

(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2014-507458

(P2014-507458A)

(43) 公表日 平成26年3月27日(2014.3.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 120	4C065
<b>A61K 31/4985 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP	4C086
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/4985	
<b>A61P 37/06 (2006.01)</b>	A61K 31/5377	
<b>A61P 37/02 (2006.01)</b>	A61P 37/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 136 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-557087 (P2013-557087)  
 (86) (22) 出願日 平成24年3月8日 (2012.3.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年11月6日 (2013.11.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/053949  
 (87) 国際公開番号 W02012/123312  
 (87) 国際公開日 平成24年9月20日 (2012.9.20)  
 (31) 優先権主張番号 1104138.1  
 (32) 優先日 平成23年3月11日 (2011.3.11)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 1111409.7  
 (32) 優先日 平成23年7月5日 (2011.7.5)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

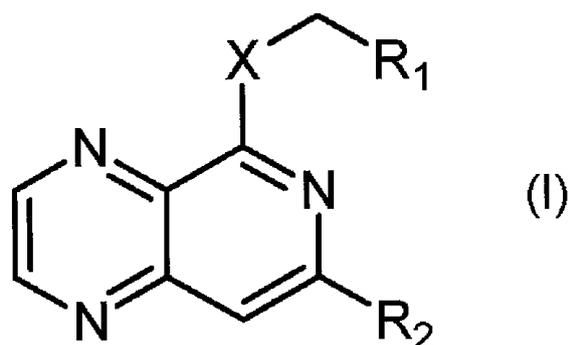
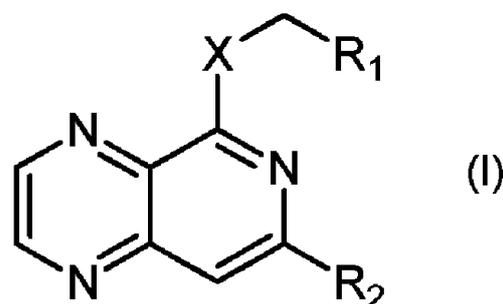
(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ティーダブリ  
 ュ8 9ジーエス プレントフォード グ  
 レイト ウェスト ロード 980  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100122389  
 弁理士 新井 栄一  
 (74) 代理人 100111741  
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Sykインヒビターとしてのピリド [3, 4-B] ピラジン誘導体

## (57) 【要約】

脾臓チロシンキナーゼ(Syk)のインヒビターであり、したがってマスト細胞、マクロファージ及びB細胞の不適切な活性化、並びに関連する炎症性応答及び組織損傷によってもたらされる疾患、例えば炎症性疾患及び/又はアレルギー性障害の治療における、並びに癌療法、とりわけヘム悪性腫瘍及び自己免疫性症状における使用に可能性がある式(1)の化合物又はその塩。



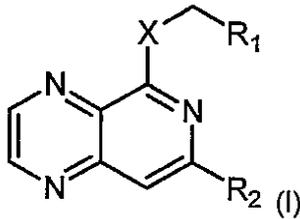
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(1):

## 【化 1】



10

[式中、

Xは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり；R<sub>1</sub>は、5員若しくは6員ヘテロシクリル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>であり；

ここでヘテロシクリルは、フルオロ、メチル、エチル及びトリフルオロエチルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；

R<sub>2</sub>は、5員若しくは6員ヘテロアリアル、ヘテロシクリル若しくはフェニル又は9員若しくは10員縮合ヘテロアリアルであり；ここで、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、フェニル又は縮合ヘテロアリアルは、C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、ベンジル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、オキソ(=O)、OC<sub>1-6</sub>フルオロアルキル及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、ハロゲン及びメチルからそれぞれ独立して選択されるか又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それらが結合している窒素と一緒に、5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；R<sub>5</sub>は、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>又はOHであり；

nは、0、1、2及び3から選択される整数である]の化合物、或いはその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 2】

XがO又はNHである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

R<sub>1</sub>が6員ヘテロシクリルである、請求項1又は請求項2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 4】

6員ヘテロシクリルが、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される、請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

R<sub>1</sub>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>であり、R<sub>5</sub>が-NH<sub>2</sub>である、請求項1又は請求項2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

R<sub>2</sub>が、ピラゾール、ピリジン及びフェニルから選択される、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 7】

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>が両方ともメチルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

実施例1~203の化合物から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

請求項1から8に定義されている式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩と、一つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 10】

50

治療に使用されるための、請求項1から8に定義されている式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

自己免疫性症状の療法に使用されるための、請求項1から8に定義されている化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

自己免疫性症状が、全身性エリテマトーデス(SLE)、円板状(皮膚)ループス、シェールゲン症候群、ヴェグナー肉芽腫症及び他の血管炎、水疱性類天疱瘡及び天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、巨細胞性動脈炎、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹、糸球体腎炎、慢性移植拒絶反応及びリウマチ様関節炎から選択される、請求項12に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項13】

癌の治療に使用されるための、請求項1から8に定義されている化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

炎症性疾患及び/又はアレルギー性障害の治療に使用されるための、請求項1から8に定義されている化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

自己免疫性症状の治療のための薬剤の製造における、請求項1から8に定義されている化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

20

【請求項16】

癌の治療のための薬剤の製造における、請求項1から8に定義されている化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項17】

炎症性疾患及び/又はアレルギー性障害の治療のための薬剤の製造における、請求項1から8に定義されている化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項18】

自己免疫性症状を治療する方法であって、請求項1から8に定義されている式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする被験者に投与することを含む方法。

30

【請求項19】

自己免疫性症状が、全身性エリテマトーデス(SLE)、円板状(皮膚)ループス、シェールゲン症候群、ヴェグナー肉芽腫症及び他の血管炎、水疱性類天疱瘡及び天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、巨細胞性動脈炎、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹、糸球体腎炎、慢性移植拒絶反応及びリウマチ様関節炎から選択される、請求項18に記載の自己免疫性症状を治療する方法。

【請求項20】

癌を治療する方法であって、請求項1から8に定義されている式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項21】

炎症性疾患及び/又はアレルギー性障害を治療する方法であって、請求項1から8に定義されている式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脾臓チロシンキナーゼ(Syk)に対して活性を有する新規化合物、それらの製造方法、それらを含む薬学的に許容される製剤及び療法におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

Sykは、活性化された免疫レセプターを、増殖、分化及び食作用を含む様々な細胞応答を仲介するシグナル下流事象に結合することに関与する、非レセプター型チロシンキナーゼである。Sykは、造血細胞において広く発現される。Sykインヒビターは、潜在的な抗炎症性及び免疫調節性の活性を有する。これらは、Syk仲介IgG Fcイプシロン及びガンマレセプター、並びにBCRレセプターのシグナル伝達を阻害し、マスト細胞、マクロファージ及びB細胞の活性化、並びに関連する炎症応答及び組織損傷の阻害をもたらす。したがって、Sykインヒビターは、リウマチ様関節炎、B細胞リンパ腫及び喘息/鼻炎の治療を含む多数の治療領域において注目を集めてきた。

## 【 0 0 0 3 】

10

リウマチ様関節炎(RA)は、人口のおよそ1%が罹患している自己免疫性疾患である。これは、骨及び軟骨の消耗性の破壊をもたらす関節の炎症によって特徴付けられる。可逆的なB細胞涸渇を引き起こすリツキシマブによる最近の臨床研究は(J.C.W. Edwards et al 2004, New Eng. J. Med. 350: 2572-2581)、B細胞機能を標的にすることが、RAなどの自己免疫性疾患における適切な治療戦略であることを示した。臨床利益は、自己反応性抗体(又はリウマチ因子)の低減と相関し、これらの研究は、B細胞機能、またさらには自己抗体産生が、これらの疾患において進行中の病理の中心であることを示唆する。

## 【 0 0 0 4 】

20

Sykを欠損しているマウスの細胞を使用した研究は、B細胞機能におけるこのキナーゼの必須的役割(non-redundant role)を実証した。Sykの欠損は、B細胞の発達の阻止によって特徴付けられる(M. Turner et al 1995 Nature 379: 298-302及びCheng et al 1995, Nature 378: 303-306)。これらの研究は、Sykが欠損している成熟B細胞による研究(Kurasaki et al 2000, Immunol. Rev. 176:19-29)と共に、SykがB細胞の分化及び活性化に必要であることを実証する。したがって、RA患者におけるSykの阻害は、B細胞機能を阻止し、したがってリウマチ因子産生を低減する可能性がある。B細胞機能におけるSykの役割に加えて、RAの治療に関連するものは、Fcレセプター(FcR)シグナル伝達におけるSyk活性の要件である。RAにおける免疫複合体によるFcR活性化は、複数の炎症促進性メディエーターの放出に寄与することが示唆された。

## 【 0 0 0 5 】

30

RAの病理へのSyk依存性プロセスの寄与は、Wong et al (2004, *ibid*)により概説された。

## 【 0 0 0 6 】

SykインヒビターR788(ホスタマチニブニナトリウム(fostamatinib disodium)、Rigel)の12週間の概念証明臨床試験の結果が公表された:Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk inhibitor: A twelve-week, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis & Rheumatism*, 58(11), 2008, 3309-3318。

## 【 0 0 0 7 】

40

Sykインヒビターは、また、癌療法において、とりわけヘム悪性腫瘍、特に濾胞性(FL)、マンツル細胞、パーキット及びびまん性大細胞型B細胞(DLBCL)リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫において有用でありうる。

## 【 0 0 0 8 】

研究は、Sykが多様な原発性Bリンパ腫、またBリンパ腫細胞株における過剰発現及び/又は構成的活性化により調節不全になることを示した。Sykは、PI3K/AKT経路、PLD経路及びAKT非依存性シグナル伝達を介して、mTOR(ラパマイシンの哺乳類標的)を活性化し、次にB細胞生存及び増殖を増加する。インビトロでのSykの阻害は、mTOR活性化の減少及びFL細胞における間代性の低減をもたらす。Bリンパ腫のネズミモデル(BKS-2)におけるクルクミンによるSykの阻害は、総脾細胞数を測定すると、腫瘍量の有意な低減を与えた。(Leseux L. et al. *Blood* 15 Dec 2006, Vol 108, No 13 pp 4156-4162及びGururajan M. et al. *Journal of Immunology*, 2007, 178 pp 111-121)。

## 【 0 0 0 9 】

50

再発した又は難治性のB細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)の患者におけるR788(ホスタマチニブニナトリウム)の第2相臨床試験の結果は、該化合物がこれらの患者において良好な耐容性があること、並びにびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)及び慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)を罹患している患者において治療利益があることを示す。この試験に登録した患者は進行した疾患を有し、市販の療法による治療が失敗したという事実にもかかわらず、それらのうちの有意な人数は、R788によるSykの阻害に対して特に応答性があった(Chen et al Blood 2008 Vol 111 pp 2230-2237, www.Rigel.com)。

【0010】

Skyインヒビターは、これらが架橋Fc R1及び又はFc R1レセプターに関連する下流細胞シグナルの伝達に重要であり、Skyがシグナル伝達カスケードの初期に位置するので、喘息及びアレルギー性鼻炎の治療にも有用でありうる。マスト細胞では、例えば、レセプターIgE複合体のアレルゲン架橋の後のFc R1シグナル伝達の初期の順序は、最初にLyn(Srcファミリーのチロシンキナーゼ)、次にSykを伴う。

10

【0011】

アレルギー性鼻炎及び喘息は、マスト細胞、好酸球、T細胞及び樹状細胞を含む多数の細胞型を伴う過敏性反応及び炎症性事象に関連する疾患である。アレルゲンへの曝露の後、IgE(Fc R1)及びIgG(Fc R1)の高親和性免疫グロブリンレセプターは、架橋され、マスト細胞及び他の細胞型において下級プロセスを活性化して、炎症促進性メディエーター及び気道収縮因子の放出をもたらす。マスト細胞では、例えば、アレルゲンによるIgEレセプター架橋は、既に形成された顆粒からのヒスタミンを含むメディエーターの放出、並びにプロスタグランジン及びロイコトリエンを含む新たに合成された脂質メディエーターの合成及び放出をもたらす。

20

【0012】

アレルギー性鼻炎の治療のための第I/II相研究において鼻腔内に投与されたSkyインヒビターR112(Rigel)は、アレルギー性鼻漏の改善と高い相関関係がある主要な免疫メディエーターであるPGD<sub>2</sub>の統計的に有意な減少を与えること、並びに一連の適応症にわたって安全であることを示し、したがって、臨床安全性及び局所Sykinインヒビターの効力についての最初の証拠を提供している(Meltzer, Eli O.; Berkowitz, Robert B.; Grossbard, Elliott B. An intranasal Syk inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2005), 115(4), 791-796を参照すること)。しかしアレルギー性鼻炎についての更なるII相臨床試験において、R112はプラセボと比べて効力を欠いていることを示した(Clinical Trials.gov Identifier NCT0015089)。

30

【0013】

WO 03/057695(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc)は、Syk阻害活性を有する1,6ナフチリジンを記載する。これらは、"Discovery and SAR of Novel [1,6] Naphthyridines as Potent Inhibitors of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1415-1418)において更に記載されている。この後に、二つのごく最近の特許出願WO 2010/015518及びWO 2010/015529(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc)があり、それぞれ4-ジメチルアミノ-フェニル置換ナフチリジン及び置換ナフチリジンを記載している。

40

【0014】

WO 04/035604は、ヒトSykタンパク質の構造的な配位を開示する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】WO 03/057695

【特許文献2】WO 2010/015518

【特許文献3】WO 2010/015529

【特許文献4】WO 04/035604

50

## 【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】J.C.W. Edwards et al 2004, New Eng. J. Med. 350: 2572-2581

【非特許文献2】M. Turner et al 1995 Nature 379: 298-302

【非特許文献3】Cheng et al 1995, Nature 378: 303-306

【非特許文献4】Kurasaki et al 2000, Immunol. Rev. 176:19-29

【非特許文献5】Wong et al (2004, ibid)

【非特許文献6】Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk inhibitor: A twelve-week, randomized, placebo-controlled trial, Arthritis &amp; Rheumatis, 58(11), 2008, 3309-3318

10

【非特許文献7】Leseux L. et al. Blood 15 Dec 2006, Vol 108, No 13 pp 4156-4162

【非特許文献8】Gururajan M. et al. Journal of Immunology, 2007, 178 pp 111-121

【非特許文献9】Chen et al Blood 2008 Vol 111 pp 2230-2237, www.Rigel.com

【非特許文献10】Meltzer, Eli O.; Berkowitz, Robert B.; Grossbard, Elliott B. An intranasal Syk inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2005), 115(4), 791-796

【非特許文献11】Clinical Trials.gov Identifier NCT0015089

【非特許文献12】Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1415-1418

## 【発明の概要】

20

## 【発明が解決しようとする課題】

【0017】

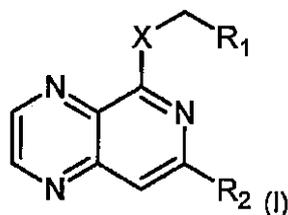
しかし、脾臓チロシンキナーゼ(Syk)のインヒビターである更なる化合物を同定する必要性が、依然として存在する。

## 【課題を解決するための手段】

【0018】

したがって、一つの実施態様において、本発明は、式(1)：

【化1】



30

【0019】

[式中、

Xは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり；R<sub>1</sub>は、5員若しくは6員ヘテロシクリル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>であり；

ここでヘテロシクリルは、フルオロ、メチル、エチル及びトリフルオロエチルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；

40

R<sub>2</sub>は、5員若しくは6員ヘテロアリアル、ヘテロシクリル若しくはフェニル又は9員若しくは10員縮合ヘテロアリアルであり；ここで、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、フェニル又は縮合ヘテロアリアルは、C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、ベンジル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、オキソ(=O)、OC<sub>1-6</sub>フルオロアルキル及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、ハロゲン及びメチルからそれぞれ独立して選択されるか又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；R<sub>5</sub>は、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>又はOHであり；

50

nは、0、1、2及び3から選択される整数である]の化合物、或いはその塩を提供する。

【0020】

別の実施態様において、本発明は、式(1)：

【化2】



10

【0021】

[式中、

Xは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり；

R<sub>1</sub>は、5員若しくは6員ヘテロシクリル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>であり；

ここでヘテロシクリルは、フルオロ及びメチルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；

R<sub>2</sub>は、5員若しくは6員ヘテロアリアル、ヘテロシクリル若しくはフェニル又は9員若しくは10員縮合ヘテロアリアルであり；

ここで、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、フェニル又は縮合ヘテロアリアルは、C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、ベンジル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル及びオキソ(=O)からそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、ハロゲン及びメチルからそれぞれ独立して選択されるか又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、5員若しくは6員ヘテロシクリルを形成し；

R<sub>5</sub>は、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>又はOHであり；

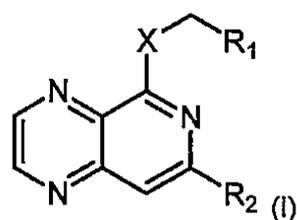
nは、0、1、2及び3から選択される整数である]の化合物、或いはその塩を提供する。

20

【0022】

別の実施態様において、本発明は、式(1)：

【化3】



30

【0023】

[式中、

Xは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり；

R<sub>1</sub>は、5員若しくは6員ヘテロシクリル又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>であり；

ここでヘテロシクリルは、フルオロ及びメチルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；

R<sub>2</sub>は、5員若しくは6員ヘテロアリアル又はフェニルであり；

ここで、ヘテロアリアル又はフェニルは、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、C<sub>1-6</sub>フルオロアルキル、ベンジル及びC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されており；

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、水素及びメチルからそれぞれ独立して選択され；

R<sub>5</sub>は、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>又はOHであり；

40

50

nは、1、2及び3から選択される整数である]の化合物、或いはその塩を提供する。

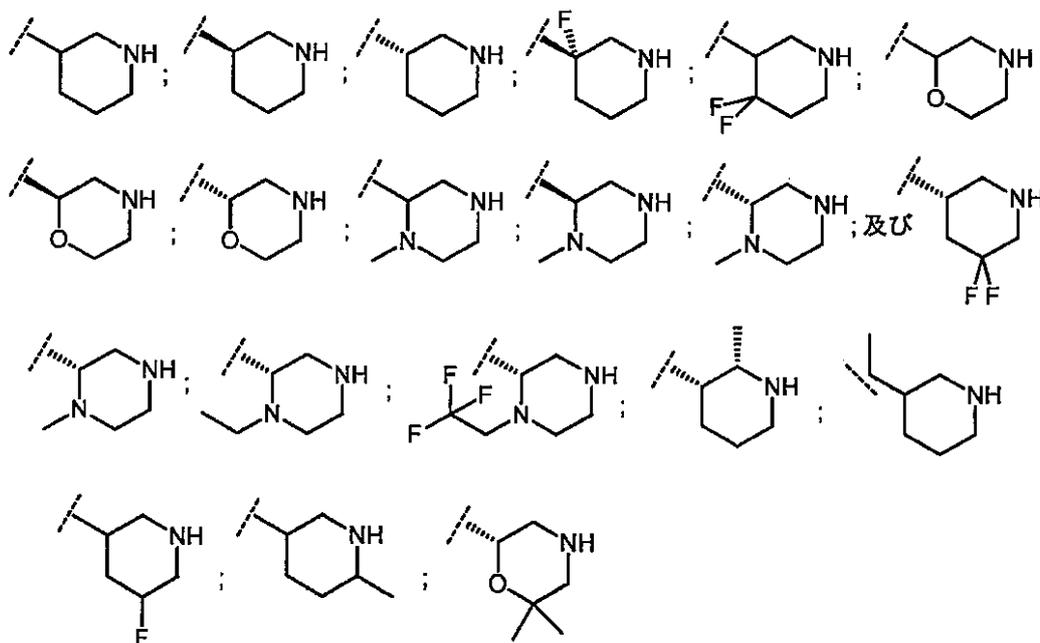
【0024】

一つの実施態様において、Xは、O、CH<sub>2</sub>又はNHである。別の実施態様において、Xは、O又はNHである。別の実施態様において、XはOである。更なる実施態様において、XはNHである。

【0025】

一つの実施態様において、R<sub>1</sub>は、フルオロ、メチル、エチル及びトリフルオロエチルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されている5員又は6員ヘテロシクリルである。別の実施態様において、R<sub>1</sub>は、フルオロ、メチル、エチル及びトリフルオロエチルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されている6員ヘテロシクリルである。別の実施態様において、R<sub>1</sub>は、フルオロ、メチル、エチル及びトリフルオロエチルからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されているピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される6員ヘテロシクリルである。別の実施態様において、R<sub>1</sub>は、下記：

【化4】

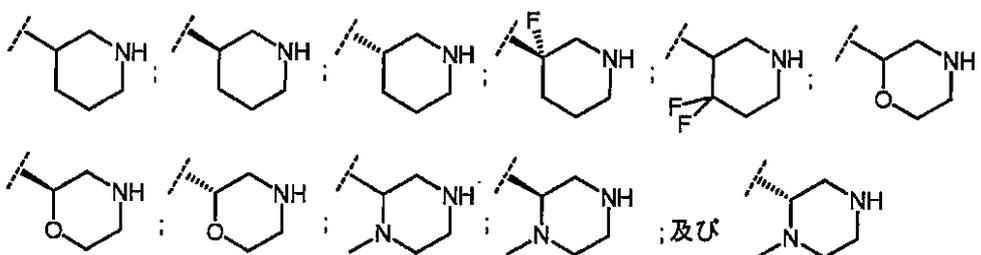


から選択される6員ヘテロシクリル及び置換基である。

【0026】

別の実施態様において、R<sub>1</sub>は、下記：

【化5】

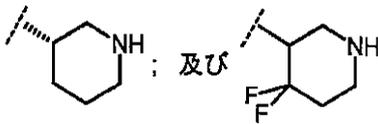


から選択される6員ヘテロシクリル及び置換基である。

【0027】

更なる実施態様において、R<sub>1</sub>は、下記：

## 【化6】



から選択される6員ヘテロシクリル及び置換基である。

## 【0028】

一つの実施態様において、 $R_1$ は $-(CH_2)_nR_5$ である。別の実施態様において、 $R_1$ は $-(CH_2)_nR_5$ であり、 $R_5$ は、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 又は $OH$ である。更なる実施態様において、 $R_5$ は $-NH_2$ である。

10

## 【0029】

一つの実施態様において、 $n$ は、0、1、2及び3から選択される。別の実施態様において、 $n$ は、1、2及び3から選択される。更なる実施態様において、 $n$ は3である。

## 【0030】

一つの実施態様において、 $R_2$ は、5員若しくは6員ヘテロアリアル、ヘテロシクリル若しくはフェニル又は9員若しくは10員縮合ヘテロアリアルであり、ここでヘテロアリアル、ヘテロシクリル、フェニル又は縮合ヘテロアリアルは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OH$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-NR_3R_4$ 、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、ベンジル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、オキソ(=O)、 $OC_{1-6}$ フルオロアルキル及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されている。

20

## 【0031】

別の実施態様において、 $R_2$ は、5員若しくは6員ヘテロアリアル、ヘテロシクリル若しくはフェニル又は9員若しくは10員縮合ヘテロアリアルであり、ここでヘテロアリアル、ヘテロシクリル、フェニル又は縮合ヘテロアリアルは、メチル、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、ベンジル、シクロペンチル、オキソ、ピロリジン及びピペラジンからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されている。

