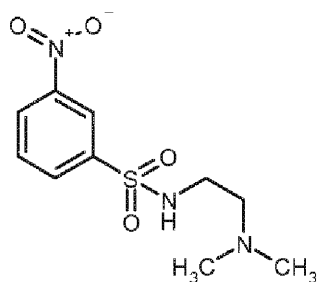
【0542】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25, DMSO-d_6): δ = 1.26 - 1.42 (m, 2 H); 1.45 - 1.57 (m, 2 H); 1.70 - 1.83 (m, 2 H); 2.05 (s, 3 H); 2.58 (bd, 2 H); 2.75 - 2.89 (m, 1 H); 5.54 (bs, 2 H); 6.71 (bdd, 1 H); 6.88 (bd, 1 H); 6.97 (t, 1 H); 7.16 (t, 1 H); 7.45 (d, 1 H).

中間体 93:

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

【化126】



40

【0543】

75 mlのジクロロメタン中3.0 gの3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121 - 51 - 7) および1.245 gのN, N - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (CAS 108 - 00 - 9) の溶液を0 で7.2 mlのトリエチルアミンと混ぜて19時間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希

50

釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残った残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール グラジエント）により精製した。これは、3.30 gの標題の化合物を与えた。

【0544】

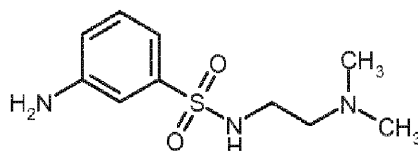
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25, CDCl_3): δ = 2.15 (s, 6H); 2.38 - 2.46 (m, 2H); 3.04 - 3.11 (m, 2H); 7.77 (t, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.46 (ddd, 1H); 8.75 (bt, 1H).

中間体94:

3-アミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンゼンスルホンアミド

10

【化127】



【0545】

200 mlのメタノール中3.3 gの中間体93および330 mgのパラジウム（活性炭上10%）の懸濁液を水素雰囲気下、室温で7時間振とうした。混合物をキーゼルクールを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、2.8 gの標題の化合物を黄色の泡状物として与えた。

20

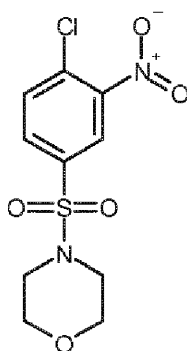
【0546】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25, DMSO-d_6): δ = 2.05 (s, 6H); 2.22 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 5.53 (bs, 2H); 6.73 (ddd, 1H); 6.86 (dd, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.17 (t, 1H); 7.20 - 7.27 (m, 1H).

中間体95:

4-[(4-クロロ-3-ニトロフェニル)スルホニル]モルフォリン

【化128】



30

【0547】

330 mlのジクロロメタン中22 gの4-クロロ-3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 97-08-5)の溶液に、-40で、18 mlのトリエチルアミンおよび7.49 gのモルフォリン (CAS 110-91-8)を滴下して加え、混合物を-40で1時間攪拌し、温度を室温まで徐々に上げた。混合物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。これは、24 gの標題の化合物を黄色の固形物として与えた。

40

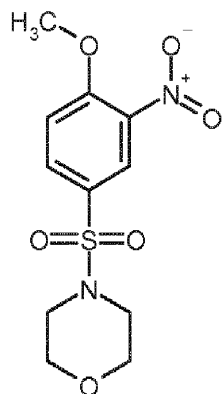
【0548】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25, CDCl_3): δ = 3.05 - 3.07 (m, 4H); 3.76 - 3.78 (m, 4H); 7.77 (d, 1H); 7.87 (dd, 1H); 8.23 (d, 1H).

50

中間体 96 :

4 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] モルフォリン
【化 1 2 9】



10

【 0 5 4 9 】

250 ml のメタノール中 28 g の 4 - [(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] モルフォリン (中間体 95) の溶液を 25 で 84 ml のナトリウムメトキシド (メタノール中 30% 溶液) と混ぜ、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を氷と混ぜ、解かし、次いで室温でろ過し、水で洗浄し、乾燥させた。これは、26 g の標題の化合物を黄色の固形物として与えた。

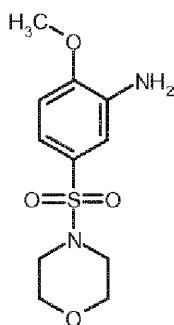
20

【 0 5 5 0 】

^1H NMR (400 MHz , 25 , CDCl_3) : δ = 3.02 (dd , 4 H) ; 3.76 (dd , 4 H) ; 4.06 (s , 3 H) ; 7.23 - 7.25 (m , 1 H) ; 7.91 (dd , 1 H) ; 8.21 (d , 1 H) .

中間体 97 :

2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) アニン
【化 1 3 0】



30

【 0 5 5 1 】

45.8 ml のエタノール中 1.0 g の中間体 96 の懸濁液を還流下、3.73 g の塩化スズ (II) 二水和物と共に 1.5 時間攪拌した。次いで飽和炭酸ナトリウム溶液で pH を 8 に調整し、混合物を 1 時間攪拌し、酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。これは、790 mg の標題の化合物をベージュ色の固形物として与えた。

40

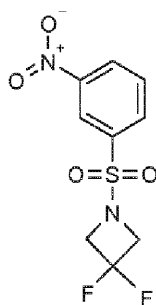
【 0 5 5 2 】

^1H NMR (400 MHz , 25 , $\text{DMSO}-d_6$) : δ = 2.78 - 2.80 (m , 4 H) ; 3.60 - 3.63 (m , 4 H) ; 3.85 (s , 3 H) ; 5.27 (s , 2 H) ; 6.88 (dd , 1 H) ; 6.96 - 7.00 (m , 2 H) .

中間体 98 :

3,3 - ジフルオロ - 1 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] アゼチジン

【化 1 3 1】



【0 5 5 3】

10

120 ml のジクロロメタン中 10.27 g の 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121-51-7) および 4.0 g の 3,3 - ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド (CAS 288315-03-7) の溶液を 0 で 17.2 ml のトリエチルアミンと混ぜて 1 時間攪拌し; 温度を徐々に室温まで上げた。混合物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮し、温めた酢酸エチルから結晶化させた。これは、7.28 g の標題の化合物を固体形態で与えた。

【0 5 5 4】

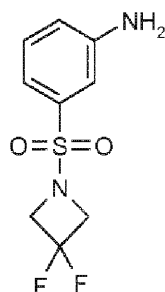
^1H NMR (400 MHz, 25, CDCl₃): = 4.27 (t, 4 H); 7.83 (t, 1 H); 8.19 (dt, 1 H); 8.53 (ddd, 1 H); 8.70 (d, 1 H).

20

中間体 99:

3 - [(3,3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] アニリン

【化 1 3 2】



30

【0 5 5 5】

1 ml の酢酸エチル中 114 mg の中間体 98 および 14 mg のパラジウム (活性炭上 5%) の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。混合物をセライトを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、97 mg の粗精製の標題の化合物を与え、この化合物をジエチルエーテルと共に攪拌することでベージュ色の固形物を与えた。

【0 5 5 6】

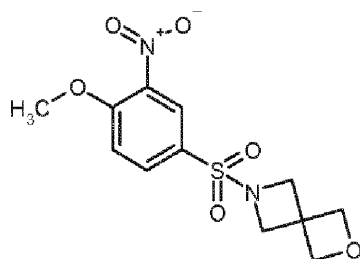
^1H NMR (400 MHz, 25, DMSO - d₆): = 4.15 (t, 4 H), 5.72 (s, 2 H), 6.88 (bs, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.28 (t, 1 H).

40

中間体 100:

6 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン

【化 1 3 3】



【0557】

60 ml のジクロロメタン中 3.0 g 4 - メトキシ - 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 22117-79-9) の溶液を 2.11 g の 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンオキサレート (1 : 2) (CAS 1045709-32-7、1159599-99-1) と混ぜ、6.45 ml のトリエチルアミンを浴温度 0 でそこに加え、混合物を 18 時間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残っている残基をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 1%メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、1.5 g の 6 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンを与えた。

10

【0558】

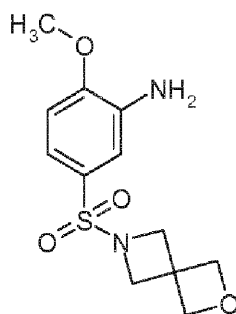
^1H NMR (400 MHz, 25, DMSO-d6) : δ = 3.92 (s, 4H) ; 4.03 (s, 3H) ; 4.45 (s, 4H) ; 7.59 (d, 1H) ; 8.05 (dd, 1H) ; 8.25 (d, 1H) .

20

中間体 101 :

2 - メトキシ - 5 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イルスルホニル) アニリン

【化 1 3 4】



30

【0559】

300 ml のメタノール中 1.50 g の中間体 100 および 0.15 g のパラジウム (活性炭上 10%) の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 8 時間で振とうした。混合物をキーゼルクールを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、1.20 g の 2 - メトキシ - 5 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イルスルホニル) アニリンをベージュ色の固形物として与えた。

40

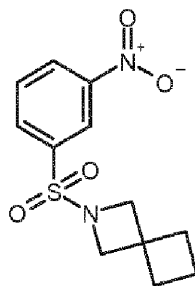
【0560】

^1H NMR (400 MHz, 25, DMSO-d6) : δ = 3.81 (s, 4H) ; 3.86 (s, 3H) ; 4.46 (s, 4H) ; 5.27 (bs, 2H) ; 6.94 (dd, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 7.04 (d, 1H) .

中間体 102 :

2 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン

【化 1 3 5】



【0 5 6 1】

10

27 ml のジクロロメタン中 0.27 g の 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121-51-7) および 0.17 g の 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンヒドロクロリド (1 : 1) (CAS 665-04-3) の溶液を浴温度 0 で 0.65 ml のトリエチルアミンと混ぜて 18 時間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。これは、310 mg の 2 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンを与えた。

【0 5 6 2】

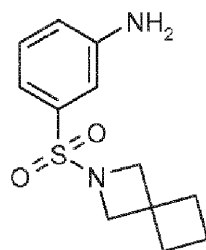
^1H NMR (400 MHz, 25, DMSO-d6) : = 1.58 - 1.67 (m, 2H) ; 1.85 - 1.90 (m, 4H) ; 3.73 (s, 4H) ; 7.97 (t, 1H) ; 8.23 (dt, 1H) ; 8.40 (t, 1H) ; 8.57 (ddd, 1H) .

20

中間体 103 :

3 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イルスルホニル) アニリン

【化 1 3 6】



30

【0 5 6 3】

24 ml のメタノール中 0.30 g の中間体 102 および 37.5 mg のパラジウム (活性炭上 10%) の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 7 時間振とうした。混合物をキーゼルクールを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、0.23 g の 3 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イルスルホニル) アニリンを黄色の油状物として与えた。

【0 5 6 4】

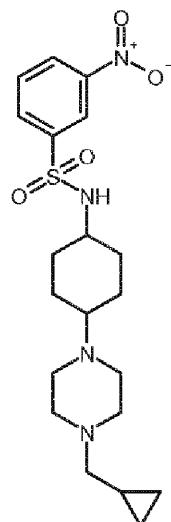
^1H NMR (400 MHz, 25, DMSO-d6) : = 1.59 - 1.70 (m, 2H) ; 1.88 (t, 4H) ; 3.61 (s, 4H) ; 5.63 (bs, 2H) ; 6.83 (t, 2H) ; 6.95 (bs, 1H) ; 7.26 (t, 1H) .

40

中間体 104 :

N - { 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 1 3 7】



10

【0565】

75 ml のジクロロメタン中 3.0 g の 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121-51-7) および 3.36 g の 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキサミン (CAS 876461-31-3、WO2012049153 と同様に調製したもの) の溶液を 0 で 7.17 ml のトリエチルアミンと混ぜて 16 時間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残っている残基をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 1%メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、1.3 mg の N - { 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミドを与えた。

20

【0566】

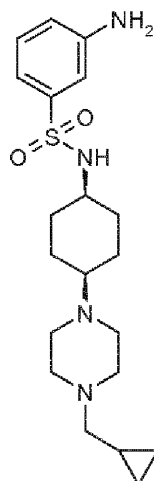
^1H NMR (300 MHz, 25, DMSO- d_6): δ = 0.01 (q, 2H); 0.35 - 0.46 (m, 2H); 0.75 (t, 1H); 1.13 (t, 4H); 1.65 (d, 4H); 2.05 - 2.13 (m, 4H); 2.38 (bs, 8H); 7.88 (t, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.22 (bd, 1H); 8.45 (ddd, 1H); 8.53 (t, 1H).

30

中間体 105:

3 - アミノ - N - { cis - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンゼンスルホンアミド

【化 1 3 8】



40

【0567】

50

100 ml のメタノール中 1.30 g の中間体 104 および 0.19 g のパラジウム (活性炭上 10%) の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 4 時間振とうした。混合物をキーンゼルフィルターを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮し、クロマトグラフィーにより精製した。これは、1.1 g の 3-アミノ-N-{4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}ベンゼンスルホンアミドを与えた。後者を RP-HPLC (Waters SQD 自動精製システム; カラム: Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 8.0 分 1 - 100% B、8.0 - 10.0 分 100% B; 流速 50.0 ml / 分; 温度: 60 ; 注入量: 2500 μl; DAD スキャン: 210 - 400 nm) により cis/trans 異性体へと分離した。これは、255 mg の 3-アミノ-N-{cis-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}ベンゼンスルホンアミドを与えた。

10

【0568】

¹H NMR (500 MHz, 25 , DMSO-d₆): = 0.00 - 0.04 (m, 2H); 0.39 - 0.44 (m, 2H); 0.73 - 0.80 (m, 1H); 1.06 - 1.18 (m, 6H); 1.68 (d, 4H); 2.03 - 2.11 (m, 3H); 2.32 - 2.44 (m, 6H); 2.76 - 2.87 (m, 1H); 5.51 (s, 2H); 6.72 (ddd, 1H); 6.89 (bd, 1H); 6.99 (t, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.39 (d, 1H) .

20

UPLC-MS: 機器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm; 溶出液 A: 水 + 0.2 容積% のアンモニア (32%)、溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B; 流速 0.8 ml / 分; 温度: 60 ; 注入量: 2 μl; DAD スキャン: 210 - 400 nm

Rt = 0.95 分。

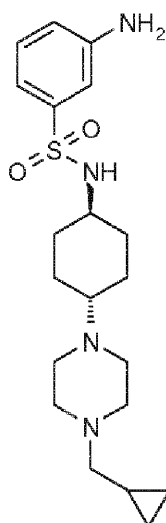
【0569】

中間体 106:

3-アミノ-N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}ベンゼンスルホンアミド

30

【化139】



40

【0570】

100 ml のメタノール中 1.30 g の中間体 104 および 0.19 g のパラジウム (活性炭上 10%) の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 4 時間振とうした。混合物をキーンゼルフィルターを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮し、クロマトグラフィーにより精製した。これは、1.1 g の 3-アミノ-N-{4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}ベンゼンスルホンアミドを与えた。後者を RP-HPLC

50

LC (Waters SQD自動精製システム; カラム: Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm; 溶出液A: 水 + 0.1容積%のギ酸(99%)、溶出液B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 8.0分 1 - 100% B、8.0 - 10.0分 100% B; 流速50.0 ml / 分; 温度: 60 ; 注入量: 2500 μl; DADスキャン: 210 - 400 nm) により cis / trans 異性体へと分離した。これは、40 mgの3 - アミノ - N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンゼンスルホンアミドを与えた。

【0571】

¹H NMR (500 MHz, 25 , DMSO - d6) : = 0.00 - 0.04 (m, 2H); 0.39 - 0.44 (m, 2H); 0.73 - 0.80 (m, 1H); 1.06 - 1.18 (m, 6H); 1.68 (d, 4H); 2.03 - 2.11 (m, 3H); 2.32 - 2.44 (m, 6H); 2.76 - 2.87 (m, 1H); 5.51 (s, 2H); 6.72 (ddd, 1H); 6.89 (bd, 1H); 6.99 (t, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.39 (d, 1H) .

UPLC - MS : 機器: Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm ; 溶出液A : 水 + 0.2容積%のアンモニア(32%)、溶出液B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6分 1 - 99% B、1.6 - 2.0分 99% B ; 流速0.8 ml / 分 ; 温度: 60 ; 注入量: 2 μl ; DADスキャン: 210 - 400 nm

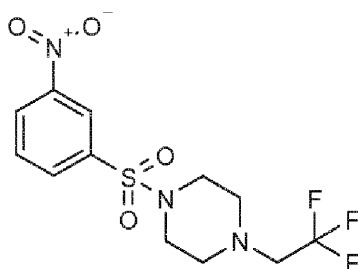
Rt = 0.92分。

【0572】

中間体107:

1 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン

【化140】



【0573】

50 mlのジクロロメタン中2.0 gの3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121 - 51 - 7) および1.59 gの1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン (CAS 13349 - 90 - 1) の溶液を0 で4.78 mlのトリエチルアミンと混ぜて18時間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。これは、3.1 gの1 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジンを黄色の固形物として与えた。

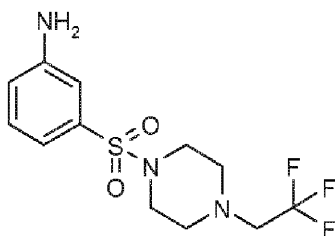
【0574】

¹H NMR (400 MHz, 25 , DMSO - d6) : = 2.70 (bt, 4H); 2.96 - 3.03 (m, 4H); 3.20 (q, 2H); 7.97 (t, 1H); 8.18 (dt, 1H); 8.37 (t, 1H); 8.57 (ddd, 1H) .

中間体108:

3 - { [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } アニン

【化 1 4 1】



【0575】

200 ml のメタノール中 3.1 g の中間体 107 および 0.31 g のパラジウム（活性炭上 10%）の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 7 時間振とうした。混合物をキーンゼルフィルターを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、2.8 g の 3 - { [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] スルホニル } アニリンを黄色の固形物として与えた。

10

【0576】

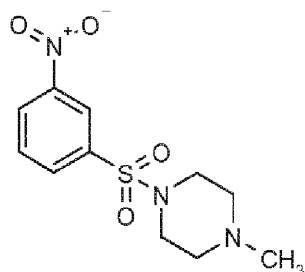
^1H NMR (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6): δ = 2.64 - 2.69 (m, 4H); 2.82 - 2.88 (m, 4H); 3.17 (q, 2H); 5.63 (s, 2H); 6.77 (ddd, 1H); 6.83 (ddd, 1H); 6.88 (t, 1H); 7.24 (t, 1H).

中間体 109:

20

1 - メチル - 4 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] ピペラジン

【化 1 4 2】



30

【0577】

75 ml のジクロロメタン中 3.0 g の 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121-51-7) および 1.42 g の 1 - メチルピペラジン (CAS 109-01-3) の溶液を 0 °C で 7.2 ml のトリエチルアミンと混ぜて 19 時間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残っている残基をシリカゲルに対するクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 1% メタノール含量までのグラジエント）により精製した。これは、3.55 g の 1 - メチル - 4 - [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] ピペラジンをベージュ色の固形物として与えた。

40

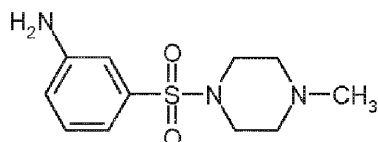
【0578】

^1H NMR (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6): δ = 2.13 (s, 3H); 2.32 - 2.38 (m, 4H); 2.94 - 3.00 (m, 4H); 7.95 (t, 1H); 8.17 (bd, 1H); 8.36 (t, 1H); 8.54 (ddd, 1H).

中間体 110:

3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] アニリン

【化 1 4 3】



【0579】

100 ml のメタノール中 3.55 g の中間体 109 および 0.35 g のパラジウム (活性炭上 10%) の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 7 時間振とうした。混合物をキーンケールを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、3.18 g の 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] アニリンをベージュ色の固形物として与えた。

10

【0580】

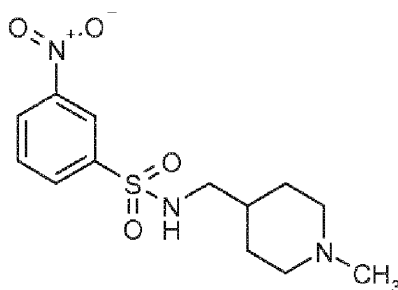
^1H NMR (300 MHz, 25, DMSO - d6) : δ = 2.12 (s, 3H) ; 2.33 (t, 4H) ; 2.84 (bt, 4H) ; 5.63 (s, 2H) ; 6.76 (ddd, 1H) ; 6.81 (ddd, 1H) ; 6.88 (bt, 1H) ; 7.23 (t, 1H) .

中間体 111 :

N - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 4】

20



【0581】

37.5 ml のジクロロメタン中 1.50 g の 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 121 - 51 - 7) および 0.91 g の 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (CAS 7149 - 42 - 0) の溶液を 0 で 3.59 ml のトリエチルアミンと混ぜて 19 時間攪拌し、その過程で温度を徐々に室温まで上げた。反応物をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残った残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール グラジエント) により精製した。これは、1.6 g の N - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミドを黄色の泡状物として与えた。

30

【0582】

^1H NMR (300 MHz, 25, DMSO - d6) : δ = 0.96 - 1.11 (m, 2H) ; 1.18 - 1.32 (m, 1H) ; 1.55 (bd, 2H) ; 1.72 (td, 2H) ; 2.09 (s, 3H) ; 2.66 (d, 4H) ; 7.89 (t, 1H) ; 7.98 (bs, 1H) ; 8.20 (dt, 1H) ; 8.47 (ddd, 1H) ; 8.49 - 8.53 (m, 1H) .

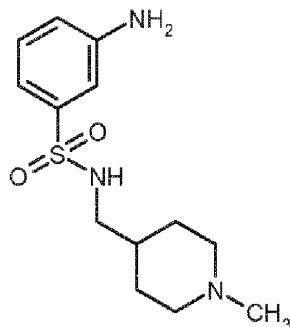
40

中間体 112 :

3 - アミノ - N - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド

ド

【化 1 4 5】



10

【0 5 8 3】

50 ml のメタノール中 1.60 g の中間体 111 および 0.16 g のパラジウム（活性炭上 10%）の懸濁液を水素雰囲気下、室温で 7 時間振とうした。混合物をキーンセルを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、1.40 g の 3-アミノ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミドをベージュ色の泡状物として与えた。

【0 5 8 4】

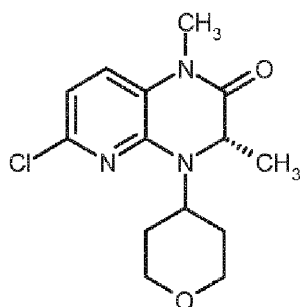
^1H NMR (400 MHz, 25, DMSO- d_6): δ = 0.96 - 1.09 (m, 2H); 1.26 (td, 1H); 1.56 (d, 2H); 1.68 - 1.77 (m, 2H); 2.09 (s, 3H); 2.57 (t, 2H); 2.63 - 2.72 (m, 2H); 5.52 (s, 2H); 6.72 (ddd, 1H); 6.83 - 6.86 (m, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.36 (t, 1H).

20

中間体 113:

(3S)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化 1 4 6】



30

【0 5 8 5】

中間体 10 のエナンチオマー分離において、少量の (3S)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを単離した。

【0 5 8 6】

機器: Waters Alliance 2695; カラム: Chiralpak IC 5 m 250 x 30 mm; 溶出液: ヘキサン / 2-プロパノール 70:30 (v/v); 流速 35 ml / 分; 温度: 25; DAD 996 スキャン: 280 nm.

40

【0 5 8 7】

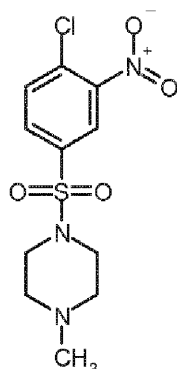
Rt = 15.1 - 16.6 分

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): δ = 1.23 (d, 3H); 1.62 - 1.69 (m, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.96 (dq, 1H); 2.02 - 2.09 (m, 1H); 3.31 (s, 1H); 3.51 - 3.62 (m, 2H); 4.02 - 4.10 (m, 2H); 4.31 (q, 1H); 4.54 (tt, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.00 (d, 1H).

50

中間体 114 :

1 - [(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジン
【化 147】



10

【0588】

360 ml のジクロロメタン中 24 g の 4 - クロロ - 3 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS 109 - 01 - 3) の溶液に、 -40°C で、19.6 ml のトリエチルアミンおよび 10.4 ml の 1 - メチルピペラジン (CAS 110 - 91 - 8) を滴下して加え、混合物を -40°C で 1 時間攪拌し、温度を徐々に室温まで上げた。混合物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。これは、28 g の 1 - [(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジンを黄色の固形物として与えた。

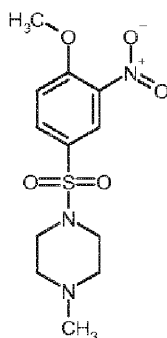
20

【0589】

^1H NMR (400 MHz, 25°C , CDCl_3) = 2.27 (s, 3H); 2.49 (t, 4H); 3.08 (bs, 4H); 7.73 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 8.21 (d, 1H).

中間体 115 :

1 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジン
【化 148】



30

【0590】

250 ml のメタノール中 28 g の 1 - [(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジン (中間体 114) の溶液を 25°C で 84 ml のナトリウムメトキシド (メタノール中 30%) と混ぜ、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を氷と混ぜ、解かし、次いで室温でろ過し、水で洗浄し、乾燥させた。これは、26 g の 1 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジンを黄色の固形物として与えた。

40

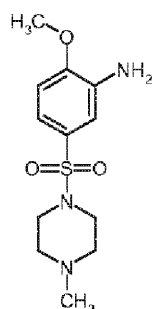
【0591】

^1H NMR (400 MHz, 25°C , CDCl_3) = 2.27 (s, 3H); 2.46 - 2.50 (bs, 4H); 3.05 (bs, 4H); 4.04 (s, 3H); 7.21 (d, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.21 (d, 1H).