## 【0032】

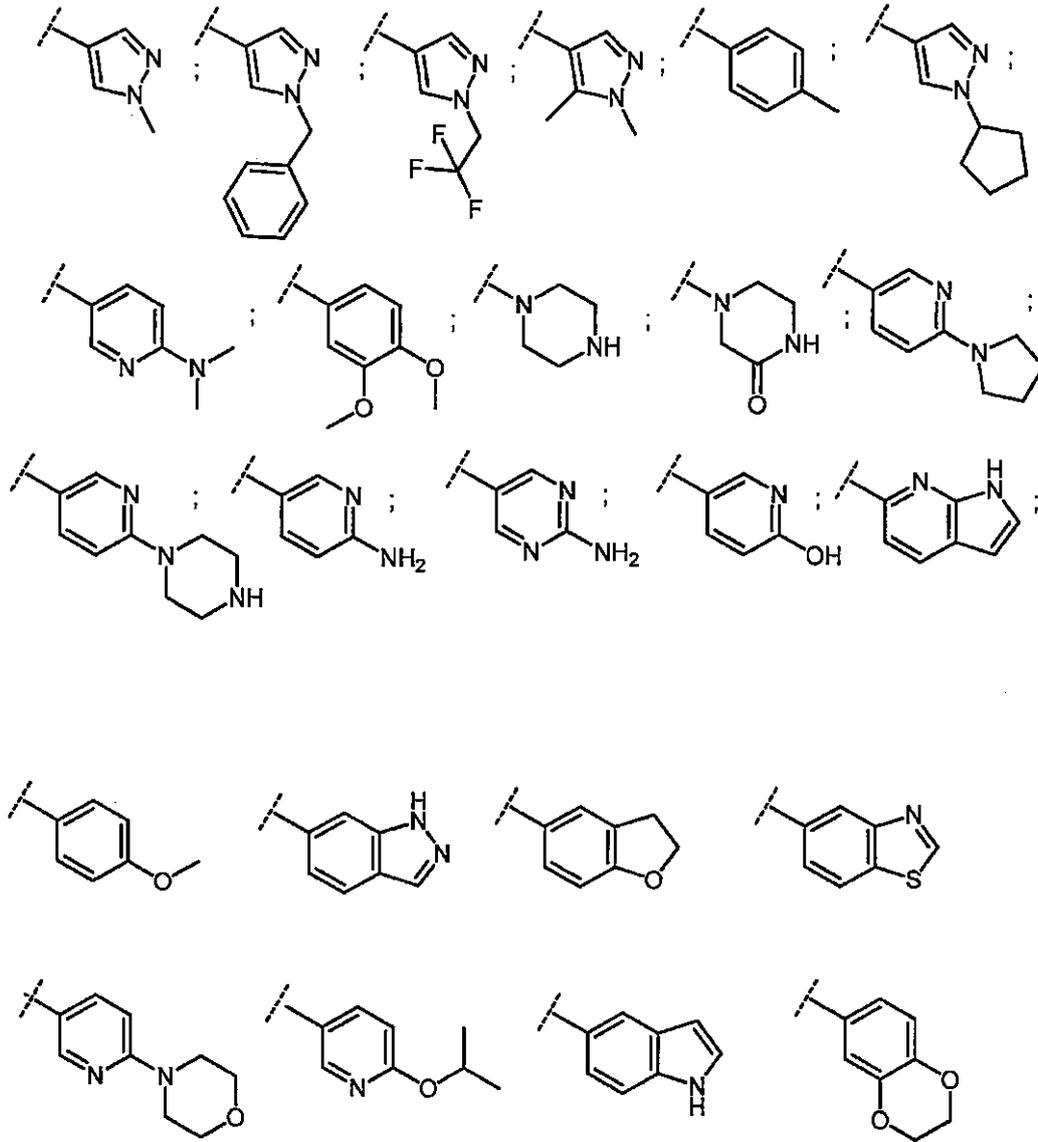
一つの実施態様において、 $R_2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OH$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-NR_3R_4$ 、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、ベンジル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、オキソ(=O)、 $OC_{1-6}$ フルオロアルキル及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される一つ又は二つの基で場合により置換されているピラゾール、ピリジン、フェニル、ピペラジン、ピリミジン及びピロロピリジンから選択される。

30

## 【0033】

別の実施態様において、 $R_2$ は、下記：

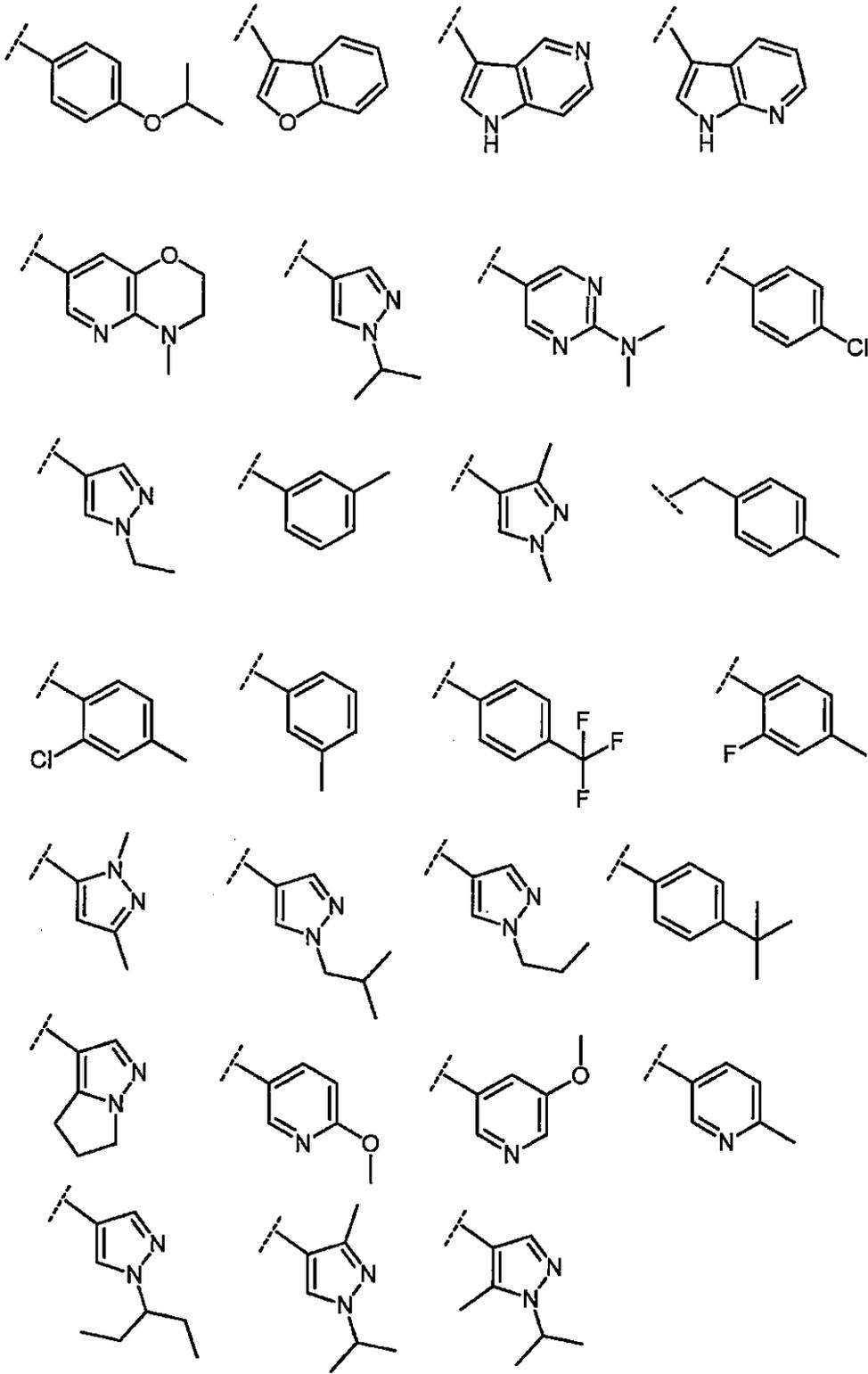
【化 7】



10

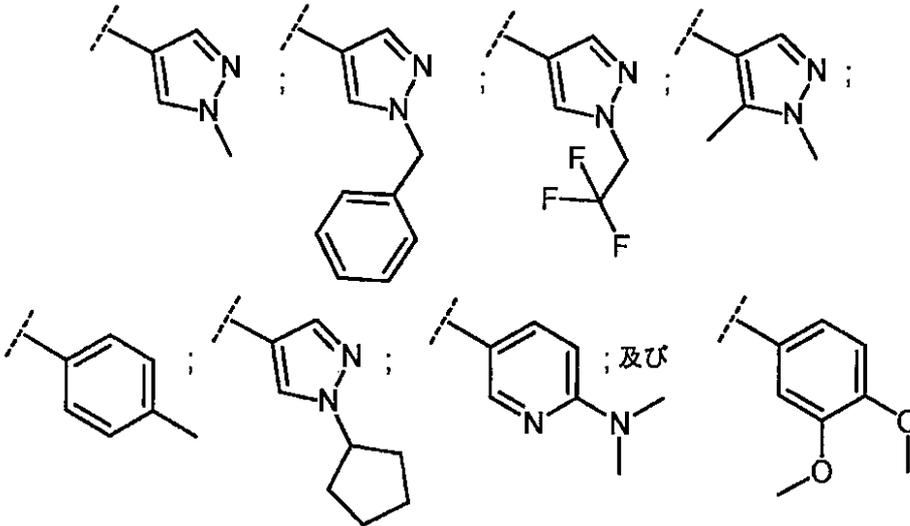
20

30





## 【化8】



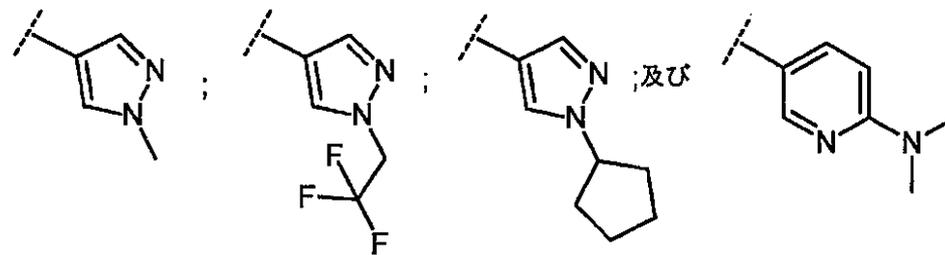
10

から選択される。

## 【0036】

更なる実施態様において、 $R_2$ は、下記：

## 【化9】



20

から選択される。

## 【0037】

一つの実施態様において、 $R_3$ 及び $R_4$ は、水素及びメチルからそれぞれ独立して選択される。別の実施態様において、 $R_3$ 及び $R_4$ は両方ともメチルである。更なる実施態様において、 $R_3$ 及び $R_4$ は、それらが結合している窒素と一緒に、5員又は6員ヘテロシクリルを形成する。

30

## 【0038】

一つの実施形態において、本発明の代表的な化合物には、下記が含まれる：

実施例1~42(ACD名称)：

7-[1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

40

N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]-N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩

7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリ

50

- ド[3,4-b]ピラジン、塩酸塩  
 N,N-ジメチル-5-(5-{{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2-ピリジンアミン塩酸塩  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}}ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩  
 7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{{[(2S)-2-モルホリニルメチル]オキシ}}ピリド[3,4-b]ピラジン、塩酸塩  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、塩酸塩  
 N-{{[(2S)-1-メチル-2-ピペラジニル]メチル}}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩 10  
 5-{{[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]オキシ}}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩  
 N-{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}-1,4-ブタンジアミン塩酸塩  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(2)-2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、塩酸塩(異性体1)  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、塩酸塩(異性体2) 20  
 N-[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]-7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン(異性体2)  
 N-[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]-7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン(異性体1)  
 N-((5,5-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-7-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン  
 4-(5-{{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]アミノ}}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2-ピペラジノン、塩酸塩  
 7-(1-ピペラジニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、塩酸塩 30  
 N,N-ジメチル-5-(5-{{[(3R)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2-ピリジンアミン  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン  
 4-({7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}アミノ)-1-ブタノール  
 N<sup>3</sup>-{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}- -アラニンアミド  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 40  
 N,N-ジメチル-5-{{5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}}-2-ピリジンアミン  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン  
 N-[(5,5-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(3R)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン  
 N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-[6-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピ 50

ラジン-5-アミン

7-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(6-アミノ-3-ピリジニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(2-アミノ-5-ピリミジニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

5-(5-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]アミノ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2(1H)-ピリジノン

N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(5-メチル-2-チエニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(5-メチル-2-フラニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン  
N-[7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]-1,4-ブタンジアミン

実施例43~203(IUPAC名称):

7-(4-メチルフェニル)-N-(モルホリン-2-イルメチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体

7-(4-メチルフェニル)-N-(モルホリン-2-イルメチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体

7-(4-メトキシフェニル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

(3S)-3-([7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

7-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1H-インドール-5-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

(3S)-3-([7-(4-メトキシフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

(3S)-3-([7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

(3S)-3-([7-(1-ベンゾフラン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

(3S)-3-([7-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

(3S)-3-([7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

10

20

30

40

50

(2R)-2-({[7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)モルホリン塩酸塩

(2R)-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)モルホリン塩酸塩

N,N-ジメチル-5-{5-[(2R)-モルホリン-2-イルメトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}ピリジン-2-アミン塩酸塩

N-(モルホリン-2-イルメチル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体

(3S)-3-{{[7-(4-メチル-2H,3H,4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル}ピペリジン塩酸塩

10

(3S)-3-[[{7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル]ピペリジン塩酸塩

(3S)-3-[[{7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル]ピペリジン

N,N-ジメチル-5-{5-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}ピリミジン-2-アミン塩酸塩

(3S)-3-({[7-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩

(3S)-3-({[7-(4-クロロフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン

20

(3S)-3-[[{7-[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル]ピペリジン

(3S)-3-({[7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩

N,N-ジメチル-5-[5-({[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}アミノ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル]ピリジン-2-アミン塩酸塩

4-(5-{5-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}ピリジン-2-イル)モルホリン

(3S)-3-({[7-(3-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン二塩酸塩

30

N-(モルホリン-2-イルメチル)-7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体

N-{{[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}-7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-{{[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}-7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

(3S)-3-({[7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン

(3S)-3-({[7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩

40

7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2R)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(2R)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

(3S)-3-({[7-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩

(3S)-3-({[7-(3-クロロフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩

N-{{[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

50

(3S)-3-[(7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]ピペリジン 塩酸塩

(3S)-3-[(7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]ピペリジン

(3S)-3-[(7-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]ピペリジン

N,N-ジメチル-5-(5-[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メトキシ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)ピリジン-2-アミン

(2S)-1-メチル-2-[(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]ピペラジン

7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 塩酸塩

N,N-ジメチル-5-[5-[(2R)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル]アミノ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル]ピリジン-2-アミン 塩酸塩

7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 塩酸塩

(2S)-2-[(7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]モルホリン 塩酸塩

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 塩酸塩

7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 塩酸塩

7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 塩酸塩

N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

(2S)-2-[(7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]-1-メチルピペラジン

(2S)-2-[(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]モルホリン 塩酸塩

N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 塩酸塩

N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 塩酸塩

7-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

(2S)-1-エチル-2-[(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]ピペラジン 塩酸塩

5-{5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン

5-{5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン、単一の不明な鏡像異性体

10

20

30

40

50

5-[5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル]-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン、単一の不明な鏡像異性体

5-(5-[(2S)-1-エチルピペラジン-2-イル]メトキシ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン塩酸塩

(3S)-3-([7-(4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル)ピペリジン

(3R)-3-([7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン

N,N-ジメチル-5-(5-[(2S)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル]メトキシ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)ピリジン-2-アミン

(2S)-2-([7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン

(6S)-2,2-ジメチル-6-([7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)モルホリン

N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

3-フルオロ-3-([7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン、単一の不明な鏡像異性体

3-フルオロ-3-([7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン、単一の不明な鏡像異性体

5-[5-([3R)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル)アミノ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン塩酸塩

N-[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、単一の不明な鏡像異性体

N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、単一の不明な鏡像異性体

5-[5-([3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル)アミノ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン塩酸塩

(2S,3S)-2-メチル-3-([7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2R)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

3,3-ジフルオロ-5-([7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メトキシフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メトキシフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

10

20

30

40

50

5-(5-{{(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル}アミノ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン

N-(4-メチルフェニル)-5-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-アミン塩酸塩

7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

(3S)-3-[[{7-[(4-メチルフェニル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン塩酸塩

7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-[1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-[3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

10

20

30

40

50

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

3-(2-{7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}エチル)ピペリジン

7-[5-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

(+/-)(3S,5R)-3-フルオロ-5-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン

(+/-)(3R,5R)-3-フルオロ-5-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(4-フルオロフェニル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

7-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

3-フルオロ-3-(2-{7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}エチル)ピペリジン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(6-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体

7-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

3-({[7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)-3-フルオロピペリジン塩酸塩

7-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体

10

20

30

40

50

- N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩
- 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体
- 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体
- 5-{5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン塩酸塩
- N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、単一の不明な鏡像異性体 10
- N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体
- 3-フルオロ-3-[(7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル]ピペリジン塩酸塩
- 7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩
- 7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン
- N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 20
- 7-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩
- 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン
- (3R)-3-([(7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル)ピペリジン
- N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[5-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン
- N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 30
- 7-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-{[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン
- 7-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-{[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩
- 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン
- 7-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩
- 7-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-N-{[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン 40
- 7-(2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-N-{[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン
- 又はその塩。
- 【 0 0 3 9 】**
- 別の実施形態において、本発明の代表的な化合物には、下記が含まれる：
- 7-[1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン；
- 7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン；
- N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピ 50

- ラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン;  
 7-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]-N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}ピ  
 リド[3,4-b]ピラジン-5-アミン;  
 N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリ  
 ド[3,4-b]ピラジン-5-アミン;  
 5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾ  
 ール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン;  
 7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリ  
 ド[3,4-b]ピラジン;  
 N,N-ジメチル-5-(5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イ  
 ル)-2-ピリジンアミン; 10  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,  
 4-b]ピラジン;  
 7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(2S)-2-モルホリニルメチル]オキシ}ピリ  
 ド[3,4-b]ピラジン;  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラ  
 ジン-5-アミン;  
 N-{[(2S)-1-メチル-2-ピペラジニル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド  
 [3,4-b]ピラジン-5-アミン;  
 5-{[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]オキシ}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ  
 ル)ピリド[3,4-b]ピラジン; 20  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピラ  
 ジン;  
 N-{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}-1,4-ブタンジ  
 アミン;  
 N-[7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]-1,4-ブタンジアミン;  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリド[3,4-b]ピ  
 ラジン-5-アミン;  
 4-({7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}アミノ)-1-ブ  
 タノール; 30  
 N<sup>3</sup>-{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}-アラニン  
 アミド;  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピ  
 ラジン-5-アミン;  
 N,N-ジメチル-5-{5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-2-ピリ  
 ジンアミン;  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラ  
 ジン-5-アミン;  
 N-[(5,5-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリ  
 ド[3,4-b]ピラジン-5-アミン;及び 40  
 7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(3R)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピ  
 ラジン-5-アミン;  
 又はその塩。

## 【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、本発明の代表的な化合物には、下記が含まれる:

- 7-[1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[  
 3,4-b]ピラジン-5-アミン;  
 7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,  
 4-b]ピラジン-5-アミン;  
 N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピ 50

ラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン;  
 7-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]-N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}ピ  
 リド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩;  
 N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピ  
 リド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩;  
 5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラ  
 ザール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩;  
 7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピ  
 リド[3,4-b]ピラジン、塩酸塩;  
 N,N-ジメチル-5-(5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イ  
 ル)-2-ピリジンアミン塩酸塩;  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,  
 4-b]ピラジン塩酸塩;  
 7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(2S)-2-モルホリニルメチル]オキシ}ピ  
 リド[3,4-b]ピラジン、塩酸塩;  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピ  
 ラジン-5-アミン、塩酸塩;  
 N-{[(2S)-1-メチル-2-ピペラジニル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピ  
 リド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩;  
 5-{[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]オキシ}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ  
 ル)ピリド[3,4-b]ピラジン;  
 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピ  
 ラジン塩酸塩;及び  
 N-{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}-1,4-ブタンジ  
 アミン。

【0041】

別の実施形態において、本発明の代表的な化合物には、下記が含まれる:

7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,  
 4-b]ピラジン-5-アミン;  
 5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラ  
 ザール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン;  
 N,N-ジメチル-5-(5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イ  
 ル)-2-ピリジンアミン;及び  
 5-{[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]オキシ}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ  
 ル)ピリド[3,4-b]ピラジン;  
 又はその塩。

【0042】

式(1)の化合物及びその塩は溶媒和形態で存在しうることが理解される。別の実施態様  
 において、本発明は、式(1)の化合物及びその塩を提供する。別の実施態様において、本  
 発明は、式(1)の化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様におい  
 て、本発明は、式(1)の化合物及びその溶媒和物を提供する。更なる実施態様において、  
 本発明は、遊離塩基として式(1)の化合物を提供する。

【0043】

式(1)の化合物は、Sykのインヒビターとして有用である。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキル」は、特定の数の炭素原子を含有する直鎖  
 又は分岐鎖の飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルは、少なくとも1個、最  
 大で6個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。本明細書で使用さ  
 れる「アルキル」の例には、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-へ

キシル、イソブチル、イソプロピル、t-ブチル及び1,1-ジメチルプロピルが含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

本明細書で使用されるとき、用語「アルコキシ」は、特定の数の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖の飽和アルコキシ鎖を意味する。例えば、 $C_{1-6}$ アルコキシは、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を意味する。本明細書で使用される「アルコキシ」の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシ又はヘキシルオキシが含まれるが、これらに限定されない。

【0046】

本明細書で使用されるとき、用語「シクロアルキル」は、3~7個の環炭素原子、例えば3~6個の環炭素原子を有する炭素環を意味する。本明細書で使用される「シクロアルキル」の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれるが、これらに限定されない。一つの実施態様において、シクロアルキル環は、5又は6個の環炭素原子を含む。

10

【0047】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロ」又は代替的に「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ又はプロモを意味する。

【0048】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロアルキル」は、一つから三つのハロ基又はその組み合わせで置換されているアルキル基を意味する。本明細書で使用される「ハロアルキル」の例には、1,1,1-トリフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル及びフルオロエチルが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0049】