中間体 116 :

50

2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] アニリン
【化 1 4 9】



10

【0592】

100 ml のエタノールおよび 24 ml の飽和塩化アンモニウム水溶液中 12.0 g の 1 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - メチルピペラジン (中間体 115) の懸濁液を 10.6 g の鉄粉と混ぜ、還流下で 2 時間攪拌した。次いでさらに 12.6 ml の飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を還流下でさらに 4 時間攪拌した。反応溶液をキーゼルクールを通してろ過し、エタノールおよび酢酸エチルを通して洗浄した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を水で懸濁し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で完全に濃縮した。残渣をメタノールと共に攪拌した。これは、4.7 g の 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] アニリンを黄色の固形物として与えた。

20

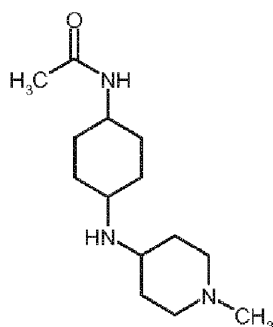
【0593】

^1H NMR (400 MHz , 25 , DMSO - d6) = 2.14 (s , 3 H) ; 2.36 (bs , 4 H) ; 2.81 (bs , 4 H) ; 3.84 (s , 3 H) ; 5.25 (bs , 2 H) ; 6.87 (dd , 1 H) ; 6.95 - 6.98 (m , 2 H) .

中間体 117 :

N - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } アセトアミド、cis / trans 異性体混合物

【化 1 5 0】



30

【0594】

10 ml の 1 , 2 - ジクロロエタンおよび 0.37 ml の酢酸中 772 mg の 4 - アミノ - 1 - メチルピペリン (CAS 41838 - 46 - 4) および 1 g の N - (4 - オキシシクロヘキシル) アセトアミド (CAS 27514 - 08 - 5) の溶液に、室温で、2.05 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを少しずつに分けて加えた。混合物を 14 時間攪拌し、次いで 1 N 水酸化ナトリウム溶液に加えた。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。残渣を再度酢酸エチル中に取り入れ、形成された沈殿を吸引ろ過して分けた。これは、3.8 g の N - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } アセトアミド cis / trans 異性体混合物を粗精製の生成物として与え、この生成物をさらに精製せずにその後続く反応において用いた。

40

50

【0595】

UPLC-MS：機器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；カラ
ム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶出液A
：水+0.2容積%のアンモニア（32%）、溶出液B：アセトニトリル；グラジエント
：0-1.6分 1-99% B、1.6-2.0分 99% B；流速0.8ml/分
；温度：60；注入量：2μl；DADスキャン：210-400nm。

【0596】

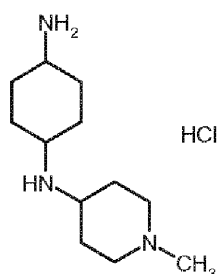
Rt = 0.66分 (M⁺ + 1 = 254)

中間体118：

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミンヒドロクロ
リド、cis/trans異性体混合物

10

【化151】



20

【0597】

50mlの塩酸（水中24%）中3.8gの中間体117を115で16時間攪拌し
た。混合物を次いで減圧下で完全に濃縮し、残渣を2-プロパノール中に取り入れた。こ
の溶液を加熱し、再度徐々に冷却した。形成された沈殿を吸引ろ過して分けた。これは、
1.9gのN-(1-メチルピペリジン-4-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン
ヒドロクロリド、cis/trans異性体混合物を粗精製の生成物として与え、この生
成物をさらに精製せずにその後続く反応において用いた。

【0598】

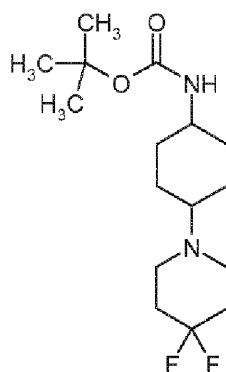
UPLC-MS：機器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；カラ
ム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶出液A
：水+0.2容積%のアンモニア（32%）、溶出液B：アセトニトリル；グラジエント
：0-1.6分 1-99% B、1.6-2.0分 99% B；流速0.8ml/分
；温度：60；注入量：2μl；DADスキャン：210-400nm

30

Rt = 0.66および0.77分 (M⁺ + 1 = 212)：cisおよびtrans異性体
中間体119：

tert-ブチル [4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)シクロヘキシル
]カルバメート、cis/trans異性体混合物

【化152】



40

【0599】

50mlのジクロロメタンおよび1.77mlのトリエチルアミン中2.26gの4,

50

4 - ジフルオロピペリジンヒドロクロリド (CAS 144230-52-4) および 2 g の tert - ブチル (4 - オキシシクロヘキシル) カルバメート (CAS 179321-49-4) の溶液に、室温で、4.48 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドおよび少量の酢酸を少しずつに分けて加えた。混合物を 14 時間攪拌し、50 ml のメタノールを次いで加えた。混合物を 1 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈した。反応物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、3.1 g の tert - ブチル [4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) シクロヘキシル] カルバメートを cis / trans 異性体混合物として与えた。

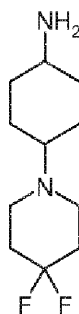
【0600】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm
Rt = 0.68 分 (M⁺ + 1 = 319)

中間体 120 :

4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) シクロヘキサミン、cis / trans 異性体混合物

【化153】



【0601】

11.3 ml のトリフルオロ酢酸を 90 ml のジクロロメタン中 3.1 g の中間体 119 に加え、混合物を沸点で 5 時間攪拌した。混合物を次いで減圧下で完全に濃縮し、残渣を酢酸エチル中に取り入れた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した。水相を次いでジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせたジクロロメタン相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、920 mg の 4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) シクロヘキサミンを cis / trans 異性体混合物として与えた。

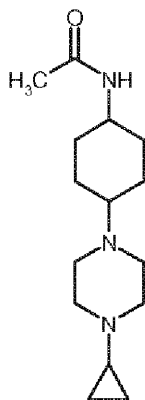
【0602】

UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.2 容積% のアンモニア (32%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm
Rt = 0.91 + 0.87 分 (M⁺ + 1 = 219) : cis および trans 異性体

中間体 121 :

N - [4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル] アセトアミド、cis / trans 異性体混合物

【化 1 5 4】



10

【0603】

9.3 ml の 1, 2 - ジクロロエタンおよび 0.34 ml の酢酸中 1.25 g の 1 - シクロプロピルピペラジンジヒドロクロリド (CAS 139256-79-4) および 928 mg の N - (4 - オキソシクロヘキシル) アセトアミド (CAS 27514-08-5) の溶液に、室温で、1.9 g のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを少しずつに分けて加えた。混合物を 14 時間攪拌し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加えた。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で完全に除去した。これは、600 g の N - [4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル] アセトアミド、cis/trans 異性体混合物を粗精製の生成物として与え、この生成物をさらに精製せずにその後続く反応において用いた。

20

【0604】

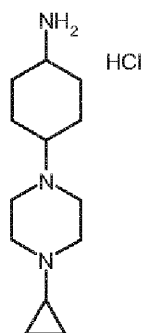
UPLC - MS : 機器 : Waters Acquity UPLC - MS SQD ; カラム : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.2 容積% のアンモニア (32%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B ; 流速 0.8 ml / 分 ; 温度 : 60 ; 注入量 : 2 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm
Rt = 0.71 および 0.74 分 (M⁺ + 1 = 266)

30

中間体 122 :

4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサンアミンヒドロクロリド、cis/trans 異性体混合物

【化 1 5 5】



40

【0605】

10 ml の塩酸 (水中 24%) 中 600 mg の中間体 121 を 115 で 13 時間攪拌した。混合物を次いで減圧下で完全に濃縮し、残渣を 2 - プロパノール中に取り入れた。この溶液を加熱し、再度徐々に冷却した。形成された沈殿を吸引ろ過して分けた。これは、170 mg の 4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサンアミンヒドロクロリド、cis/trans 異性体混合物を粗精製の生成物として与え、この生成物をさらに精製せずにその後続く反応において用いた。

50

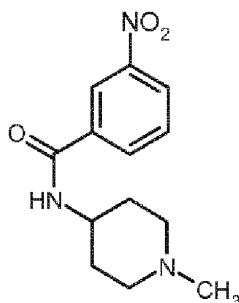
【0606】

UPLC-MS：機器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶出液A：水+0.2容積%のアンモニア（32%）、溶出液B：アセトニトリル；グラジエント：0-1.6分 1-99% B、1.6-2.0分 99% B；流速0.8ml/分；温度：60；注入量：2μl；DADスキャン：210-400nm
Rt=0.78分（M⁺+1=224）：cisおよびtrans異性体

中間体123：

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロベンズアミド

【化156】



10

【0607】

175mlのピリジン中16.25gの3-ニトロベンゾイルクロリド（CAS 121-90-4）の溶液を、室温で、10gの4-アミノ-1-メチルピペリン（CAS 41838-46-4）と混ぜた。混合物を1時間攪拌し、次いで氷水上に注ぎ、室温で14時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を2M水酸化ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を再度酢酸エチル中に取り入れ、攪拌した。残渣を吸引ろ過して分けた。これは、19.5gのN-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロベンズアミドを与えた。

20

【0608】

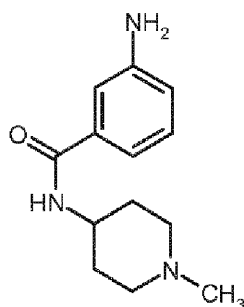
UPLC-MS：機器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶出液A：水+0.2容積%のアンモニア（32%）、溶出液B：アセトニトリル；グラジエント：0-1.6分 1-99% B、1.6-2.0分 99% B；流速0.8ml/分；温度：60；注入量：2μl；DADスキャン：210-400nm
Rt=0.84分（M⁺+1=264）

30

中間体124：

3-アミノ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

【化157】



40

【0609】

740mlのエタノール中19.5gの中間体123および1.85gのパラジウム（活性炭上10%）の懸濁液を水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。混合物をキーゼルコールを通してろ過し、溶液を減圧下で完全に濃縮した。これは、15.5gの3-アミノ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミドを与えた。

50

【0610】

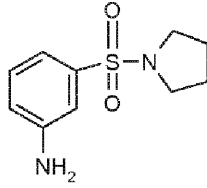
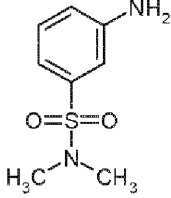
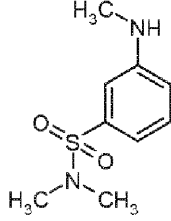
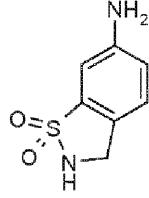
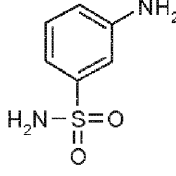
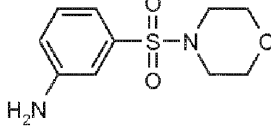
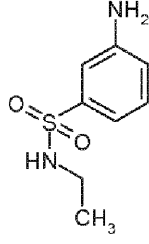
^1H NMR (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6) = 1.55 (dq, 2H); 1.71 (bd, 2H); 1.91 (dt, 2H); 2.15 (s, 3); 2.74 (bd, 2H); 3.61 - 3.74 (m, 1H); 5.18 (bs, 2H); 6.66 (ddd, 1H); 6.93 (bd, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.05 (t, 1H); 7.97 (d, 1H).

後続く実施例は、加えて下の表1中に示されるアミンを用いることにより調製されたものであり、このアミンは市販されているか、または引用されている手法によりもしくはこれと同様に調製することができる。

【0611】

表1:

【表 1】

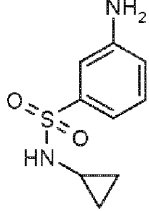
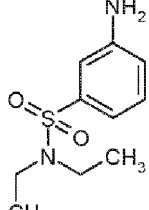
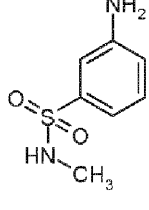
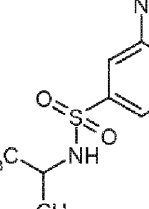
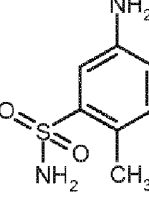
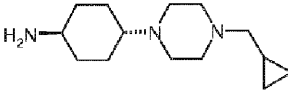

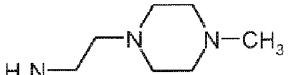
アミン	名称	CAS No	構造	記載されている調製法:
1	3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-アニリン	91619-38-4		
2	3-アミノ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	6274-18-6		
3	N,N-ジメチル-3-(メチルアミノ)-ベンゼンスルホンアミド	86317-09-1		
4	2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-6-アミン 1,1-ジオキソ	916438-46-5		
5	3-アミノベンゼンスルホンアミド	98-18-0		
6	3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリン	22184-97-0		
7	3-アミノ-N-エチルベンゼンスルホンアミド	56445-08-0		

10

20

30

40

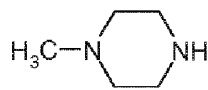
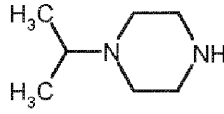
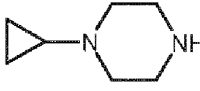
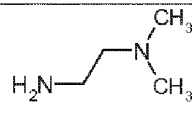
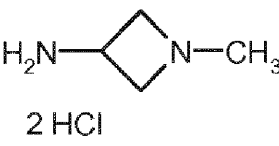
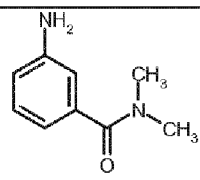
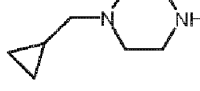
アミン	名称	CAS No	構造	記載されている調製法:
8	3-アミノ-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド	459434-39-0		
9	3-アミノ-N,N-ジエチルベンゼンスルホンアミド	10372-41-5		
10	3-アミノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド	459434-40-3		
11	3-アミノ-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド	118837-66-4		
12	5-アミノ-2-メチルベンゼンスルホンアミド	6973-09-7		
13	<i>trans</i> -4-[4-(シクロプロピル-メチル)ピペラジン-1-イル]-シクロヘキサミン	876461-31-3		W02012049153と同様
14	4-アミノ-1-メチルピペラジン	41838-46-4		
15	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エタンアミン	934-98-5		

10

20

30

40

アミン	名称	CAS No	構造	記載されている調製法:
16	1-メチルピペラジン	109-01-3		
17	1-イソプロピルピペラジン	4318-42-7		
18	1-シクロプロピルピペラジン	20327-23-5		
19	N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン	108-00-9		
20	1-メチルアゼチジン-3-アミンジヒドロクロリド	1139634-75-5		
21	3-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド	33322-60-0		
22	1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン	57184-25-5		

10

20

30

【0612】

一般式 (I) の化合物の調製のために好ましく使用される一般式 (IX) および (XVI) の中間体は、例えば:

メチル 3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート;

メチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート;

40

メチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンゾエート;

エチル 3 - { [4 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート;

メチル 3 - { [(3R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート;

メチル 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル

50

) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ }
ベンゾエート ;

メチル 3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエート ;

メチル 3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2,
3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエ
ート ;

tert - ブチル 4 - [(3 R) - 6 - { [3 - (エトキシカルボニル) フェニル] ア
ミノ } - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジ
ン - 4 (1 H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

メチル 3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,
2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゾエ
ート ;

メチル 5 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H
- ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン -
6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート ;

メチル 3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H
- ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン -
6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート

および

メチル 3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H
- ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ
} ベンゾエート

である。

【 0 6 1 3 】

一般式 (I X) および (X V I) のこれらの中間体も同じく本発明の発明の主題の一部
を形成する。

【 0 6 1 4 】

一般式 (I) の化合物の調製のために好ましく使用される一般式 (X) および (X V I
I) の中間体は、例えば :

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸 ;

3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル
] アミノ } 安息香酸 ;

3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル
] アミノ } - 4 - メトキシ安息香酸 ;

3 - { [4 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2,
3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸 ;

3 - { [(3 R) - 4 - シクロヘキシル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸 ;

3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1,
2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸
;

3 - { [(3 R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸 ;

3 - { [4 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4
- テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸 ;

3 - ({ (3 R) - 4 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

] - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル } アミノ) 安息香酸 ;

3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸 ;

5 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸 ;

3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸

10

および

3 - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } 安息香酸

である。

【 0 6 1 5 】

一般式 (X) および (X V I I) のこれらの中間体も同じく本発明の発明の主題の一部を形成する。

【 0 6 1 6 】

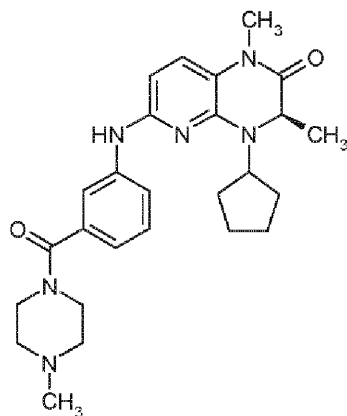
本発明の化合物の調製

20

実施例 1、一般的合成方法 A

(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 5 8 】



30

【 0 6 1 7 】

16 ml の DMF 中 150 mg の中間体 7、79 mg の N - メチルピペラジン (アミン 16、表 1)、0.22 ml のトリエチルアミンおよび 224 mg の H A T U の溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を半飽和の塩化ナトリウム溶液に加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を RP - HPLC (Waters S Q D 自動精製システム ; カラム : Waters X B r i d g e C 1 8 5 μ m 1 0 0 × 3 0 m m ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積 % のギ酸 (9 9 %)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 8.0 分 1 - 1 0 0 % B、8.0 - 1 0.0 分 1 0 0 % B ; 流速 5 0.0 m l / 分 ; 温度 : 室温 ; 注入量 : 2 5 0 0 μ l ; D A D スキャン : 2 1 0 - 4 0 0 n m) により精製した。これは、70 mg の (3 R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

40

【 0 6 1 8 】

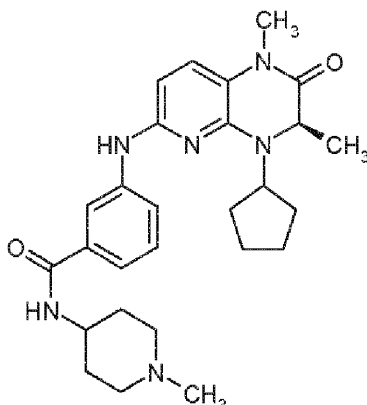
50

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 選択されたシグナル): = 1.06 (d, 3H); 1.48 - 1.77 (m, 6H); 1.89 - 2.02 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.22 - 2.42 (m, 4H); 3.20 (s, 3H); 4.29 (q, 1H); 4.42 (qi, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.21 - 7.29 (m, 2H); 7.44 (d, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.93 (s, 1H).

実施例 2

3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド
【化 159】

10



20

【0619】

実施例 1 と同じように、3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミドを、16 ml の DMF 中 150 mg の中間体 7、90 mg の 1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (アミン 14、表 1)、0.22 ml のトリエチルアミンおよび 224 mg の HATU から進めて調製した。RP - HPLC (Waters SQD 自動精製システム; カラム: Waters X Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積% の硝酸 (99%)、溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 8.0 分 1 - 100% B、8.0 - 10.0 分 100% B; 流速 50.0 ml / 分; 温度: 室温; 注入量: 2500 μl; DAD スキャン: 210 - 400 nm) による精製は、100 mg の 3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミドを与えた。

30

【0620】

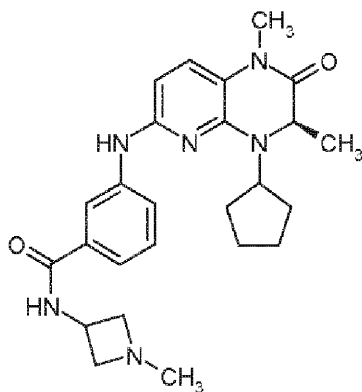
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 1.07 (d, 3H); 1.47 - 1.72 (m, 8H); 1.72 - 1.85 (m, 2H); 1.88 - 2.05 (m, 2H); 2.13 (t, 2H); 2.25 (s, 3H); 2.86 (d, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.67 - 3.83 (m, 1H); 4.18 (q, 1H); 4.34 - 4.48 (m, 1H); 6.24 (m, 1H); 7.20 - 7.32 (m, 3H); 7.62 - 7.73 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.87 (s, 1H).

40

実施例 3

3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ベンズアミド

【化 1 6 0】



10

【0621】

実施例 1 と同じように、3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ベンズアミドを、16 ml の DMF 中 150 mg の中間体 7、125 mg の 1 - メチルアゼチジン - 3 - アミンジヒドロクロリド (アミン 20、表 1)、0.22 ml のトリエチルアミンおよび 224 mg の HATU から進めて調製した。RP - HPLC (Waters SQD 自動精製システム ; カラム : Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積 % のギ酸 (99 %)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 8.0 分 1 - 100 % B、8.0 - 10.0 分 100 % B ; 流速 50.0 ml / 分 ; 温度 : 室温 ; 注入量 : 2500 μl ; DAD スキャン : 210 - 400 nm) による精製は、40 mg の 3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ベンズアミドを与えた。

20

【0622】

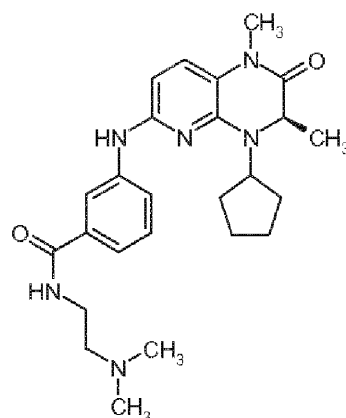
¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : = 1.07 (d , 3 H) ; 1.47 - 1.73 (m , 6 H) ; 1.88 - 2.92 (m , 2 H) ; 2.29 (s , 3 H) ; 3.04 (t , 2 H) ; 3.61 (t , 2 H) ; 4.18 (q , 1 H) ; 4.36 - 4.51 (m , 2 H) ; 6.24 (d , 1 H) ; 7.20 - 7.33 (m , 3 H) ; 7.57 - 7.66 (m , 1 H) ; 8.16 (s , 1 H) ; 8.65 (d , 1 H) ; 8.89 (s , 1 H) .

30

実施例 4

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド

【化 1 6 1】



40

【0623】

50

実施例 1 と同じように、3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミドを、16 ml の DMF 中 150 mg の中間体 7、69 mg の N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (アミン 19、表 1)、0.22 ml のトリエチルアミンおよび 224 mg の H A T U から進めて調製した。RP - HPLC (Waters S Q D 自動精製システム ; カラム : W a t e r s X B r i d g e C 1 8 5 μ m 1 0 0 × 3 0 m m ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積 % のギ酸 (99 %)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 8.0 分 1 - 100 % B、8.0 - 10.0 分 100 % B ; 流速 50.0 ml / 分 ; 温度 : 室温 ; 注入量 : 2500 μ l ; D A D スキャン : 210 - 400 nm) による精製は、40 mg の 3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミドを与えた。

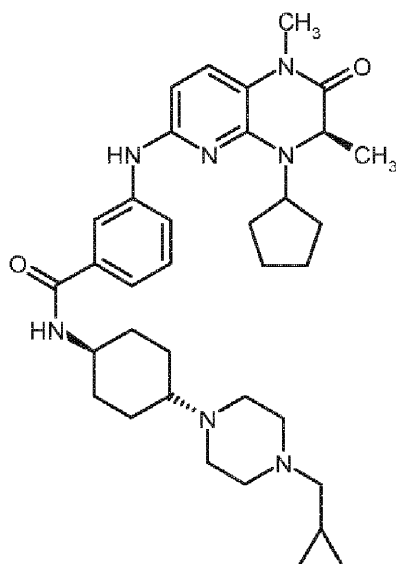
【 0 6 2 4 】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d 6 , 選択されたシグナル) : = 1.07 (d , 3 H) ; 1.47 - 1.73 (m , 6 H) ; 1.89 - 2.06 (m , 2 H) ; 2.23 (s , 6 H) ; 3.2 (s , 3 H) ; 3.35 (q , 2 H) ; 4.18 (q , 1 H) ; 4.46 (q i , 1 H) ; 6.25 (d , 1 H) ; 7.20 - 7.31 (m , 3 H) ; 7.64 (d , 1 H) ; 8.14 (s , 1 H) ; 8.24 (t , 1 H) ; 8.88 (s , 1 H) .

実施例 5

3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミド

【 化 1 6 2 】



【 0 6 2 5 】

実施例 1 と同じように、3 - { [(3 R) - 4 - シクロペンチル - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミドを、16 ml の DMF 中 150 mg の中間体 7、187 mg の t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキサンアミン (アミン 13、表 1)、0.22 ml のトリエチルアミンおよび 224 mg の H A T U から進めて調製した。RP - HPLC (Waters S Q D 自動精製システム ; カラム : W a t e r s X B r i d g e C 1 8 5 μ m 1 0 0 × 3 0 m m ;

溶出液 A : 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 8.0 分 1 - 100% B、8.0 - 10.0 分 100% B ; 流速 50.0 ml / 分 ; 温度 : 室温 ; 注入量 : 2500 μ l ; DAD スキャン : 210 - 400 nm) による精製は、95 mg の 3 - { [(3R) - 4 - シクロペンチル - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } ベンズアミドを与えた。

【0626】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : = 0.02 - 0.10 (m, 2H) ; 0.40 - 0.49 (m, 2H) ; 0.73 - 0.88 (m, 1H) ; 1.06 (d, 3H) ; 1.19 - 1.43 (m, 4H) ; 1.46 - 1.73 (m, 6H) ; 1.76 - 2.04 (m, 6H) ; 2.12 - 2.30 (d+m, 3H) ; 4.18 (q, 1H) ; 4.32 - 4.48 (m, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.18 - 7.30 (m, 3H) ; 7.67 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) ; 8.08 (d, 1H) ; 8.89 (s, 1H) .

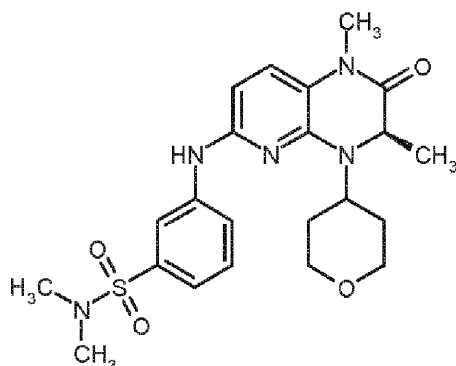
10

実施例 6

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化163】

20



30

【0627】

10.8 ml のトルエン中 150 mg の中間体 10、192 mg の 3 - アミノ - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド (アミン 2、表 1)、21 mg の酢酸パラジウム、784 mg の炭酸セシウムおよび 60 mg の (+) - BINAP の懸濁液を浴温度 120、アルゴン下で 5 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、合わせた有機相を減圧下で完全に濃縮した。残渣を RP - HPLC (Waters SQD 自動精製システム ; カラム : Waters XBridge C18 5 μ m 100 x 30 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%)、溶出液 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 - 8.0 分 1 - 100% B、8.0 - 10.0 分 100% B ; 流速 50.0 ml / 分 ; 温度 : 室温 ; 注入量 : 2500 μ l ; DAD スキャン : 210 - 400 nm) により精製した。これは、110 mg の 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミドを与えた。

40

【0628】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : = 1.08 (d, 3H) ; 1.59 (d, 1H) ; 1.77 (dq, 1H) ; 1.83 - 1.98 (m, 2H) ; 2.61 (s, 6H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.51 (t, 2H) ; 3.94 (t, 2H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.41 - 4.52 (m, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.15 (d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.48 (t, 1H) ; 7.81 (t, 1H)

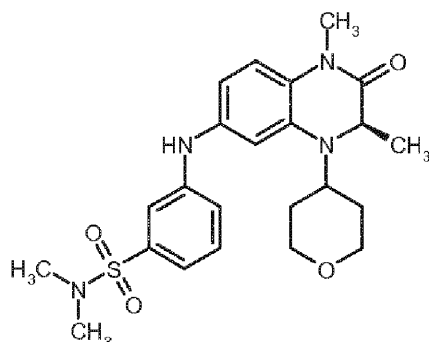
50

; 8.10 (d, 1H); 9.21 (s, 1H).

実施例 7

3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化164】



10

【0629】

実施例 6 の調製と同じように、3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド (アミン 2、表 1) を、47 mg の中間体 14 および 55 mg の 3 - アミノ - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミドから進めて調製した。これは、37 mg の標題の化合物を与えた。

20

【0630】

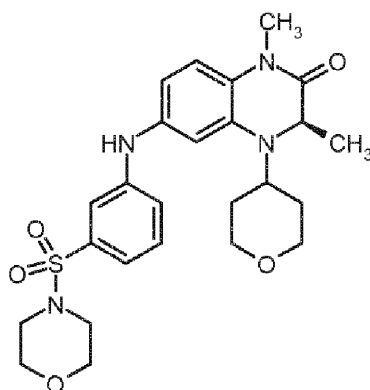
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): = 1.13 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.75 - 1.96 (m, 3H); 2.74 (s, 6H); 3.38 (s, 3H); 3.46 (ddt, 2H); 3.58 (tt, 1H); 4.05 (dt, 2H); 4.15 (q, 1H); 5.85 (s, 1H); 6.67 - 6.73 (m, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.42 (t, 1H).

実施例 8

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン

30

【化165】



40

【0631】

実施例 6 の調製と同じように、(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オンを、47 mg の中間体 14 および 67 mg の 3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) アニリン (アミン 6、表 1) から進めて調製した。これは、37 mg の標題の化合物を与えた。

50

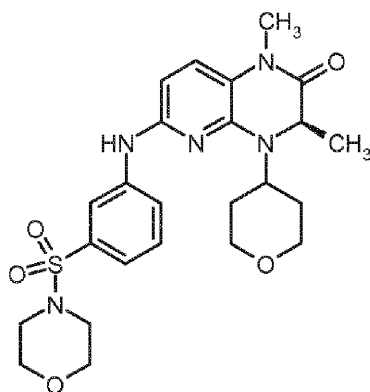
【0632】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): = 1.14 (d, 3H); 1.67 - 1.75 (m, 1H); 1.76 - 1.97 (m, 3H); 3.00 - 3.10 (m, 4H); 3.38 (s, 3H); 3.46 (ddt, 2H); 3.58 (tt, 1H); 3.72 - 3.81 (m, 4H); 4.05 (dt, 2H); 4.15 (q, 1H); 5.85 (s, 1H); 6.67 - 6.74 (m, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.36 - 7.44 (m, 2H).

実施例 9

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【化166】



【0633】

実施例 6 の調製と同じように、(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを、150 mg の中間体 10 および 233 mg の 3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) アニン (アミン 6、表 1) から進めて調製した。これは、24 mg の標題の化合物を与えた。

【0634】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): = 1.08 (t, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.71 - 1.83 (m, 1H); 1.83 - 1.98 (m, 2H); 2.81 - 2.91 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.46 - 3.57 (m, 2H); 3.60 - 3.67 (m, 4H); 3.89 - 3.99 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.46 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.11 (d, 1H); 9.24 (s, 1H).

実施例 10

3 - { [(3R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

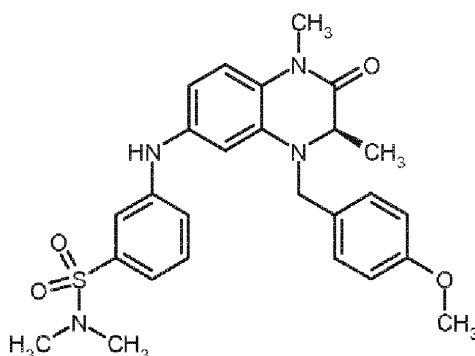
10

20

30

40

【化 1 6 7】



10

【0 6 3 5】

実施例 6 の調製と同じように、3 - { [(3 R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル] アミノ } - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミドを、50 mg の中間体 16 および 53 mg の 3 - アミノ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド (アミン 2 、 表 1) から進めて調製した。これは、22 mg の標題の化合物を与えた。

【0 6 3 6】

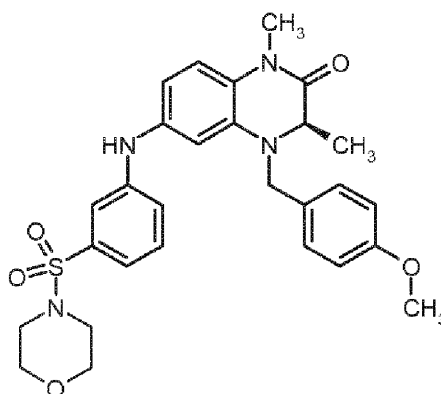
^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : = 1 . 15 (d , 3 H) ; 2 . 73 (s , 6 H) ; 3 . 41 (s , 3 H) ; 3 . 82 (s , 3 H) ; 4 . 01 (q , 1 H) ; 4 . 09 (d , 1 H) ; 4 . 43 (d , 1 H) ; 5 . 95 (s , 1 H) ; 6 . 48 (d , 1 H) ; 6 . 64 (dd , 1 H) ; 6 . 86 - 6 . 94 (m , 3 H) ; 6 . 97 (dd , 1 H) ; 7 . 19 (d , 1 H) ; 7 . 22 - 7 . 28 (m , 3 H) ; 7 . 32 (t , 1 H) .

20

実施例 1 1

(3 R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン

【化 1 6 8】



30

【0 6 3 7】

実施例 6 の調製と同じように、(3 R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オンを、50 mg の中間体 16 および 65 mg の 3 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) アニリン (アミン 6 、 表 1) から進めて調製した。これは、38 mg の標題の化合物を与えた。

40

【0 6 3 8】

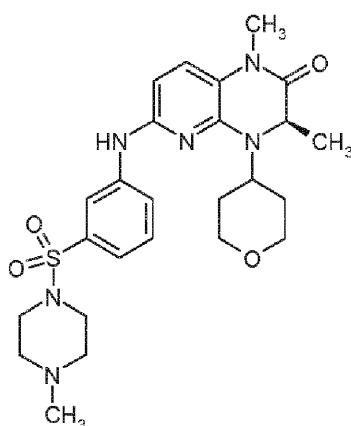
^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : = 1 . 00 (d , 3 H) ; 2 . 83 - 2 . 90 (m , 4 H) ; 3 . 28 (s , 3 H) ; 3 . 59 - 3 . 65 (m , 4 H) ; 3 . 75 (s , 3 H) ; 3 . 91 (q , 1 H) ; 4 . 17 (d , 1 H) ; 4 . 39 (d , 1 H) ; 6 . 50 (d , 1 H) ; 6 . 59 (dd , 1 H) ; 6 . 92 (d , 2 H) ; 6 . 9

50

8 - 7 . 0 3 (m , 3 H) ; 7 . 2 3 - 7 . 2 8 (m , 3 H) ; 7 . 3 0 (t , 1 H) ;
8 . 4 4 (s , 1 H) .

実施例 1 2

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スル
ホニル] フェニル } アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4
- ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン
【化 1 6 9】



10

【 0 6 3 9 】

20

実施例 6 の調製と同じように、(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メ
チルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - (テトラヒドロ - 2
H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H)
- オンを、150 mg の中間体 1 0 および 246 mg の 3 - [(4 - メチルピペラジン -
1 - イル) スルホニル] アニリン (中間体 1 1 0 、 US 2 0 0 3 0 2 2 5 1 0 6) から進
めて調製した。これは、95 mg の標題の化合物を与えた。

【 0 6 4 0 】

30

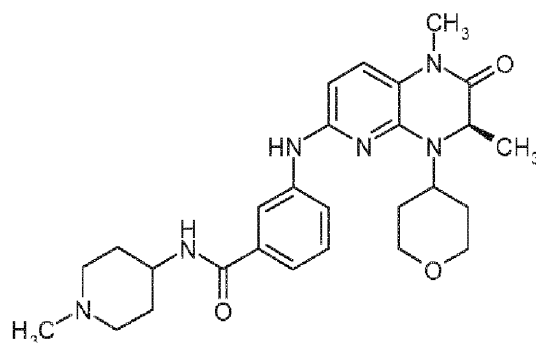
¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d 6) : = 1 . 0 8 (d , 3 H) ; 2 . 5 9
(b d , 1 H) ; 1 . 7 6 (d q , 1 H) ; 1 . 8 9 (d q , 1 H) ; 1 . 9 3 (b d ,
1 H) ; 2 . 1 3 (s , 3 H) ; 2 . 3 0 - 2 . 4 0 (m , 4 H) ; 2 . 8 2 - 2 . 9 4
(m , 4 H) ; 3 . 2 1 (s , 1 H) ; 3 . 4 5 - 3 . 5 6 (m , 2 H) ; 3 . 8 8 - 3
. 9 9 (m , 2 H) ; 4 . 2 4 (q , 1 H) ; 4 . 4 5 (t t , 1 H) ; 6 . 2 8 (d ,
1 H) ; 7 . 1 3 (d d , 1 H) ; 7 . 3 0 (d , 1 H) ; 7 . 4 9 (t , 1 H) ; 7 .
8 0 (t , 1 H) ; 8 . 0 9 (d d , 1 H) ; 9 . 2 2 (s , 1 H) .

実施例 1 3

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル
] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド

【化 1 7 0】

40



【 0 6 4 1 】

実施例 1 の調製と同じように、3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4

50

- (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミドを、 115 mg の中間体 18 および 63 mg の 1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (アミン 14、表 1) から進めて調製した。これは、 80 mg の標題の化合物を与えた。

【 0 6 4 2 】

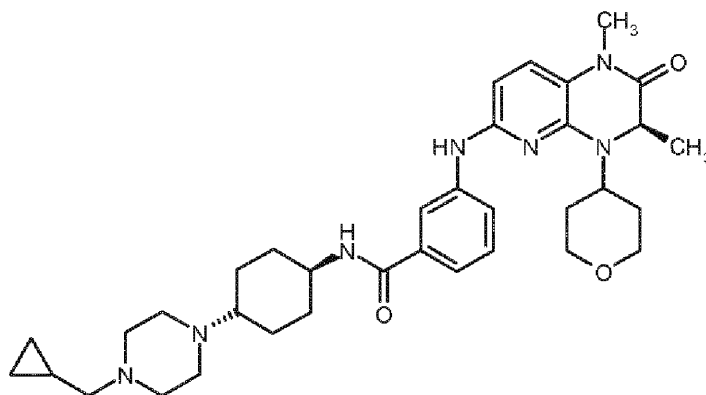
^1H NMR (400 MHz , DMSO - d6) : = 1.08 (d , 3 H) ; 1.53 - 1.80 (m , 6 H) ; 1.89 (d q , 1 H) ; 1.94 (b d , 1 H) ; 2.04 (t , 2 H) ; 2.21 (s , 3 H) ; 2.77 - 2.86 (m , 2 H) ; 3.20 (s , 3 H) ; 3.40 (d t , 1 H) ; 3.48 (d t , 1 H) ; 3.67 - 3.81 (m , 2 H) ; 3.87 - 3.95 (m , 2 H) ; 4.22 (q , 1 H) ; 4.44 (t t , 1 H) ; 6.24 (d , 1 H) ; 7.23 - 7.31 (m , 3 H) ; 7.71 - 7.78 (m , 1 H) ; 7.99 (b s , 1 H) ; 8.14 (d , 1 H) ; 8.92 (s , 1 H)

10

実施例 14

N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミド

【 化 1 7 1 】



20

30

【 0 6 4 3 】

実施例 1 の調製と同じように、 N - { t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンズアミドを、 120 mg の中間体 18 および 136 mg の t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキサミン (アミン 13、表 1) から進めて調製した。これは、 65 mg の標題の化合物を与えた。

【 0 6 4 4 】

^1H NMR (400 MHz , DMSO - d6) : = 0.03 - 0.09 (m , 2 H) ; 0.41 - 0.48 (m , 2 H) ; 0.75 - 0.86 (m , 1 H) ; 1.08 (d , 3 H) ; 1.22 - 1.42 (m , 4 H) ; 1.54 - 1.63 (m , 1 H) ; 1.71 (d q , 1 H) ; 1.79 - 1.99 (m , 6 H) ; 2.16 (d , 2 H) ; 2.17 - 2.27 (m , 1 H) ; 3.20 (s , 3 H) ; 3.40 (d t , 1 H) ; 3.48 (d t , 1 H) ; 3.60 - 3.76 (m) ; 3.87 - 3.96 (m , 2 H) ; 4.22 (q , 1 H) ; 4.44 (t t , 1 H) ; 6.24 (d , 1 H) ; 7.22 - 7.31 (m , 3 H) ; 7.75 (d t , 1 H) ; 7.97 (b s , 1 H) ; 8.08 (d , 1 H) ; 8.92 (s , 1 H) .

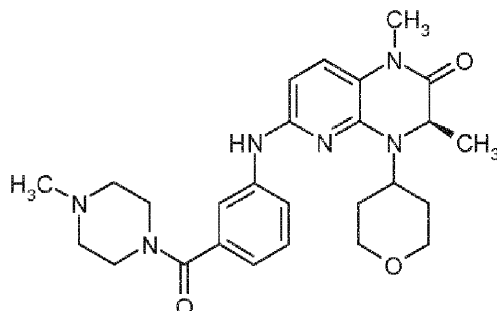
40

実施例 15

50

(3R)-1,3-ジメチル-6-({3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化172】



10

【0645】

実施例1の調製と同じように、(3R)-1,3-ジメチル-6-({3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、120mgの中間体18および57mgの1-メチルピペラジン(アミン16、表1)から進めて調製した。これは、53mgの標題の化合物を与えた。

【0646】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): = 1.08 (d, 3H); 1.53 - 1.62 (m, 1H); 1.76 (dq, 1H); 1.82 - 1.96 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.23 - 2.44 (m, 4H); 3.20 (s, 3H); 3.34 - 3.49 (m, 2H); 3.89 - 3.99 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.43 (tt, 1H); 6.26 (d, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.22 - 7.30 (m, 3H); 7.53 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.97 (s, 1H).

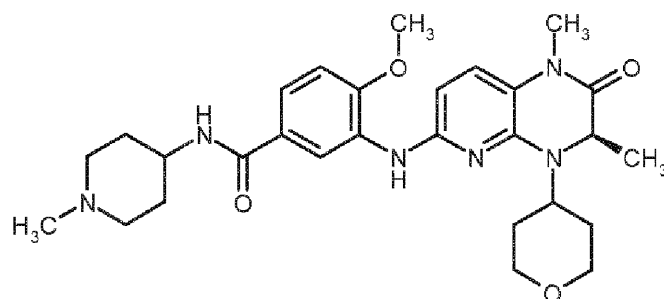
20

実施例16

3-{{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

30

【化173】



40

【0647】

実施例1の調製と同じように、3-{{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-4-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミドを、120mgの中間体20および61mgの4-アミノ-1-メチルピペリジン(アミン14、表1)から進めて調製した。これは、68mgの標題の化合物を与えた。

【0648】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): = 1.06 (d, 3H); 1.46 - 1.68 (m, 4H); 1.68 - 1.92 (m, 4H); 2.01 (t, 2H); 2

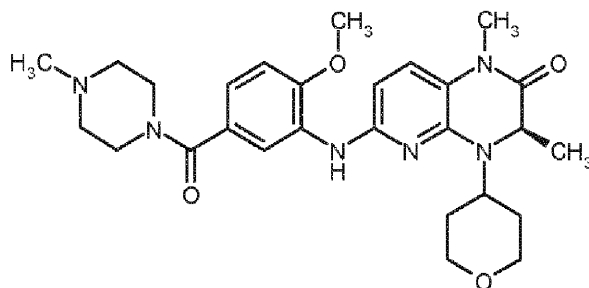
50

. 19 (s, 3H); 2.75 - 2.86 (m, 2H); 3.25 (dt, 1H); 3.45 (dt, 1H); 3.67 - 3.87 (m); 3.89 (s, 3H); 4.29 (q, 1H); 4.44 (tt, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.98 (d, 3H); 7.24 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.54 (d, 1H).

実施例 17

(3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 174】



10

【0649】

実施例 1 の調製と同じように、(3R) - 6 - ({ 2 - メトキシ - 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを、120 mg の中間体 20 および 54 mg の 1 - メチルピペラジン (アミン 16、表 1) から進めて調製した。これは、59 mg の標題の化合物を与えた。

20

【0650】

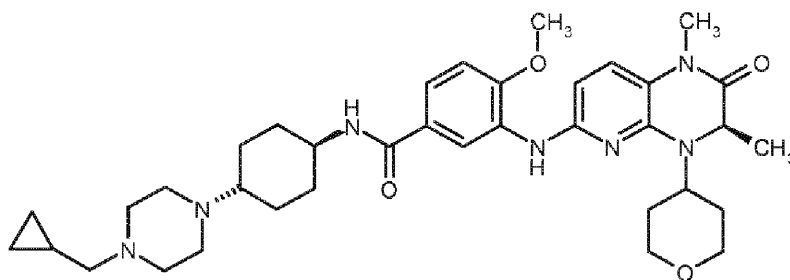
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): = 1.07 (d, 3H); 1.87 - 1.58 (m, 1H); 1.63 - 1.90 (m, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.23 - 2.39 (m, 4H); 3.20 (s, 3H); 3.28 - 3.47 (m, 2H); 3.82 - 3.95 (m + s, 5H); 4.22 (q, 1H); 4.43 (tt, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.85 (dd, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.44 (d, 1H).

30

実施例 18

N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - 4 - メトキシベンズアミド

【化 175】



40

【0651】

実施例 1 の調製と同じように、N - { trans - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ

50

ドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-4-メトキシベンズアミドを、120mgの中間体20および127mgのtrans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキサミン(アミン13、表1)から進めて調製した。これは、66mgの標題の化合物を与えた。

【0652】

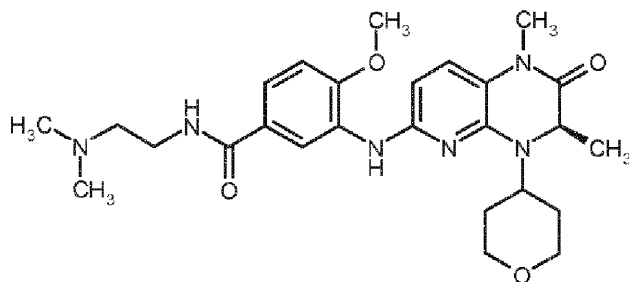
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 0.02 - 0.10 (m, 2H); 0.40 - 0.49 (m, 2H); 0.74 - 0.88 (m, 1H); 1.06 (d, 3H); 1.19 - 1.43 (m, 4H); 1.46 - 1.68 (m, 2H); 1.71 - 1.94 (m, 6H); 2.12 - 2.29 (m+d, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.25 (r, 1H); 3.45 (t, 1H); 3.89 (s, 3H); 4.19 (q, 1H); 4.43 (tt, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.53 (d, 1H).

10

実施例19

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-4-メトキシベンズアミド

【化176】



20

【0653】

実施例1の調製と同じように、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-4-メトキシベンズアミドを、120mgの中間体20および47mgのN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(アミン19、表1)から進めて調製した。これは、50mgの標題の化合物を与えた。

30

【0654】

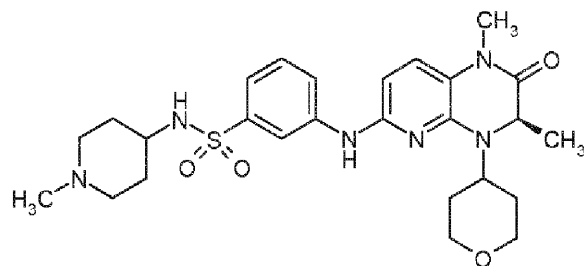
¹H NMR (400 MHz, CD₃OH): = 1.16 (d, 3H); 1.66 (bd, 1H); 1.76 (dq, 1H); 1.89 (dq, 1H); 2.02 (bd, 1H); 2.59 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.50 - 3.61 (m, 3H); 3.65 (dt, 1H); 3.92 (dd, 1H); 3.96 (s, 3H); 4.27 (q, 1H); 4.67 (tt, 1H); 6.38 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 8.73 (d, 1H).

40

実施例20

3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化 177】



【0655】

10

実施例 6 の調製と同じように、3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドを、200 mg の中間体 10 および 346 mg の 3 - アミノ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (中間体 92) から進めて調製した。これは、75 mg の標題の化合物を与えた。

【0656】

^1H NMR (400 MHz , DMSO - d6) : = 1.08 (d , 3 H) ; 1.34 - 1.47 (m , 2 H) ; 1.51 - 1.62 (m , 3 H) ; 1.75 (d q , 1 H) ; 1.82 - 1.92 (m , 4 H) ; 2.12 (s , 3 H) ; 2.62 - 2.70 (m , 2 H) ; 2.87 - 2.98 (m , 1 H) ; 3.21 (s , 3 H) ; 3.87 - 3.97 (m , 2 H) ; 4.23 (q , 1 H) ; 4.47 (t t , 1 H) ; 6.28 (d , 1 H) ; 7.24 (d , 1 H) ; 7.29 (d , 1 H) ; 7.42 (t , 1 H) ; 7.62 (d , 1 H) ; 7.88 (d d , 1 H) ; 7.98 (t , 1 H) ; 9.15 (s , 1 H) .

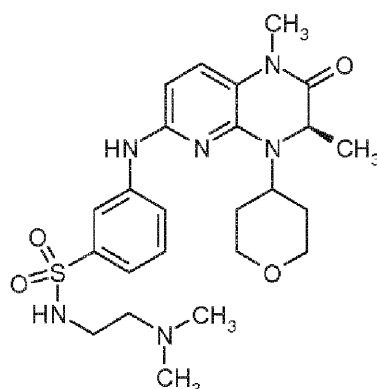
20

実施例 21

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド

【化 178】

30



40

【0657】

実施例 6 の調製と同じように、N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミドを、200 mg の中間体 10 および 312 mg の 3 - アミノ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド (中間体 94) から進めて調製した。これは、20 mg の標題の化合物を与えた。

【0658】

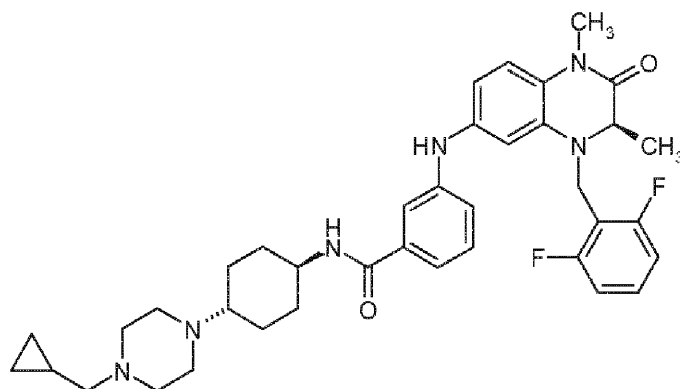
^1H NMR (400 MHz , DMSO - d6) : = 1.08 (d , 3 H) ; 1.52 - 1.63 (m , 1 H) ; 1.75 (d q , 1 H) ; 1.81 - 1.99 (m , 2 H) ;

50

2.00 - 2.09 (m + s, 7H); 2.20 - 2.30 (m, 2H); 2.82 (t, 2H); 3.52 (t); 3.86 - 3.98 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.48 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.91 (dd, 1H); 7.96 (t, 1H); 9.17 (s, 1H).