本明細書で使用されるとき、用語「フルオロアルキル」は、一つから三つのハロ基がフッ素であるハロアルキル基を意味する。本明細書で使用される「フルオロアルキル」の例には、1,1,1-トリフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル及びフルオロエチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0050】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロシクリル」は、2個までが窒素、酸素及び硫黄などのヘテロ原子でありうる5又は6個の環原子を含有する飽和複素環を意味する。本明細書で使用される「ヘテロシクリル」の例には、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、3-ジオキサラン、チアゾリジン、イソキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、1,4-ジオキサソラン、チオモルホリン及び1,4-オキサチアンが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0051】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」は、2個までが窒素、酸素及び硫黄などのヘテロ原子でありうる5又は6個の環原子を含有する不飽和芳香族複素環を意味する。ヘテロアリール基の例には、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、オキサジン及びジオキシンが含まれる。

40

【0052】

本明細書で使用されるとき、用語「縮合ヘテロアリール」は、3個までが窒素、酸素及び硫黄などのヘテロ原子でありうる9又は10個の環原子を含有する不飽和芳香族複素環を意味する。縮合ヘテロアリール基の例には、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソインドール、イソベンゾフラン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンズチアゾール、ピロピリジン、キノリン及びイソキノリンが含まれる。

【0053】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容される」は、健全な医療判断の範囲内

50

において、過剰な毒性、刺激又は他の問題若しくは合併症がなくヒト及び動物の組織との接触に使用するのに適切であり、妥当な利益/危険比に相当する化合物、材料、組成物及び剤形を意味する。当業者は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を調製できることを理解する。

#### 【0054】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容される塩」は、主題化合物の望ましい生物学的活性を保持し、最小限の望ましくない毒物学的効果を示す塩を意味する。これらの薬学的に許容される塩は、化合物の最終単離及び精製の際にその場で調製することができる又はその遊離酸若しくは遊離塩基形態の精製化合物を適切な塩基若しくは酸とそれぞれ別個に反応させることによって調製することができる。事実、本発明の特定の実施態様において、薬学的に許容される塩は、対応する遊離塩基又は遊離酸よりも好ましいことがあり、それは、そのような塩がより大きな安定性又は可溶性を分子に付与し、それによって剤形への製剤を促進するからである。一つの実施態様において、薬学的に許容される塩は塩酸塩である。

10

#### 【0055】

式(1)の化合物は塩基性であり、したがって、一般に適切な酸による処理で薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。適切な酸には、薬学的に許容される無機酸及び薬学的に許容される有機酸が含まれる。代表的な薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p-アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ビルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストール酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)及びナフタレン-2-スルホン酸塩が含まれる。一つの実施態様において、本発明は、式(1)の化合物の薬学的に許容される塩を提供し、これは塩酸塩である。

20

30

#### 【0056】

式(1)の化合物は、 $R_1$ の位置にキラル中心を含有することができ、したがって個別の鏡像異性体又はその混合物として存在することができる。キラル中心の立体化学が特定されていない場合、構造は、それぞれの鏡像異性体及びそれらの全ての混合物を包含することが意図される。したがって、式(1)の化合物を、ラセミ混合物、鏡像異性的に濃縮された混合物又は鏡像異性的に純粋な個別の立体異性体として使用することができる。本発明は、そのような混合物も純粋な個別の鏡像異性体も全て含む。一般に、式(1)の化合物を精製された単一鏡像異性体の形態で使用することが好ましい。ラセミ化合物の少なくとも一方の鏡像異性体は、記載された活性を有することが、当業者には理解される。他方の鏡像異性体は、同様の活性を有する、より少ない活性を有する、活性を有さないことがある又は機能アッセイにおいていくらかのアンタゴニスト活性を有することがある。

40

#### 【0057】

ラセミ混合物などの鏡像異性体の混合物が好ましいことがある。したがって、本発明の一つの実施態様において、式(1)の化合物はラセミ混合物(ラセミ化合物)である。

#### 【0058】

あるいは、単一鏡像異性体、例えばS-鏡像異性体が好ましいことがある。したがって、本発明の一つの実施態様において、式(1)の化合物はS-鏡像異性体である。本発明の更なる実施態様において、式(1)の化合物はR-鏡像異性体である。

50

## 【0059】

式(1)の化合物の個別の鏡像異性体を、当業者に既知の方法により分割することができる。例えば、そのような分割は、(1)ジアステレオ異性体塩、錯体若しくは他の誘導体の形成により;(2)立体異性体特異的試薬を用いる選択的反応により、例えば酵素的酸化若しくは還元により;又は(3)キラル環境下、例えば結合キラルリガンドを有するシリカなどのキラル担体における若しくはキラル溶媒の存在下でのガス-液体若しくは液体クロマトグラフィーにより実施することができる。当業者は、望ましい立体異性体が上記に記載された分離手順の一つにより別の化学実体に変換される場合、望ましい形態を遊離するために更なる工程が必要であることを理解する。あるいは、特定の鏡像異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒若しくは溶媒を使用する不斉合成により又は一方の鏡像体を不斉転換により他方に変換することにより合成することができる。

10

## 【0060】

本発明の化合物は、固体又は液体の形態で存在することができる。固体状態では、本発明の化合物は、結晶若しくは非結晶(無定形)の形態又はその混合物として存在することができる。結晶形態である本発明の化合物では、当業者は、薬学的に許容される溶媒和物を形成できることを理解し、ここで溶媒分子は、結晶化の際に結晶格子に組み込まれる。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DMSO、酢酸、エタノールアミン及び酢酸エチルなどであるが、これらの限定されない非水性溶媒を伴うことができるか又は結晶格子に組み込まれる溶媒として水を伴うことができる。水が、結晶格子に組み込まれる溶媒である溶媒和物は、典型的には「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的水和物のみならず、多様な量の水を含有する組成物も含まれる。

20

## 【0061】

当業者は、その多様な溶媒和物を含む結晶形態で存在する本発明の化合物が、多形(すなわち、異なる結晶構造で発生する能力)を示しうることを更に理解する。これらの異なる結晶形態は、典型的には「多形体」として知られている。本発明はそのような多形体を全て含む。多形体は、同じ化学組成を有するが、パッキング、幾何学的配置及び結晶固体状態の他記述的特性が異なる。したがって多形体は、異なる形状、密度、硬度、変形性、安定性及び溶解特性などの物理的特性を有することができる。多形体は、典型的には、異なる融点、IRスペクトル及びX線粉末回析パターンを示し、このことを同定に使用することができる。当業者は、異なる多形体を、例えば化合物を作製するのに使用される反応条件又は試薬を変更又は調整することにより生成できることを理解する。例えば、温度、圧力又は溶媒の変更は、多形体をもたらすことができる。加えて、一つの多形体は、特定の条件下で別の多形体に自然発生的に変換されうる。

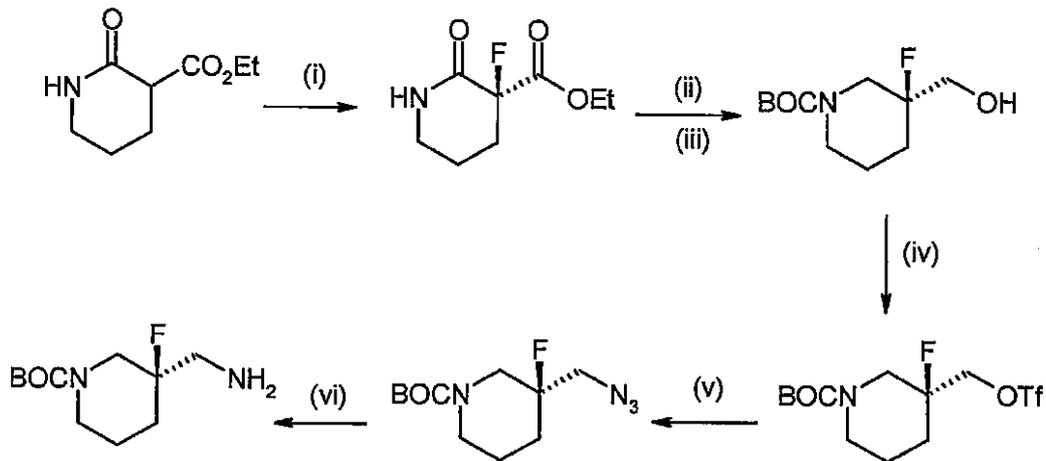
30

## 【0062】

式(1)の化合物は、本明細書以降に記載される一般的合成スキームにより調製することができる。

## 【化10】

スキーム1 - 1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート  
の合成



10

(i) 2,6-ルチジン、エチル2-オキソ-3-ピペリジンカルボキシレート、ジトリフル酸[(S)-(-)-2,2'-  
ビスホスフィノ]-1,1'-ビナフチル]パラジウム(II)二水和物、N-フルオロベンゼンスルホン  
アミド、EtOH

20

(ii)  $\text{BH}_3$ -THF; 加熱

(iii)  $\text{BOC}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM;

(iv)  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM;

(v)  $\text{NaN}_3$ , DMF; 加熱

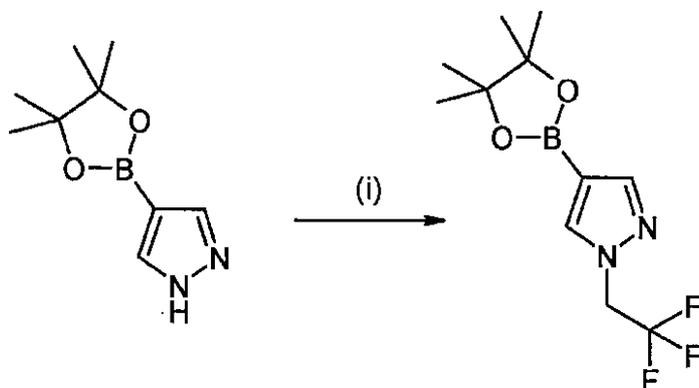
(vi) Pd/C, EtOH.

## 【0063】

## 【化11】

スキーム2 - 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロ  
エチル)-1H-ピラゾールの合成

30



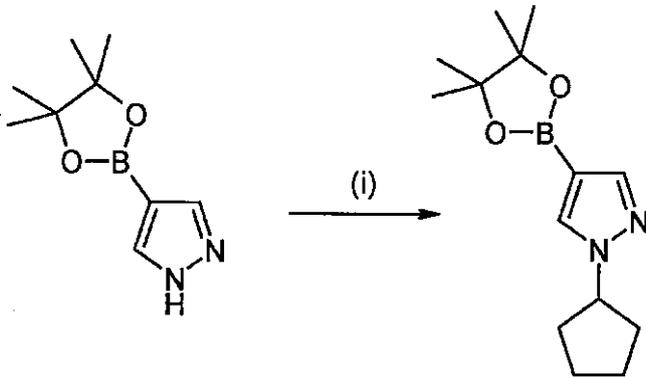
40

(i) 2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンサルホネート、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、DMF.

## 【0064】

【化 1 2】

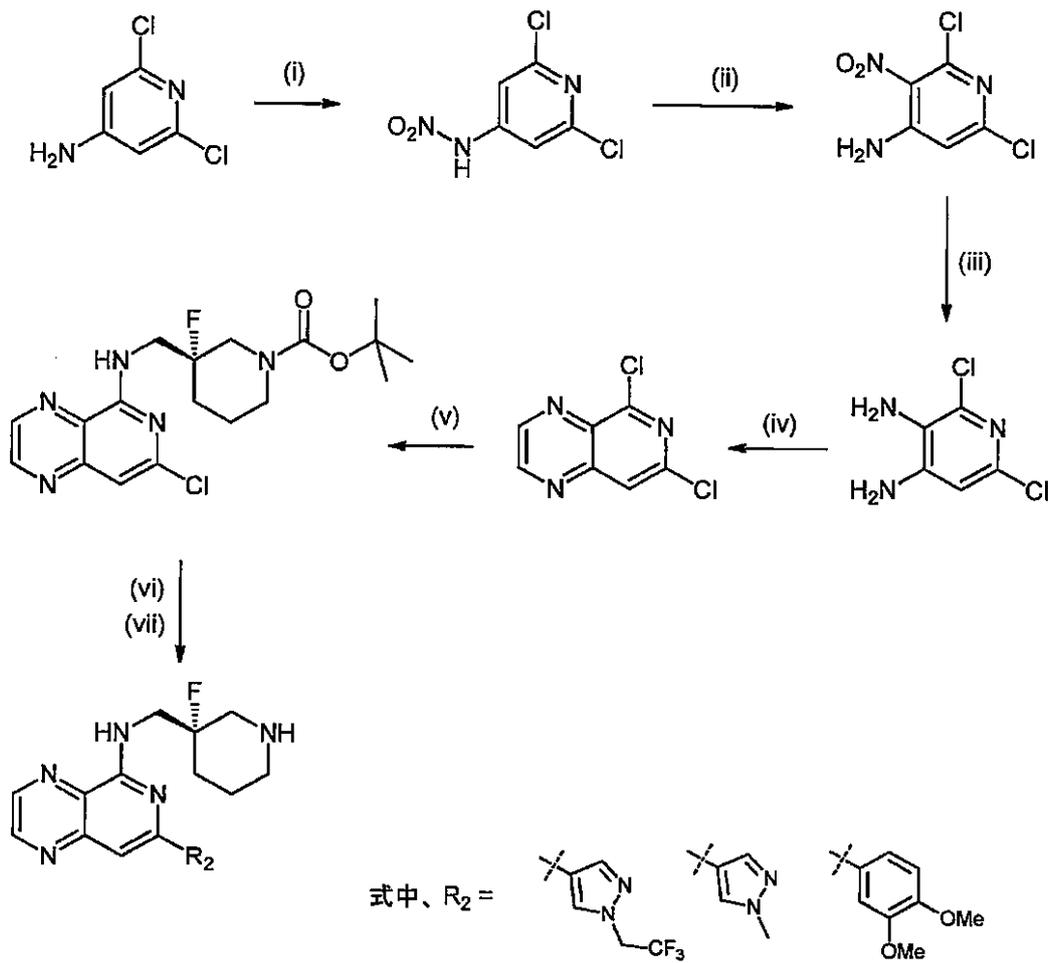
スキーム3 - 1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの合成

(i) プロモシクロペンタン、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、アセトニトリル、加熱

【 0 0 6 5 】

## 【化 1 3】

## スキーム4



10

20

30

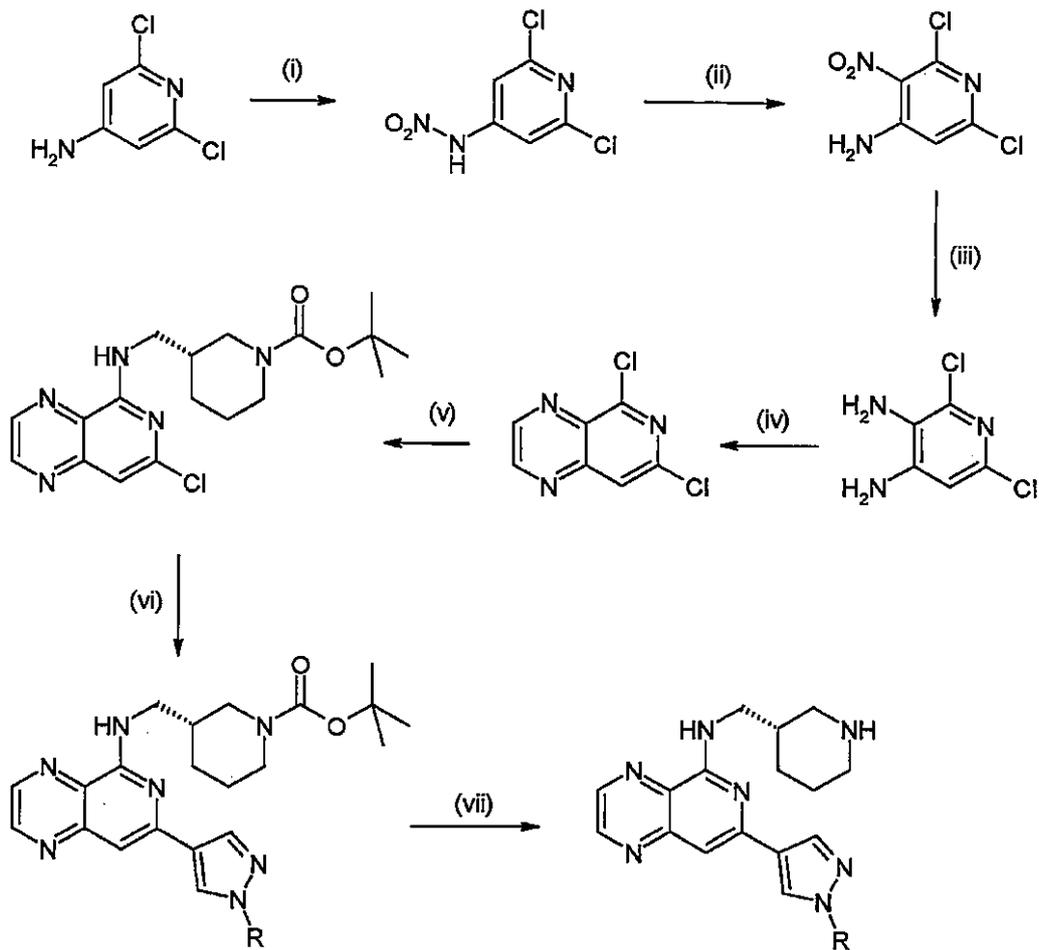
40

- (i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>;
- (ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 加熱
- (iii) SnCl<sub>2</sub>, EtOH; 加熱
- (iv) グリオキサール、t-BuOH; 加熱
- (v) 1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート (スキーム1を参照すること)、DIPEA、NMP; 加熱
- (vi) 適切なボロン酸エステル/ボロン酸、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,4-ジオキサン、H<sub>2</sub>O; 加熱又は適切なボロン酸エステル/ボロン酸、KOH、PEPPSi 触媒、DME、EtOH、H<sub>2</sub>O; 加熱
- (vii) TFA, DCM.

【 0 0 6 6 】

## 【化14】

## スキーム5



式中、R=ベンジル、シクロペンチル

- (i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>;
- (ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 加熱
- (iii) SnCl<sub>2</sub>, EtOH; 加熱
- (iv) グリオキサール、t-BuOH; 加熱
- (v) 1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート、DIPEA, NMP; 加熱
- (vi) ピラゾールボロン酸エステル、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、1,4-ジオキサン、H<sub>2</sub>O; 加熱
- (vii) TFA, DCM.

【0067】

10

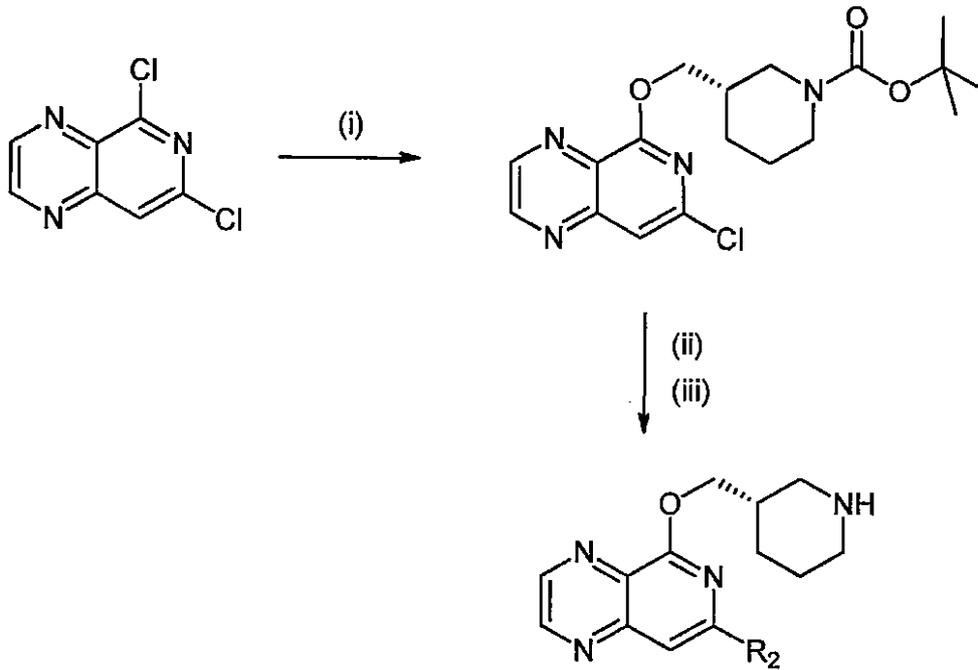
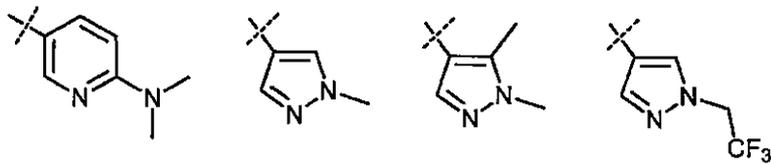
20

30

40

【化15】

スキーム6

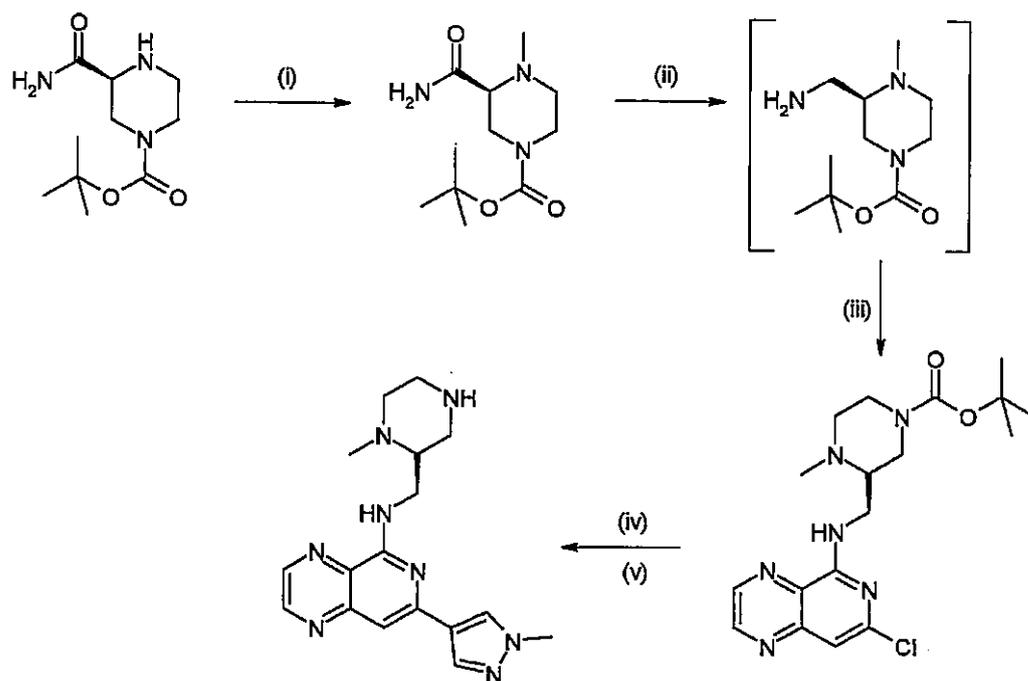
式中、R<sub>2</sub> =

- (i) 1,1-ジメチルエチル(3*S*)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート、NaH、DMF;  
 (ii) 適切なボロン酸エステル/ボロン酸、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、1,4-ジオキサン、H<sub>2</sub>O; 加熱  
 (iii) TFA, DCM; 又はHCl/MeOH.