実施例 22

N - { t r a n s - 4 - [4 - (シ ク ロ プ ロ ピ ル メ チ ル) ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル] シ ク ロ
ヘ キ シ ル } - 3 - { [4 - (2 , 6 - ジ フ ル オ ロ ベ ン ジ ル) - 1 , 3 - ジ メ チ ル - 2 - オ
キ ソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テ ト ラ ヒ ド ロ キ ノ キ サ リ ン - 6 - イ ル] ア ミ ノ } ベ ン ズ ア ミ ド
 【化179】



10

20

【0659】

実施例1の調製と同じように、N - { t r a n s - 4 - [4 - (シ ク ロ プ ロ ピ ル メ チ ル) ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル] シ ク ロ ヘ キ シ ル } - 3 - { [4 - (2 , 6 - ジ フ ル オ ロ ベ ン ジ ル) - 1 , 3 - ジ メ チ ル - 2 - オ キ ソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テ ト ラ ヒ ド ロ キ ノ キ サ リ ン - 6 - イ ル] ア ミ ノ } ベ ン ズ ア ミ ド を、40mgの中間体25および44mgの t r a n s - 4 - [4 - (シ ク ロ プ ロ ピ ル メ チ ル) ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル] シ ク ロ ヘ キ サ ン ア ミ ン (アミン13、表1)から進めて調製した。これは、33mgの標題の化合物を与えた。

【0660】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): = 0.01 - 0.09 (m, 2H); 0.40 - 0.48 (m, 2H); 0.72 - 0.87 (m, 1H); 1.03 (d, 3H); 1.18 - 1.40 (m, 5H); 1.73 - 1.90 (m, 4H); 2.08 - 2.20 (m + d, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.60 - 3.74 (m, 1H); 3.79 (q, 1H); 4.24 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.05 (bd, 1H); 7.08 - 7.28 (m, 4H); 7.39 - 7.52 (m, 2H); 8.09 (d, 1H); 8.17 (s, 1H).

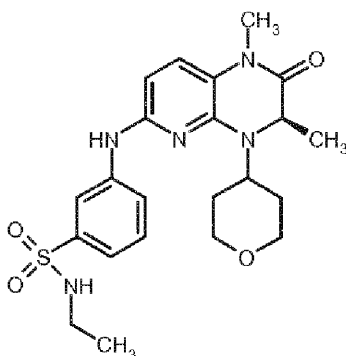
30

実施例 23、一般的合成方法 B

3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジ メ チ ル - 2 - オ キ ソ - 4 - (テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン
- 4 - イ ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ ト ラ ヒ ド ロ ピ リ ド [2 , 3 - b] ピ ラ ジ ン - 6 - イ ル
] ア ミ ノ } - N - エ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ン ア ミ ド

40

【化180】



10

【0661】

15 ml のジオキサン中 150 mg の中間体 10、144 mg の 3 - アミノ - N - エチルベンゼンスルホンアミド (アミン 7、表 1)、6.6 mg の トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3)、235 mg の炭酸セシウムおよび 12.3 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物をアルゴン雰囲気下、120 で 20 時間攪拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 3% メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、50 mg の 3 - { [(3R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - エチルベンゼンスルホンアミドを与えた。

20

【0662】

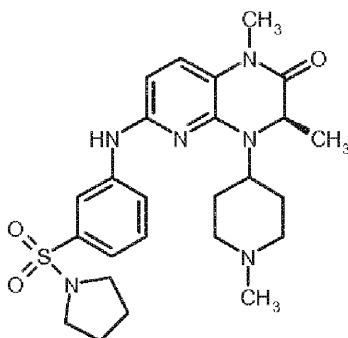
^1H NMR (300 MHz, 25, DMSO-d₆): = 0.97 (t, 3H); 1.07 (d, 3H); 1.57 (br. d, 1H); 1.90 (bs, 3H); 2.77 (ddd, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.51 (t, 2H); 3.85 - 3.98 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.20 (br. d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.38 - 7.49 (m, 2H); 7.88 - 7.97 (m, 2H); 9.16 (s, 1H).

30

実施例 24

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

【化181】



40

【0663】

2 ml のジオキサン中 200 mg の中間体 65、146 mg の 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) アニリン (アミン 1、表 1)、10.6 mg の 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシジフェニル (CAS: 787618-22-8)、17.6 mg のクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラ

50

ジウム (I I) (C A S : 1 3 7 5 3 2 5 - 6 8 - 0) および 2 5 3 m g の炭酸セシウムの混合物を 1 3 0 、アルゴン雰囲気下で 2 時間攪拌した。混合物を水およびジクロロメタンで希釈し、相分離カートリッジ (B i o t a g e I s o l u t e (登録商標) 相セパレーター、品番 1 2 0 - 1 9 0 3 - B) を通してろ過した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 0 % メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、1 8 0 m g の (3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

【 0 6 6 4 】

10

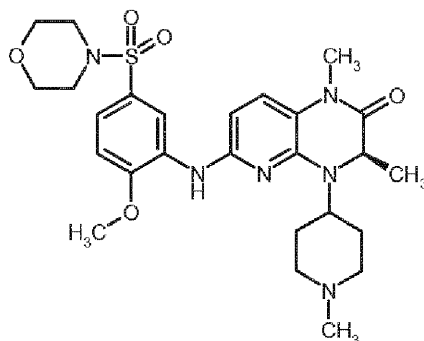
$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , 2 5 , C D C l ₃) : = 1 . 2 2 (d , 3 H) ; 1 . 6 7 - 1 . 8 8 (m , 6 H) ; 2 . 0 1 - 2 . 2 1 (m , 4 H) ; 2 . 3 3 (s , 3 H) ; 2 . 9 7 (d , 2 H) ; 3 . 2 5 - 3 . 3 0 (m , 7 H) ; 4 . 2 3 - 4 . 3 6 (m , 2 H) ; 6 . 2 5 (d , 1 H) ; 6 . 4 5 (s , 1 H) ; 7 . 0 4 (d , 1 H) ; 7 . 3 3 - 7 . 4 5 (m , 2 H) ; 7 . 6 7 (s , 1 H) ; 7 . 8 0 (d , 1 H) .

実施例 2 5、一般的合成方法 C

(3 R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【 化 1 8 2 】

20



【 0 6 6 5 】

30

2 m l のジオキサン中 2 0 0 m g の中間体 6 5、1 7 6 m g の中間体 9 7、1 0 . 6 m g の 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシジフェニル (C A S : 7 8 7 6 1 8 - 2 2 - 8)、1 7 . 6 m g のクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) (C A S : 1 3 7 5 3 2 5 - 6 8 - 0) および 2 5 3 m g の炭酸セシウムの混合物を 1 3 0 、アルゴン雰囲気下で 3 時間攪拌した。混合物を水およびジクロロメタンで希釈し、相分離カートリッジ (B i o t a g e I s o l u t e (登録商標) 相セパレーター、品番 1 2 0 - 1 9 0 3 - B) を通してろ過した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 0 % メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、8 5 m g の (3 R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

40

【 0 6 6 6 】

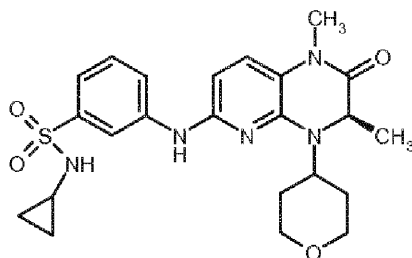
$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , 2 5 , C D C l ₃) : = 1 . 1 9 (d , 3 H) ; 1 . 6 0 - 1 . 7 9 (m , 3 H) ; 1 . 9 3 (d q , 1 H) ; 2 . 0 8 (d , 1 H) ; 2 . 2 6 - 2 . 3 4 (m , 4 H) ; 2 . 8 6 - 3 . 0 0 (m , 6 H) ; 3 . 3 0 (s , 3 H) ; 3 . 7 0 - 3 . 7 3 (m , 4 H) ; 3 . 9 9 (s , 3 H) ; 4 . 3 1 (q , 1 H) ; 4 . 4 0 (t t , 1 H) ; 6 . 2 8 (d , 1 H) ; 6 . 8 1 (s , 1 H) ; 6 . 9 6 (d , 1 H) ; 7 . 0 4 (d , 1 H) ; 7 . 2 4 - 7 . 2 8 (m , 1 H) ; 8 . 3 2 (d , 1 H)

50

実施例 2 6

N - シクロプロピル - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミド

【化 1 8 3】



10

【 0 6 6 7 】

15 ml のジオキサン中 150 mg の中間体 10、153 mg の 3 - アミノ - N - シクロプロピルベンゼンスルホンアミド (アミン 8、表 1)、6.6 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3)、235 mg の炭酸セシウムおよび 12.3 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物をアルゴン雰囲気下、120 で 20 時間攪拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 2%メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、20 mg の N - シクロプロピル - 3 - { [(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ベンゼンスルホンアミドを与えた。

20

【 0 6 6 8 】

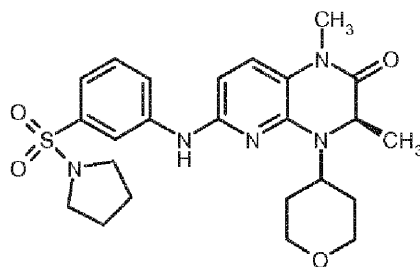
^1H NMR (400 MHz, 25 ; DMSO - d_6) : δ = 0.40 (d, 2H) ; 0.43 - 0.50 (m, 2H) ; 1.08 (d, 3H) ; 1.54 - 1.61 (m, 1H) ; 1.68 - 1.80 (m, 1H) ; 1.81 - 1.90 (m, 1H) ; 1.90 - 1.98 (m, 1H) ; 2.06 - 2.13 (m, 1H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.46 - 3.57 (m, 2H) ; 3.87 - 3.95 (m, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.47 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.23 (dt, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.41 - 7.47 (m, 1H) ; 7.80 (d, 1H) ; 7.96 (d, 2H) ; 9.16 (s, 1H) .

30

実施例 2 7

(3 R) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 8 4】



40

【 0 6 6 9 】

15 ml のジオキサン中 150 mg の中間体 10、163 mg の 3 - (ピロリジン - 1

50

- イルスルホニル) アニリン (アミン 1、表 1)、6.6 mg のトリス (ジベンジリデン アセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3)、235 mg の炭酸セシウムおよび 12.3 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物をアルゴン雰囲気下、120 で 20 時間攪拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 2% メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、150 mg の (3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを与えた。

10

【0670】

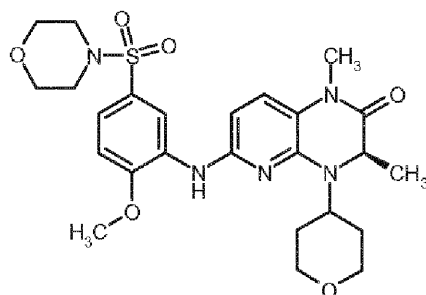
¹H NMR (400 MHz, 25 ; DMSO - d₆) : = 1.08 (d, 3H); 1.58 (bd, 1H); 1.62 - 1.69 (m, 4H); 1.77 (qd, 1H); 1.83 - 1.98 (m, 2H); 3.10 - 3.18 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.47 - 3.57 (m, 2H); 3.89 - 3.98 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.20 (bd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.89 (t, 1H); 8.08 (d, 1H); 9.21 (s, 1H) .

実施例 28

(3R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

20

【化185】



30

【0671】

2.3 ml のジオキササン中 200 mg の中間体 10、202 mg の中間体 97、11 mg の 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシジフェニル (CAS : 787618-22-8)、18.3 mg のクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) (CAS : 1375325-68-0) および 264 mg の炭酸セシウムの混合物を 130、アルゴン雰囲気下で 1.5 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 2% メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、40 mg の (3R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (モルフォリン - 4 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンを与えた。

40

【0672】

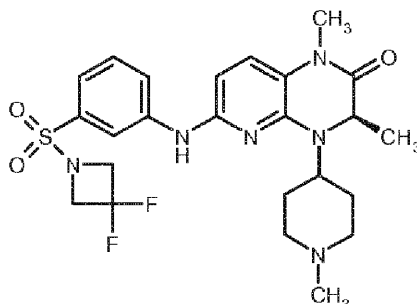
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 1.21 (d, 3H); 1.60 - 1.67 (m, 1H); 1.77 (dq, 1H); 1.91 (dq, 1H); 1.99 - 2.06 (m, 1H); 2.94 - 2.97 (m, 4H); 3.31 (s, 3H); 3.63 - 3.75 (m, 6H); 3.96 - 4.02 (m, 5H); 4.30 (q, 1H);

50

4.65 - 4.73 (m, 1H); 6.29 (d, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 8.42 (s, 1H).

実施例 29

(3R) - 6 - ({ 3 - [(3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン
【化 1 8 6】



10

【 0 6 7 3 】

2 ml のジオキサン中 200 mg の中間体 65、161 mg の 3 - [(3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] アニリン (中間体 99 を参照されたい)、10.6 mg の 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジイソプロポキシフェニル (CAS : 787618 - 22 - 8)、17.6 mg のクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジイソプロポキシ - 1 , 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1 , 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) (CAS : 1375325 - 68 - 0) および 253 mg の炭酸セシウムの混合物を 130 °C、アルゴン雰囲気下で 2 時間撹拌した。混合物を水およびジクロロメタンで希釈し、相分離カートリッジ (B i o t a g e I s o l u t e (登録商標) 相セパレーター、品番 120 - 1903 - B) を通してろ過した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに対するクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 10% メタノール含量までのグラジエント) により精製した。これは、115 mg の (3 R) - 6 - ({ 3 - [(3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを与えた。

20

30

【 0 6 7 4 】

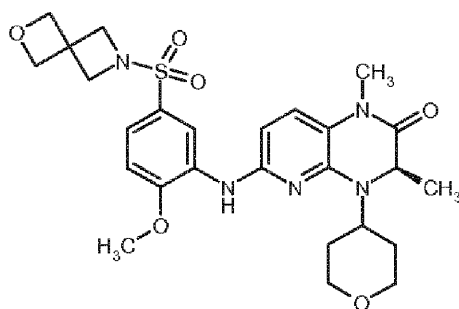
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : = 1.23 (d, 3H); 1.58 - 1.90 (m, 2H); 2.01 - 2.23 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 2.96 (d, 2H); 3.31 (s, 3H); 4.14 - 4.21 (t, 4H); 4.24 - 4.35 (m, 2H); 6.24 (d, 1H); 6.48 (s, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.82 (d, 1H).

実施例 30

(3 R) - 6 - { [2 - メトキシ - 5 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 6 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ } - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

40

【化 1 8 7】



10

【 0 6 7 5】

15 ml のジオキサン中 150 mg の中間体 10、205 mg の中間体 101、22 mg のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364-51-3）、235 mg の炭酸セシウムおよび 28 mg のキサントホス（CAS 161265-03-8）の混合物をアルゴン雰囲気下、120 で 6 時間撹拌した。次いでもう 22 mg のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364-51-3）および 28 mg のキサントホス（CAS 161265-03-8）を加え、混合物を 120 で 8 時間撹拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を RP-HPLC（Waters SQD 自動精製システム；カラム：Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm；溶出液 A：水 + 0.1 容積% のギ酸（99%）、溶出液 B：アセトニトリル；グラジエント：0 - 8.0 分 1 - 100% B、8.0 - 10.0 分 100% B；流速 50.0 ml / 分；温度：室温；注入量：2500 μl；DAD スキャン：210 - 400 nm）により精製した。これは、(3R)-6-{{[2-メトキシ-5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン} を与えた。

20

【 0 6 7 6】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 1.06 (d, 3H); 1.51 (bd, 1H); 1.68 (qd, 1H); 1.76 (qd, 1); 1.84 (bd, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.47 - 3.59 (m, 2H); 3.77 - 3.87 (m, 6H); 3.97 (s, 3H); 4.21 (q, 1H); 4.44 (s, 4H); 4.53 (tt, 1H); 6.58 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.27 - 7.33 (m, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.56 (d, 1H)。

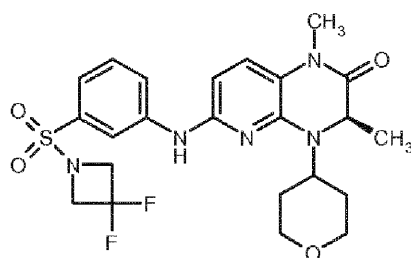
30

実施例 3 1

(3R)-6-({3-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化 1 8 8】

40



【 0 6 7 7】

15 ml のジオキサン中 100 mg の中間体 10、119 mg の中間体 99、14.7 mg のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364-5

50

1 - 3)、157 mgの炭酸セシウムおよび18.6 mgのキサントホス(CAS 161265-03-8)の混合物をアルゴン雰囲気下、120 で8時間攪拌した。次いでもう14.7 mgのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(CAS 51364-51-3)および18.6 mgのキサントホス(CAS 161265-03-8)を加え、混合物を120 で7時間攪拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をRP-HPLC(Waters SQD自動精製システム; カラム: Waters XBridge C18 5 μ m 100 \times 30mm; 溶出液A: 水+0.1容積%のギ酸(99%)、溶出液B: アセトニトリル; グラジエント: 0-8.0分 1-100% B、8.0-10.0分 100% B; 流速50.0 ml/分; 温度: 室温; 注入量: 2500 μ l; DADスキャン: 210-400nm)により精製した。これは、19 mgの(3R)-6-({3-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

【0678】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): = 1.08(d, 3H); 1.58(bd, 1H); 1.69-1.99(m, 3H); 3.21(s, 3H); 3.43-3.58(m, 2H); 3.86-4.00(m, 2H); 4.17-4.29(m, 5H); 4.46(tt, 1H); 6.29(d, 1H); 7.26-7.35(m, 2H); 7.56(t, 1H); 7.99(t, 1H); 8.10(dd, 1H); 9.30(s, 1H).

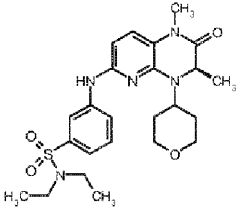
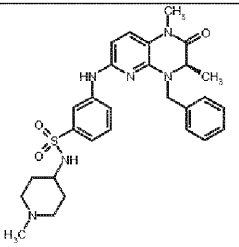
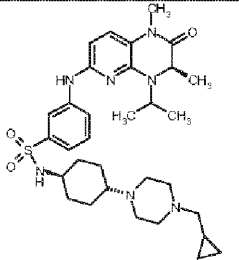
表 2:

以下の例を、指名された一般的合成方法に従って、それぞれの中間体/アミン(表1より)から調製した:

10

20

【表 2】

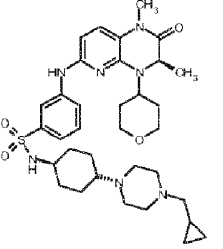
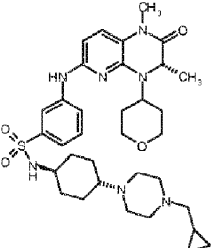
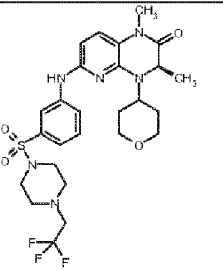
実施例	構造	名称	中間体 / アミン	分析データ: ¹ H-NMR
32		3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-[2,3-b]ピラジニン-6-イル]アミノ}-N,N-ジエチルベンゼンスルホンアミド	中間体10、 中間体9、 一般的 合成方法 (B)	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 0.99-1.12 (m, 9H); 1.58 (bd, 1H); 1.68-2.00 (m, 3H); 3.15 (q, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.46-3.57 (m, 2H); 3.87-3.99 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.17 (bd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.89 (t, 1H); 8.03 (bd, 1H); 9.19 (s, 1H).
33		3-{[(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-[2,3-b]ピラジニン-6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	中間体41、 中間体92、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.11 (d, 3H); 1.24 - 1.37 (m, 2H); 1.45 (d, 2H); 1.64 (d, 2H); 2.00 (s, 3H); 2.50 - 2.56 (m, 2H); 2.82 (d, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.95 (q, 1H); 4.24 (d, 1H); 5.30 (d, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.23 - 7.37 (m, 7H); 7.48 (d, 1H); 7.60 (dd, 1H); 8.23 (t, 1H); 9.15 (s, 1H).
34		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-1-イル]シクロヘキシル}-3-{[(3R)-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-[2,3-b]ピラジニン-6-イル]アミノ}-ベンゼンスルホンアミド	中間体33、 中間体106、 一般的 合成方法B	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.02 (q, 2H); 0.33 - 0.46 (m, 2H); 0.69 - 0.82 (m, 1H); 0.97 - 1.06 (m, 1H); 1.09 (d, 3H); 1.11 - 1.19 (m, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.31 (d, 3H); 1.67 (d, 4H); 2.03 - 2.12 (m, 1H); 2.15 (d, 2H); 2.42 (bs, 8H); 2.87 (bs, 1H); 3.20 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.72 (spt, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.66 (br. d, 1H); 8.31 (br. s, 1H); 9.12 (s, 1H).

10

20

30

40

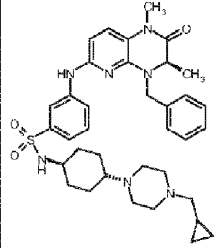
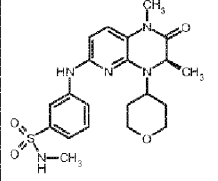
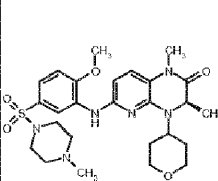
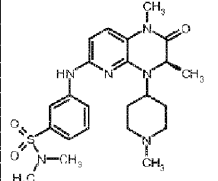
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
35		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)-ヒペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-3-[[[(3R)-1,3-ジメチル-2-ピロニ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-ベンゼンスルホンアミド	中間体10、 中間体106、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01 - 0.07 (m, 2H); 0.39 - 0.45 (m, 2H); 0.77 (bs, 1H); 1.03 - 1.20 (m, 7H); 1.57 (d, 1H); 1.63 - 1.79 (m, 5H); 1.81 - 1.98 (m, 2H); 2.08 - 2.19 (m, 3H); 2.43 (bs, 6H); 2.52 - 2.54 (m, 1H); 2.80 - 2.91 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.51 (ddd, 2H); 3.91 (s, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.23 (br. d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.97 (t, 1H); 8.19 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).
36		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)-ヒペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-3-[[[(3S)-1,3-ジメチル-2-ピロニ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-ベンゼンスルホンアミド	中間体113、 中間体106、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.00 - 0.06 (m, 2H); 0.39 - 0.45 (m, 2H); 0.72-0.82 (m, 1H); 1.03 - 1.20 (m, 7H); 1.58 (bd, 1H); 1.63 - 1.79 (m, 5H); 1.81 - 1.98 (m, 2H); 2.08 - 2.19 (m, 3H); 2.42 (bs, 6H); 2.52 - 2.54 (m, 1H); 2.80 - 2.91 (m, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.51 (ddd, 2H); 3.91 (s, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.48 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.24 (br. d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.97 (t, 1H); 8.18 (s, 1H); 9.14 (s, 1H).
37		(3R)-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-[(3-[[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヒペラジン-1-イル]スルホニル]フェニル)-アミノ]-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体10、 中間体108、 一般的 合成方法B	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.96 - 1.13 (m, 3H); 1.58 (br. d, 1H); 1.91 (bs, 3H); 2.67 (bs, 5H); 2.87 (bs, 4H); 3.10 - 3.26 (m, 5H); 3.50 (br. t, 2H); 3.92 (bs, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.44 (br. t, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.12 (br. d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.78 (br. s, 1H); 8.10 (br. d,

10

20

30

40

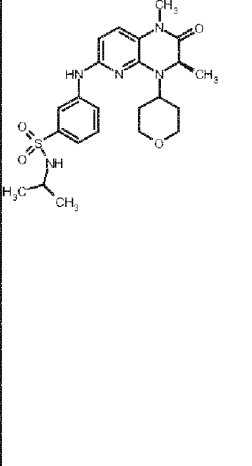
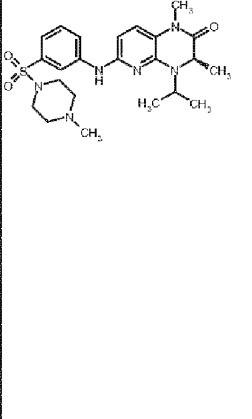
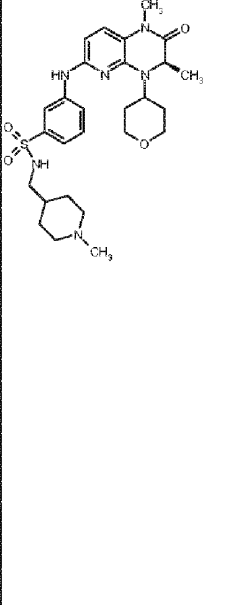
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				1H); 9.24 (s, 1H).
38		3-[[(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]ピリジン-6-イル]アミノ)-N-[(trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピリジン-1-イル]シクロヘキシル)-ベンゼン]スルホンアミド	中間体41、 中間体106、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d6): δ = -0.02 - 0.04 (m, 2H); 0.36 - 0.43 (m, 2H); 0.75 (bs, 1H); 0.88 - 1.09 (m, 4H); 1.11 (d, 3H); 1.61 (d, 4H); 2.01 (bs, 1H); 2.07 (d, 2H); 2.34 (bs, 8H); 2.73 - 2.85 (m, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.96 (q, 1H); 4.25 (d, 1H); 5.30 (d, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.22 - 7.37 (m, 7H); 7.43 (d, 1H); 7.61 (dd, 1H); 8.20 (t, 1H); 9.14 (s, 1H).
39		3-[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]ピリジン-6-イル]アミノ)-N-メチルベンゼン]スルホンアミド	中間体10、 アミン10、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.07 (d, 3H); 1.53 - 1.60 (m, 1H); 1.68 - 1.80 (m, 1H); 1.80 - 1.90 (m, 1H); 1.90 - 1.97 (m, 1H); 2.41 (d, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.48 - 3.56 (m, 2H); 3.86 - 3.96 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.19 (br. d, 1H); 7.26 - 7.33 (m, 2H); 7.43 (t, 1H); 7.90 - 7.95 (m, 2H); 9.16 (s, 1H).
40		(3R)-6-((2-メトキシ-5-[(4-メチルピリジン-1-イル)スルホニル]フェニル)-アミノ)-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン	中間体10、 中間体116、 一般的 合成方法B	(400 MHz, CDCl3): δ = 1.20 (d, 3H); 1.62 (d, 1H); 1.77 (dq, 1H); 1.90 (dq, 1H); 2.02 (d, 1H); 2.25 (bs, 3H); 2.45 (bs, 4H); 2.99 (bs, 4H); 3.31 (s, 3H); 3.64-3.75 (m, 2H); 3.97-4.02 (m, 5H); 4.30 (q, 1H); 4.69 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.25-7.27 (m, 1H); 8.41 (d, 1H).
41		3-[[(3R)-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]ピリジン-6-イル]アミノ)-N,N-ジメチルベンゼン]スルホンアミド	中間体65、 アミン2、 一般的 合成方法C	(400 MHz, CDCl3): δ = 1.22 (d, 3H); 1.65-1.70 (m, 1H); 1.84 (q, 1H); 2.00-2.18 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 2.72 (s, 6H); 2.97

10

20

30

40

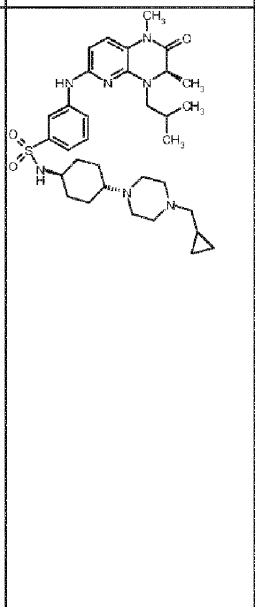
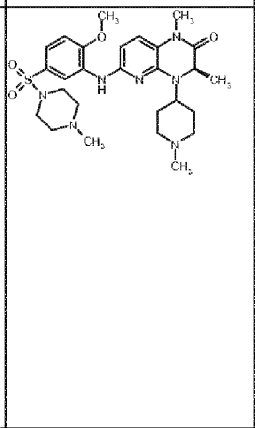
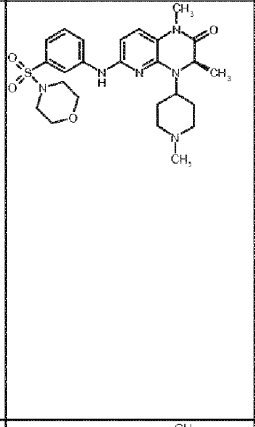
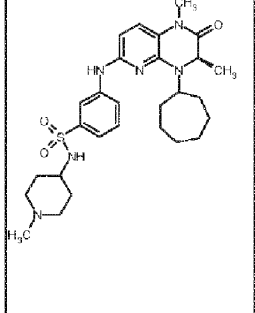
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				(d, 2H); 3.30 (s, 3H); 4.21-4.33 (m, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.51 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.79 (ddd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.81 (d, 1H).
42		3-[[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[2,3-b]ピリジン-6-イル]アミノ]-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド	中間体10、アミン11、一般的合成方法B	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.95 (d, 6H); 1.08 (d, 3H); 1.57 (bd, 1H); 1.66-2.00 (m, 3H); 3.16-3.29 (m+s, 4H); 3.45-3.59 (m, 2H); 3.85-3.99 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.95 (t, 1H); 9.16 (s, 1H).
43		(3R)-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-6-((3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル)-アミノ)-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピリジン-2(1H)-オン	中間体33、中間体110、一般的合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.21 (d, 3H); 1.30 (d, 3H); 1.99 - 2.23 (m, 3H); 2.34 (t, 4H); 2.87 (bs, 4H); 3.19 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.74 (spt, 1H); 6.25 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.71 (dd, 1H); 8.30 (br. t, 1H); 9.21 (s, 1H).
44		3-[[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[2,3-b]ピリジン-6-イル]アミノ]-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド	中間体10、中間体112、一般的合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.96 - 1.05 (m, 2H); 1.07 (d, 3H); 1.21 - 1.35 (m, 1H); 1.53 - 1.61 (m, 3H); 1.70 - 1.82 (m, 3H); 1.82 - 1.97 (m, 2H); 2.11 (s, 3H); 2.60 (s, 2H); 2.65 - 2.74 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.46 - 3.56 (m, 3H); 3.86 - 3.95 (m, 2H); 4.19 - 4.27 (m, 1H); 4.41 - 4.51 (m, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.89 (br. d, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.16 (s, 1H).

10

20

30

40

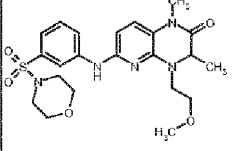
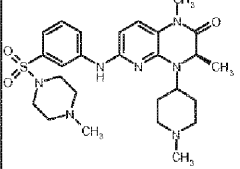
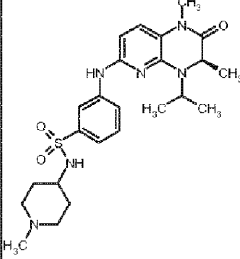
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
45		N-(trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)-ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル)-3-[[[(3R)-4-イソキサール-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]アミノ]-ピペラジン-6-イル]ベンゼンスルホンアミド	中間体60、 中間体106、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = -0.03 - 0.05 (m, 2H); 0.37 - 0.43 (m, 2H); 0.69 - 0.79 (m, 1H); 0.87 (d, 3H); 0.91 (d, 3H); 1.02 - 1.19 (m, 7H); 1.67 (d, 4H); 2.07 (d, 4H); 2.27 - 2.43 (m, 7H); 2.66 (s, 2H); 2.80 - 2.92 (m, 1H); 3.18 - 3.27 (m, 3H); 3.93 - 4.01 (m, 1H); 4.07 (q, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.19 - 7.25 (m, 2H); 7.38 (t, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.02 (t, 1H); 9.10 (s, 1H).
46		(3R)-6-((2-メトキシ-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル)-アミノ)-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン	中間体65、 中間体116、 一般的 合成方法C	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.20 (d, 3H); 1.63-1.80 (m, 3H); 1.94 (q, 1H); 2.08 (d, 1H); 2.21-2.49 (m, 11H); 2.41-3.09 (m, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 4.30 (q, 1H); 4.41 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.24-7.28 (m, 1H); 8.32 (s, 1H).
47		(3R)-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-[[[3-(モルフォリン-4-イル)スルホニル]フェニル]-アミノ]-3,4-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン	中間体65、 中間体97、 一般的 合成方法C	(300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.23 (d, 3H); 1.71 (d, 1H); 1.91 (br.s, 1H); 2.06-2.29 (m, 4H); 2.36 (s, 3H); 2.97-3.04 (m, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.73-3.76 (m, 4H); 4.20-4.34 (m, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.61 (br.s, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.25-7.28 (m, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.80 (d, 1H).
48		3-[[[(3R)-4-シクロヘキシル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	中間体38、 中間体92、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.30 - 1.45 (m, 2H); 1.48 - 1.73 (m, 12H); 1.84 (t, 3H); 2.03 (d, 1H); 2.06 - 2.11 (m, 3H); 2.62 (d, 2H); 2.83 - 2.97 (m, 1H); 3.19 (s, 3H); 4.23 (q, 1H); 4.33 (br. t, 1H); 6.23

10

20

30

40

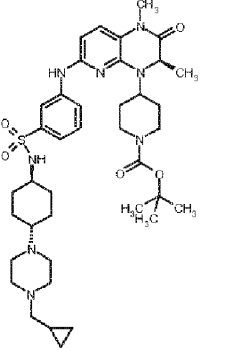
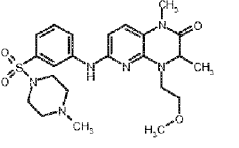
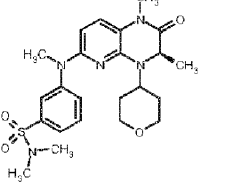
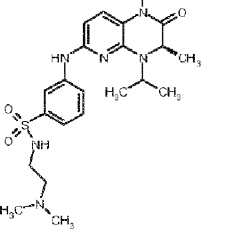
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				(d, 1H); 7.19 - 7.28 (m, 2H); 7.38 (t, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.77 (t, 1H); 8.09 (dd, 1H); 9.12 (s, 1H).
49		4-(2-メトキシエチル)-1, 3-ジメチル-6-[[3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ]-3, 4-ジヒドロピリジン[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体47、アミン6、一般的合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.12 (d, 3H); 2.81-2.93 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.24 (s, 3H); 3.50-3.69 (m, 6H); 4.13-4.26 (m, 2H); 6.24 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.77 (dd, 1H); 8.23 (t, 1H); 9.26 (s, 1H).
50		(3R)-1, 3-ジメチル-6-((3-[[4-メチルピペリジン-1-イル]スルホニル]フェニル)アミノ)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリジン[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体65、中間体110、一般的合成方法C	(300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.21 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.88 (s, 1H); 2.06-2.32 (m, 7H); 2.36 (s, 3H); 2.46-2.49 (m, 4H); 2.95-3.07 (m, 6H); 3.30 (s, 3H); 4.20-4.34 (m, 2H); 6.23 (d, 1H); 6.52 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.26-7.28 (m, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.72 (s, 1H).
51		3-[[(3R)-4-イソプロピル-1, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン[2, 3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	中間体33、中間体92、一般的合成方法B	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.30 (d, 3H); 1.33 - 1.44 (m, 2H); 1.45 - 1.58 (m, 2H); 1.68 - 1.80 (m, 2H); 2.04 (s, 3H); 2.54 - 2.62 (m, 2H); 2.80 - 2.94 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.65 - 4.78 (m, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.21 (br. d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.65 (br. d, 1H); 8.33 (br. s, 1H); 9.13 (s, 1H).

10

20

30

40

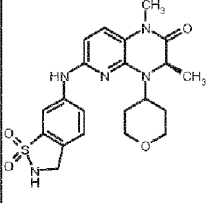
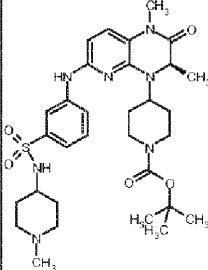
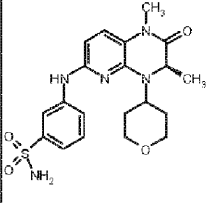
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: $^1\text{H-NMR}$
52		tert-ブチル 4-[(3R)-6- {[3- ({trans-4-[4-(シクロプロピル メチル)ピペラジン-1- イル]シクロヘキシル)-スルファモイル フェニル]アミノ}-1, 3- ジメチル-2-オキソ-2, 3- ジヒドロピリド [2, 3- b]ピラジンを-4(1H)- イル]ピペラジンを-1-カルボキシルエート	中間体52、 中間体106、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = - 0.02 - 0.05 (m, 2H); 0.37 - 0.46 (m, 2H); 0.71 - 0.82 (m, 1H); 1.06 (d, 3H); 1.08 - 1.21 (m, 5H); 1.42 (s, 9H); 1.61 - 1.74 (m, 6H); 1.93 - 2.06 (m, 2H); 2.09 (d, 3H); 2.39 (bs, 6H); 2.78 - 3.06 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 4.05 (br. s, 2H); 4.22 (q, 1H); 4.43 (br. t, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.24 (br. d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.78 (dd, 1H); 8.07 (br. t, 1H); 9.16 (s, 1H).
53		4-(2-メトキシエチル)-1, 3- ジメチル-6-({3-[(4- メチルピペラジンを-1- イル)スルホニル]フェニル)-アミノ)- 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3- b]ピラジンを-2(1H)-オン	中間体47、 中間体110、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.32 - 2.38 (m, 4H); 2.85 - 2.92 (m, 4H); 3.20 (s, 3H); 3.22 - 3.25 (m, 3H); 3.50 - 3.64 (m, 2H); 4.13 - 4.24 (m, 3H); 6.24 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.75 (br. d, 1H); 8.20 (br. s, 1H); 9.21 (s, 1H).
54		3-[[(3R)-1, 3-ジメチル-2- オキソ-4-(テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-1, 2, 3, 4- テトラヒドロピリド [2, 3- b]ピラジンを-6-イル] (メチル)- アミノ]-N, N-ジメチル ベンゼンスルホニアミド	中間体10、 アミン3、 一般的 合成方法C	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.26 (d, 3H); 1.51 - 1.74 (m, 2H); 1.80 (dd, 1H); 1.91 - 2.08 (m, 2H); 2.75 (s, 5H); 3.26 - 3.43 (m, 4H); 3.44 - 3.68 (m, 4H); 3.94 - 4.13 (m, 2H); 4.24 - 4.41 (m, 2H); 6.18 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.37 - 7.55 (m, 3H); 7.66 (s, 1H).
55		N-[2-(ジメチルアミノ)- エチル]-3-[[(3R)-4- オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ ピリド [2, 3-b]ピラジンを-6- イル]アミノ]ベンゼンスルホニアミド	中間体33、 中間体94、 一般的 合成方法B	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.30 (d, 3H); 2.08 (s, 6H); 2.28 (t, 2H); 2.83 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.72 (spt, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.25 (d, 1H);

10

20

30

40

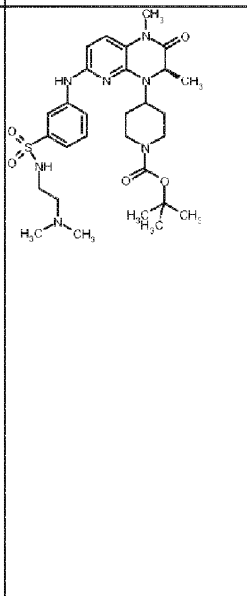
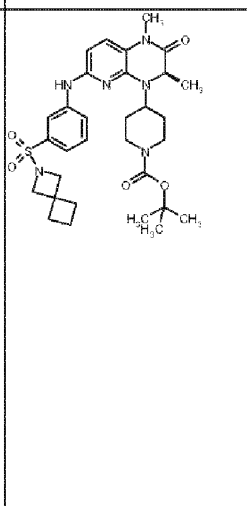
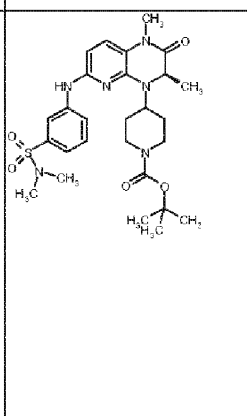
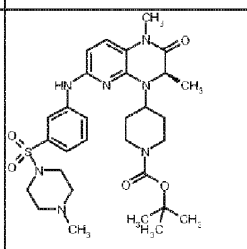
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				7.40 (t, 1H); 7.65 (br. d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.34 (br. s, 1H); 9.13 (s, 1H).
56		(3R)-6-[(1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル)アミノ]-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体10、 アミン4、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.58 (br. d, 1H); 1.71 - 1.96 (m, 3H); 3.20 - 3.24 (m, 3H); 3.47 - 3.56 (m, 1H); 3.60 - 3.68 (m, 1H); 3.89 - 3.96 (m, 2H); 4.26 (q, 1H); 4.30 (d, 2H); 4.52 (tt, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.70 (br. t, 1H); 8.34 (d, 1H); 9.29 (s, 1H).
57		tert-ブチル 4-[(3R)-1,3-ジメチル-6-((3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)スルファモイル]フェニル)アミノ)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体52、 中間体92、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.38 (d, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.51 (d, 3H); 1.55 - 1.64 (m, 2H); 1.75 (bs, 4H); 1.93 - 2.01 (m, 1H); 2.04 (s, 3H); 2.57 (d, 2H); 2.80 - 2.98 (m, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.96 - 4.10 (m, 2H); 4.20 (d, 1H); 4.41 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.23 (br. d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.79 (dd, 1H); 8.04 (t, 1H); 9.13 (s, 1H).
58		3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-ベンゼンスルホンアミド	中間体10、 アミン5、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.53 - 1.60 (m, 1H); 1.67 - 1.79 (m, 1H); 1.80 - 1.97 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.48 - 3.56 (m, 2H); 3.86 - 3.94 (m, 2H); 4.22 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.23 - 7.30 (m, 4H); 7.37 - 7.43 (m, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.98 (t, 1H); 9.15 (s, 1H).

10

20

30

40

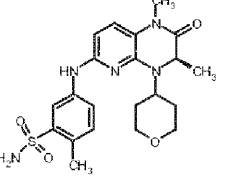
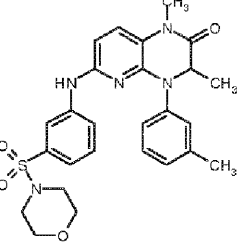
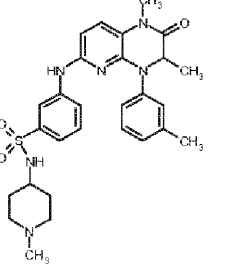
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
59		tert-ブチル 4-[(3R)-6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]スルファモイル]フェニル]アミノ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジニン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシルート	中間体52、 中間体94、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.21 - 1.32 (m, 1H); 1.41 (s, 9H); 1.47 - 1.63 (m, 2H); 1.63 - 1.75 (m, 1H); 1.93 - 2.00 (m, 1H); 2.04 (s, 7H); 2.22 (t, 2H); 2.77 - 2.84 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.97 - 4.10 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.42 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.34 - 7.40 (m, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.81 (br. d, 1H); 8.02 (br. s, 1H); 9.15 (s, 1H).
60		tert-ブチル 4-[(3R)-6-[(2-アミノヘプター-2-イルスルホニル)フェニル]アミノ]-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジニン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシルート	中間体52、 中間体103、 一般的 合成方法B	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.51 - 1.73 (m, 5H); 1.82 - 1.90 (m, 4H); 1.91 - 2.00 (m, 1H); 2.80 - 3.00 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.64 (s, 4H); 3.96 - 4.11 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.40 (br. t, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.18 (br. d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.94 - 8.00 (m, 2H); 9.22 - 9.27 (m, 1H).
61		tert-ブチル 4-[(3R)-6-[(ジメチルスルファモイル)フェニル]アミノ]-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジニン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシルート	中間体52、 アミン2、 一般的 合成方法B	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.04 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.52 - 1.75 (m, 3H); 1.97 (d, 1H); 2.60 (s, 6H); 2.78 - 3.01 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.05 (bs, 2H); 4.20 (q, J=6.53Hz, 1H); 4.39 (t, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 9.23 (s, 1H).
62		tert-ブチル 4-[(3R)-1,3-ジメチル-6-({3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル]アミノ)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジニン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシルート	中間体52、 中間体110、 一般的 合成方法B	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.49 - 1.80 (m, 3H); 1.90 - 2.05 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 2.34 (bs, 4H); 2.86 (bs, 6H); 3.20 (s,

10

20

30

40

実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				3H); 3.96 - 4.13 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.38 (br. t, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.84 (br. s, 1H); 8.01 (br. d, 1H); 9.23 (s, 1H).
63		5-[[(3R)-1, 3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド-2, 3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド	中間体10、アミン12、一般的合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.53 - 1.61 (m, 1H); 1.67 - 1.79 (m, 1H); 1.81 - 1.90 (m, 1H); 1.90 - 1.98 (m, 1H); 2.50 - 2.54 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.46 - 3.56 (m, 2H); 3.87 - 3.98 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 4.46 (tt, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.18 - 7.22 (m, 3H); 7.25 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.95 (d, 1H); 9.00 (s, 1H).
64		1, 3-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-6-[[3-(モルフォリン-4-イル)スルホニル]フェニル]アミノ]-3, 4-ジヒドロピリド-2, 3-b]ピラジン-2 (1H)-オン	中間体77、アミン6、一般的合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.30 (d, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.63 - 2.87 (m, 4H); 3.33 (s, 3H); 3.60 (t, 4H); 4.55 (q, 1H); 6.42 (d, 1H); 7.01 - 7.11 (m, 3H); 7.15 (d, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.37 (br. s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 9.30 (s, 1H).
65		3-[[1, 3-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド-2, 3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	中間体77、中間体92、一般的合成方法B	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.28 (d, 3H); 2.11 (s, 3H); 2.31 (s, 7H); 2.79 (d, 4H); 3.29 (s, 3H); 4.54 (d, 1H); 6.40 (d, 1H); 6.97 - 7.08 (m, 3H); 7.10 - 7.20 (m, 2H); 7.28 - 7.37 (m, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 9.27 (s, 1H).

10

20

30

40

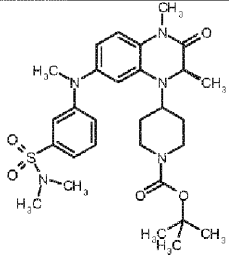
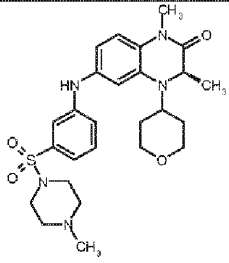
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
66		tert-ブチル 4-[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-6-[[3-[[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペリジン-1-イル]スルホニル]フェニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール[2,3-b]ピペリジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体52、 中間体108、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.51 - 1.66 (m, 2H); 1.67 - 1.80 (m, 1H); 1.92 - 2.06 (m, 1H); 2.61 - 2.77 (m, 4H); 2.80 - 3.02 (m, 6H); 3.14 - 3.26 (m, 5H); 3.99 - 4.14 (m, 2H); 4.22 (q, 1H); 4.40 (br. t, 1H); 6.29 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.85 (br. s, 1H); 8.05 (br. d, 1H); 9.25 (s, 1H).
67		tert-ブチル 4-{4-[1,3-ジメチル-6-((3R)-ピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール[2,3-b]ピペリジン-4(1H)-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体84、 中間体110、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.28 (d, 3H); 1.44 (s, 10H); 2.13 (d, 6H); 3.13 - 3.19 (m, 4H); 3.29 (s, 3H); 3.48 - 3.54 (m, 4H); 4.45 (q, 1H); 6.30 (d, 1H); 6.78 (ddd, 1H); 6.82 (ddd, 1H); 6.89 (t, 1H); 6.99 - 7.03 (m, 2H); 7.03 - 7.08 (m, 2H); 7.19 - 7.27 (m, 3H); 7.29 (br. s, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.93 - 7.98 (m, 1H); 9.22 (s, 1H).
68		tert-ブチル 4-[(2R)-7-[[3-(ジメチルスルホニル)フェニル]アミノ]-2,4-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体52、 アミン2、 一般的 合成方法B	(300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.20 (d, 3H); 1.49 (s, 9H); 1.53 - 1.83 (m, 5H); 1.94 - 2.03 (m, 1H); 2.76 (s, 9H); 3.45 - 3.58 (m, 1H); 4.14 (q, 1H); 4.18 - 4.34 (m, 3H); 6.81 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.44 (s, 1H).
69		3-[[[(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル]アミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	中間体86、 アミン2、 一般的 合成方法B	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.19 (d, 3H); 2.72 - 2.76 (m, 6H); 3.43 (s, 3H); 4.06 (q, 1H); 4.18 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 5.80 (bs, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.17 - 7.27 (m, 2H); 7.30 - 7.40 (m, 6H).

10

20

30

40

実施例	構造	名称	中間体/アミン	分析データ: $^1\text{H-NMR}$
70		tert-ブチル 4-[(2R)-7-[[3-(ジメチルスルファモイル)-フェニル(メチル)アミノ]-2,4-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体88、アミン3、一般的合成方法B	(300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (d, 3H); 1.48 (s, 9H); 1.58 - 1.75 (m, 4H); 1.87 - 1.98 (m, 1H); 2.71 - 2.77 (m, 7H); 3.37 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.41 - 3.49 (m, 1H); 4.07 - 4.15 (m, 1H); 4.15 - 4.32 (m, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.71 - 6.76 (m, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.02 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.32 - 7.40 (m, 1H).
71		(3R)-1,3-ジメチル-6-((3-[[4-メチルピペリジン-1-イル]スルホニル]フェニル)アミノ)-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン	中間体14、中間体110、一般的合成方法B	(400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.97$ (d, 3H); 1.54 - 1.61 (m, 1H); 1.63 - 1.80 (m, 2H); 1.81 - 1.88 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.35 (t, 4H); 2.88 (bs, 4H); 3.24 (s, 3H); 3.36 - 3.43 (m, 2H); 3.60 (tt, 1H); 3.85 - 3.96 (m, 2H); 4.06 (q, 1H); 6.67 (dd, 1H); 6.72 (d, 1H); 7.00 - 7.04 (m, 2H); 7.24 (dd, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.43 (t, 1H); 8.46 (s, 1H).