【0068】

## 【化 1 6】

スキーム7 - N-[[2S)-1-メチル-2-ピペラジニル]メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミンの合成



10

20

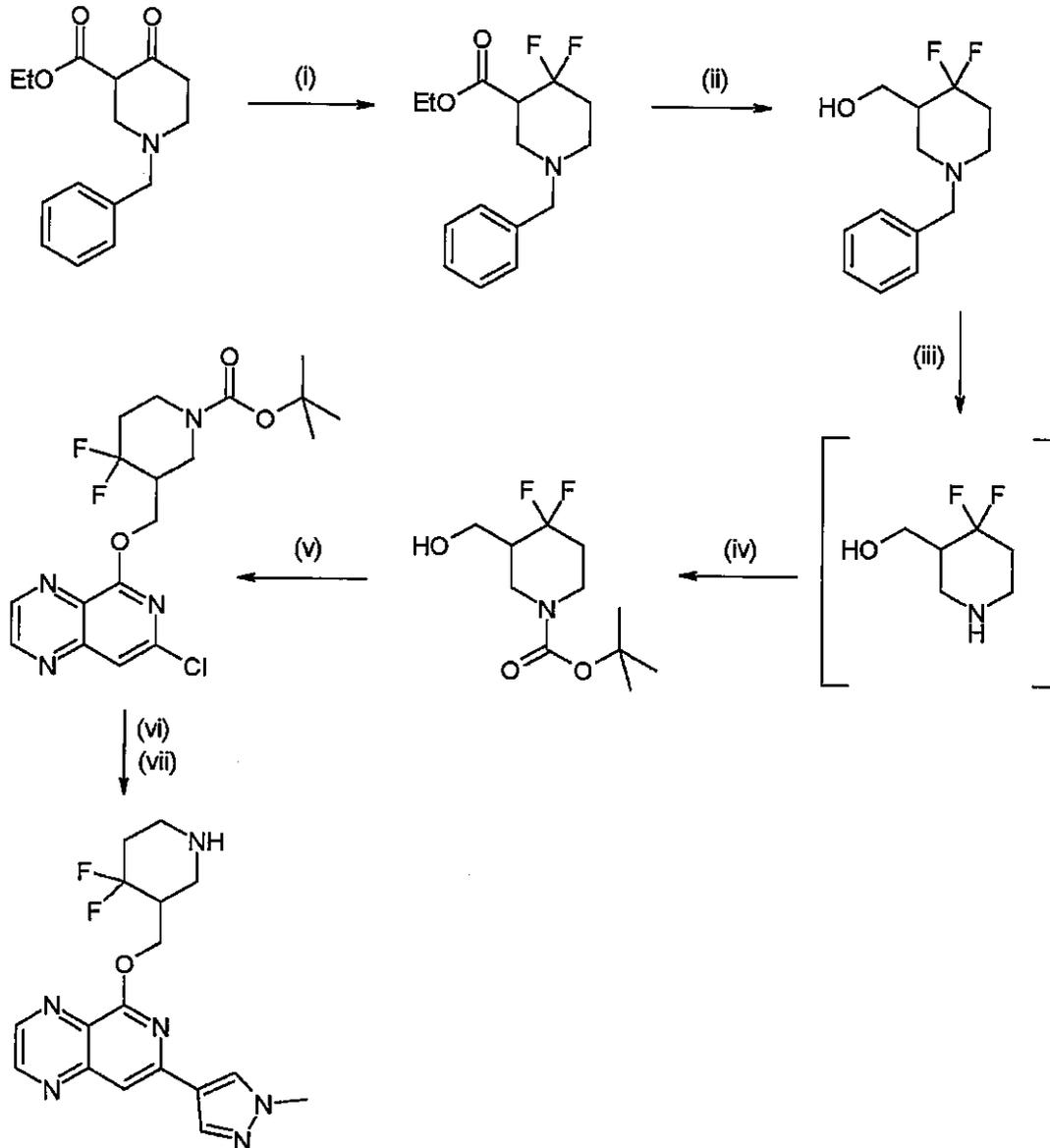
30

- (i) 1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(アミノカルボニル)-1-ピペラジンカルボキシレート、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{MeI}$ 、 $\text{EtOH}$ ; 加熱
- (ii)  $\text{BH}_3$ -THF 錯体、THF; 加熱
- (iii) 5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(スキーム4を参照すること)、DIPEA、NMP; 加熱
- (iv) 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、1,4-ジオキサン、 $\text{H}_2\text{O}$ ; 加熱
- (v)  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ .

【 0 0 6 9 】

## 【化 17】

スキーム8 - 5-[[4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル]メチル]オキシ]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジンの合成



- (i) エチル4-オキソ-1-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボキシレート(例えば、Enamine Limitedから市販されている)、HF、SF<sub>4</sub>、-196°Cから室温へ；
- (ii) LiAlH<sub>4</sub>, THF;
- (iii) 10% Pd/C, EtOH;
- (iv) BOC<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DCM;
- (v) 5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(スキーム4を参照すること)、NaH, DMF;
- (vi) 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,4-ジオキサン、H<sub>2</sub>O; 加熱
- (vii) TFA/DCM.

【 0 0 7 0 】

10

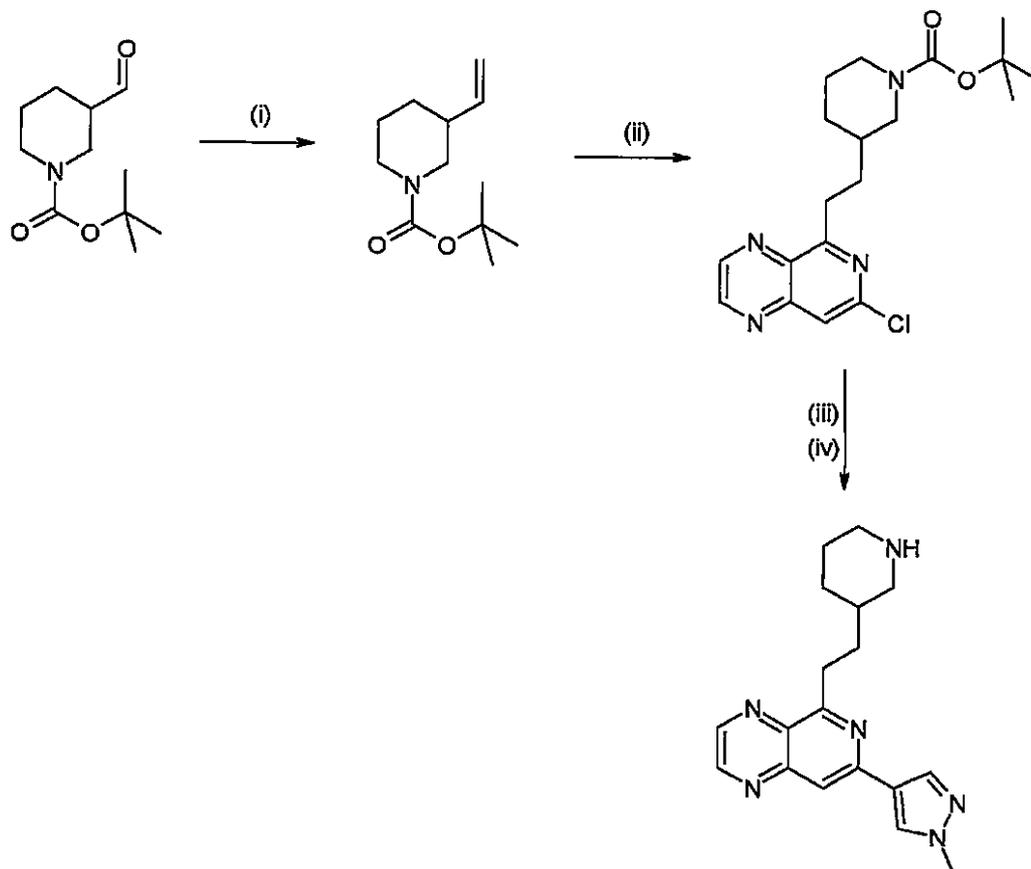
20

30

40

## 【化18】

スキーム9-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピラジンの合成



10

20

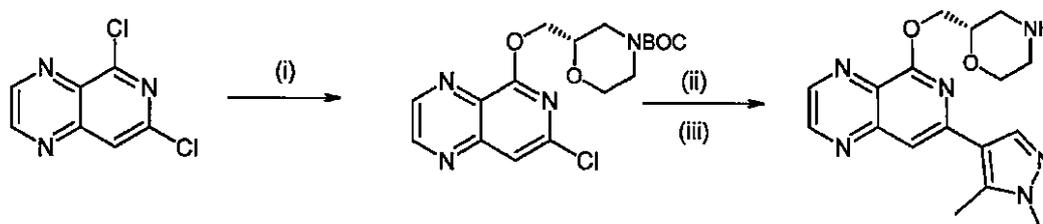
- (i) カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、メチル(トリフェニル)ホスホニウムブロミド、THF;
- (ii) 9-BBN/THF, 5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)、 $K_2CO_3$ 、DMF; 加熱
- (iii) 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、 $Cs_2CO_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、1,4-ジオキサン; 加熱
- (iv) TFA

30

## 【0071】

## 【化19】

スキーム10



40

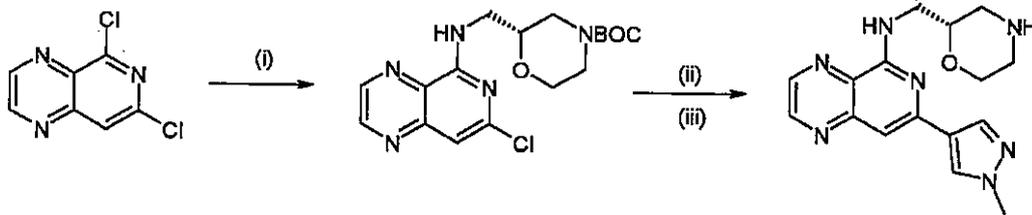
- (i) 1,1-ジメチルエチル(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリンカルボキシレート、NaH, DMF;
- (ii) 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,4-ジオキサン、H<sub>2</sub>O; 加熱
- (iii) TFA, DCM.

【 0 0 7 2 】

【 化 2 0 】

スキーム11 - 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミンの合成

10



20

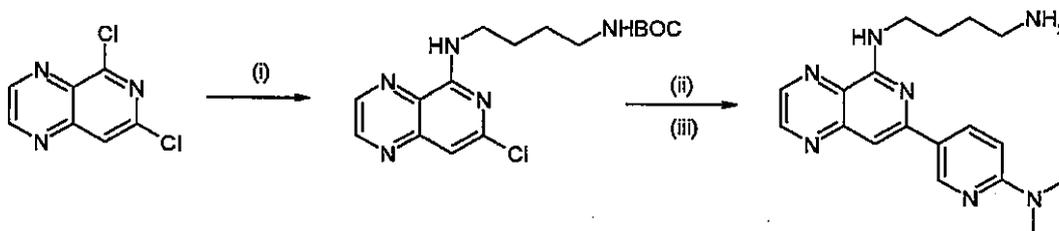
- (i) 1,1-ジメチルエチル(2R)-2-(アミノメチル)-4-モルホリンカルボキシレート、DIPEA, NMP;
- (ii) 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,4-ジオキサン; 加熱
- (iii) HCl/MeOH.

【 0 0 7 3 】

【 化 2 1 】

スキーム12 - N-{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}-1,4-ブタンジアミンの合成

30



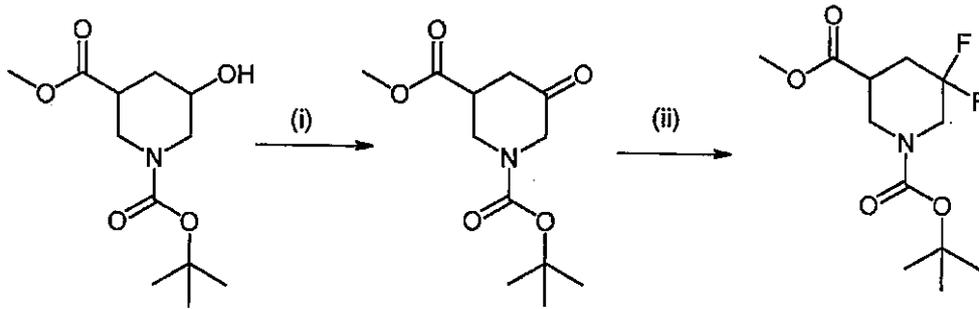
40

- (i) 1,1-ジメチルエチル(4-アミノブチル)カルバメート、DIPEA, NMP; 加熱
- (ii) [6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ボロン酸水和物、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,4-ジオキサン; 加熱
- (iii) TFA, DCM.

【 0 0 7 4 】

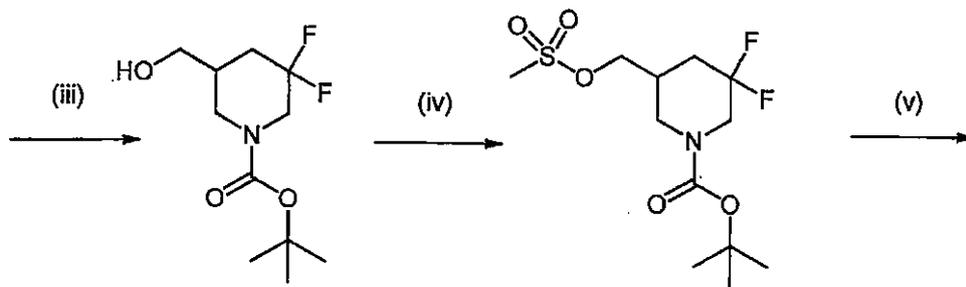
## 【化 2 2】

## スキーム13

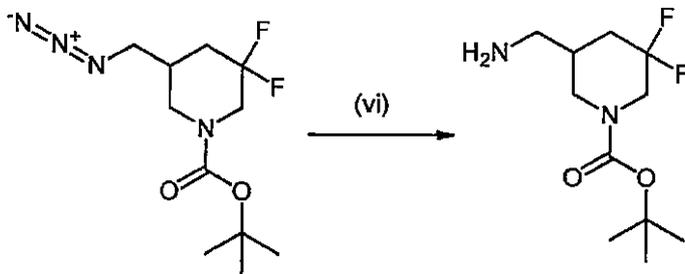


10

例えば、Accela ChemBio, Inc.から市販されている



20



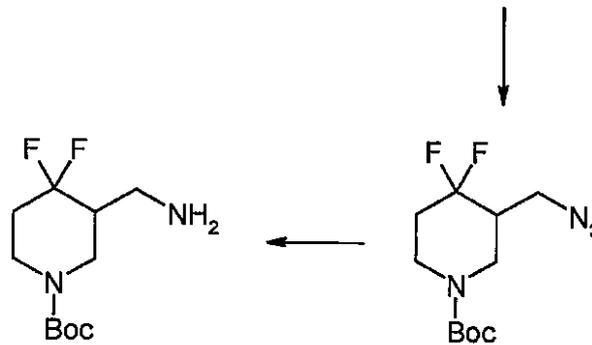
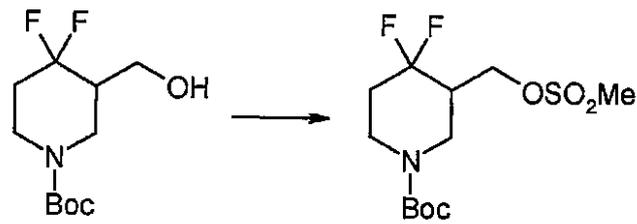
30

- i) 塩化オキサリル、トリエチルアミン、DMSO、DCM
- ii) DAST (1,1'-[(トリフルオロ- $\lambda^4$ -スルファニル)イミノ]ジエタン)、DCM
- iii) 水素化ホウ素リチウム、THF
- iv) メタンスルホニルクロリド、トリエチルアミン、DCM
- v) アジ化ナトリウム、NMP(N-メチル-2-ピロリドン)、加熱
- vi) 水素、パラジウム担持炭素、エタノール

【 0 0 7 5 】

## 【化23】

## スキーム14

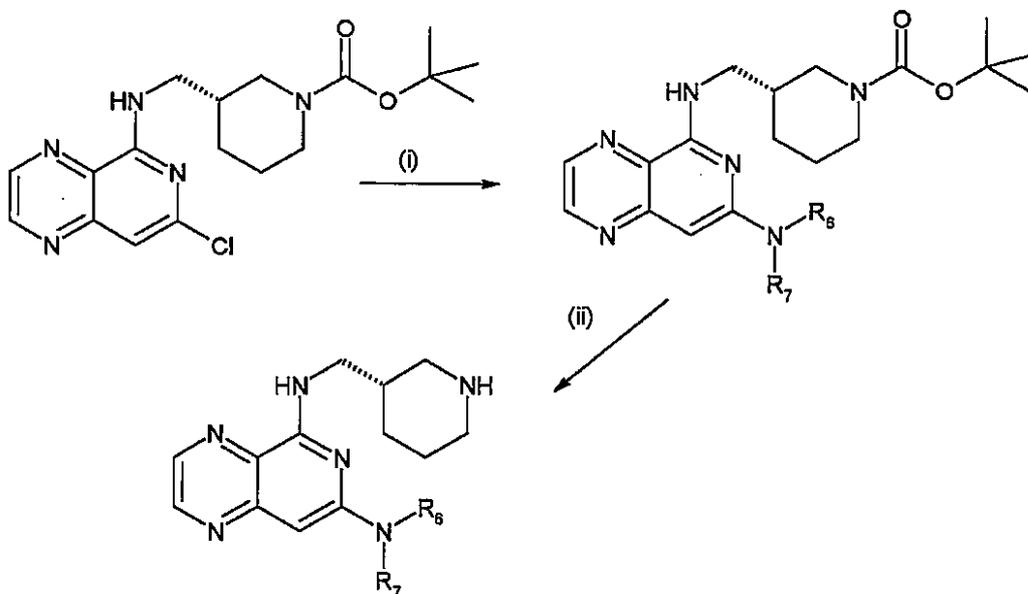


- (i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DCM  
 (ii) NaN<sub>3</sub>, DMF  
 (iii) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH

## 【0076】

## 【化24】

## スキーム15



式中、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジン及びピペラジノンから選択される環を形成する

10

20

30

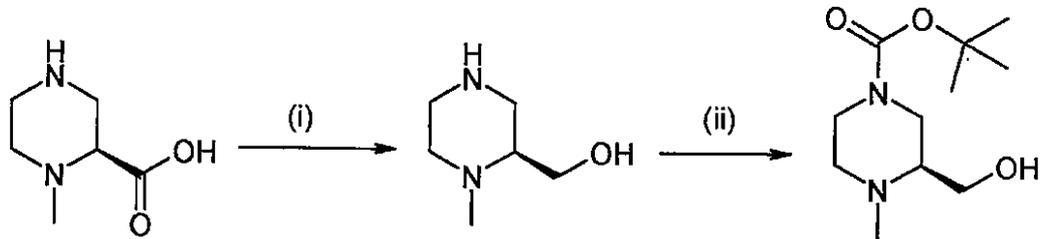
40

- i)  $\text{HNR}_6\text{R}_7$  (例えば、Aldrichから市販されている)、DIPEA、NMP、  
加熱  
ii) プロパン-2-オール中のHCl

【 0 0 7 7 】

【 化 2 5 】

スキーム16



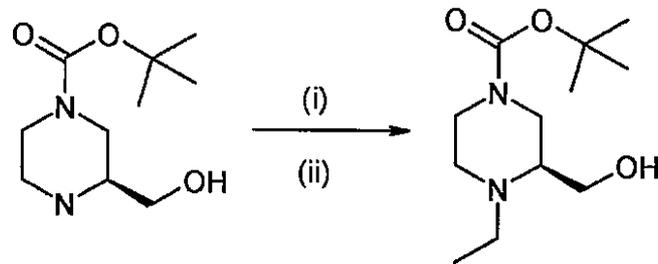
- (i)  $\text{LiAlH}_4$  / thf / 加熱  
(ii)  $\text{BOC}_2\text{O}$  / DCM /  $\text{Et}_3\text{N}$

10

【 0 0 7 8 】

【 化 2 6 】

スキーム17



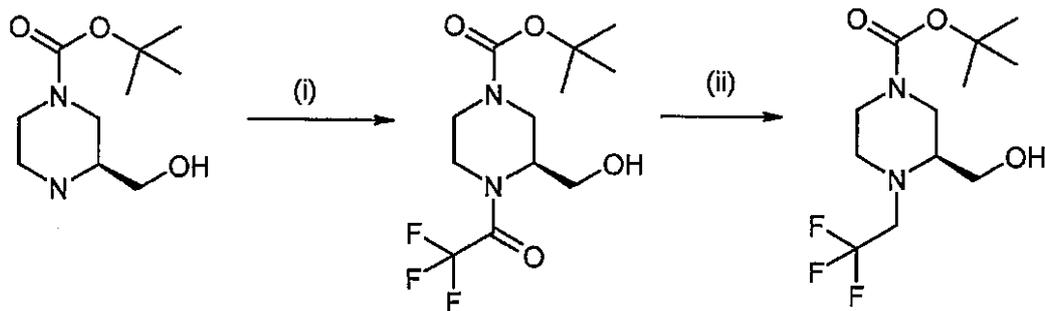
- (i) アセトアルデヒド/メタノール/モレキュラーシーブ  
(ii) 水素化ホウ素ナトリウム/

30

【 0 0 7 9 】

【 化 2 7 】

スキーム18



- (i) トリフルオロ酢酸無水物 /  $\text{Et}_3\text{N}$  / DCM  
(ii) ボラン / thf

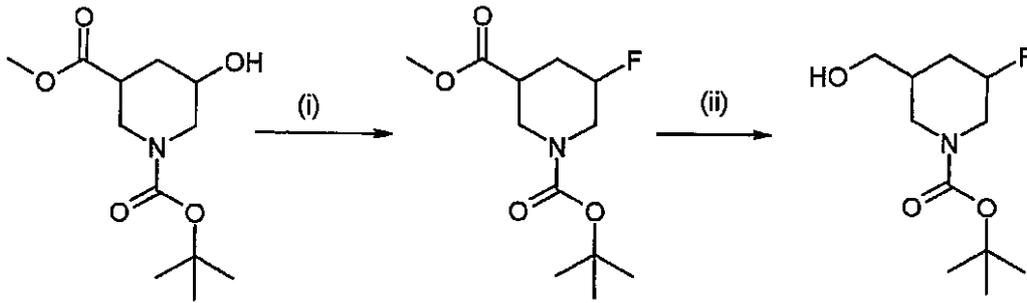
40

【 0 0 8 0 】

50

【化28】

スキーム19



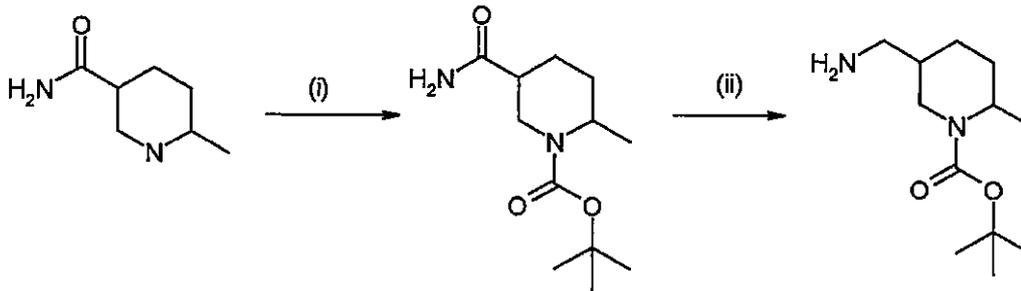
- (i) (ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド / DCM  
 (ii) 水素化ホウ素リチウム / thf