10

20

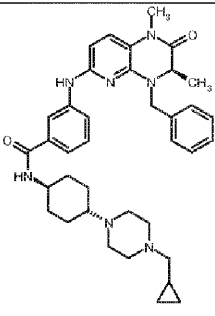
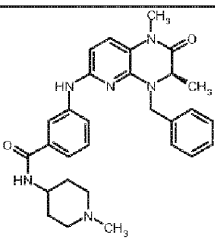
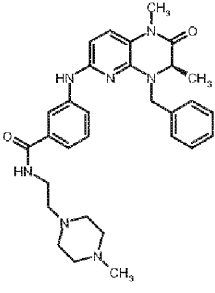
30

【 0 6 7 9 】

表 3 :

以下の例を、実施例 1 中に記載されている一般的合成方法 A に従って、それぞれの中間体およびアミン (表 1) から調製した :

【表 3】

実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
72		3-{[(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2,3-b]ピラジン-6-イル}アミノ-N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}ベンズアミド	中間体43、 アミン13	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01 - 0.06 (m, 2H); 0.40 - 0.46 (m, 2H); 0.72 - 0.84 (m, 1H); 1.10 (d, 3H); 1.15 - 1.29 (m, 4H); 1.69 - 1.82 (m, 4H); 2.03 - 2.09 (m, 1H); 2.12 (d, 2H); 2.40 (bs, 4H); 2.47 (bs, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.55 - 3.67 (m, 1H); 3.93 (q, 1H); 4.23 (d, 1H); 5.26 (d, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.14 - 7.21 (m, 2H); 7.23 - 7.37 (m, 6H); 7.56 (dt, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.91 (s, 1H).
73		3-{[(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2,3-b]ピラジン-6-イル}アミノ-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)ベンズアミド	中間体43、 アミン14	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.11 (d, 3H); 1.42 - 1.57 (m, 2H); 1.58 - 1.70 (m, 2H); 1.83 - 1.94 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.65 - 2.74 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.60 - 3.69 (m, 1H); 3.97 (q, 1H); 4.24 (d, 1H); 5.24 (d, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.12 - 7.36 (m, 8H); 7.61 (dt, 1H); 8.03 (br. s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.90 (s, 1H).
74		3-{[(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2,3-b]ピラジン-6-イル}アミノ-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ベンズアミド	中間体43、 アミン15	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.11 (d, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.19 - 2.32 (m, 4H); 2.37 (t, 5H); 3.22 (s, 3H); 3.25 - 3.31 (m, 3H); 3.98 (q, 1H); 4.25 (d, 1H); 5.26 (d, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.14 - 7.21 (m, 2H); 7.21 - 7.37 (m, 6H); 7.62 (dt, 1H); 8.02 - 8.05 (m, 1H); 8.18 (t, 1H); 8.91 (s, 1H).

10

20

30

40

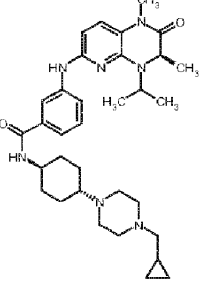
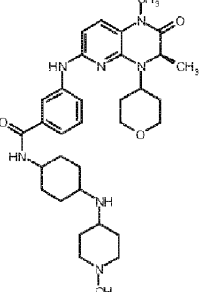
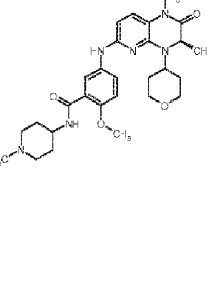
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
75		(3R)-4-ベンジル-1,3-ジメチル-6-((3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体43、アミン16	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.08 - 1.13 (m, 3H); 2.09 - 2.12 (m, 3H); 2.14 - 2.28 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.24 - 3.31 (m, 2H); 3.40 - 3.55 (m, 2H); 3.97 (q, 1H); 4.25 (d, 1H); 5.20 (d, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.72 (br. d, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.22 - 7.29 (m, 2H); 7.31 - 7.35 (m, 4H); 7.46 (dd, 1H); 7.66 (t, 1H); 8.92 (s, 1H).
76		(3R)-4-ベンジル-6-((3-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル)アミノ)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体43、アミン17	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 0.92 (d, 6H); 1.11 (d, 3H); 2.25 - 2.43 (m, 4H); 2.50 - 2.54 (m, 1H); 2.55 - 2.63 (m, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.24 - 3.29 (m, 1H); 3.36 - 3.59 (m, 2H); 3.99 (q, 1H); 4.26 (d, 1H); 5.20 (d, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.72 (br. d, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.20 - 7.36 (m, 6H); 7.49 (dd, 1H); 7.60 (t, 1H); 8.91 (s, 1H).
77		(3R)-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-6-((3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体35、アミン17	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.08 (d, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.29 (d, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.19 - 2.39 (m, 4H); 3.19 (s, 3H); 3.34 (d, 2H); 3.49 - 3.66 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.57 (spt, 1H); 6.22 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.25 (t, 2H); 7.46 (dd, 1H); 7.92 (t, 1H); 8.92 (s, 1H).
78		tert-ブチル 4-[(3R)-1,3-ジメチル-6-((3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル)アミノ)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)メチル]カルボキシレート	中間体54、アミン16	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.05 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.45 - 1.64 (m, 2H); 1.64 - 1.81 (m, 1H); 1.90 - 2.00 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 2.29 (bs, 4H); 2.66 - 2.90 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.35 (bs, 2H); 3.56 (bs, 2H); 4.06

10

20

30

40

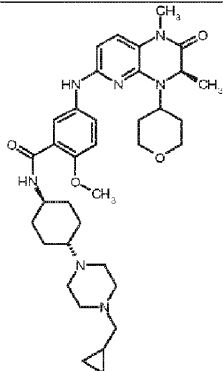
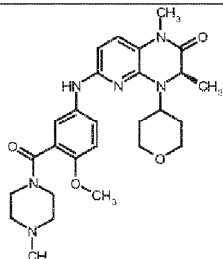
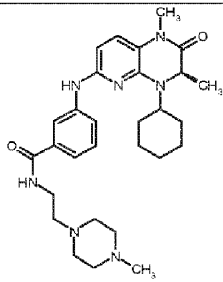
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				(bs, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.36 (br. t, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.22 - 7.29 (m, 2H); 7.41 (br. d, 1H); 7.97 (br. s, 1H); 8.99 (s, 1H).
79		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピリジン-1-イル]シクロヘキシル}-3-[[[(3R)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]ピラジン-6-イル]アミノ]ベンズアミド	中間体35、アミン13	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 0.00 - 0.07 (m, 2H); 0.40 - 0.45 (m, 2H); 0.72 - 0.84 (m, 1H); 1.08 (d, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.26 - 1.39 (m, 6H); 2.12 (d, 2H); 2.14 - 2.22 (m, 1H); 2.33 - 2.45 (m, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.62 - 3.73 (m, 1H); 4.22 (q, 1H); 4.61 (spt, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.20 - 7.27 (m, 3H); 7.72 (dt, 1H); 8.01 (br. s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.86 (s, 1H).
80		3-[[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]ピラジン-6-イル]アミノ]N-[4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル]ベンズアミド	中間体18、中間体118	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.95 - 1.04 (m, 1H); 1.07 (d, 3H); 1.11 - 1.41 (m, 4H); 1.42 - 1.64 (m, 3H); 1.71 (d, 3H); 1.84 (t, 8H); 2.10 (s, 3H); 2.67 (d, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.38 - 3.53 (m, 4H); 3.60 - 3.77 (m, 1H); 3.90 (br. d, 2H); 4.21 (q, 1H); 4.43 (br. t, 1H); 6.23 (d, 1H); 7.25 (d, 3H); 7.71 - 7.78 (m, 1H); 7.96 (br. s, 1H); 8.08 (br. d, 1H); 8.93 (s, 1H).
81		5-[[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]ピラジン-6-イル]アミノ]-2-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	中間体79、アミン14	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.06 (d, 3H); 1.55 (d, 2H); 1.62 - 1.75 (m, 1H); 1.83 (d, 3H); 1.87 - 1.94 (m, 1H); 2.08 - 2.17 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.63 - 2.74 (m, 2H); 3.18 (s, 3H); 3.37 - 3.53 (m, 4H); 3.84 (s, 3H); 3.88 (bs, 2H); 4.19 (q, 1H); 4.44 (tt, 1H); 6.16 (d, 1H); 7.02

10

20

30

40

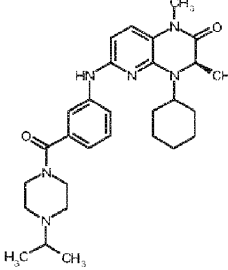
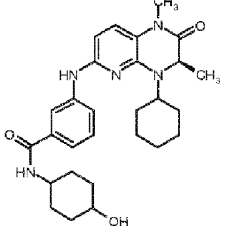
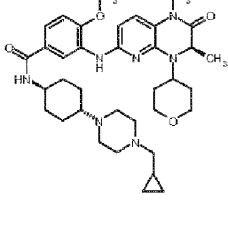
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				(d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.99 - 8.04 (m, 2H); 8.71 (s, 1H).
82		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-5-[[(3R)-1, 3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-2-メトキシベンズアミド	中間体79、アミン13	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01 - 0.08 (m, 2H); 0.40 - 0.48 (m, 2H); 0.80 (bs, 1H); 1.06 (d, 3H); 1.23 - 1.35 (m, 4H); 1.52 - 1.59 (m, 1H); 1.62 - 1.75 (m, 1H); 1.79 - 1.90 (m, 3H); 1.93 (d, 2H); 2.16 (d, 2H); 2.19 - 2.28 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.35 - 3.53 (m, 4H); 3.54 - 3.74 (m, 8H); 3.83 (s, 3H); 3.89 (dd, 2H); 4.19 (q, 1H); 4.43 (tt, 1H); 6.15 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.70 (s, 1H).
83		(3R)-6-((4-メトキシ-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル)アミノ)-1, 3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン	中間体79、アミン16	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.51 - 1.59 (m, 1H); 1.67 - 1.80 (m, 1H); 1.81 - 1.92 (m, 2H); 2.15 - 2.19 (m, 4H); 2.23 - 2.36 (m, 3H); 3.11 - 3.15 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.41 - 3.48 (m, 3H); 3.54 - 3.63 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.88 - 3.98 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.41 (tt, 1H); 6.17 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.38 - 7.48 (m, 1H); 7.64 - 7.70 (m, 1H); 8.69 (s, 1H).
84		3-[[(3R)-4-シクロヘキシル-1, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ベンズアミド	中間体30、アミン15	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.09 - 1.51 (m, 5H); 1.54 - 1.68 (m, 3H); 1.75 (d, 2H); 1.99 (bs, 1H); 2.12 (s, 3H); 2.29 (bs, 4H); 2.38 - 2.46 (m, 5H); 3.19 (s, 3H); 3.34 (bs, 2H); 4.15 - 4.29 (m, 2H); 6.20 (d, 1H); 7.18 - 7.29 (m, 3H);

10

20

30

40

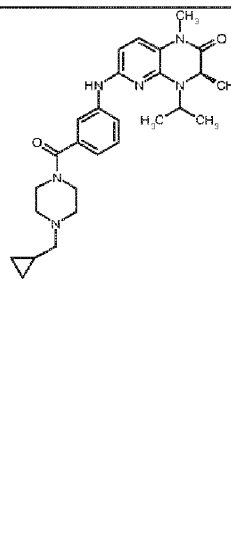
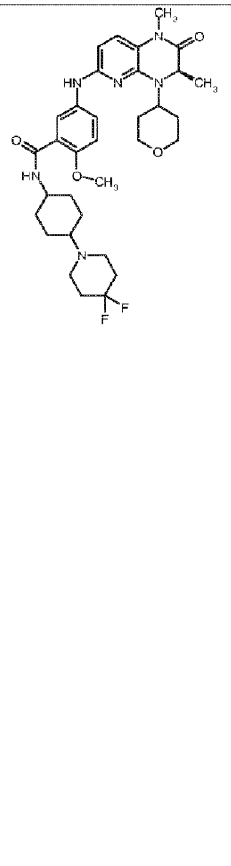
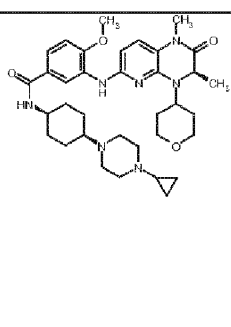
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				7.82 (br. d, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.23 (t, 1H); 8.91 (s, 1H).
85		(3R)-4-シクロヘキシル-6-({3-[(4-イソプロピルフェニル)カルボニル]フェニルアミノ}-1,3-ジメチル-2,3,4-テトラヒドロピリジン-2(1H)-オン	中間体30、 アミン17	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.95 (d, 6H); 1.06 (d, 3H); 1.10 - 1.24 (m, 1H); 1.27 - 1.51 (m, 3H); 1.60 (d, 3H); 1.77 (bs, 2H); 1.96 - 2.04 (m, 1H); 2.33 - 2.47 (m, 4H); 2.66 (spt, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.31 - 3.41 (m, 2H); 3.48 - 3.64 (m, 2H); 4.17 - 4.26 (m, 2H); 6.21 (d, 1H); 6.76 (br. d, 1H); 7.21 - 7.26 (m, 2H); 7.57 (dd, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.92 (s, 1H).
86		3-{{[(3R)-4-シクロヘキシル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-6-イル]アミノ}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-ベンズアミド	中間体30、 アミン14	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.12 - 1.28 (m, 3H); 1.28 - 1.46 (m, 5H); 1.54 - 1.70 (m, 3H); 1.72 - 1.87 (m, 6H); 1.97 - 2.05 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.32 - 3.41 (m, 1H); 3.61 - 3.74 (m, 1H); 4.16 - 4.24 (m, 2H); 4.52 (d, 1H); 6.20 (d, 1H); 7.19 - 7.26 (m, 3H); 7.84 - 7.90 (m, 2H); 8.02 (d, 1H); 8.88 (s, 1H).
87		N-{{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル]シクロヘキシル}-3-{{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロピリジン-2(1H)-イル)ピリジン-6-イル]アミノ}-4-メチルピペリジン-1-イル}アセトキシベンズアミド	中間体20、 アミン13	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.22 - 0.27 (m, 2H); 0.34 - 0.39 (m, 2H); 1.06 (d, 3H); 1.21 - 1.39 (m, 5H); 1.47 - 1.64 (m, 4H); 1.73 - 1.89 (m, 7H); 2.12 - 2.22 (m, 1H); 2.43 (bs, 4H); 3.19 (s, 3H); 3.21 - 3.27 (m, 2H); 3.39 - 3.47 (m, 1H); 3.62 - 3.71 (m, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.79 - 3.85 (m, 1H); 3.88 (s, 3H); 4.18 (q, 1H); 4.42 (t, 1H); 6.43 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.51 (d, 1H).

10

20

30

40

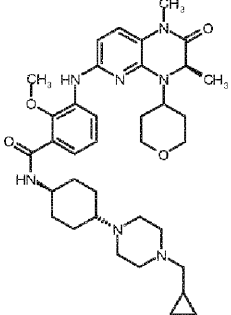
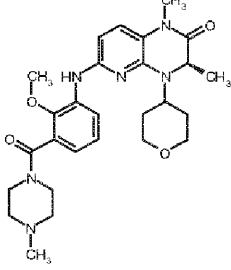
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
88		(3R)-6-[(3-{[4-(シクロプロピルメチル)ピリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピリジン-2(1H)-オン	中間体35、アミン22	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.05 (d, 2H); 0.41 - 0.47 (m, 2H); 0.75 - 0.87 (m, 1H); 1.08 (d, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.29 (d, 3H); 1.43 - 1.54 (m, 1H); 2.19 (d, 2H); 2.28 - 2.45 (m, 4H); 3.19 (s, 3H); 3.49 - 3.69 (m, 3H); 4.23 (q, 1H); 4.57 (spt, 1H); 6.22 (d, 1H); 6.75 (br. d, 1H); 7.22 - 7.28 (m, 2H); 7.47 (dd, 1H); 7.91 (br. s, 1H); 8.92 (s, 1H).
89		N-[4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピリジン-6-イル]アミノ]-2-メチルベンズアミド	中間体79、中間体120	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.22 - 1.44 (m, 2H); 1.48 - 1.63 (m, 5H); 1.65 - 1.84 (m, 4H); 1.86 - 1.99 (m, 6H); 2.38 - 2.45 (m, 1H); 2.56 - 2.64 (m, 4H); 3.18 (s, 3H); 3.36 - 3.57 (m, 2H); 3.65 - 3.74 (m, 1H*); 3.83 (s, 1H); 3.85 - 3.92 (m, 4H); 4.01 - 4.10 (m, 1H); 4.19 (q, 1H); 4.38 - 4.50 (m, 1H); 6.15 (d, 1H*); 6.16 (d, 1H); 7.00 (d, 1H*); 7.05 (d, 1H); 7.21 (d, 1H*); 7.22 (d, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.63 (dd, 1H*); 7.92 (d, 1H*); 7.98 (d, 1H*); 8.08 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.70 (s, 1H*); 8.72 (s, 1H); Diastereomere (2:1, *) Nebendiastereomer.
90		N-[cis-4-(4-(シクロプロピルピリジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピリジン-6-イル]アミノ]-4-メチルベンズアミド	中間体20、中間体122	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.23 - 0.28 (m, 2H); 0.34 - 0.41 (m, 2H); 1.04 - 1.08 (m, 3H); 1.10 (s, 2H); 1.12 - 1.66 (m, 9H); 1.68 - 1.89 (m, 7H); 2.06 - 2.12 (m, 1H); 2.35 - 2.43 (m, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.22 - 3.28

10

20

30

40

実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				(m, 2H); 3.39 - 3.50 (m, 1H); 3.72 - 3.78 (m, 1H); 3.79 - 3.85 (m, 1H); 3.88 (s, 3H); 4.18 (q, 1H); 4.43 (tt, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.84 - 7.87 (m, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.53 (d, 1H).
91		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジシン-1-イル]シクロヘキシル}-3-[[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[2,3-b]ピラジシン-6-イル]アミノ]-2-メチルベンズアミド	中間体81、アミン13	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 0.05 (q, 2H); 0.41 - 0.46 (m, 2H); 0.75 - 0.84 (m, 1H); 1.08 (d, 3H); 1.23 - 1.36 (m, 4H); 1.59 (br. d, 1H); 1.69 - 1.98 (m, 7H); 2.15 (d, 2H); 2.19 (d, 1H); 2.44 (bs, 3H); 2.53 (bs, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.32 - 3.46 (m, 5H); 3.52 (bs, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.91 - 4.01 (m, 2H); 4.22 (q, 1H); 4.33 (tt, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.93 (dd, 1H); 7.04 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.35 (dd, 1H).
92		(3R)-6-({2-メチル-3-[(4-メチルピペラジシン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジシン-2(1H)-オン	中間体81、アミン16	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.08 (d, 3H); 1.60 (d, 1H); 1.70 - 1.83 (m, 1H); 1.88 - 2.00 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.52 - 2.59 (m, 2H); 2.60 - 2.72 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.27 (bs, 2H); 3.33 - 3.49 (m, 4H); 3.67 - 3.76 (m, 5H); 3.97 (bs, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.35 (bs, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.71 (dd, 1H); 7.06 (t, 1H); 7.23 - 7.29 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.39 (dd, 1H).

10

20

30

40

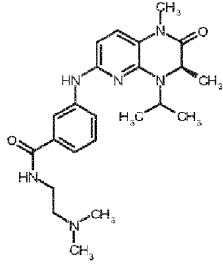
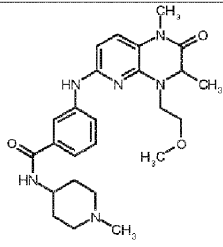
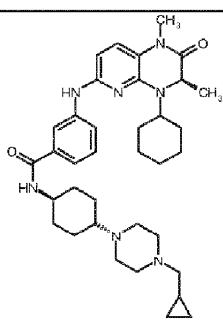
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
93		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジンを1-イル]シクロヘキシル}-3-[[(3R)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2,3-b]ピラジンを6-イル]アミノ}ベンズアミド	中間体74、 アミン13	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01 - 0.06 (m, 2H); 0.40 - 0.46 (m, 2H); 0.73 - 0.86 (m, 2H); 0.87 - 1.17 (m, 2H); 1.18 - 1.38 (m, 10H); 1.83 (bs, 4H); 2.12 (d, 2H); 2.13 - 2.22 (m, 1H); 2.33 - 2.47 (m, 6H); 3.60 - 3.73 (m, 1H); 4.49 (d, 1H); 6.36 (d, 1H); 6.89 (t, 1H); 7.14 (br. d, 1H); 7.22 (t, 2H); 7.34 - 7.40 (m, 3H); 7.43 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 8.91 (s, 1H).
94		3-[[(3R)-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2,3-b]ピラジンを6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペラジンを4-イル)ベンズアミド	中間体35、 アミン14	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.28 (d, 3H); 1.51 - 1.63 (m, 2H); 1.75 (d, 2H); 2.02 (t, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.80 (d, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.66 - 3.76 (m, 1H); 4.22 (q, 1H); 4.62 (spt, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.20 - 7.28 (m, 3H); 7.72 (dt, 1H); 8.03 (br. s, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.87 (s, 1H).
95		3-[[(3R)-4-シクロヘキシル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2,3-b]ピラジンを6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペラジンを4-イル)ベンズアミド	中間体30、 アミン14	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.09 - 1.23 (m, 1H); 1.28 - 1.48 (m, 3H); 1.50 - 1.66 (m, 5H); 1.67 - 1.81 (m, 4H); 1.86 - 1.96 (m, 2H); 2.01 (d, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.76 (s, 1H); 2.73 (s, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.63 - 3.75 (m, 1H); 4.15 - 4.26 (m, 2H); 6.20 (d, 1H); 7.18 - 7.28 (m, 3H); 7.82 - 7.92 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.89 (s, 1H).
96		3-[[(3R)-4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2,3-b]ピラジンを6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペラジンを4-イル)ベンズアミド	中間体57、 中間体124、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.93 (d, 6H); 1.07 (d, 3H); 1.35 (bs, 1H); 1.40 (bs, 4H); 1.45 (bs, 1H); 1.49 - 1.65 (m, 3H); 1.68 - 1.85 (m, 4H); 1.90 (t,

10

20

30

40

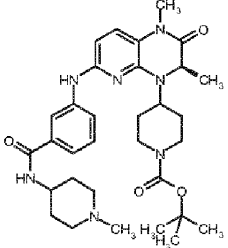
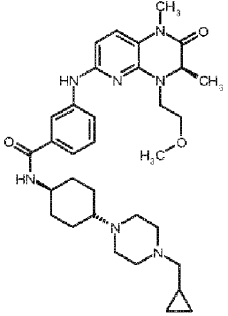
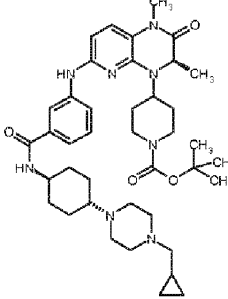
実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
				2H); 2.14 (s, 3H); 2.76 (s, 1H); 2.73 (s, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.65 - 3.78 (m, 1H); 4.15 - 4.29 (m, 2H); 6.20 (d, 1H); 7.18 - 7.28 (m, 3H); 7.78 (dt, 1H); 7.92 - 7.98 (m, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.88 (s, 1H).
97		N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-[[(3R)-4-((1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピリジン-6-イル)アミノ)ベンズアミド	中間体35、アミン19	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.08 (d, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.29 (d, 3H); 2.20 (s, 6H); 2.43 (t, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.30 - 3.37 (m, 2H); 4.22 (d, 1H); 4.65 (spt, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.19 - 7.29 (m, 3H); 7.71 (d, 1H); 8.09 (br. s, 1H); 8.15 - 8.23 (m, 1H); 8.88 (s, 1H).
98		3-[[4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピリジン-6-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	中間体49、アミン14	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.13 (d, 3H); 1.49 - 1.64 (m, 2H); 1.67 - 1.80 (m, 2H); 1.86 - 2.00 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.75 (d, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.23 - 3.28 (m, 1H); 3.50 - 3.60 (m, 2H); 3.62 - 3.78 (m, 1H); 4.04 - 4.20 (m, 2H); 6.21 (d, 1H); 7.18 - 7.28 (m, 3H); 7.65 - 7.72 (m, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.88 (s, 1H).
99		3-[[(3R)-4-シクロヘキシル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピリジン-6-イル]アミノ]-N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピリジン-1-イル]シクロヘキシル}ベンズアミド	中間体30、アミン13	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.01 - 0.08 (m, 2H); 0.37 - 0.47 (m, 2H); 0.71 - 0.84 (m, 1H); 1.06 (d, 3H); 1.19 - 1.38 (m, 8H); 1.52 - 1.68 (m, 3H); 1.69 - 1.92 (m, 6H); 2.00 (t, 2H); 2.11 (d, 2H); 2.39 (bs, 4H); 2.53 (s, 4H); 3.18 (s, 3H); 3.67 (d, 1H); 4.20 (q, 2H); 6.20 (d, 1H); 7.18 - 7.26 (m, 3H); 7.82 - 7.92 (m, 2H); 8.07 (d, 1H); 8.90 (s, 1H).

10

20

30

40

実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
100		tert-ブチル 4-[(3R)-1,3-ジメチル-6-({3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボモイル]フェニル}アミノ)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリドン [2,3-b]ピラジノン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体54、アミン14	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.04 (d, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.46 - 1.63 (m, 4H); 1.65 - 1.78 (m, 3H); 1.83 - 2.01 (m, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.75 (s, 2H); 2.71 (s, 2H); 2.88 (bs, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.59 - 3.76 (m, 1H); 4.00 (bs, 2H); 4.19 (q, 1H); 4.38 (t, 1H); 6.23 (d, 1H); 7.19 - 7.29 (m, 3H); 7.57 (d, 1H); 8.09 - 8.19 (m, 2H); 8.94 (s, 1H).
101		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジノン-1-イル]シクロヘキシル}-3-[[3-(3R)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリドン [2,3-b]ピラジノン-6-イル]アミノ]ベンズアミド	中間体49、アミン13	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.04 (q, 2H); 0.38 - 0.48 (m, 2H); 0.72 - 0.87 (m, 2H); 1.12 (d, 3H); 1.20 - 1.43 (m, 5H); 1.74 - 1.96 (m, 4H); 2.12 (d, 2H); 2.18 (bs, 2H); 2.40 (bs, 4H); 3.17 - 3.23 (m, 6H); 3.23 - 3.30 (m, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.69 (bs, 1H); 4.03 - 4.11 (m, 1H); 4.16 (q, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.17 - 7.29 (m, 3H); 7.69 (dt, 1H); 8.03 (br. s, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.90 (s, 1H).
102		tert-ブチル 4-[(3R)-6-{{3-[(trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジノン-1-イル]シクロヘキシル]カルボモイル]フェニル}アミノ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリドン [2,3-b]ピラジノン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体54、アミン13	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01 - 0.07 (m, 3H); 0.44 (bs, 3H); 0.71 - 0.86 (m, 2H); 1.04 (d, 3H); 1.13 - 1.36 (m, 7H); 1.40 (s, 9H); 1.45 - 1.70 (m, 4H); 1.76 - 1.89 (m, 6H); 1.90 - 2.01 (m, 2H); 2.11 (d, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.58 - 3.73 (m, 1H); 3.94 - 4.10 (m, 2H); 4.19 (q, 1H); 4.38 (br. t, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.20 - 7.30 (m, 3H); 7.53 - 7.60 (m, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.14 (br. s, 1H); 8.90 - 8.97 (m, 1H).