10

【0081】

【化29】

スキーム20



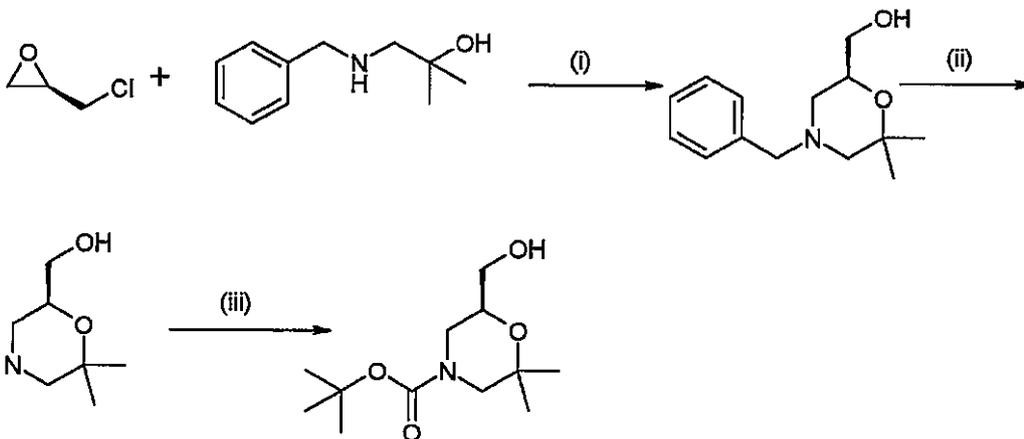
- (i) BOC<sub>2</sub>O / Et<sub>3</sub>N / DCM  
 (ii) ボラン / thf

20

【0082】

【化30】

スキーム21



- (i) 過塩素酸リチウム/トルエンを3日間;ナトリウムメトキシド/メタノールを18時間  
 (ii) 10%パラジウム担持炭素/メタノール

- (iii) BOC<sub>2</sub>O / DCM / Et<sub>3</sub>N

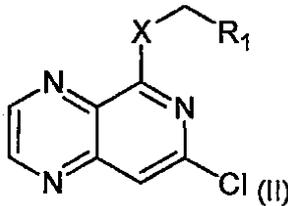
40

50

## 【 0 0 8 3 】

したがって更なる態様において、本発明は、式(1)の化合物を製造する方法であって、式(II)：

## 【化31】



10

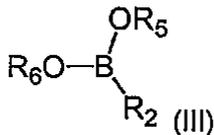
## 【 0 0 8 4 】

[式中、X及びR<sub>1</sub>は、前記に定義されたとおりであり；

R<sub>1</sub>置換基における任意の窒素原子は、保護基により置換から保護されている]のピリド[3,4-b]ピラジン化合物を、

式(III)：

## 【化32】



20

## 【 0 0 8 5 】

[式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、同一又は異なっていてもよく、それぞれ水素、C<sub>1-6</sub>アルキルであるか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になって、四つまでのメチル基で場合により置換されているC<sub>1-3</sub>アルキレン基、例えば-C(Me)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>-を形成し；

R<sub>2</sub>は、前記に定義されたとおりである]のピラゾールボロン酸エステル又はボロン酸と

触媒の存在下、ボロン酸エステル/ボロン酸カップリングに典型的に使用される条件で反応させること；

その後、任意の保護基を除去すること

を含む前記方法を提供する。

30

## 【 0 0 8 6 】

ボロン酸エステル/ボロン酸カップリングに典型的に使用される条件には、触媒としてP(dPPH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を、水性1,4-ジオキサンなどの溶媒中の炭酸セシウムと共に使用することが含まれる。あるいは、使用することができる条件には、触媒としてPEPPSI(商標)を、水性ジメトキシエタン(DME)とエタノールなどの溶媒中の水酸化カリウムと共に使用することが含まれる。

## 【 0 0 8 7 】

保護基の例及びそれらの除去の手段は、T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991)において見出すことができる。適切なアミン保護基には、スルホニル(例えば、トシル)、アシル(例えば、ベンジルオキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル)及びアリールアルキル(例えば、ベンジル)が含まれるが、これらに限定されず、適切であればこれらを加水分解又は水素化分解により除去することができる。他の適切なアミン保護基には、塩基触媒加水分解で除去することができるトリフルオロアセチル(-C(O)CF<sub>3</sub>)又は酸触媒加水分解(例えば、トリフルオロ酢酸を使用する)で除去することができる、Merrifield樹脂結合2,6-ジメトキシベンジル基(Ellmanリンカー)などの固相樹脂結合ベンジル基が含まれる。

40

## 【 0 0 8 8 】

本発明の一つの実施態様において、保護基(P)は、tert-ブチルオキシカルボニル「BOC」及び9-フルオレニルメチルオキシカルボニル「Fmoc」から選択される。

50

## 【0089】

式(1)の化合物は、Sykのインヒビターとして有用であり、したがって、幾つかの癌療法、特にヘム悪性腫瘍、並びにB細胞を伴う炎症性の症状、またマスト細胞の不適切な活性化によりもたらされる疾患、例えば、急性及び慢性じんま疹、肥満細胞症、アトピー性皮膚炎を含む皮膚マスト細胞仲介疾患などのアレルギー性及び炎症性疾患、並びに皮膚ループス、天疱瘡及び類天疱瘡を含む自己免疫性水疱性症状などの自己免疫性疾患の治療における使用に可能性がある。

## 【0090】

一つの態様において、本発明は、療法における使用のための式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

## 【0091】

別の態様において、本発明は、脾臓チロシンキナーゼ(Syk)の阻害における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0092】

更なる態様において、本発明は、脾臓チロシンキナーゼ(Syk)を阻害するために、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

## 【0093】

Sykインヒビターは、癌療法において、とりわけヘム悪性腫瘍、特に濾胞性(FL)、マントル細胞、小リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ球性白血病(SLL/CLL)、パーキット及びびまん性大細胞型B細胞(DLBCL)リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫において有用でありうる。

20

## 【0094】

一つの態様において、本発明は、癌、例えばヘム悪性腫瘍、特に濾胞性(FL)、マントル細胞、小リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ球性白血病(SLL/CLL)、パーキット及びびまん性大細胞型B細胞(DLBCL)リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫の治療における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0095】

別の態様において、本発明は、癌、例えば急性骨髄性白血病、網膜芽細胞腫、ヘム悪性腫瘍、特に濾胞性(FL)、マントル細胞、小リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ球性白血病(SLL/CLL)、パーキット及びびまん性大細胞型B細胞(DLBCL)リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫を治療する方法であって、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

30

## 【0096】

更なる態様において、本発明は、癌、例えば急性骨髄性白血病、網膜芽細胞腫、ヘム悪性腫瘍、特に濾胞性(FL)、マントル細胞、小リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ球性白血病(SLL/CLL)、パーキット及びびまん性大細胞型B細胞(DLBCL)リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫を治療する薬剤の製造における、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

## 【0097】

式(1)の化合物を、当該技術において知られている他の部類の癌化学療法剤と組み合わせ、癌化学療法に使用することもできる。そのような組み合わせにより非ホジキンリンパ腫に使用される代表的な部類の作用物質には、リツキシマブ、BEXXAR(トシツモマブ及びI131トシツモマブ)、並びにピクサントロンが含まれる。式(1)の化合物を、CHOP薬剤レジーム(シクロホスファミド、アドリアマイシン、ピンクリスチン、プレドニゾン)又はCHOP+リツキシマブ(CHOP+R)との組み合わせで使用することもできる。

40

## 【0098】

式(1)の化合物は、B細胞及び/又はマクロファージ活性化を伴う自己免疫性症状、例えば、全身性エリテマトーデス(SLE)、円板状(皮膚)ループス、シェールゲン症候群(Sjorgens syndrome)、ヴェグナー肉芽腫症(Wegners granulomatosis)及び他の血管炎、水疱性類天疱瘡及び天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、巨細胞性動脈炎(giant cell arter

50

iosis)、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹(慢性自己免疫性じんま疹(New concepts in chronic urticaria, Current Opinions in Immunology 2008 20:709-716))、糸球体腎炎、慢性移植拒絶反応及びリウマチ様関節炎の治療における使用に可能性がある。

【0099】

一つの態様において、本発明は、自己免疫性症状、例えば全身性エリテマトーデス(SLE)、円板状(皮膚)ループス、シェールゲン症候群、ヴェグナー肉芽腫症及び他の血管炎、水疱性類天疱瘡及び天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、巨細胞性動脈炎、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹(慢性自己免疫性じんま疹(New concepts in chronic urticaria, Current Opinions in Immunology 2008 20:709-716))、糸球体腎炎、慢性移植拒絶反応及びリウマチ様関節炎の治療における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。一つの実施態様において、本発明は、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹である自己免疫性症状の治療における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、本発明は、円板状(皮膚)ループスである自己免疫性症状の治療における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0100】

別の態様において、本発明は、自己免疫性症状、例えば全身性エリテマトーデス(SLE)、円板状(皮膚)ループス、シェールゲン症候群、ヴェグナー肉芽腫症及び他の血管炎、水疱性類天疱瘡及び天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、巨細胞性動脈炎、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹、糸球体腎炎、慢性移植拒絶反応及びリウマチ様関節炎を治療する方法であって、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。一つの実施態様において、本発明は、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹である自己免疫性疾患を治療する方法であって、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、円板状(皮膚)ループスである自己免疫性疾患を治療する方法であって、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

20

【0101】

更なる態様において、本発明は、自己免疫性症状、例えば全身性エリテマトーデス(SLE)、円板状(皮膚)ループス、シェールグレン症候群、ヴェグナー肉芽腫症及び他の血管炎、水疱性類天疱瘡及び天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、巨細胞性動脈炎、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹、糸球体腎炎、慢性移植拒絶反応及びリウマチ様関節炎の治療のための薬剤の製造における、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一つの実施態様において、本発明は、自己抗体症状を有する又は有さない慢性特発性じんま疹である自己免疫性症状の治療のための薬剤の製造における、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。別の実施態様において、本発明は、円板状(皮膚)ループスである自己免疫性症状の治療のための薬剤の製造における、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

40

【0102】

一つの態様において、本発明は、B細胞を伴う炎症性疾患の治療における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0103】

別の態様において、本発明は、B細胞を伴う炎症性疾患を治療する方法であって、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する

更なる態様において、本発明は、B細胞を伴う炎症性疾患の治療のための薬剤の製造における、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0104】

50

式(1)の化合物は、不適切なマスト細胞活性化によってもたらされる疾患、例えばアレルギー性及び炎症性疾患の治療における使用に可能性がある。

【0105】

一つの態様において、本発明は、皮膚症状を有する疾患を含む不適切な活性化マスト細胞に関連する疾患の治療における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0106】

別の態様において、本発明は、不適切なマスト細胞活性化に関連する疾患を治療する方法であって、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0107】

更なる態様において、本発明は、不適切なマスト細胞活性化に関連する疾患の治療のための薬剤の製造における、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0108】

一つの態様において、本発明は、炎症性疾患及び/又はアレルギー性障害、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、喘息、重症喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、結膜炎、乾癬、強皮症、皮膚炎、アレルギー、鼻炎、皮膚ループス、天疱瘡及び類天疱瘡を含む自己免疫性水疱性症状、肥満細胞症、並びにアナフィラキシーの治療における使用のための、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0109】

別の態様において、本発明は、炎症性疾患及び/又はアレルギー性障害、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、喘息、重症喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、結膜炎、乾癬、強皮症、皮膚炎、アレルギー、鼻炎、皮膚ループス、天疱瘡及び類天疱瘡を含む自己免疫性水疱性症状、肥満細胞症、並びにアナフィラキシーを治療する方法であって、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0110】

更なる態様において、本発明は、炎症性疾患及び/又はアレルギー性障害、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、喘息、重症喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、結膜炎、乾癬、強皮症、皮膚炎、アレルギー、鼻炎、皮膚ループス、天疱瘡及び類天疱瘡を含む自己免疫性水疱性症状、肥満細胞症、並びにアナフィラキシーの治療のための薬剤の製造における、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【0111】

式(1)の化合物を、例えば、抗炎症剤、抗コリン作用剤(特に、 $M_1/M_2/M_3$ レセプターアンタゴニスト)、 $\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニスト、抗生物質若しくは抗ウイルス物質などの抗感染剤又は抗ヒスタミンから選択される、他の部類の治療剤と組み合わせて使用することもできる。

40

【0112】

別の実施態様において、式(1)の化合物を、自己免疫性疾患を治療することが当該技術において知られている他の部類の治療剤、例えばシクロスポリン、メトトレキサート、スルファサラジン、プレドニゾン、レフルノミド及びクロロキン/ヒドロクロロキンを含む疾患修飾性抗リウマチ薬、また、例えばレミケード、エンブレル及びヒュミラなどの抗TNFアルファブロッカーを含むヒト化モノクローナル抗体(mab)、リツキシマブ及びオファツムマブなどのB細胞涸療法薬、ベリルマブ(belilumab)などの抗Blys mabなどの生物製剤と組み合わせて使用することができる。

【0113】

したがって本発明は、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、例えばコルチ

50

コステロイド又はNSAIDなどの抗炎症剤、抗コリン作用剤、 $\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニスト、抗生物質又は抗ウイルス物質などの抗感染症剤、抗ヒスタミン、疾患修飾性抗リウマチ薬、並びにヒト化モノクローナル抗体(mab)、B細胞涸渇療法薬及び抗Blys mabなどの生物製剤から選択される一つ以上の他の治療活性剤と一緒に含む組み合わせを提供する。本発明の一つの実施態様は、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、 $\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニスト及び/又は抗コリン作用薬及び/又はPDE-4インヒビター及び/又は抗ヒスタミン及び/又は疾患修飾性抗リウマチ薬及び/又は生物製剤と一緒に含む組み合わせを包含する。

## 【0114】

本発明の一つの実施態様は、一つ又は二つの他の治療剤を含む組み合わせを包含する。

10

## 【0115】

適切な場合、他の治療成分を塩の形態、例えばアルカリ金属若しくはアミン塩として又は酸付加塩若しくはプロドラッグとして又はエステル、例えば低級アルキルエステルとして又は溶媒和物、例えば水和物として使用して、治療成分の活性及び/又は安定性及び/又は可溶性などの物理的特性を最適化できることが、当業者には明らかである。適切な場合、治療成分を光学的に純粋な形態で使用できることも明らかである。

## 【0116】

$\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニストの例には、サルメテロール(ラセミ化合物若しくはR-鏡像体などの単一鏡像異性体でありうる)、サルブタモール(ラセミ化合物若しくはR-鏡像体などの単一鏡像異性体でありうる)、ホルモテロール(ラセミ化合物若しくはR,R-ジアステレオマーなどの単一ジアステレオマーでありうる)、サルメファモール、フェノテロール、カルモテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブテロール、ビルブテロール、フレルブテロール、レプロテロール、パンブテロール、インダカテロール、テルブタリン及びこれらの塩、例えばサルメテロールのキシナホ酸(1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸)塩、サルブタモールの硫酸塩若しくは遊離塩基又はホルモテロールのフマル酸塩が含まれる。一つの実施態様において、 $\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニストは、長期作用  $\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニスト、例えば約12時間以上にわたって有効な気管支拡張を提供する化合物である。

20

## 【0117】

他の  $\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニストには、WO02/066422、WO02/070490、WO02/076933、WO03/024439、WO03/072539、WO03/091204、WO04/016578、WO04/022547、WO04/037807、WO04/037773、WO04/037768、WO04/039762、WO04/039766、WO01/42193及びWO03/042160に記載されているものが含まれる。

30

## 【0118】

$\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニストの例には、下記が含まれる：

3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド；

3-(3-{[7-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル]フェニル]エチル}-アミノ)ヘブチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミド；

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール；

40

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール；

N-[2-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]フェニル]エチル]アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミド；

N-2{2-[4-(3-フェニル-4-メトキシフェニル)アミノフェニル]エチル}-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン-5-イル)エチルアミン；及び

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロボキシ)-フェニルアミノ]-フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン。

## 【0119】

50

2-アドレノレセプターアゴニストは、硫酸、塩酸、フマル酸、ヒドロキシナフトエ酸(例えば、1-又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)、ケイ皮酸、置換ケイ皮酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ナフタレンアクリル酸、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-又は4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸及び4-フェニル安息香酸から選択される薬学的に許容される酸と形成した塩の形態でありうる。

【0120】

コルチコステロイドの例には、WO02/088167、WO02/100879、WO02/12265、WO02/12266、WO05/005451、WO05/005452、WO06/072599及びWO06/072600に記載されているものが含まれる。

【0121】

抗炎症性コルチコステロイドは当該技術において良く知られている。代表的な例には、フルチカゾンプロピオエート(例えば、米国特許第4,335,121号を参照すること)、フルチカゾンフロエート(例えば、米国特許第7,101,866号を参照すること)、ベクロメタゾン17-プロピオネートエステル、ベクロメタゾン17,21-ジプロピオネートエステル、デキサメタゾン又はそのエステル、モメタゾン又はそのエステル(例えば、モメタゾンフロエート)、シクレソニド、ブデソニド、フルニソリド、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン及び6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-(2,2,3,3-テトラメチシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-シアノメチルエステルが含まれる。抗炎症性コルチコステロイドの更なる例は、WO02/088167、WO02/100879、WO02/12265、WO02/12266、WO05/005451、WO05/005452、WO06/072599及びWO06/072600に記載されている。

【0122】

トランス活性化よりもトランス抑制(transrepression)に選択性を有することができ、併用療法において有用でありうるグルココルチコイドアゴニズムを有する非ステロイド性化合物には、以下の公開特許出願及び特許:WO03/082827、WO98/54159、WO04/005229、WO04/009017、WO04/018429、WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、WO04/026248、WO03/061651、WO03/08277、WO06/000401、WO06/000398、WO06/015870、WO06/108699、WO07/000334及びWO07/054294に網羅されたものが含まれる。

【0123】

抗炎症剤の例には、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が含まれる。

【0124】

NSAIDの例には、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ(PDE)インヒビター(例えば、テオフィリン、PDE4インヒビター若しくは混合PDE3/PDE4インヒビター)、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン合成のインヒビター(例えば、モンテルカスト)、iNOSインヒビター、トリプターゼ及びエラスターゼインヒビター、ベータ-2インテグリンアンタゴニスト及びアデノシンレセプターアゴニスト若しくはアンタゴニスト(例えば、アデノシン2aアゴニスト)、サイトカインアンタゴニスト(例えば、CCR3アンタゴニストなどのケモカインアンタゴニスト)若しくはサイトカイン合成のインヒビター又は5-リボキシゲナーゼインヒビターが含まれる。iNOS(誘導型一酸化窒素合成酵素インヒビター)は、経口投与に好ましい。iNOSインヒビターの例には、WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534及びWO99/62875に開示されたものが含まれる。CCR3インヒビターの例には、WO02/26722に開示されたものが含まれる。

【0125】

PDE4インヒビターの例には、シス-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン及びシス-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]が含まれる。また、シス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロミラストとしても知られている)及びその塩、エステ

10

20

30

40

50

ル、プロドラッグ又は物理的形態(米国特許第5,552,438号を参照すること)。

【0126】

他の化合物には、ElbionのAWD-12-281(Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS参照番号247584020-9);NCS-613と名付けられた9-ベンジルアデニン誘導体(INSERM);Chiroscience and Schering-PloughのD-4418;CI-1018 (PD-168787)と同定され、Pfizerに属するベンゾジアゼピンPDE4インヒビター;Kyowa HakkoによりWO99/16766に開示されたベンゾジオキソール誘導体;Kyowa HakkoのK-34;NappのV-11294A(Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393);Byk-Guldenのロフルミラスト(CAS参照番号162401-32-3)及びプタラジノン(phthalazinone)(例えば、WO99/47505を参照すること);Byk-Gulden、現Altanaにより調製及び公表された、混合PDE3/PDE4インヒビターであるプマフェントリン、(-)-p-[(4aR<sup>+</sup>, 10bS<sup>+</sup>)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド;Almirall-Prodesfarmaにより開発中のアロフィリン;VernalisのVM554/UM565;又はT-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162)及びT2585が含まれる。

10

【0127】

更なる化合物は、公開国際特許出願WO04/024728(Glaxo Group Ltd)、WO04/056823(Glaxo Group Ltd)及びWO04/103998(Glaxo Group Ltd)に開示されている。

20

【0128】

抗コリン作用剤の例は、ムスカリン性レセプターでアンタゴニストとして作用する化合物、特にM<sub>1</sub>若しくはM<sub>3</sub>レセプターのアンタゴニスト、M<sub>1</sub>/M<sub>3</sub>若しくはM<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>レセプターの二重アンタゴニスト又はM<sub>1</sub>/M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>レセプターのパンアンタゴニストである化合物である。吸入を介して投与される例示的な化合物には、イプラトロピウム(例えば、臭化物、CAS 22254-24-6、Atroventの名称で販売されている)、オキシトロピウム(例えば、臭化物、CAS 30286-75-0)及びチオトロピウム(例えば、臭化物、CAS 136310-93-5、Spirivaの名称で販売されている)が含まれる。また、興味深いものは、レバトロペート(revatropate)(例えば、臭化水素酸塩、CAS 262586-79-8)及びWO01/04118に開示されているLAS-34273である。経口投与用の例示的な化合物には、ピレンゼピン(CAS 28797-61-7)、ダリフェナシン(CAS 133099-04-4又はEnblexの名称で販売されている臭化水素酸塩ではCAS 133099-07-7)、オキシブチニン(CAS 5633-20-5、Ditropanの名称で販売されている)、テロジリン(CAS 15793-40-5)、トルテロジン(CAS 124937-51-5又は酒石酸塩ではCAS 124937-52-6、Detrolの名称で販売されている)、オチロニウム(例えば、臭化物、CAS 26095-59-0、Spasmomenの名称で販売されている)、塩化トロスピウム(CAS 10405-02-4)及びソリフェナシン(CAS 242478-37-1又はYM-905としても知られており、Vesicareの名称で販売されているコハク酸塩ではCAS 242478-38-2)が含まれる。

30

【0129】

他の抗コリン作用剤には、米国特許出願第60/487981号に開示されている化合物が含まれ、例えば下記が含まれる:

(3-endo)-3-(2,2-ジ-2-チエニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタプロミド;

40

(3-endo)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタプロミド;

(3-endo)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン 4-メチルベンゼンスルホネート;

(3-endo)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-チエニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタプロミド;及び

(3-endo)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-ピリジニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタプロミド。

【0130】

50

更なる抗コリン作用剤には、米国特許出願第60/511009号に開示されている化合物が含まれ、例えば下記が含まれる：

- (endo)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；  
 3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオニトリル；  
 (endo)-8-メチル-3-(2,2,2-トリフェニル-エチル)-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン；  
 3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド；  
 3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオン酸；  
 (endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；  
 (endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタプロミド；  
 3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロパン-1-オール；  
 N-ベンジル-3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド；  
 (endo)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；  
 1-ベンジル-3-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；  
 1-エチル-3-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；  
 N-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-アセトアミド；  
 N-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンズアミド；  
 3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-プロピオニトリル；  
 (endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；  
 N-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド；  
 [3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；  
 N-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-メタンズルホンアミド；及び  
 (endo)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタプロミド。

【 0 1 3 1 】

更なる化合物には、下記が含まれる：

- (endo)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；  
 (endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；  
 (endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタプロミド；  
 (endo)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ

[3.2.1]オクタンヨージド;

(endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;及び

(endo)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ピシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【0132】

一つの実施態様において、本発明は、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩をH1アンタゴニストと一緒に含む組み合わせを提供する。H1アンタゴニストの例には、限定されることなく、メタピリレン、デスロラタジン、アメレキサノクス(amelexanox)、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、プロムフェニラミン、セチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルピノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン、ドキシラミン、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノルアステミゾール、オロパタジン、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメブラジン及びトリプロリジン、特にセチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン及びフェキソフェナジンが含まれる。更なる実施態様において、本発明は、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩をH3アンタゴニスト(及び/又はインバースアゴニスト)と一緒に含む組み合わせを提供する。H3アンタゴニストの例には、例えばWO2004/035556及びWO2006/045416に開示されている化合物が含まれる。式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩との組み合わせで使用することができる他のヒスタミンレセプターアンタゴニストには、H4レセプターのアンタゴニスト(及び/又はインバースアゴニスト)、例えばJablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003)に開示されている化合物が含まれる。

10

20

【0133】

一つの実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩をコルチコステロイドと一緒に含む組み合わせが提供される。別の実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩をNSAIDと一緒に含む組み合わせが提供される。別の実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を抗コリン作用薬と一緒に含む組み合わせが提供される。別の実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を $\beta_2$ -アドレノレセプターアゴニストと一緒に含む組み合わせが提供される。別の実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を抗感染薬と一緒に含む組み合わせが提供される。別の実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を抗ヒスタミンと一緒に含む組み合わせが提供される。別の実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を疾患修飾性抗リウマチ薬と一緒に含む組み合わせが提供される。更なる実施態様において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を生物製剤と一緒に含む組み合わせが提供される。

30

【0134】

本発明の化合物は、通常、患者への投与の前に医薬組成物に製剤されるが、必ずしもそうである必要はない。したがって、別の態様において、本発明は、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩及び一つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物を対象とする。

40

【0135】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の安全で有効な量を抽出し、次に散剤又はシロップ剤などにより患者に与えることができるバルク形態で調製及び包装されうる。あるいは、本発明の医薬組成物は、それぞれ物理的に分離されたユニットが本発明の化合物の安全で有効な量を含む単位剤形で調製及び包装することができる。本発明の医薬組成物は、二つ以上の副単位剤形が単位剤形を提供する副単位剤形で調製及び包装することもできる。単位剤形で調製される場合、本発明の医薬組成物は、典型的には、製剤の性質に

50

じて本発明の化合物を約0.1～99.9wt%含有する。

【0136】

加えて、本発明の医薬組成物は、一つ以上の追加の薬学的に活性な化合物を場合により更に含むことができる。

【0137】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物に形態又は粘稠性を与えることに関与する薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与されたときに本発明の化合物の効力を実質的に低減する及び薬学的に許容されない組成物をもたらす相互作用が回避されるように、混合されたときに医薬組成物の他の成分と適合性がなければならない。加えて、各賦形剤は、当然のことながら、薬学的に許容されるために十分に高い純度がなければならない。

10

【0138】

式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩及び一つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む本発明の組成物は、典型的には、所望の投与経路で患者に投与するように適合された剤形で提供される。例えば、剤形には、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキセル剤(elixer)、懸濁剤、液剤、乳剤、サッシュ剤及びカシュ剤などの経口投与;(2)クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、ペースト剤、スプレー剤、フォーム剤及びゲル剤などの局所経皮投与;(3)エアゾール剤及び液剤などの吸入;(4)液剤又はスプレー剤などの鼻腔内投与;(5)滅菌液剤、懸濁剤及び再構成用粉末剤などの非経口投与、並びに(6)硝子体内投与に適合されたものが含まれる。

20

【0139】

経口投与に適合された剤形は、リウマチ様関節炎及び全身性エリテマトーデスを含む自己免疫性疾患、慢性特発性じんま疹、並びにヘルペス悪性腫瘍の治療に慣用的に使用されることが理解される。皮膚への局所投与に適合された剤形は、アトピー性皮膚炎、乾癬、慢性及び急性じんま疹の症状、並びに天疱瘡及び類天疱瘡を含む自己免疫性水疱性症状の治療に慣用的に使用される。吸入又は経口投与に適合された剤形は、COPDの治療に慣用的に使用され、一方、鼻腔内投与に適合された剤形は、アレルギー性鼻炎の治療に慣用的に使用される。

30

【0140】

適切な薬学的に許容される賦形剤は、選択される特定の剤形に応じて変わる。加えて、適切な薬学的に許容される賦形剤は、組成物において役立ることができる特定の機能によって選択することができる。例えば、特定の薬学的に許容される賦形剤は、均一な剤形の製造を促進する能力によって選択することができる。特定の薬学的に許容される賦形剤は、安定した剤形の製造を促進する能力によって選択することができる。特定の薬学的に許容される賦形剤は、患者に投与されると、本発明の化合物の一つの臓器又は身体の一部から別の臓器又は身体の一部への運搬又は輸送を促進する能力によって選択することができる。特定の薬学的に許容される賦形剤は、患者の服薬遵守を増強する能力によって選択することができる。

40

【0141】

適切な薬学的に許容される賦形剤には、以下の種類の賦形剤が含まれる:希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、被覆剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、香味マスキング剤、着色剤、アンチケーキング剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、粘度増加剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、界面活性剤及び緩衝剤。当業者は、特定の薬学的に許容される賦形剤が一つ以上の機能を果たすことができ、どれぐらいの賦形剤が製剤に存在するか及びどのような他の成分が製剤に存在するかに応じて、代替的機能を果たすことができるかについて理解する。

【0142】

当業者は、適切な薬学的に許容される賦形剤を本発明における使用に適切な量で選択することができる、当該技術の知識及び技能を有する。加えて、薬学的に許容される賦形剤

50

を記載し、適切な薬学的に許容される賦形剤を選択するのに有用でありうる、当業者に利用可能な多数の供給源が存在する。例には、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Lippincott Williams & Wilkins)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)及びThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が含まれる。

【0143】

本発明の医薬組成物は、当業者に既知の技術及び方法を使用して調製される。当該技術において慣用的に使用される方法の幾つかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

10

【0144】

錠剤などの経口固体剤形は、典型的には一つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み、これは、例えば十分な加工及び圧縮特性の付与を助けることができる又は錠剤に望ましい追加的な物理的特性を提供することができる。そのような薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、結合剤、流動促進剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、甘味剤、ポリマー、ロウ又は他の可溶性調節材料から選択することができる。

【0145】

皮膚への局所投与用の剤形は、例えば、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、眼軟膏剤、点眼薬、点耳薬、含浸包帯剤及びエアゾール剤の形態でありうる又は例えば保存剤、薬剤浸透を補助する溶媒、軟膏剤及びクリーム剤の中の皮膚軟化剤を含む適切な従来の添加剤を含有することができる。そのような局所製剤は、適合する従来の担体、例えばクリーム又は軟膏基剤及びローション用のエタノール又はオレイルアルコールを含有することもできる。そのような担体は、製剤の約1重量%~約98重量%を構成することができ、とりわけ製剤の約80重量%まで構成する。

20

【0146】

非経口投与用の剤形は、一般に流体、特に静脈内輸液、すなわち循環系により容易に運搬及び同化されうる糖、アミノ酸又は電解質などの簡単な化学物質の滅菌溶液を含む。そのような流体は、典型的には、USPの注射用水で調製される。静脈内(IV)用途に慣用的に使用される流体は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy [ibid]に開示されている。そのようなIV輸液のpHは変動することができ、当該技術において知られているように、典型的には3.5~8である。

30

【0147】

経鼻又は吸入投与用の剤形は、エアゾール、液剤、ドロップ剤、ゲル剤又は乾燥粉末剤として都合良く製剤することができる。

【0148】

鼻腔への局所投与(経鼻投与)用の剤形には、加圧ポンプにより鼻に投与される加圧エアゾール製剤及び水性製剤が含まれる。非加圧式であり、経鼻投与に適合された製剤が特に興味深い。適切な製剤は、この目的のために希釈剤又は担体として水を含有する。鼻への投与用の水性製剤は、例えば緩衝剤、張性調節剤などの従来の賦形剤を備えることができる。水性製剤を霧化により鼻に投与することもできる。

40

【0149】

経鼻投与用の剤形は、定量装置に提供される。剤形は、流体分配機のポンプ機能に使用者付加力を適用したときに定量の流体製剤を分配する分配ノズル又は分配オリフィスを有する流体分配機から送達される流体製剤として、提供されうる。そのような流体分配機は、一般に流体製剤の複数の定量のためのリザーバーを備え、用量は一連のポンプ作動により分配される。分配ノズル又はオリフィスは、鼻腔内に流体製剤を噴霧分配するため使用者の鼻孔に挿入されるように配置されうる。一つの実施態様において、流体分配機は、WO 2005/044354A1に記載及び例示されている一般型のものである。分配機は、流体製剤を含有する容器に取り付けられた圧縮ポンプを有する流体放出装置を収納するハウジングを有する。ハウジングは、ハウジングに対して内側に移動しハウジングの中で上方に向かって

50

容器にカムを取り付けて、ポンプが定量の製剤を圧縮し、ハウジングの鼻型ノズル(nasal nozzle)を介してポンプ軸の外側にポンプで送り出すようにする、少なくとも一つの指操作サイドレバーを有する。特に好ましい流体分配機は、WO2005/044354A1の図30~40に例示されている一般型のものである。

【0150】

例えば吸入投与用のエアゾール組成物は、薬学的に許容される水性又は非水性溶媒中の活性物質の溶液又は微細懸濁液を含むことができる。エアゾール製剤は、霧化装置又は吸入器による使用のためにカートリッジ又は補充容器の形態をとることができる密閉容器の中に、滅菌形態の単回又は多回用量の量で存在することができる。あるいは、密閉容器は、容器の内容物が排出されると廃棄されることが意図される、単一用量鼻吸入器又は定量バルブを備えたエアゾール分配機(定量吸入器)などの単体分配装置でありうる。

10

【0151】

剤形がエアゾール分配機を含む場合、好ましくは、圧縮空気、二酸化炭素又はヒドロフルオロカーボン(HFC)などの有機噴射剤などの適切な噴射剤を圧力下で含有する。適切なHFC噴射剤には、1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン及び1,1,1,2-テトラフルオロエタンが含まれる。エアゾール剤形は、ポンプ霧化器の形態をとることもできる。加圧エアゾールは、活性化合物の溶液又は懸濁液を含有することができる。これは、懸濁剤の分散特性及び均質性を改善するために、追加の賦形剤、例えば共溶媒及び/又は界面活性剤の組み込みを必要とすることがある。溶液製剤も、エタノールなどの共溶媒の添加を必要とすることがある。他の賦形剤調節剤を、例えば製剤の安定性及び/又は味覚及び/又は微細粒子質量特性(量及び/又は性質)を改善するために組み込むこともできる。

20

【0152】

吸入投与に適した及び/又は適合した医薬組成物では、医薬組成物は乾燥粉末吸入組成物であることが好ましい。そのような組成物は、ラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトール又はデンプンなどの粉末基剤、本発明の化合物(好ましくは粒径低減形態、例えば微粉化形態)、場合によりL-ロイシン又は別のアミノ酸などの性能調節剤、セロピオースオクタアセテート及び/又はステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウムなどのステアリン酸の金属塩を含むことができる。好ましくは、乾燥粉末吸入組成物は、ラクトースと本発明の化合物との乾燥粉末ブレンドを含む。ラクトースは、好ましくはラクトース水和物、例えばラクトース一水和物である、並びに/又は好ましくは吸入等級及び/若しくは微細等級ラクトースである。好ましくは、ラクトースの粒径は、90%以上(重量若しくは容量に基づく)のラクトース粒子が、1000ミクロン(マイクロメートル)未満(例えば、10~1000ミクロン、例えば30~1000ミクロン)の直径である及び/又は50%以上のラクトース粒子が500ミクロン未満(例えば、10~500ミクロン)の直径であると定義される。より好ましくは、ラクトースの粒径は、90%以上のラクトース粒子が、300ミクロン未満(例えば、10~300ミクロン、例えば50~300ミクロン)の直径である及び/又は50%以上のラクトース粒子が100ミクロン未満の直径であると定義される。場合により、ラクトースの粒径は、90%以上のラクトース粒子が100~200ミクロン未満の直径である及び/又は50%以上のラクトース粒子が40~70ミクロン未満の直径であると定義される。最も重要なことに、約3~約30%(例えば、約10%)(重量又は容量に基づく)の粒子は、50ミクロン未満又は20ミクロン未満の直径であることが好ましい。例えば、限定されることなく、適切な吸入等級ラクトースはE9334ラクトース(10%微細)(Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 J D Zwolle, Netherlands)である。

30

40

【0153】

場合により、特に乾燥粉末吸入組成物では、吸入投与用の医薬組成物を、適切な吸入装置の中のストリップ又はリボンに長手方向に取り付けられた複数の密閉用量容器(例えば、乾燥粉末組成物を含有するための)に組み込むことができる。容器は要求に応じて破裂又は剥離開口することができ、例えば乾燥粉末組成物の用量は、GlaxoSmithKlineにより市販されているDISKUS(登録商標)装置などの装置を介して吸入投与することができる。DISKUS(登録商標)吸入装置は、例えばGB 2242134Aに記載されており、そのような装置にお

50

いて、粉末形態の医薬組成物用の少なくとも一つの容器は(容器は、好ましくは、ストリップ又はリボンに長手方向に取り付けられた複数の密閉用量容器である)、互いに剥離可能に固定されている二つの部材の間に画定されており、装置は、前記容器の開口台を画定する手段; 容器を開口するために開口台で部材を剥離する手段; 及び使用者が開口容器から粉末形態の医薬組成物を吸入することができる、開口容器と連結している出口を含む。

【0154】

鼻腔内投与用の本発明の組成物は、乾燥粉末製剤として通気による投与に適合させることもできる。

【0155】

本発明の化合物が乾燥粉末又は懸濁液として存在する吸入投与用の剤形では、粒径低減形態であることが好ましい。好ましくは、サイズ低減形態は、微粉化により得られる又は得ることができる。好ましくは、サイズ低減(例えば、微粉化)化合物又は塩の粒径は、D50値の約0.5~約10ミクロン(例えば、レーザー回折の使用により測定)と定義される。

【0156】

式(1)の化合物が、吸入、静脈内、経口、局所又は鼻腔内経路で通常投与される他の治療剤と組み合わせて投与される場合、得られる医薬組成物を同じ経路で投与できることが理解される。

【0157】

式(1)の化合物を、例えば1 $\mu$ g~2gの量で都合良く投与することができる。正確な用量は、当然のことながら、患者の年齢及び症状、並びに選択される特定の投与経路に応じて決まる。

【0158】

生物学的試験方法

本発明の化合物を、以下のアッセイに従ってインビトロ活性について試験することができる。

【0159】

1. 基本的なSYK酵素活性

アッセイ緩衝液(20mMのTRIS pH7.4、0.01%のBSA、0.1%のPluronic F-68)で16倍に希釈されたSYK溶解産物の3 $\mu$ lを、Greiner低容量384ウエル黒色プレートにおいて0.1 $\mu$ lの多様な濃度の化合物又はDMSOピヒクル(1.7%最終)を含有するウエルに加えた。室温での15分間のプレインキュベーションの後、反応を、アッセイ緩衝液にY7 Soxペプチド(Invitrogenカタログ番号KNZ3071、5 $\mu$ M最終)、ATP(35 $\mu$ M最終)及びMgCl<sub>2</sub>(10mM最終)を含有する基質試薬の3 $\mu$ lの添加により開始した。基質添加の15分及び55分後にEnvisionプレート読み取り機(Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, USA)で蛍光強度( $I_{ex360}/I_{em485}$ )を測定する前に、反応を室温でインキュベートした。

【0160】

実施例1~29及び32~42、43~91、93~127、129~156、158~165、167~175、並びに177~203の化合物を本質的に上記に記載されたとおりに試験して、このアッセイにおいて平均pIC<sub>50</sub>値の $\geq 6.0$ を有することが見出された。実施例30、92、128、157、166及び176の化合物を本質的に上記に記載されたとおりに試験して、このアッセイにおいて平均pIC<sub>50</sub>値の $\geq 5.0$ を有することが見出された。実施例31の化合物を本質的に上記に記載されたとおりに試験して、平均pIC<sub>50</sub>値の $< 4.56$ を有することが見出された。

【0161】

当業者は、機能活性についてのインビトロ結合アッセイ及び細胞に基づいたアッセイにはばらつきがあることを理解する。したがって、上記に列挙されたpIC<sub>50</sub>の値は、例示のためだけであることが理解されるべきである。

【0162】

SYK溶解産物の調製

i. ラモス細胞溶解産物の調製

ラモスB細胞(パーキットリンパ腫のヒトB細胞、クローン296.4C10、ATCC)を、増殖培地

(RPMI-1640、Sigma;2mMのL-グルタミン、Gibco;10mMのHepes、Sigma;1mMのピルビン酸ナトリウム、Sigma;10%v/vの熱不活性化FCS、Gibcoを補充した)中の懸濁液で培養した。細胞を、1リットル容量中のCorning Cellstacks(6360cm<sup>2</sup>)で増殖させ、生存率及び細胞密度を毎日モニターした。細胞を $<1.5 \times 10^6$ /ml及び $>92\%$ の生存率で維持した。

【0163】

大規模生産量は、ラモス細胞の連続増殖培養からの生産よりも大きな再現性を与えることが見出されたので、凍結ラモス細胞のLarge Scale Intermediate Aliquot(LSIA)から生成された。

【0164】

大規模生産量の細胞は、四つの工程で生成された:

1. LSIAを1×Cellstackに解凍する;
2. 培養を4×Cellstackに拡大する;
3. 4から12×Cellstackに拡大する;
4. 12のCellstackを全て採取する。

10

【0165】

Cellstackを、Sorvall Mistral遠心分離機を2000rpmにより4で10分間使用して2Lの遠心分離ボトルに採取した( $2L \times 2 \times 10^6$ 細胞/ml= $4 \times 10^9$ 総細胞)

(細胞規模拡大についての注意:細胞密度が $1.8 \times 10^6$ /mlを超える又は生存率が90%未満に低下する場合、刺激後に得たSyk調製物は、低い活性のものである可能性があった)。

【0166】

また、ラモス細胞の反復継代は、細胞増殖が大規模で実施される場合、Syk活性に対して有害な効果を有すると思われ(このことは、小規模培養の場合には当てはまらないと思われた)、LSIA及び大規模調製へのモジュール式規模拡大を常に使用することが推奨される。

20

【0167】

ii. Sykを産生するための抗IgM抗体によるラモス細胞の刺激及び溶解産物の調製

細胞を、15ug/ml(最終濃度)の抗IgM抗体を使用して、 $20 \times 10^6$ 細胞/mlで刺激した。採取した後(上記に記載されたとおり)、合計で $4 \times 10^9$ 細胞を、Corning 500ml遠心分離ボトル中の180mlsの予め温めた(37)DPBSに再懸濁した。150ug/mlで20mlsの抗IgM抗体を、各500ml遠心分離ボトルに加えた。(37に予め温めたDPBSで作製した作業用貯蔵液)。細胞を37で正確に5分間インキュベートし、続いて抗IgM抗体を加えた。5分間の刺激の後、300mlsの氷冷DPBSを各ボトルに加えて、刺激を停止させ(温度は約12に低下する)、次に細胞を2000rpmで遠心分離した(Sorvall Legend RT+遠心分離機-予め4に冷却)。細胞を、氷冷DPBSへの再懸濁及び上記と同様の遠心分離によって洗浄した。次に細胞ペレットを、150ul/ $1 \times 10^7$ 細胞の速度により、1%トリトン-x-100を含有する氷冷溶解緩衝液(すなわち、48mlsの溶解緩衝液)で溶解した。溶解緩衝液の添加の後、細胞をピペットで上下させ、氷上に15分間保持した。次に清澄化した溶解産物を、遠心分離(Sorvall Evolution RC(SLA-1500ローター、約20,000g(約14,500rpm)、45分間、4)により得た。

30

【0168】

溶解産物を、アッセイの前に分注し、ドライアイスで素早く凍結し、-80で保存した。

40

【0169】

材料

ラモス細胞:パーキットリンパ腫のヒトB細胞、クローン296.4C10(ATCC)

増殖培地:500mlのRPMI、10%の熱不活性化FCS、2mMのL-グルタミン、2mMのHEPES、1mMのピルビン酸ナトリウム

RPMI:Sigma R0883、貯蔵品CT5652

ウシ胎仔血清:Gibco 10099-141、貯蔵品CT2509

L-グルタミン:200mM、Gibco 25030、貯蔵品CT3005

HEPES:1M、Sigma H0887、貯蔵品CT5637

50

ピルビン酸ナトリウム:100mM、Sigma S8636、貯蔵品CT7741

抗IgM抗体:PBS中ヤギ抗ヒトIgM((Fab')<sub>2</sub>フラグメント)。Invitrogen、特別仕様調製物(アジ化物無含有及び低内毒素レベル)。カタログ番号NON0687、Lot 1411913。2.74mg/ml

【0170】

D-PBS:ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、Sigma D8537

溶解緩衝液:50mMのTRIS pH7.5+150mMのNaCl+1%のTriton-X-100+2mMのEGTA+1:100希釈インヒビターカクテル(ホスファターゼインヒビターカクテルセットII、Calbiochemカタログ番号524625及びプロテアーゼインヒビターカクテルセットV、Calbiochemカタログ番号539137)