10

20

30

40

実施例	構造	名称	中間体 /アミン	分析データ: ¹ H-NMR
103		3-[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-6-イル]アミノ]-2-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	中間体81、 アミン14	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.08 (d, 3H); 1.60 (d, 1H); 1.65 - 1.80 (m, 3H); 1.87 - 2.02 (m, 4H); 2.63 (s, 3H); 2.89 (bs, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.24 (d, 2H); 3.34 - 3.46 (m, 4H); 3.72 (s, 3H); 3.92 - 4.01 (m, 3H); 4.22 (q, 1H); 4.34 (tt, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.91 (dd, 1H); 7.06 (t, 1H); 7.26 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.38 (dd, 1H).
104		3-[(1,3-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	中間体69、 中間体124、 一般的 合成方法B	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.27 (d, 3H); 1.42 - 1.64 (m, 2H); 1.71 (d, 2H); 1.91 (t, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.74 (d, 2H); 3.34 (bs, 3H); 3.61 - 3.74 (m, 1H); 4.54 (q, 1H); 6.40 (d, 1H); 6.88 (t, 1H); 7.10 - 7.22 (m, 2H); 7.30 - 7.45 (m, 6H); 7.71 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.96 (s, 1H).

10

20

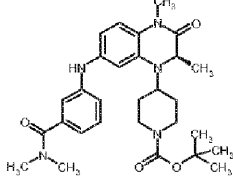
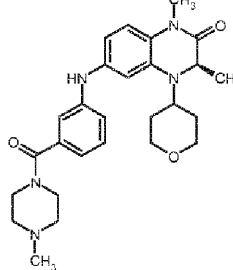
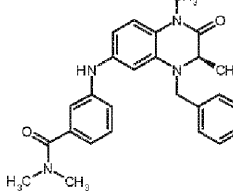
【 0 6 8 0 】

30

表 4 :

以下の例を、指名された一般的合成方法に従って、それぞれの中間体およびアミン（表1）から調製した：

【表4】

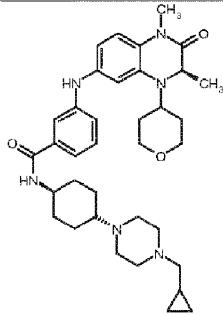
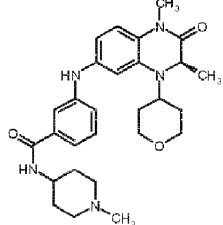
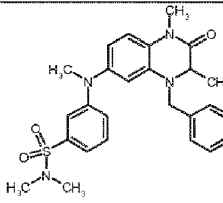
実施例	構造	名称	中間体/ アミン、 一般的 合成方法	分析データ: ¹ H-NMR
105		tert-ブチル 4-[(2R)-7- {[3- (ジメチルカルボニル)フェニル] アミノ}-2,4-ジメチル-3- オキソ-3,4- ジヒドロキノキサリン-1(2H)- イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体88、 アミン21、 一般的 合成方法B	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 0.97 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.61 (bs, 3H); 1.85 - 1.94 (m, 1H); 2.71 - 2.88 (m, 2H); 2.94 (bs, 6H); 3.24 (s, 3H); 3.47 - 3.58 (m, 1H); 3.95 - 4.11 (m, 3H); 6.65 (dd, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.75 (br. d, 1H); 6.97 - 7.01 (m, 2H); 7.03 (dd, 1H); 7.25 (t, 1H); 8.17 (s, 1H).
106		(3R)-1,3-ジメチル-6-({3- [(4-メチルピペリジン-1- イル)カルボニル]フェニル} アミノ)-4-(テトラヒドロ ピリジン-4-イル)-3,4- ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン	中間体90、 アミン16、 一般的 合成方法A	(300 MHz, DMSO-d6): δ = 0.97 (d, 3H); 1.54 - 1.88 (m, 5H); 2.18 (s, 3H); 2.29 (bs, 4H); 3.23 (s, 3H); 3.31 - 3.44 (m, 5H); 3.83 - 3.96 (m, 3H); 4.05 (q, 1H); 6.61 - 6.66 (m, 1H); 6.67 (s, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.94 - 7.00 (m, 2H); 7.01 - 7.07 (m, 1H); 7.19 - 7.28 (m, 1H); 8.18 (s, 1H).
107		3-[[[(3R)-4-ベンジル-1,3- ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4- テトラヒドロキノキサリン-6- イル]アミノ]-N,N- ジメチルベンズアミド	中間体86、 アミン21、 一般的 合成方法C	(400 MHz, CDCl3): δ = 1.17 (d, 3H); 1.64 (bs, 1H); 3.00 (bs, 3H); 3.11 (bs, 3H); 3.42 (s, 3H); 4.04 (q, 1H); 4.16 (d, 1H); 4.49 (d, 1H); 6.43 (d, 1H); 6.61 (dd, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 7.30 - 7.39 (m, 5H).

10

20

30

40

実施例	構造	名称	中間体/ アミン、 一般的 合成方法	分析データ: $^1\text{H-NMR}$
108		N-〔trans-4-〔4-(シクロプロピルメチル)ピリジン-1-イル〕シクロヘキシル〕-3-〔[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-6-イル〕アミノ〕ベンズアミド	中間体90、アミン13、一般的合成方法A	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01 - 0.06 (m, 2H); 0.39 - 0.46 (m, 2H); 0.72 - 0.83 (m, 1H); 0.97 (d, 3H); 1.19 - 1.41 (m, 4H); 1.57 - 1.64 (m, 1H); 1.64 - 1.77 (m, 2H); 1.77 - 1.90 (m, 5H); 2.12 (d, 2H); 2.14 - 2.21 (m, 1H); 2.29 - 2.45 (m, 4H); 3.23 (s, 3H); 3.32 - 3.41 (m, 4H); 3.56 (br. t, 1H); 3.62 - 3.72 (m, 1H); 3.85 - 3.95 (m, 2H); 4.05 (q, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.09 (br. d, 1H); 7.20 (br. d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.50 (br. s, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.14 (s, 1H).
109		3-〔[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-6-イル〕アミノ〕-N-(1-メチルピリジン-4-イル)ベンズアミド	中間体90、アミン14、一般的合成方法A	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.97 (d, 3H); 1.60 (d, 4H); 1.67 - 1.90 (m, 5H); 1.90 - 2.02 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.76 (d, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.30 - 3.42 (m, 2H); 3.65 - 3.76 (m, 1H); 3.90 (bs, 2H); 4.05 (q, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.10 (dt, 1H); 7.19 - 7.29 (m, 2H); 7.51 (br. s, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.15 (s, 1H).
110		3-〔(4-ベンジル-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-6-イル)(メチルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド〕	中間体86、アミン3、一般的合成方法C	(400 MHz, CHCl ₃): δ = 1.19 (d, 3H); 2.71 (s, 6H); 3.25 (s, 3H); 3.44 (s, 3H); 4.04 (q, 1H); 4.13 (d, 1H); 4.47 (d, 1H); 6.49 (d, 1H); 6.68 (dd, 1H); 6.87 (ddd, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.14 (br. d, 1H); 7.17 (t, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.29 - 7.36 (m, 5H).

10

20

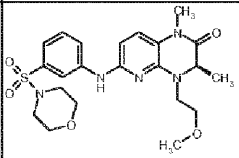
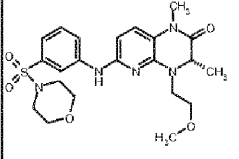
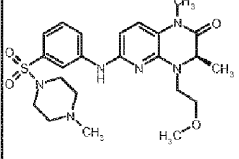
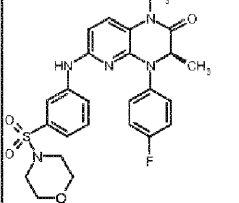
30

40

表 5 :

以下の例を、対応するラセミ体の実施例化合物を分離することにより得た：
カラム；溶出液；流速；温度：25；DAD 996スキャン：280nm。

【表 5】

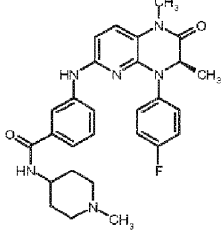
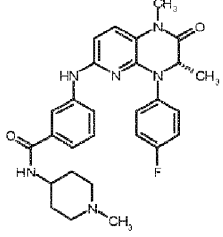
実施例	構造	名称	ラセミ体の実施例No.	カラム;溶出液;流速;分析
111		(3R)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-6-([3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	実施例49	- Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm; - ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 -流速 20 ml/分; -Rt = 8.8-9.9 分 収量: 14 mg
112		(3S)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-6-([3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	実施例49	- Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm; -ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 -流速 20 ml/分 -Rt = 5.2-6.7 分 収量: 10 mg
113		(3R)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)フェニル]アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	実施例53	- Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm; -ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 -流速 50 ml/分; -Rt = 7.8-11.0 分 収量: 55 mg
114		(3R)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-6-([3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	実施例135	- Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm; -ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 -流速 40 ml/分; -Rt = 15.2-23.5 分 (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.29 (d, 3H); 2.75-2.84 (m, 4H); 3.30 (s, 3H); 3.57.3.65 (m, 4H); 4.52 (q, 1H); 6.38 (d, 1H);

10

20

30

40

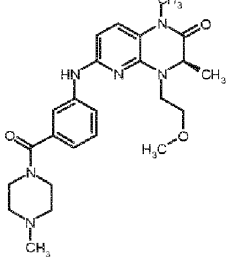
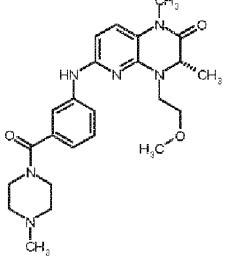
実施例	構造	名称	試体の実施例No.	カラム; 溶出液; 流速; 分析 Analytik
				7.01-7.10 (m, 2H); 7.26-7.32 (m, 2H); 7.36 (t, 1H); 7.38-7.44 (m, 3H); 7.84-7.88 (m, 1H); 9.26 (s, 1H). 収量: 88 mg
115		3-[[[(3R)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[2,3-b]ピラジンを6-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	実施例136	- Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm; -ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 -流速 50 ml/分; -Rt = 13.7-15.3 分 (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.26 (d, 3H); 1.49 - 1.61 (m, 2H); 1.68 - 1.77 (m, 2H); 1.91 - 2.02 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.73 - 2.81 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.64 - 3.76 (m, 1H); 4.50 (q, 1H); 6.36 (d, 1H); 6.90 (t, 1H); 7.15 (br. d, 1H); 7.22 (t, 2H); 7.35 - 7.41 (m, 3H); 7.44 (t, 1H); 7.58 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.92 (s, 1H). 収量: 26 mg
116		3-[[[(3S)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン[2,3-b]ピラジンを6-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	実施例136	- Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm; -ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 -流速 50 ml/分; -Rt = 21.2-23.4 分 (400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.26 (d, 3H); 1.49 - 1.61 (m, 2H); 1.68 - 1.77 (m, 2H); 1.91 - 2.02 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.73 - 2.81 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.64 - 3.76 (m, 1H); 4.50 (q, 1H); 6.36 (d, 1H); 6.90 (t, 1H); 7.15 (br. d, 1H); 7.22 (t, 2H); 7.35 - 7.41 (m, 3H); 7.44 (t,

10

20

30

40

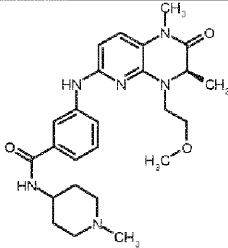
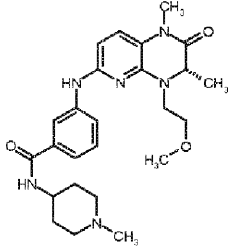
実施例	構造	名称	試体の実施例No.	カラム; 溶出液; 流速; 分析 Analytik
				1H); 7.58 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.92 (s, 1H). 収量: 32 mg
117		(3R)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-6-((3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	実施例137	- Chiralpak AS-H 5 μ m 250x20 mm; - メタノール/エタノール/ジエチルアミン 50:50:0.1 - 流速 31 ml/分; - Rt = 2.5-4.25 分 (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.12 (d, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 - 2.37 (m, 4H); 3.19 (s, 3H); 3.22 - 3.26 (m, 4H); 3.33 - 3.41 (m, 2H); 3.52 - 3.63 (m, 4H); 3.97 - 4.08 (m, 1H); 4.12 - 4.19 (m, 2H); 6.21 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.24 - 7.27 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.69 (s, 1H); 8.91 (s, 1H). 収量: 6 mg
118		(3S)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-6-((3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロピリジン[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	実施例137	- Chiralpak AS-H 5 μ m 250x20 mm; - メタノール/エタノール/ジエチルアミン 50:50:0.1 - 流速 31 ml/分; - Rt = 5.2-9.0 分 (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.12 (d, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.21 - 2.37 (m, 4H); 3.19 (s, 3H); 3.22 - 3.26 (m, 4H); 3.33 - 3.41 (m, 2H); 3.52 - 3.63 (m, 4H); 3.97 - 4.08 (m, 1H); 4.12 - 4.19 (m, 2H); 6.21 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.24 - 7.27 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.69 (s, 1H); 8.91 (s, 1H). 収量: 2 mg

10

20

30

40

実施例	構造	名称	試体の 実施例No.	カラム; 溶出液; 流速; 分析 Analytik
119		<p>3-[[(3R)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	実施例98	<p>- Chiralpak AD-H 5μm 250x30 mm; -ヘキサソ/2-プロパノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 - 流速 240 ml/分; -Rt = 14.5-18.0 分 (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.12 (d, 3H); 1.23 (d, 1H); 1.56 (d, 2H); 1.73 (d, 2H); 1.93 (t, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.75 (d, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.20 - 3.22 (m, 3H); 3.55 (t, 2H); 3.63 - 3.78 (m, 1H); 4.02 - 4.21 (m, 3H); 6.21 (d, 1H); 7.18 - 7.27 (m, 3H); 7.65 - 7.72 (m, 1H); 8.04 (br. s, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.90 (s, 1H). .収量: 60 mg</p>
120		<p>3-[[(3S)-4-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	実施例98	<p>- Chiralpak AD-H 5μm 250x30 mm; -ヘキサソ/2-プロパノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 -流速 240 ml/分 -Rt = 19.0-23.0 分 (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1.12 (d, 3H); 1.23 (d, 1H); 1.56 (d, 2H); 1.73 (d, 2H); 1.93 (t, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.75 (d, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.20 - 3.22 (m, 3H); 3.55 (t, 2H); 3.63 - 3.78 (m, 1H); 4.02 - 4.21 (m, 3H); 6.21 (d, 1H); 7.18 - 7.27 (m, 3H); 7.65 - 7.72 (m, 1H); 8.04 (br. s, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.90 (s, 1H). 収量: 45 mg</p>

10

20

30

40

実施例	構造	名称	試体の実施例No.	カラム; 溶出液; 流速; 分析 Analytik
121		3-[[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	実施例104	- Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm; -ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 75:25:0.1 -流速 31 ml/分; -Rt = 8.8-10.2 分 (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (s, 1H); 1.28 (d, 3H); 1.31 - 1.62 (m, 3H); 1.66 - 1.77 (m, 2H); 1.84 - 2.04 (m, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.69 - 2.78 (m, 2H); 3.59 - 3.76 (m, 1H); 4.54 (q, 1H); 6.40 (d, 1H); 6.88 (t, 1H); 7.11 - 7.23 (m, 2H); 7.31 - 7.45 (m, 6H); 7.70 (dd, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.93 (s, 1H). 収量: 30 mg

10

20

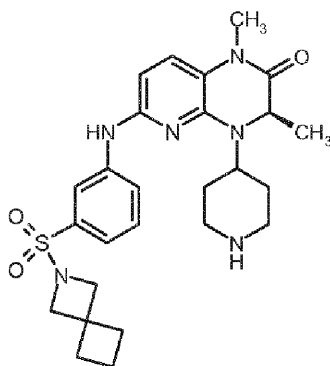
【0682】

実施例122、一般的合成方法D

(3R)-6-{{[3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

30

【化189】



40

【0683】

17 ml のジクロロメタンおよび 0.25 ml のトリフルオロ酢酸中 150 mg の実施例 60 の溶液を室温で 14 時間攪拌した。トルエンを添加して、溶媒を減圧下で除去し、残基を RP-HPLC (Waters SQD 自動精製システム; カラム: Waters X Bridge C18 5 μ 100 x 30 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積% のギ酸 (99%), 溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 8.0 分 1 - 100% B, 8.0 - 10.0 分 100% B; 流速 50.0 ml/分; 温度: 室温; 注入量: 2500 μ l; DAD スキャン: 210 - 400 nm) により精製した。これは、85 mg の (3R)-6-{{[3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イルスルホニル)

50

フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

【0684】

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.63 (q, 2H); 1.74 - 2.00 (m, 6H); 2.12 (d, 1H); 3.01 (t, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.26 - 3.40 (m, 3H); 3.57 - 3.70 (m, 4H); 4.16 (q, 1H); 4.52 (br. t, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.76 (dd, 1H); 8.25 (br. s, 1H); 9.32 (s, 1H).

表 6 :

以下の例を、一般的合成方法 D に従って、指名された調製実施例から得た :

【表 6】

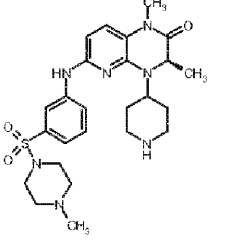
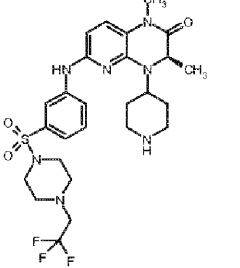
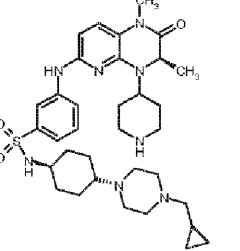
実施例	構造	名称	由来する実施例	分析データ: ^1H -NMR
123		3-{{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	実施例61	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.48 - 1.60 (m, 2H); 1.60 - 1.77 (m, 1H); 1.95 (d, 1H); 2.56 - 2.70 (m, 9H); 3.03 (t, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.20 (q, 1H); 4.32 (t, 1H); 6.25 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.22 (d, 1H); 9.22 (s, 1H).
124		3-{{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	実施例57	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.30 - 1.42 (m, 2H); 1.47 - 1.64 (m, 5H); 1.74 (d, 3H); 1.94 (br. d, 1H); 2.04 (s, 3H); 2.54 - 2.68 (m, 3H); 2.89 (s, 1H); 2.96 - 3.07 (m, 3H); 3.20 (s, 3H); 4.19 (q, 1H); 4.30 (br. t, 1H); 6.25 (d, 1H); 7.23 (br. d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.59 - 7.70 (m, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 9.13 (s, 1H).

10

20

30

40

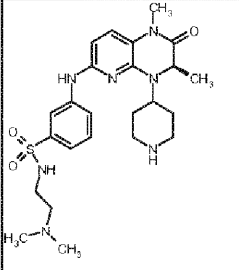
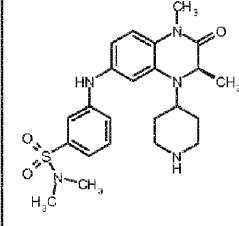
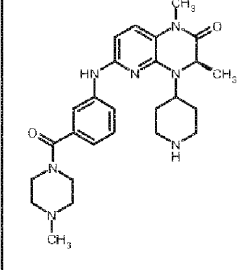
実施例	構造	名称	由来する実施例	分析データ: ¹ H-NMR
125		(3R)-1,3-ジメチル-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)スルホニル]フェニルアミノ-4-ピペラジーン-3,4-ジヒドロピリドン[2,3-b]ピラジーン-2(1H)-オン	実施例62	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.09 (d, 3H); 1.55 (bs, 3H); 1.92 - 2.00 (m, 1H); 2.14 (s, 4H); 2.34 - 2.39 (m, 4H); 2.63 (d, 2H); 2.89 (bs, 4H); 3.03 (bs, 2H); 3.21 (s, 3H); 4.21 (q, 1H); 4.33 (tt, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.13 (br. d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.73 (t, 1H); 8.22 (dd, 1H); 9.23 (s, 1H).
126		(3R)-1,3-ジメチル-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)フェニルアミノ-4-ピペラジーン-3,4-ジヒドロピリドン[2,3-b]ピラジーン-2(1H)-オン	実施例66	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.10 (d, 3H); 1.85 (d, 1H); 1.90 - 2.04 (m, 1H); 2.18 (br. d, 1H); 2.68 (br. t, 4H); 2.89 (bs, 4H); 2.98 - 3.12 (m, 2H); 3.13 - 3.21 (m, 2H); 3.22 - 3.24 (m, 3H); 3.33 - 3.42 (m, 4H); 4.17 (q, 1H); 4.53 (tt, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.16 (br. d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.80 (dd, 1H); 8.12 (t, 1H); 9.33 (s, 1H).
127		N-((trans-4-[(シクロプロピルメチル)ピペラジーン-1-イル]シクロヘキシル)オキシ-4-ピペラジーン-3-オキソ-4-(ピペラジーン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリドン[2,3-b]ピラジーン-6-イル)アミノ-ベンゼンスルホンアミド	実施例52	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 0.25 (bs, 2H); 0.56 (d, 2H); 0.83 - 1.05 (m, 2H); 1.09 (d, 3H); 1.19 (bs, 4H); 1.62 - 1.90 (m, 6H); 1.90 - 2.08 (m, 2H); 2.09 - 2.29 (m, 2H); 2.72 (bs, 2H); 2.88 (bs, 3H); 2.99 - 3.30 (m, 10H); 4.15 (q, 1H); 4.57 (br. t, 1H); 6.31 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.38 - 7.46 (m, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.66 (br. d, 1H); 8.26 - 8.42 (m, 2H); 8.76 (br. d, 1H); 9.25 (s, 1H).

10

20

30

40

実施例	構造	名称	由来する実施例	分析データ: ¹ H-NMR
128		N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-{{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド}	実施例59	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.09 (d, 3H); 1.50 - 1.64 (m, 2H); 1.65 - 1.78 (m, 1H); 1.92 - 1.99 (m, 1H); 2.05 (s, 7H); 2.24 (t, 2H); 2.56 - 2.70 (m, 3H); 2.82 (d, 2H); 2.97 - 3.07 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 4.21 (q, 1H); 4.32 (br. t, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.23 (br. d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.06 (br. d, 1H); 9.16 (s, 1H).
129		3-{{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド}	実施例68	(600 MHz, DMSO-d6): δ = 0.98 (d, 3H); 1.47 - 1.63 (m, 3H); 1.82 - 1.88 (m, 1H); 2.52 (d, 2H); 2.62 (s, 6H); 2.95 - 3.03 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.37 - 3.45 (m, 1H); 4.04 (q, 1H); 5.75 (s, 1H); 6.67 (dd, 1H); 6.68 (br. s, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.05 (br. d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.43 (dd, 1H); 8.46 (s, 1H).
130		(3R)-1,3-ジメチル-6-({[3-[(4-メチルフェニル)カルボニル]フェニル]アミノ}-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリジン-2-イル)アニリン}	実施例78	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 1.09 (d, 3H); 1.48 - 1.60 (m, 2H); 1.61 - 1.74 (m, 1H); 1.89 - 1.96 (m, 1H); 2.19 (s, 3H); 2.23 - 2.38 (m, 4H); 2.52 - 2.60 (m, 4H); 2.98 - 3.07 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.52 - 3.69 (m, 2H); 4.16 - 4.23 (m, 2H); 4.30 (tt, 1H); 6.24 (d, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.62 (dd, 1H); 7.77 (br. s, 1H); 8.96 (s, 1H).

10

20

30

40

実施例	構造	名称	由来する実施例	分析データ: ¹ H-NMR
131		N-{trans-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-1-イル]ピペリジン-3-yl}-N-メチル-2-オキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピリジン-6-イル]アミノ}ベンズアミド	実施例102	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.01 - 0.07 (m, 2H); 0.39 - 0.46 (m, 2H); 0.73 - 0.83 (m, 1H); 1.07 (d, 3H); 1.19 - 1.40 (m, 4H); 1.45 - 1.57 (m, 2H); 1.68 (dd, 1H); 1.78 - 1.91 (m, 4H); 1.95 (d, 1H); 2.12 (d, 2H); 2.17 (t, 1H); 2.39 (bs, 4H); 2.51 - 2.64 (m, 3H); 3.00 (d, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.21 - 3.24 (m, 2H); 3.68 (bs, 1H); 4.17 (q, 1H); 4.29 (t, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.20 - 7.28 (m, 3H); 7.82 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.90 (s, 1H).
132		3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(ピペリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピリジン-6-イル]アミノ}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	実施例100	(300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.45 - 1.64 (m, 4H); 1.65 - 1.79 (m, 3H); 1.83 - 2.00 (m, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.56 (d, 4H); 2.74 (d, 2H); 3.00 (d, 2H); 3.19 (s, 3H); 4.17 (q, 1H); 4.29 (br. t, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.20 - 7.28 (m, 3H); 7.84 (br. s, 1H); 7.86 - 7.94 (m, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.93 (s, 1H).
133		3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピリジン-6-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンズアミド	実施例105	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.98 (d, 3H); 1.51 - 1.70 (m, 3H); 1.89 (d, 1H); 2.53 - 2.63 (m, 2H); 2.94 (bs, 6H); 3.01 - 3.12 (m, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.37 - 3.51 (m, 2H); 4.02 (q, 1H); 6.62 - 6.68 (m, 2H); 6.75 (br. d, 1H); 6.96 - 7.01 (m, 2H); 7.04 (dd, 1H); 7.25 (t, 1H); 8.16 (s, 1H).