Triton-X-100:Roche 10 789 704 001(GI 198233X、SC/159824)。水中20%の貯蔵液として作製。

【0171】

EGTA:Sigma E4378。固体で緩衝液に直接添加される。

【実施例】

【0172】

中間体及び実施例

概要

全ての温度は である。

【0173】

BH<sub>3</sub>-THFは、ホウ素テトラヒドロフラン錯体を意味する。

BOC/Bocは、tert-ブトキシカルボニルを意味する。

BOC<sub>2</sub>Oは、ジ-tert-ブチルジカルボネートを意味する。

BuOHは、ブタノールを意味する。

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>は、炭酸セシウムを意味する。

CVは、カラム容量を意味する。

DCM/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>は、ジクロロメタンを意味する。

ジオキサンは、1,4-ジオキサンを意味する。

DIPEAは、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

DMSOは、ジメチルスルホキシドを意味する。

DMEは、ジメトキシエタンを意味する。

DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味する。

Dppfは、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを意味する。

Et<sub>3</sub>Nは、トリエチルアミンを意味する。

エーテルは、ジエチルエーテルを意味する。

EtOAcは、酢酸エチルを意味する。

hは、時間を意味する。

HFは、フッ化水素を意味する。

HNO<sub>3</sub>は、硝酸を意味する。

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>は、硫酸を意味する。

HPLCは、高速液体クロマトグラフィーを意味する。

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>は、炭酸カリウムを意味する。

KMnO<sub>4</sub>は、過マンガン酸カリウムを意味する。

KOHは、水酸化カリウムを意味する。

LCMSは、液体クロマトグラフィー質量分析を意味する。

LiAlH<sub>4</sub>は、水素化アルミニウムリチウムを意味する。

MDAPは、質量分離(mass directed)自動化分取クロマトグラフィーを意味する。

MsClは、メタンシルホニルクロリドを意味する。

minは、分を意味する。

NaHCO<sub>3</sub>は、重炭酸ナトリウムを意味する。

10

20

30

40

50

NaN<sub>3</sub> は、アジ化ナトリウムを意味する。

NH<sub>4</sub>Cl は、塩化アンモニウムを意味する。

NMP は、N-メチルピロリドンを意味する。

PEPPSI は、ピリジン強化プレ触媒調製安定化及び初期化 (Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation) を意味する。

Pd/C は、パラジウム担持炭素を意味する。

PdCl<sub>2</sub>.dppf は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムを意味する。

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 又は Tetrakis は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を意味する。

r. t. は、室温を意味する。

Rt は、保持時間を意味する。

SF<sub>4</sub> は、四フッ化硫黄を意味する。

SiO<sub>2</sub> は、二酸化ケイ素を意味する。

SnCl<sub>2</sub> は、塩化スズ(II)を意味する。

Tf は、トリフルオロメタンスルホニルを意味する。

Tf<sub>2</sub>O は、トリフルオロメチルスルホン酸無水物を意味する。

TFA は、トリフルオロ酢酸を意味する。

THF は、テトラヒドロフランを意味する。

TLC/tlc は、薄層クロマトグラフィーを意味する。

10

20

#### 【 0 1 7 4 】

<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、テトラメチルシランを基準とする Bruker DPX 400MHz を使用して記録した。

#### 【 0 1 7 5 】

GC は、Agilent 6850 である。

カラムは、DB5、30m、0.25マイクロメートル×250マイクロメートルである。

条件:100 で2min、次に15 /minで最終温度の200 まで、この温度で11min保持した。

検出器温度 300

注入器温度 200

#### 【 0 1 7 6 】

LC/MS(方法A)は、1ml/minの流速で以下の溶出勾配の1~97%のBを0~1.5min、97%のBを1.5~1.9min、100%のBを1.9~2.0minを使用し、アンモニア溶液でpH10に調整した水中の10mM重炭酸アンモニウム(溶媒A)及びアセトニトリル(溶媒B)で溶出するAcquity UPLC BEH C18カラム(50mm×2.1mmの内径 1.7µmの充填直径)により摂氏40度で実施した。UV検出は、210nm~350nmの波長からの合計信号であった。質量スペクトルは、交互スキャン(Alternate-scan)正及び負エレクトロスプレーを使用するWaters ZQ Mass Spectrometerで記録した。イオン化データは、最も近い整数に四捨五入した。

30

#### 【 0 1 7 7 】

LC/MS(方法B)は、1ml/minの流速で以下の溶出勾配の3~100%のBを0~1.5min、100%のBを1.5~1.9min、3%のBを1.9~2.0minを使用し、水中ギ酸の0.1%v/v溶液(溶媒A)及びアセトニトリル中ギ酸の0.1%v/v溶液(溶媒B)で溶出するAcquity UPLC BEH C18カラム(50mm×2.1mmの内径 1.7µmの充填直径)により摂氏40度で実施した。UV検出は、210nm~350nmの波長からの合計信号であった。質量スペクトルは、交互スキャン(Alternate-scan)正及び負エレクトロスプレーを使用するWaters ZQ Mass Spectrometerで記録した。イオン化データは、最も近い整数に四捨五入した。

40

#### 【 0 1 7 8 】

LC/MS(方法C)は、1ml/minの流速で以下の溶出勾配の3~100%のBを0~1.5min、100%のBを1.5~1.9min、3%のBを1.9~2.0minを使用し、水中トリフルオロ酢酸の0.1%v/v溶液(溶媒A)及びアセトニトリル中トリフルオロ酢酸の0.1%v/v溶液(溶媒B)で溶出するAcquity UPLC BEH C18カラム(50mm×2.1mmの内径 1.7µmの充填直径)により摂氏40度で実施した。U

50

V検出は、210nm～350nmの波長からの合計信号であった。質量スペクトルは、交互スキャン(Alternate-scan)正及び負エレクトロスプレーを使用するWaters ZQ Mass Spectrometerで記録した。イオン化データは、最も近い整数に四捨五入した。

【0179】

LC/MS(方法D)は、Sunfire C18カラム(30mm×4.6mmの内径 3.5µmの充填直径)により摂氏30度で実施した。使用した溶媒は、水中ギ酸の0.1%v/v溶液(溶媒A)及びアセトニトリル中ギ酸の0.1%v/v溶液(溶媒B)であった。

【0180】

用いた勾配は、以下であった：

【表1】

時間(min)	流速(ml/min)	% A	% B
0	3	97	3
0.1	3	97	3
4.2	3	0	100
4.8	3	0	100
4.9	3	97	3
5.0	3	97	3

【0181】

UV検出は、210nm～350nmの波長からの合計信号であった。

【0182】

MS条件

MS:Waters ZQ

イオン化モード:交互スキャン(Alternate-scan)正及び負エレクトロスプレー

走査範囲:100～1000AMU

走査時間:0.50秒

走査間遅延:0.20秒

LC/MS(方法E)

HPLC分析は、XBridge C18カラム(50mm×4.6mmの内径 3.5µmの充填直径)により摂氏30度で実施した。

【0183】

用いた溶媒は以下であった：

A=アンモニア溶液でpH10に調整した水中の10mM重炭酸アンモニウム。

【0184】

B=アセトニトリル。

【0185】

用いた勾配は、以下であった：

【表2】

時間(min)	流速(ml/min)	% A	% B
0	3	99	1
0.1	3	99	1
4.0	3	3	97
5.0	3	3	97

【0186】

UV検出は、210nm～350nmの波長からの合計信号であった。

【0187】

MS条件

10

20

30

40

50

MS:Waters ZQ

イオン化モード:交互スキャン (Alternate-scan) 正及び負エレクトロスプレー

走査範囲:100 ~ 1000AMU

走査時間:0.50秒

走査間遅延:0.20秒

MDAP(方法A)。HPLC分析は、以下の溶出勾配を使用し、アンモニア溶液でpH10に調整した水中の10mM重炭酸アンモニウム(溶媒A)及びアセトニトリル(溶媒B)で溶出するXBridge C18カラム(100mm×30mmの内径 5µmの充填直径)により周囲温度で実施した:

【表3】

時間(min)	流速(ml/min)	% A	% B
0	40	85	15
1	40	85	15
10	40	45	55
11	40	1	99
15	40	1	99

10

【0188】

UV検出は、210nm~350nmの波長からの平均信号であった。質量スペクトルは、交互スキャン (Alternate-scan) 正及び負エレクトロスプレーを使用するWaters ZQ Mass Spectrometerで記録した。イオン化データは、最も近い整数に四捨五入した。

20

【0189】

MDAP(方法B)。HPLC分析は、以下の溶出勾配を使用し、アンモニア溶液でpH10に調整した水中の10mM重炭酸アンモニウム(溶媒A)及びアセトニトリル(溶媒B)で溶出するXBridge C18カラム(100mm×30mmの内径 5µmの充填直径)により周囲温度で実施した:

【表4】

時間(min)	流速(ml/min)	% A	% B
0	40	85	15
1	40	85	15
20	40	45	55
21	40	1	99
25	40	1	99

30

【0190】

UV検出は、210nm~350nmの波長からの平均信号であった。質量スペクトルは、交互スキャン (Alternate-scan) 正及び負エレクトロスプレーを使用するWaters ZQ Mass Spectrometerで記録した。イオン化データは、最も近い整数に四捨五入した。

【0191】

MDAP(方法C)。HPLC分析は、以下の溶出勾配を使用し、水中トリフルオロ酢酸の0.1%v/v溶液(溶媒A)及びアセトニトリル中トリフルオロ酢酸の0.1%v/v溶液(溶媒B)で溶出するSun fire C18カラム(150mm×30mmの内径 5µmの充填直径)により周囲温度で実施した:

40

【表5】

時間(min)	流速(ml/min)	% A	% B
0	40	100	0
3	40	100	0
3.5	30	100	0
24.5	30	70	30
25	30	1	99
32	30	1	99

【0192】

50

UV検出は、210nm～350nmの波長からの平均信号であった。質量スペクトルは、交互スキャン (Alternate-scan) 正及び負エレクトロスプレーを使用するWaters ZQ Mass Spectrometerで記録した。イオン化データは、最も近い整数に四捨五入した。

【 0 1 9 3 】

MDAP(方法D)。HPLC分析は、以下の溶出勾配を使用し、アンモニア溶液でpH10に調整した水中の10mM重炭酸アンモニウム(溶媒A)及びアセトニトリル(溶媒B)で溶出するSunfire C18カラム(150mm×30mmの内径 5µmの充填直径)により周囲温度で実施した:

【表 6】

時間(min)	流速(ml/min)	% A	% B
0	40	100	0
3	40	100	0
3.5	30	100	0
24.5	30	70	30
25	30	1	99
32	30	1	99

10

【 0 1 9 4 】

UV検出は、210nm～350nmの波長からの平均信号であった。質量スペクトルは、交互スキャン (Alternate-scan) 正及び負エレクトロスプレーを使用するWaters ZQ Mass Spectrometerで記録した。イオン化データは、最も近い整数に四捨五入した。

20

【 0 1 9 5 】

MDAP(方法E)。HPLC分析は、Sunfire C18カラム(150mm×30mmの内径 5µmの充填直径)により周囲温度で実施した。

【 0 1 9 6 】

用いた溶媒は以下であった:  
A=水中ギ酸の0.1%v/v溶液。

【 0 1 9 7 】

B=アセトニトリル中ギ酸の0.1%v/v溶液。

【 0 1 9 8 】

用いた勾配は、以下であった:

30

【表 7】

時間(min)	流速(ml/min)	% A	% B
0	40	95	5
1	40	95	5
20	40	70	30
20.5	40	1	99
25	40	1	99

【 0 1 9 9 】

UV検出は、210nm～350nmの波長からの平均信号であった。

40

【 0 2 0 0 】

MS条件

MS:Waters ZQ

イオン化モード:交互スキャン (Alternate-scan) 正及び負エレクトロスプレー

走査範囲:100～1000AMU

走査時間:0.50秒

走査間遅延:0.20秒

シリカクロマトグラフィー技術には、充填済カートリッジ(SPE)又は手作業により充填されたフラッシュカラムによる自動化(Flashmaster, Biotage SP4)技術又は手作業のクロマトグラフィーのいずれかが含まれる。

50

## 【0201】

商業供給者の名称が、例えば「化合物X(Aldrich)」又は「化合物X/Aldrich」のように化合物又は試薬の後に提示される場合、これは、化合物Xが名前の挙がった商業供給者などの商業供給者から得られることを意味する。

## 【0202】

同様に、文献又は特許文献が、例えば化合物Y(EP 0 123 456)のように化合物の名称の後に提示される場合、これは、化合物の調製が名前の挙がった文献に記載されていることを意味する。

## 【0203】

上記に記述された実施例の名称は、化合物命名プログラム「ACD Name Pro 6.02」を使用して得た(IUPAC名称は、実施例43-203に提示されている)。

10

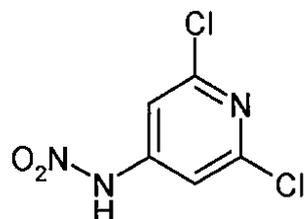
## 【0204】

モノ塩酸塩が作製される場合、典型的には、最小限のDCMに化合物を溶解し、ジエチルエーテル中の塩化水素の溶液(1モル当量)を加え、窒素を吹き込み、真空下で乾燥することによって実施した。

## 【0205】

中間体1:2,6-ジクロロ-N-ニトロ-4-ピリジンアミン

## 【化33】



20

## 【0206】

2,6-ジクロロ-4-ピリジンアミン(1g、6.13mmol)(Peakdale Technical Molecular)を硫酸(10ml、188mmol)に懸濁し、N<sub>2</sub>下、0 で5min撹拌した。次に硝酸(0.548ml、12.27mmol)を、内部温度をおよそ0 に維持しながら、20minかけて滴加した。添加の後、反応を0で15min撹拌し、次に30minかけて室温に温めた。反応を注意深く氷に注ぎ、沈殿物が形成され、それを濾過により除去し、乾燥して、標記化合物をクリーム色の固体(1.310g)として得た。

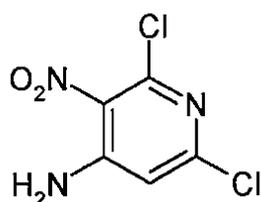
30

## 【0207】

LCMS(方法B):Rt=0.85min、MH<sup>+</sup>=207.87

中間体2:2,6-ジクロロ-3-ニトロ-4-ピリジンアミン

## 【化34】



40

## 【0208】

2,6-ジクロロ-N-ニトロ-4-ピリジンアミン(1.310g、6.30mmol)を、硫酸(10ml、188mmol)に懸濁すると、僅かな発熱が観察された。得られた橙色の溶液を、N<sub>2</sub>下、50 で2h撹拌した。反応を氷に注ぎ、得られた沈殿物を濾過により除去し、乾燥した。得られた固体を水に懸濁し、アンモニア水でpH10にした。得られた固体を濾過により除去し、乾燥して、標記化合物を黄色の固体(0.88g)として得た。

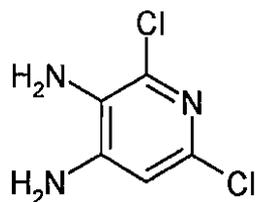
## 【0209】

LCMS(方法B):Rt=0.91min、MH<sup>+</sup>=207.96

50

中間体3:2,6-ジクロロ-3,4-ピリジンジアミン

【化35】



【0210】

2,6-ジクロロ-3-ニトロ-4-ピリジンアミン(881mg、4.24mmol)をエタノール(15ml)に取り、塩化スズ(II)(3212mg、16.94mmol)を5minかけて少量ずつ加えた。得られた淡黄色の溶液を、N<sub>2</sub>下、50℃で3h撹拌し、LCMSは、およそ60%の変換を示し、反応を更に3h放置し、LCMSは、ほぼ完全な変換を示した。反応を室温に冷まし、NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(50ml)とEtOAc(50ml)に分配した。有機層を、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮し、真空下で一晩乾燥して、標記化合物を黄色の固体(734mg)として得た。

10

【0211】

LCMS(方法B):Rt=0.57min、MH<sup>+</sup>=178

中間体4:5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン

【化36】



20

【0212】

2,6-ジクロロ-3,4-ピリジンジアミン(10g、56.2mmol)をtert-ブタノール(50ml)に懸濁し、グリオキサール(10.27mL、225mmol)で処理した。得られた溶液を還流下で1h撹拌した。高温溶液を水(200ml)に注ぎ、20min撹拌した。得られた沈殿物を濾過により除去し、水(100ml)で洗浄した。得られた褐色の固体をDCMに取り、濾過し、焼結漏斗の2インチシリカプラグに装填し、EtOAc(2x100ml)で溶出した。合わせた溶出液を濃縮して、標記化合物を深灰色の固体(8.17g)として得た。

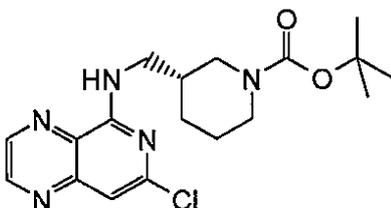
30

【0213】

LCMS(方法B):Rt=0.81min、MH<sup>+</sup>=199.86、201.42

中間体5:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ}メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート

【化37】



40

【0214】

5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(1g、5.00mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(10ml)に取り、1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(1.179g、5.50mmol)(Apollo Scientific Ltd)及びジイソプロピルエチルアミン(1.310ml、7.50mmol)で処理した。反応を、Biotageマイクロウエーブにより130℃で30min照射した。反応物をEtOAc(100ml)と水(100ml)に分配した。有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、黒色の固体を得た。この固体をシリカ(50g

50

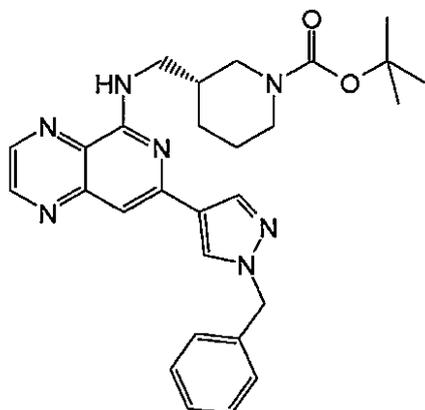
)で精製し、10~40%のEtOAc/シクロヘキサンの勾配で溶出した。適切な画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を深橙色の固体(1.542g)として得た。

【0215】

LCMS(方法B):Rt=1.28min、MH<sup>+</sup>=377.92

中間体6:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[(7-[1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化38】



10

【0216】

マイクロウェーブバイアルに、窒素下で炭酸セシウム(2.59g、7.94mmol)及び1-(フェニルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.827g、2.91mmol)(Apollo Scientific Ltd)を加えた。1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート(1g、2.65mmol)を、1,4-ジオキササン(11.5ml)及び水(2.3ml)に溶解し、一つの分注物に加えた。窒素を、得られた懸濁液の中で約2min泡立てた。次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.306g、0.265mmol)を一度に加え、窒素を黄色の懸濁液の中で更に約1min泡立てた。マイクロウェーブバイアルを密閉し、マイクロ波反応器により150度で1h加熱した。反応物を水(30ml)と酢酸エチル(30ml)に分配した。水層を酢酸エチル(2×30ml)で更に抽出し、合わせた有機物を飽和食塩水(10ml)で洗浄した。有機物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。残渣を100gのシリカカラムに装填し、0~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配で溶出するSP4により精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を黄色の泡状物(1.27g)として得た。

20

30

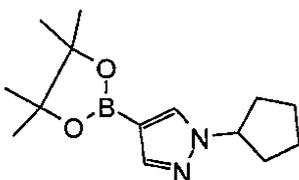
30

【0217】

LCMS(方法B):Rt=1.31min、MH<sup>+</sup> 500

中間体7:1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化39】



40

【0218】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(2g、10.31mmol)(Aldrich)及び炭酸セシウム(5.04g、15.46mmol)をアセトニトリル(30ml)に懸濁し、室温で10min攪拌した。プロモシクロペンタン(1.658ml、15.46mmol)を加え、反応を60度で4h攪拌した。LCMSは、反応が完了しなかったことを示した。反応物を2h攪拌した。反応物を冷まし、エーテルで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、エーテルで再溶解し、再び濾過し、濾液を再び濃縮し、乾燥して、標記化合物(2.2g)を得た。

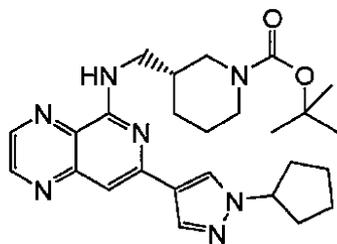
50

## 【0219】

LCMS(方法B):Rt=1.12min、MH<sup>+</sup>=262.89

中間体8:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-({[7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化40】



10

## 【0220】

1,1-ジメチルエチル(3R)-3-{{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ}メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート(877mg、2.321mmol)を、1,4-ジオキサン(8ml)及び水(2ml)に溶解した。1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(730mg、2.79mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(268mg、0.232mmol)及び炭酸セシウム(2269mg、6.96mmol)を加え、反応バイアルの中に密閉し、それをマイクロウェーブにより130℃で1hr加熱した。LCMSは、出発材料が依然として存在することを示した。1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(122mg、0.464mmol)を加え、反応を130℃で30min加熱した。LCMSは、出発材料が依然として存在することを示した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(134mg、0.116mmol)を加え、反応物を150℃で30min加熱した。反応物をEtOAcと水に分配した。有機層を水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、蒸発させて、褐色の油状物(1.98g)を得た。油状物をDCMに入れて、100gのシリカカートリッジに装填し、0~50%のEtOAc/シクロヘキサンの勾配を使用して溶出した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を緑色の油状物(1.07g)として得た。

20

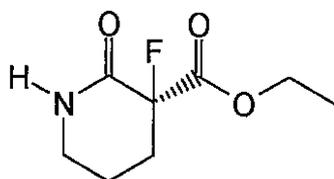
## 【0221】

LCMS(方法B):Rt=1.35min、MH<sup>+</sup>=477.93

中間体9:エチル(3S)-3-フルオロ-2-オキソ-3-ピペリジンカルボキシレート

30

## 【化41】



## 【0222】

2,6-ルチジン(31.7g、296mmol)を、氷浴においてエタノール(500ml)中のエチル2-オキソ-3-ピペリジンカルボキシレート(101.2g、591mmol)(Aldrich)、ジトリフル酸[(S)-(-)-2,2'-ビスホスフィノ]-1,1'-ビナフチル]パラジウム(II)二水和物(3.14g、2.96mmol)(S odeoka, M et al. Synlett 1997, 463-466; Fujii, A et al. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 5450-5458)及びN-フルオロベンゼンスルホンアミド(242.0g、768mmol)の懸濁液に0℃で30minかけて滴加した。添加の際に温度をおよそ10℃に維持し、次に一晩かけて室温に温めた。フラスコ(3L)の首の回りに存在する固体は、一晩かけて生じたと思われる発熱の可能性を示唆している。反応物を濾過し、固体をエタノール、次にDCM(200ml)で洗浄した。NMRは、固体の生成物がないことを確認した。液体を蒸発させ、DCM(3500ml)に再溶解した。有機物を飽和塩化アンモニウム溶液(300ml)で洗浄し、水性物をDCM(2×200ml)で再抽出した。合わせた有機物を蒸発させ、DCM(300ml)に再溶解し、セライトで濾過し、DCM(200ml)で洗浄した。有機溶液を一晩放置し(蒸発しないように密閉した)、微細沈殿物が現れ

40

50

た。混合物を再びセライトで濾過し、DCMで洗浄した。

【 0 2 2 3 】

合わせた有機層を1500gのシリカカラムに装填し、シクロヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶出するコンパニオン(companion)XLで精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去して、標記化合物を黄色の固体として得て、それを高真空下で1時間乾燥した(92.2g)。

【 0 2 2 4 】

LCMS(方法B):Rt=0.52min、MH<sup>+</sup> 190

キラル分析HPLC(25cm Chiralpak IA、カラム番号IAOOC-EC024、15%EtOH/C7、1ml/min、波長215nm、室温)は、早い溶出物の濃縮を示した-44%ee。