10

20

30

40

【 0 6 8 5 】

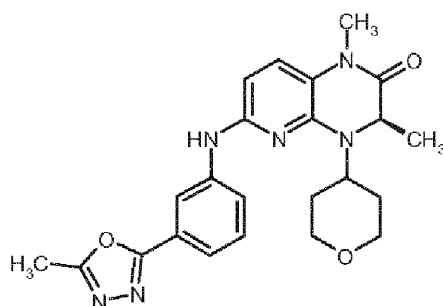
実施例 1 3 4 :

(3R)-1,3-ジメチル-6-{[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]アミノ}-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-

50

3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化190】



10

【0686】

14.3 mlのトルエン中200 mgの中間体10、225 mgの3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェニルアニリン(CAS 122733-40-8)、29 mgの酢酸パラジウム(II)(CAS 3375-31-3)、1.05 gの炭酸セシウムおよび80 mgの(+)-BINAPの混合物を120、アルゴン雰囲気下で5時間攪拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をRP-HPLCクロマトグラフィー(カラム:X-Bridge C18 5 μm 100×30 mm、移動相:アセトニトリル/水(0.1容積%のギ酸)グラジエント)により精製した。これは、31 mgの(3R)-1,3-ジメチル-6-{[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]アミノ}-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを与えた。

20

【0687】

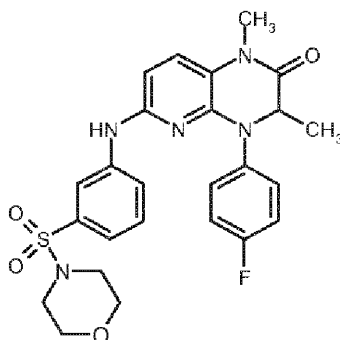
¹H NMR: (400 MHz, 25, DMSO-d₆): = 1.09 (d, 3H); 1.56 - 1.64 (m, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.89 (qd, 1H); 1.93 - 2.01 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.35 (dt, シグナルは一部水ピークの下にある, 1H); 3.46 (dt, 1H); 3.83 - 3.94 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.49 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (td, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.80 (td, 1H); 8.27 (t, 1H); 9.11 (s, 1H).

30

実施例135:

4-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-6-{[3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化191】



40

【0688】

35 mlのジオキサン中400 mgの中間体72、451 mgの3-(モルフォリン-4-イルスルホニル)アニリン(アミン6)、17.1 mgのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(CAS 51364-51-3)、607 mgの炭酸セシ

50

ウムおよび 41.6 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物をアルゴン雰囲気下、120 で 20 時間攪拌した。混合物を水に加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 容積%のギ酸) グラジエント) により精製した。これは、900 mg の 3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドを粗精製の生成物として与えた。

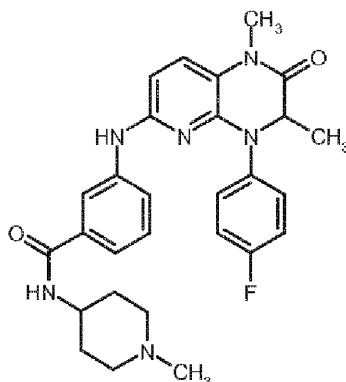
【0689】

UPLC-MS: 機器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積%のギ酸 (99%), 溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B; 流速 0.8 ml / 分; 温度: 60 ; 注入量: 2 μl; DAD スキャン: 210 - 400 nm
Rt = 1.22 分 (M⁺ + 1 = 511)

実施例 136:

3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド

【化192】



【0690】

3 ml の DMF 中 78 mg の中間体 74、46 mg の 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジン、0.11 ml のトリエチルアミンおよび 109 mg の HATU の溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を飽和塩化ナトリウム溶液に加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。これは、200 mg の 3 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミドを粗精製の生成物として与えた。

【0691】

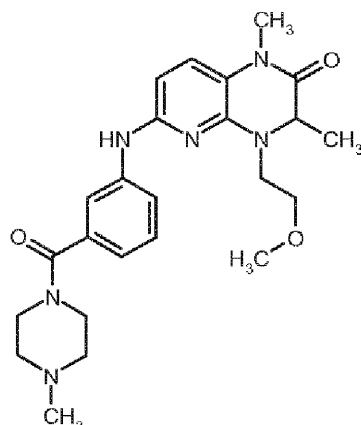
UPLC-MS: 機器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm; 溶出液 A: 水 + 0.1 容積%のギ酸 (99%), 溶出液 B: アセトニトリル; グラジエント: 0 - 1.6 分 1 - 99% B、1.6 - 2.0 分 99% B; 流速 0.8 ml / 分; 温度: 60 ; 注入量: 2 μl; DAD スキャン: 210 - 400 nm
Rt = 0.86 分 (M⁺ + 1 = 503)

実施例 137:

4 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 3 - ジメチル - 6 - ({ 3 - [(4 - メチルピペラジ

ン - 1 - イル) カルボニル] フェニル} アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b]
] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 9 3】



10

【 0 6 9 2】

2 2 m l の D M F 中 1 0 0 m g の 中 間 体 4 9、4 6 m g の 1 - メ チ ル ピ ペ ラ ジ ン、0 . 3 0 m l の ト リ エ チ ル ア ミ ン お よ び 3 0 7 m g の H A T U の 溶 液 を 室 温 で 4 8 時 間 攪 拌 し た。混 合 物 を 半 飽 和 の 塩 化 ナ ト リ ウ ム 溶 液 に 加 え、酢 酸 エ チ ル で 3 回 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 相 を 飽 和 塩 化 ナ ト リ ウ ム 溶 液 で 洗 浄 し、硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ、溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し た。こ れ は、1 0 0 m g の 4 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) - 1 , 3 - ジ メ チ ル - 6 - ({ 3 - [(4 - メ チ ル ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル) カ ル ボ ニ ル] フェ ニ ル } ア ミ ノ) - 3 , 4 - ジ ヒ ド ロ ピ リ ド [2 , 3 - b] ピ ラ ジ ン - 2 (1 H) - オン を 粗 精 製 の 生 成 物 と し て 与 え た。

20

【 0 6 9 3】

U P L C - M S : 機 器 : W a t e r s A c q u i t y U P L C - M S S Q D ; カ ラ ム : A c q u i t y U P L C B E H C 1 8 1 . 7 5 0 x 2 . 1 m m ; 溶 出 液 A : 水 + 0 . 1 容 積 % の ギ 酸 (9 9 %)、溶 出 液 B : ア セ ト ニ ト リ ル ; グ ラ ジ エ ン ト : 0 - 1 . 6 分 1 - 9 9 % B、1 . 6 - 2 . 0 分 9 9 % B ; 流 速 0 . 8 m l / 分 ; 温 度 : 6 0 ; 注 入 量 : 2 μ l ; D A D ス キ ャ ン : 2 1 0 - 4 0 0 n m

30

R t = 0 . 9 5 分 (M + + 1 = 4 5 3)

本発明の化合物の生物学的効力

タンパク質 - タンパク質相互作用アッセイ : B R D 4 / アセチル化ペプチドH4結合アッセイ

1 . B R D 4 プ ロ モ ド メ イ ン 1 [B R D 4 (1)] に つ い て の ア ッ セ イ の 説 明

本出願中で記載されている物質のBRD4(1)結合強度を評価するため、BRD4(1)とアセチル化ヒストンH4との相互作用を用量依存的に阻害するその能力を定量した。

【 0 6 9 4】

この目的のため、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(TR-FRET)アッセイを用いたが、これはN末端His6タグ付加BRD4(1)(アミノ酸67-152)と配列RGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-ビオチンを有する合成アセチル化ヒストンH4(Ac-H4)ペプチドとの間の結合を測定するものである。Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468: 1119-1123およびCell, 2012, 149: 214-231に従って社内で生産した組換えBRD4(1)タンパク質を、E. coli中で発現させ、(Ni-NTA)アフィニティーおよび(Sephadex G-75)サイズ排除クロマトグラフィーを使って精製した。Ac-H4ペプチドは、例えば、Biosyntan(Berlin、ドイツ)から購入することができる。

40

【 0 6 9 5】

50

アッセイにおいて、典型的に11の異なる濃度の各物質(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μMおよび20 μM)を同じマイクロタイタープレート上で2連で分析した。この目的のため、DMSO中の100倍濃度の溶液を、2 mMストック溶液の段階希釈(1:3.4)により、384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One、Frickenhausen、ドイツ)内に調製した。これから、50 nLを黒色の試験プレート(Greiner Bio-One、Frickenhausen、ドイツ)内に移した。2 μLの水性アッセイバッファー[50 mM HEPES pH 7.5、50 mM塩化ナトリウム(NaCl)、0.25 mM CHAPSおよび0.05 %血清アルブミン(BSA)]中2.5倍濃度のBRD4(1)溶液(5 μLの反応容量中での終濃度は典型的に10 nM)を試験プレート内の物質に加えることにより試験を開始した。BRD4(1)と物質との推定複合体の前平衡のため、22 °Cで10分間のインキュベーションステップがこれに続いた。続いて、Ac-H4ペプチド(83.5 nM)およびTR-FRET検出試薬[16.7 nM抗-6His-XL665および3.34 nMストレプトアビジンクリプテート(いずれもCisbio Bioassaysより、Codollet、フランス)、および668 mMフッ化カリウム(KF)]からなる1.67倍濃度の溶液(アッセイバッファー中)を3 μL加えた。

【0696】

混合物を次いで暗所において22 °Cで1時間、次いで4 °Cで少なくとも3時間、長くても一晩インキュベートした。BRD4(1)/Ac-H4複合体の形成を、反応中に存在するストレプトアビジン-Eukリプテートから抗-6His-XL665抗体への共鳴エネルギー移動の測定により決定した。この目的のため、330~350 nmでの励起後の620 nmおよび665 nmにおける蛍光発光を、TR-FRET測定機器、例えばRuby starもしくはPherastar(いずれもBMG Lab Technologiesより、Offenburg、ドイツ)またはViewlux(Perkin-Elmer)中で測定した。665 nmにおける発光と622 nmにおける発光との比を、形成されたBRD4(1)/Ac-H4複合体の量の指標とした。

【0697】

全ての試薬が存在した対照セット(典型的に32のデータ点)についての測定値からの平均に相当する0%阻害を使用して、得られたデータ(比)を正規化した。これらにおいて、試験物質の代わりに50 nLのDMSO(100%)を用いた。100%の阻害は、BRD4(1)を除く全ての試薬が存在する対照セット(典型的に32のデータ点)についての測定値からの平均に相当した。4パラメーター式(最小、最大、 IC_{50} 、Hill; $Y = \max + (\min - \max) / (1 + (X / IC_{50})^{Hill})$)に基づく回帰分析により IC_{50} を決定した。

【0698】

2. BRD4プロモドメイン2 [BRD4(2)] についてのアッセイの説明

本出願中で記載されている物質のBRD4(2)結合強度を評価するため、BRD4(2)とアセチル化ヒストンH4との相互作用を用量依存的に阻害するその能力を定量した。

【0699】

この目的のため、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(TR-FRET)アッセイを用いたが、これはN末端His6タグ付加BRD4(2)(アミノ酸357-445)と配列SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAk(Ac)RHRKVL RDNGSGSK-ビオチンを有する合成アセチル化ヒストンH4(Ac-H4)ペプチドとの間の結合を測定するものである。Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1119-1123およびCell, 2012, 149:214-231に従って社内で生産した組換えBRD4(2)タンパク質を、E.coli中で発現させ、(Ni-NTA)アフィニティーおよび(Sephadex G-75)サイズ排除クロマトグラフィーを使って精製した。Ac-H4ペプチドは、例えば、

10

20

30

40

50

Biosyntan (Berlin、ドイツ) から購入することができる。

【0700】

アッセイにおいて、典型的に11の異なる濃度の各物質(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μMおよび20 μM)を同じマイクロタイタープレート上で2連で分析した。この目的のため、DMSO中の100倍濃度の溶液を、2 mMストック溶液の段階希釈(1:3.4)により、384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One、Frickenhausen、ドイツ)内に調製した。これから、50 nLを黒色の試験プレート(Greiner Bio-One、Frickenhausen、ドイツ)内に移した。2 μLの水性アッセイバッファー[50 mM HEPES pH 7.5、50 mM塩化ナトリウム(NaCl); 50 mMフッ化カリウム(KF); 0.25 mM CHAPSおよび0.05%血清アルブミン(BSA)]中2.5倍濃度のBRD4(2)溶液(5 μLの反応容量中での終濃度は典型的に100 nM)を試験プレート内の物質に加えることにより試験を開始した。BRD4(2)と物質との推定複合体の前平衡のため、22で10分間のインキュベーションステップがこれに続いた。続いて、アッセイバッファー中Ac-H4ペプチド(83.5 nM)およびTR-FRET検出試薬[83.5 nM抗-6His-XL665(Cisbio Bioassays、Codoleit、フランス)および12.52 nMストレプトアビジン-Eu)、(Perkin Elmer、#W1024)]からなる1.67倍濃度の溶液(アッセイバッファー中)を3 μL加えた。

10

20

【0701】

混合物を次いで暗所において22で1時間、次いで4で少なくとも3時間、長くても一晩インキュベートした。BRD4(2)/Ac-H4複合体の形成を、反応中に存在するストレプトアビジン-Euキレートから抗-6His-XL665抗体への共鳴エネルギー移動の測定により決定した。この目的のため、330~350 nmでの励起後の620 nmおよび665 nmにおける蛍光発光を、TR-FRET測定機器、例えばRubystarもしくはPherastar(いずれもBMG Lab Technologiesより、Offenburg、ドイツ)またはViewlux(Perkin-Elmer)中で測定した。665 nmにおける発光と622 nmにおける発光との比を、形成されたBRD4(2)/Ac-H4複合体の量の指標とした。

30

【0702】

全ての試薬が存在した対照セット(典型的に32のデータ点)についての測定値からの平均に相当する0%阻害を使用して、得られたデータ(比)を正規化した。これらにおいて、試験物質の代わりに50 nLのDMSO(100%)を用いた。100%の阻害は、BRD4(2)を除く全ての試薬が存在する対照セット(典型的に32のデータ点)についての測定値からの平均に相当した。4パラメーター式(最小、最大、IC₅₀、Hill; $Y = \max + (\min - \max) / (1 + (X / IC_{50})^{Hill})$)に基づく回帰分析によりIC₅₀を決定した。

【0703】

3. 細胞アッセイ
細胞増殖アッセイ

本発明に従って、物質の細胞増殖を阻害する能力を決定した。細胞生存率をAlamarBlue(登録商標)試薬(Invitrogen)によって、Victor X3 Multilabel Reader(Perkin Elmer)中で決定した。励起波長は530 nm、発光波長は590 nmであった。

40

【0704】

MOLM-13細胞(DSMZ、ACC 554)を、96ウェルマイクロタイタープレート上の100 μLの増殖培地(RPMI 1640、10% FCS)中に4000細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0705】

50

MOLP-8細胞(DSMZ、ACC 569)を、96ウェルマイクロタイタープレート上の100 μ lの増殖培地(RPMI 1640、20% FCS)中に4000細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0706】

B16F10細胞(ATCC、CRL-6475)を、96ウェルマイクロタイタープレート上の100 μ lの増殖培地(フェノールレッドを含むDMEM、10% FCS)中に300~500細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0707】

CHL-1細胞(ATCC、CRL-9446)を、96ウェルマイクロタイタープレート上の100 μ lの増殖培地(グルタミンを含むDMEM、10% FCS)中に1000細胞/ウェルの濃度で播種した。

10

【0708】

37で一晩のインキュベーション後、蛍光の値を決定した(CI値)。次いでプレートを様々な物質希釈物(1E-5 M、3E-6 M、1E-6 M、3E-7 M、1E-7 M、3E-8 M、1E-8 M)で処理し、37で96時間(MOLM-13細胞、B16F10細胞、CHL-1細胞)または120時間(MOLP-8細胞)にわたってインキュベートした。続いて、蛍光値を決定した(CO値)。データ解析のため、CI値をCO値から減算し、物質の様々な希釈物で処理した細胞とバッファー溶液のみで処理した細胞との間で結果を比較した。IC50値(細胞増殖の50%阻害に必要な物質濃度)をそれらから算出した。

20

【0709】

物質を表7中の細胞株において試験したが、これらの細胞株は例として指定された適応症を代表する：

表7：

【表7】

細胞株	供給源	適応症
MOLM-13	DSMZ	急性骨髄性白血病
MOLP-8	DSMZ	多発性骨髄腫
B16F10	ATCC	黒色腫(BRAF野生型)
CHL-1	ATCC	黒色腫(BRAF野生型)

30

【0710】

4. 結果：

4.1 結合アッセイ

表8は、BRD4(1)結合アッセイからの結果を示す。

【0711】

表8：

【表 8】

実施例	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
1	67
2	94
3	91
4	144
5	99
6	27
7	46
8	79
9	28
10	159
11	208
12	56
13	322
14	144
15	108
16	234
17	129
18	149
19	234
20	58
21	48
22	708
23	15
24	16
25	16
26	17
27	17
28	26
29	29

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
30	44
31	40
32	22
33	22
34	23
35	26
36	727
37	28
38	19
39	38
40	43
41	20
42	36
43	49
44	50
45	51
46	51
47	21
48	75
49	112
50	76
51	77
52	80
53	151
54	106
55	112
56	112
57	114
58	139
59	156
60	200
61	208
62	256
63	163
64	271

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
65	386
66	1110
67	4380
68	433
69	496
70	749
71	232
72	62
73	77
74	87
75	118
76	143
77	144
78	151
79	193
80	196
81	210
82	218
83	218
84	268
85	314
86	322
87	351
88	382
89	399
90	430
91	439
92	452
93	466
94	467
95	475
96	501
97	503
98	531
99	551

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
100	555
101	617
102	788
103	810
104	956
105	208
106	357
107	385
108	575
109	521
110	1290
111	75
112	5300
113	84
114	286
115	379
116	6750
117	489
118	18200
119	742
120	6870
121	447
122	21
123	18
124	30
125	37
126	38
127	47
128	66
129	45
130	206
131	251
132	306
133	124
134	179

10

20

30

40

表 9 は、B R D 4 (2) 結合アッセイからの結果を示す。

【 0 7 1 3 】

表 9 :

【表 9】

実施例	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
1	55
2	89
3	91
4	101
5	59
6	32
7	71
8	89
9	54
10	62
11	48
12	68
13	218
14	170
15	196
16	174
17	60
18	66
19	132
20	52
21	53
22	157
23	39
24	55
25	56
26	31
27	40
28	53
29	64

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
30	58
32	39
33	76
34	125
35	69
36	4230
37	16
38	48
39	135
40	52
41	43
43	96
44	88
45	148
46	69
47	59
48	101
49	159
50	121
51	99
52	86
53	186
54	62
55	149
56	77
57	177
58	103
59	77
60	265
61	166
62	133
63	158
64	197
65	589
66	308

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
67	5190
68	76
69	63
70	384
71	315
72	256
73	86
74	91
75	79
76	108
77	118
78	157
79	116
80	247
81	227
82	337
83	227
84	155
85	189
86	127
87	339
88	177
89	497
90	332
91	325
92	579
93	2450
94	115
95	277
96	573
97	179
98	216
99	274
100	462
101	195

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
102	687
103	518
104	471
105	598
106	817
107	117
108	520
109	1120
110	320
111	115
112	57
113	189
114	143
115	706
116	>40 000
117	434
118	>40 000
119	428
120	4460
121	430
122	94
123	62
124	46
125	44
126	86
127	90
128	137
129	97
130	178
131	188
132	252
133	990
134	191

10

20

30

40

50

4.2 細胞増殖アッセイ

表10は、細胞増殖アッセイからの結果を示す。

【0715】

表10:

【表 10】

実施例	IC ₅₀ [MOLM-13] (nmol/l)	IC ₅₀ [MOLP-8] (nmol/l)	IC ₅₀ [B16F10] (nmol/l)	IC ₅₀ [CHL-1] (nmol/l)
1	613	337	661	
2	352	114	442	
3	296	187	695	
4	535	249	778	
5	326	136	506	
6	53	37	71	
7	149		178	
8	271		258	
9	66	40	78	
10	233	82	122	
12	195	126	544	
13	697	306	840	
14	343	240	809	
15	511	313	1080	
16	679	306	1140	346
20	175	190	556	
21	237	175	626	
23	47	37	44	50
24	20	11	112	13
25	18	11	43	16
26	32	24	25	31
27	41	30	60	23
28	21	18	30	14
29	64	41	230	36
30	152	96	165	80
33	16	12	157	13
34	55	20	202	

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [MOLM-13] (nmol/l)	IC ₅₀ [MOLP-8] (nmol/l)	IC ₅₀ [B16F10] (nmol/l)	IC ₅₀ [CHL-1] (nmol/l)
35	140	23	146	
37	74	65	93	53
38	20	12	190	19
39	90	91	149	63
40	98	73	314	56
41	22	17	52	21
43	196	144	537	
44	253	335	944	362
45	126	67	393	81
46	45	33	135	64
47	51	25	188	20
48	240	197	586	111
49	269	163	399	153
50	213	140	727	118
51	97	58	423	
52	180	133	569	147
53	565	365	1300	179
54	233	247	164	156
55	78	48	312	
56	239	214	488	181
57	193	151	531	175
58	378	268	613	299
59	516	297	1140	204
72	250	122	396	106
73	110	63	468	80
74	157	82	491	83
75	197	133	381	125
77	1010	494	973	
79	287	77	478	
88	2080	876	1620	
93	410	800	1180	539
104	1440	826	2430	
111	223	106	316	85
113	329	240	674	251

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [MOLM-13] (nmol/l)	IC ₅₀ [MOLP-8] (nmol/l)	IC ₅₀ [B16F10] (nmol/l)	IC ₅₀ [CHL-1] (nmol/l)
122	396	493	1840	712
123	140	169	2500	218
124	>20 000	>20 000	>20 000	>20 000
125	383	719	>10 000	2260
126	84	130	1160	202
127	>10 000	>10 000	>20 000	>20 000
129	536	567	2160	945
131	>10 000	>20 000	>20 000	>20 000
132	>20 000	>20 000	>20 000	>20 000
133	>10 000	2010	>20 000	>10 000
134	546	453	768	

10

20

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月7日(2016.3.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

[2016523941000001.app](#)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/064486

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D405/04 C07D241/44 C07D471/04 A61K31/498 A61K31/4985 A61P35/00 C07D401/04 C07D519/00		
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28 February 2013 (2013-02-28) compounds of the examples; pages 1,2; claims 1,10,15-20 -----	1-24
A	WO 2009/071480 A2 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]; CARUSO MICHELE [IT]; BERIA ITALO []) 11 June 2009 (2009-06-11) cited in the application page 1; claims 1,6-22; example 1; table 1 -----	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 14 August 2014		Date of mailing of the international search report 03/09/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Guspanová, Jana

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/064486

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013027168	A1	28-02-2013	NONE

WO 2009071480	A2	11-06-2009	EP 2215091 A2 11-08-2010
		JP 5400791 B2 29-01-2014	
		JP 2011505403 A 24-02-2011	
		US 2011053944 A1 03-03-2011	
		WO 2009071480 A2 11-06-2009	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/064486

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C07D405/04 A61P35/00	C07D241/44 C07D401/04
	C07D471/04 C07D519/00	A61K31/498 A61K31/4985
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2013/027168 A1 (PFIZER [US]; FISH PAUL VINCENT [GB]; COOK ANDREW SIMON [US]; PHILLIPS) 28. Februar 2013 (2013-02-28) compounds of the examples; Seiten 1,2; Ansprüche 1,10,15-20 -----	1-24
A	WO 2009/071480 A2 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]; CARUSO MICHELE [IT]; BERIA ITALO []) 11. Juni 2009 (2009-06-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 1; Ansprüche 1,6-22; Beispiel 1; Tabelle 1 -----	1-24
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. August 2014		03/09/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Guspanová, Jana

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/064486

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2013027168 A1	28-02-2013	KEINE	

WO 2009071480 A2	11-06-2009	EP 2215091 A2	11-08-2010
		JP 5400791 B2	29-01-2014
		JP 2011505403 A	24-02-2011
		US 2011053944 A1	03-03-2011
		WO 2009071480 A2	11-06-2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	Z N A
C 1 2 N 5/09 (2010.01)	C 1 2 N 5/09	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74) 代理人 100151448

弁理士 青木 孝博

(74) 代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74) 代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74) 代理人 100203035

弁理士 五味淵 琢也

(74) 代理人 100185959

弁理士 今藤 敏和

(74) 代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74) 代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72) 発明者 シュメス, ノルベルト

ドイツ国、1 3 4 6 9・ベルリン、ボンデイツクシュトラッセ・6 1

(72) 発明者 ヘンドラー, ベルナルト

ドイツ国、1 3 4 6 5・ベルリン、アム・ビーバーパウ・8

(72) 発明者 シュテツキヒト, デトレフ

ドイツ国、1 4 4 7 1・ポツダム、クラーラ - ツェトキン - シュトラッセ・2 7

(72) 発明者 ガレンカンブ, ダニエル

ドイツ国、4 2 1 0 9・ヴツパータール、ハインシュトラッセ・7 5

(72) 発明者 ビツセル, リチャード・アレクサンダー

イギリス国、エスケ-6・5エーエフ・ストックポート、マーブル・ブリッジ、クレメント・ロード・14

(72)発明者 バグラス, リチャード・アレクサンダー

イギリス国、エスケ-17・7エーアール・ボクストン、ホグシヨー・ヴィラズ・ロード・13

Fターム(参考) 4B065 AA93X AC12 AC20 BB13 BC12

4C063 AA01 BB02 CC78 DD34 EE01

4C065 AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK02 LL04 PP03

PP07 PP08 PP13 PP15 PP16 QQ02

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC52 BC73 CB09 CB22 GA02 GA07 GA12

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA45 ZA81 ZB11 ZB26 ZB33 ZC41

4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 CA41 EA50 EA51