10

【 0 2 2 5 】

化合物を、分取HPLCを使用して更に精製し、早い溶出物の鏡像過剰率を>99%に改善した。

【表 8】

カラム	Chiralpak AD, 330×50mm, 20 μ m	
移動相	A:ヘプタン	B:エタノール
勾配プロフィール	15% Bイソクラチック	
稼働時間	20min	
流速	473mL/min	
カラム温度	20°C	
波長	220nm	

20

【 0 2 2 6 】

中間体10:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 4 2】



30

【 0 2 2 7 】

エチル(3S)-3-フルオロ-2-オキソ-3-ピペリジンカルボキシレート(50g、264mmol)をTHF(100ml)に溶解し、ボラン-THF錯体(793ml、793mmol、1M溶液)を滴加した。混合物を還流下で24h加熱し、室温に冷却し、ボランをメタノール(150ml)の添加により停止させた。

40

【 0 2 2 8 】

2M HCl(200ml)を加え、混合物を20min加熱還流し、次に冷却し、真空下で蒸発させた。残渣をDCM(500ml)に懸濁し、トリエチルアミン(111ml、793mmol)を加え、続いてBOC無水物(73.6ml、317mmol)を加えた。混合物を3h攪拌し、次に水(100ml)及び0.5M HCl(100ml)で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、1,1-ジメチルエチル(3S)-3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレートを淡黄色の結晶質固体(52.85g)として得た。

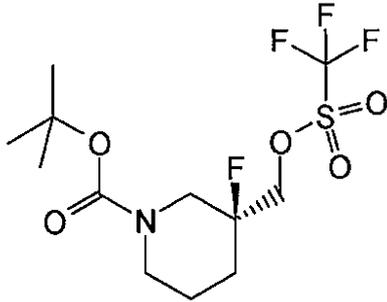
【 0 2 2 9 】

LCMS(方法B):Rt=0.80min、MH<sup>+</sup> 234

中間体11:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-フルオロ-3-({[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

50

## 【化43】



10

## 【0230】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物(24.1ml、142mmol)を、DCM(100ml)中の1,1-ジメチルエチル(3S)-3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(30.2g、129mmol)及びトリエチルアミン(23.5ml、168mmol)の溶液に-10℃で20minかけて加えた。混合物を2h攪拌し、0℃に温め、次に水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、1,1-ジメチルエチル(3S)-3-フルオロ-3-({[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレートを暗褐色の油状物(50.2g)として得た。

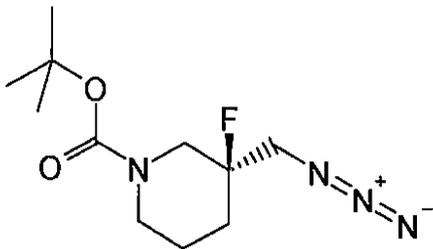
## 【0231】

LCMS(方法B):Rt=1.23min、MH<sup>+</sup> 366

中間体12:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(アジドメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート

20

## 【化44】



## 【0232】

アジ化ナトリウム(9.79g、151mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(200ml)中の1,1-ジメチルエチル(3S)-3-フルオロ-3-({[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(50g、137mmol)の溶液に加え、混合物を80℃で1h加熱した。試料を取り、水で停止させ、エーテルで抽出し、エーテル層を真空下で蒸発させた。残渣をNMRで分析して、出発材料の完全な消費を示した。

30

## 【0233】

混合物を冷却し、水(1L)で希釈し、EtOAc(2×300ml)で抽出した。溶媒を水(2×300ml)で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(アジドメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレートを琥珀色の油状物(36.7g)として得た。

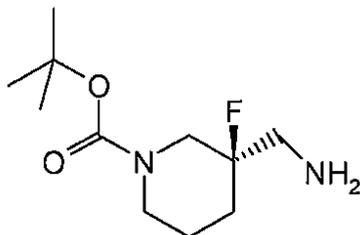
## 【0234】

LCMS(方法B):Rt=1.12min、MH<sup>+</sup> 259

中間体13:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート

40

## 【化 4 5】



## 【 0 2 3 5】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(アジドメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(36g、139mmol)をエタノール(500ml)に溶解し、Pd/C(2.6g、1.222mmol)に窒素下で加えた。混合物を大気圧で一晩水素化した。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレートを淡黄色の油状物(32.7g)として得た。

10

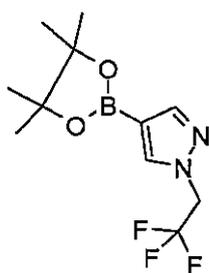
## 【 0 2 3 6】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  3.75-3.52ppm(2H, 2xm, 2xCH); 3.30ppm(1H, dd, CH); 3.20ppm(1H, m, CH); 2.90-2.73ppm (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 1.96-1.72ppm(2H, 2xm,  $\text{CH}_2$ ); 1.70-1.58ppm(1H, m, CH); 1.57-1.43ppm(10H, m+s, CH + 3x $\text{CH}_3$ ); 1.32ppm(2H, br.s,  $\text{NH}_2$ ).

中間体14:4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール

20

## 【化 4 6】



## 【 0 2 3 7】

2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(28.7g、124mmol)(Apollo Scientific)を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(150ml)中の4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(20g、103mmol)(Aldrich)及び炭酸セシウム(67.2g、206mmol)の混合物に窒素下、0 で加えた。混合物を0 で30min攪拌し、次に室温に温め、更に2h攪拌した。混合物を水(200ml)で停止させ、EtOAc(200mL)で抽出した。有機層を水(200ml)で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、褐色の油状物を得た。これをDCM(30ml)に溶解し、微細沈殿物を濾取し、濾液を330gのシリカカラムに装填し、次に0~50%のEtOAc/シクロヘキサンで溶出した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を無色の油状物(14.7g)として得た。

30

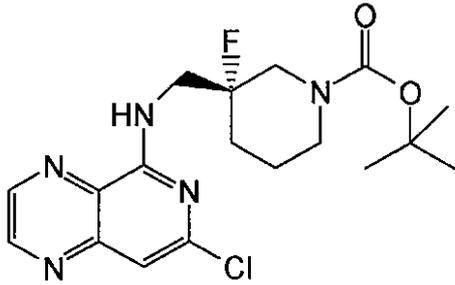
## 【 0 2 3 8】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  7.86ppm(1H, s, CH); 7.82ppm(1H, s, CH); 4.73ppm(2H, q,  $\text{CH}_2$ ); 1.34ppm(12H, s, 4x $\text{CH}_3$ ).

40

中間体15:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ}メチル}-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化47】



## 【0239】

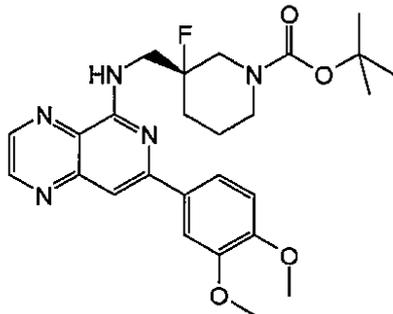
N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(5ml)中の1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(2.32g、10.00mmol)の溶液に、5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(2g、10.00mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(3.49ml、20.00mmol)を加えた。これをBiotage Microwaveにより130 で1h加熱した。反応は完了していなかったため、更なるアミン(380mg)を加え、再びマイクロウエーブにより110 で30min加熱した。反応物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配した。層を分離し、水性物を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットを通し、真空下で濃縮して、褐色の粗油状物を生じた。これをDCMに溶解し、酢酸エチル/DCM 勾配で溶出するシリカ(50g)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を黄橙色のガム状の固体(3.13g)として得た。

## 【0240】

LCMS(方法B):Rt=1.24min、MH<sup>+</sup>=395.8

中間体16:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[[7-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}アミノ]メチル]-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化48】



## 【0241】

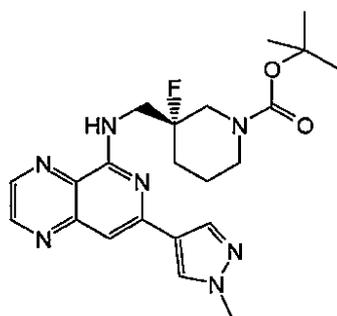
5mLのマイクロウエーブバイアルに窒素下で炭酸セシウム(449mg、1.379mmol)及び[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]ボロン酸(109mg、0.598mmol)(Aldrich)を加えた。1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[[7-(クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル]-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(182mg、0.460mmol)を、1,4-ジオキサン(2ml)及び水(0.400ml)に溶解し、一つの分注物で加えた。窒素を、得られた懸濁液の中で約2min泡立てた。次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53.1mg、0.046mmol)を一度に加え、窒素を黄色の懸濁液の中で更に約1min泡立てた。マイクロウエーブバイアルを密閉し、マイクロウエーブ反応器により150 で1h加熱した。反応物を水(20ml)と酢酸エチル(20ml)に分配した。水層を酢酸エチル(2×20ml)で更に抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水(10ml)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。得られた残渣を、0~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配を使用するシリカ(25g)により精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物(171mg)として得た。

## 【0242】

LCMS(方法B):Rt=1.26min、MH<sup>+</sup> 498

中間体17:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-フルオロ-3-[[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ

ル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート  
【化49】



10

## 【0243】

1,2-ジメトキシエタン(DME)(5ml)、水(2.5ml)、エタノール(5ml)中の1,1-ジメチルエチル(3R)-3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(945mg、2.387mmol)に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(596mg、2.86mmol)、水酸化カリウム(5.73ml、5.73mmol、1M水溶液)及び[1,3-ビス[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジニル)ジクロロパラジウムPEPPSI(162mg、0.239mmol)を加えた。反応を、窒素下、100℃により還流下で一晩加熱した。反応物をセライト(10g)で濾過し、DCMで洗浄した。溶媒を除去し、得られた残渣をDCMに溶解した。これをシリカカラム(25g)に装填し、シクロヘキサン中50~100%の酢酸エチルの勾配を使用するSP4により精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を除去した。残渣を高真空下で2h乾燥して、標記化合物を褐色の油状物(739mg)として得た。

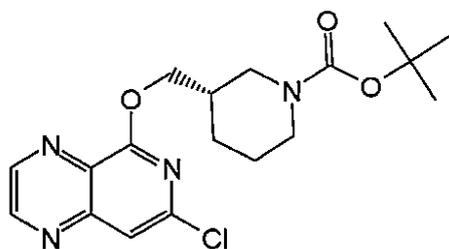
20

## 【0244】

LCMS(方法B):Rt=1.06min、MH<sup>+</sup> 442

中間体18:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化50】



30

## 【0245】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(129mg、0.600mmol)(Apollo Scientific Limited)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(3ml)に取り、水素化ナトリウム(23.99mg、0.600mmol)で処理し、室温で20min攪拌して、黄色の溶液をもたらした。5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(100mg、0.500mmol)を加え、反応を室温で更に1h攪拌した。反応物をEtOAc(50ml)とNH<sub>4</sub>Cl(50ml)に分配した。有機層を、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、褐色の油状物を得た。この油状物を、0~40%のEtOAc/シクロヘキサンの勾配を使用するシリカ(25g)により精製した。適切な画分を合計し、濃縮して、標記化合物を黄色のガム(91mg)として得た。

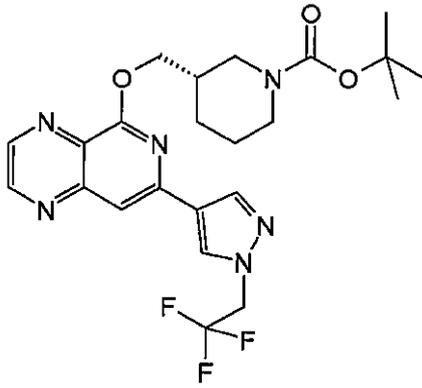
40

## 【0246】

LCMS(方法B):Rt=1.26min、MH<sup>+</sup>=378.88

中間体19:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-[(7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化51】



10

## 【0247】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール(1312mg、4.75mmol)、1,1-ジメチルエチル(3S)-3-{{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ}メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート(600mg、1.584mmol)、水酸化リチウム水和物(198mg、4.75mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(183mg、0.158mmol)を合わせ、1,4-ジオキサン(3ml)及び水(2ml)に溶解した。反応をマイクロウェーブにより140℃で3h加熱した。反応物を酢酸エチル(100ml)と水(100ml)に分配した。有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、溶媒を蒸発させた。残渣をDCMに溶解し、50gのシリカカラムに装填し、10~90%の酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配で溶出するSP4により精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を褐色の油状物として得て、それを高真空下で一晩乾燥した(174.6mg)。

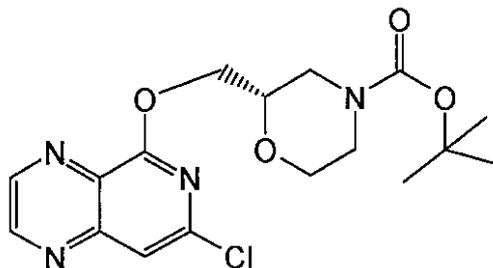
20

## 【0248】

LCMS(方法B):Rt=1.2min、MH<sup>+</sup> 493

中間体20:1,1-ジメチルエチル(2S)-2-{{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ}メチル}-4-モルホリンカルボキシレート

## 【化52】



30

## 【0249】

1,1-ジメチルエチル(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリンカルボキシレート(調製参考文献:WO 2009/071658)(586mg、2.70mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(7mL)に溶解し、氷浴により窒素雰囲気下で5℃に冷却した。鉱油中60%の水素化ナトリウム(162mg、4.05mmol)を15minかけて少量ずつ加えた。次に5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(647mg、3.24mmol)を少量ずつ加え、混合物を5℃で35min攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)の添加により停止させた。溶液を酢酸エチルと水に分配した。水性物を酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、相分離カートリッジを使用して分離し、溶媒を除去して、褐色の固体を得た。粗残渣をDCMに溶解し、石油エーテル中12~62%の酢酸エチルの勾配により溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を蒸発させて、標記化合物を褐色の固体(917mg)として得た。

40

## 【0250】

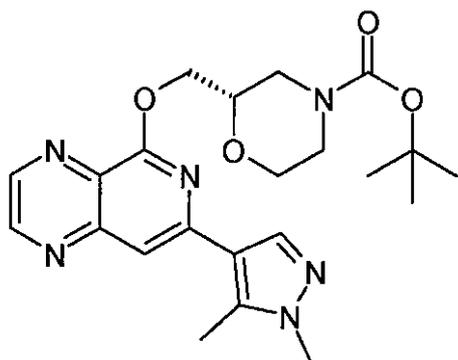
LCMS(方法B):Rt=1.12min、MH<sup>+</sup>=380.9

中間体21:1,1-ジメチルエチル(2S)-2-{{[7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリ

50

ド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ}メチル)-4-モルホリンカルボキシレート

【化53】



10

【0251】

1,4-ジオキサソ(1.5mL)及び水(0.15mL)中の1,1-ジメチルエチル(2S)-2-{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ}メチル}-4-モルホリンカルボキシレート(100mg)に、炭酸セシウム(257mg)、1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(例えば、Boron Molecularから市販されている)(44mg)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(30mg)を加え、混合物をマイクロウェーブにより130 で1h加熱した。追加の炭酸セシウム(257mg)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(30mg)を加え、混合物をマイクロウェーブにより130 で0.5 h加熱した。混合物を酢酸エチルと水に分配した。水性物を酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、相分離カートリッジを使用して分離し、次に真空下で濃縮した。粗残渣をDCMに溶解し、DCM中2~13%の2Mメタノールアンモニアの勾配により溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を蒸発させて、標記化合物を黄色の油状物(104mg)として得た。

20

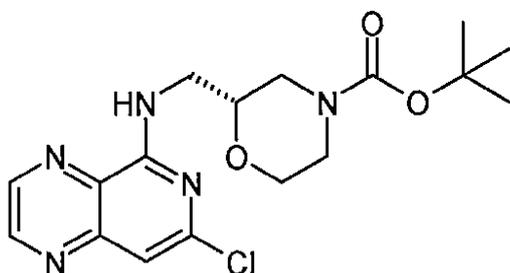
【0252】

LCMS(方法B):Rt=0.96min、MH<sup>+</sup>=441.0

中間体22:1,1-ジメチルエチル(2R)-2-{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ}メチル}-4-モルホリンカルボキシレート

【化54】

30



【0253】

1,1-ジメチルエチル(2R)-2-(アミノメチル)-4-モルホリンカルボキシレート(調製には、J. Medicinal Chemistry, 2009, 52 (15), 4810-4819を参照すること)(6g、27.7mmol)を、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)(60mL)に溶解し、これにDIPEA(7.27mL、41.6mmol)及び5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(5.55g、27.7mmol)を加えた。これを4個の大型マイクロウェーブバイアルに分け、それぞれ130 で30min加熱した。これらをLCMSでモニターし、更に130 を10min与えた。反応混合物を酢酸エチル(700ml)と希塩化アンモニウム水溶液(1リットル)に分けた。水性物を酢酸エチル(300ml)で再抽出し、合わせた有機物を水性塩化アンモニウム(500ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、褐色の粗油状物を生じた。それをDCMに溶解し、DCM(6×40ml)、次にDCM中5%酢酸エチル(2×40ml)、DCM中10%酢酸エチル(5×40ml)、次にDCM中15%酢酸エチル(2×40ml)、次にDCM中20%酢酸エチル(2×40ml)で溶出してシリカ(70g)を通した。適切な画分を合わせ、真空下

40

50

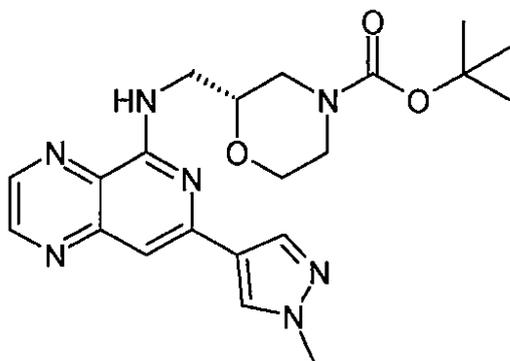
で濃縮して、N8231-100-2、橙黄色の僅かにガム状の固体7.7gを生じた。

【0254】

LCMS(方法B):Rt=1.17min、MH<sup>+</sup> 380

中間体23:1,1-ジメチルエチル(2R)-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-4-モルホリンカルボキシレート

【化55】



10

【0255】

1,4-ジオキササン(15mL)及び水(4mL)中の1,1-ジメチルエチル(2R)-2-{{[7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル}-4-モルホリンカルボキシレート(0.4g、1.053mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.263g、1.264mmol)及び炭酸セシウム(0.858g、2.63mmol)の混合物を、窒素で脱ガスした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.049g、0.042mmol)を加え、これを還流下で8h加熱した。反応は完了し、粗混合物を冷却した。

20

【0256】

スケールアップを実施し、ここでは、1,4-ジオキササン(150mL)及び水(35mL)中の1,1-ジメチルエチル(2R)-2-{{[7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル}-4-モルホリンカルボキシレート(6.3g、16.59mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(3.80g、18.24mmol)及び炭酸セシウム(11.89g、36.5mmol)の混合物を窒素で脱ガスし、これにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.383g、0.332mmol)を加えた。これを窒素で脱ガスし、還流下で16h加熱した。反応は完了し、それを冷却した。

30

【0257】

これらの二つの反応混合物を合わせ、以下のように処理した:

合わせた粗材料を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配した。水性物を酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗生成物を生じた。それをDCMに溶解し、DCM中X%(ここでX=0、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90)の酢酸エチル(それぞれ、1×40ml)、続いて25×40mlの酢酸エチルで溶出するシリカ(70g)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物の灰色を帯びた金色の泡状物/固体7.8gを得た。

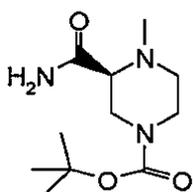
40

【0258】

LCMS(方法C):rt=0.83min、MH<sup>+</sup>=426

中間体24:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(アミノカルボニル)-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシレート

【化56】



50

## 【0259】

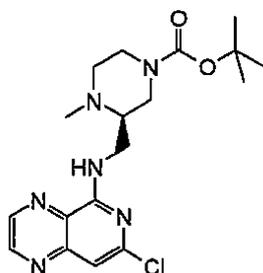
1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(アミノカルボニル)-1-ピペラジンカルボキシレート(1.06g、4.62mmol)(Arch corporation)をエタノール(10ml)に溶解し、重炭酸ナトリウム(0.78g、9.28mmol)を加え、続いてヨウ化メチル(0.318ml、5.09mmol)を加えた。反応を室温で一晩撹拌した。TLC(少し後処理した後)(10%のMeOH/DCM、KMnO<sub>4</sub>で可視化)は、いくらかの出発材料が残っていることを示した。反応を3h還流した。冷却した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をDCMと水に分配した。水性物をDCMで抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、蒸発させて、標記化合物を白色の固体(919mg)として得た。

## 【0260】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 6.52ppm(1H, br.s, NH); 5.64ppm(1H, br.s, NH); 4.17ppm(1H, m, CH); 4.01ppm(1H, m, CH); 3.00-2.77ppm(3H, br.m, 3xCH); 2.61ppm(1H, dd, CH); 2.3ppm(3H, s, CH<sub>3</sub>); 2.19ppm(1H, dt, CH); 1.45ppm(9H, s, 3xCH<sub>3</sub>).

中間体25: 1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシレート

## 【化57】



## 【0261】

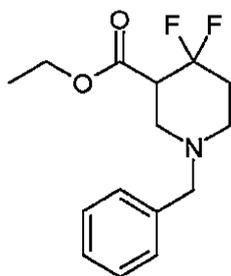
1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(アミノカルボニル)-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシレート(0.5g、2.055mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(THF)(10ml)に溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(8ml、8.00mmol)を加えた。反応を窒素下で一晩還流した。更なる部分のボラン-テトラヒドロフラン錯体(8ml、8.00mmol)を加え、反応を窒素下で更に24h還流した。冷却した後、反応を氷浴で更に冷却し、メタノール(25ml)及び1M HCl(5ml)の添加により停止させ、90min撹拌し、室温で2h放置した。酢酸エチル(25ml)を加え、層を分離した。水性物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットの使用により乾燥し、真空下で蒸発させて、白色の固体(270mg)を得た。TLC(10%MeOH/DCM、KMnO<sub>4</sub>)は、出発材料のように見えた。水層を2M NaOHで中和し、DCM(x3)で抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、真空下で蒸発させて、1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシレートを無色の粗油状物(313mg)として得た。1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(アミノメチル)-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシレート(143mg、0.624mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.131ml、0.750mmol)を、無水N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(2ml)中の5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(100mg、0.500mmol)の溶液に加えた。反応をマイクロウェーブにより130℃で30min加熱した。冷却した後、反応物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチル(x2)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、蒸発させて、橙色の油状物を得た。残渣を、ジクロロメタンに装填し、0~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配を使用するシリカ(25g)により精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を黄色の油状物(162mg)として得た。

## 【0262】

LCMS(方法A): Rt=1.2min、MH<sup>+</sup>=393/395

中間体26: エチル4,4-ジフルオロ-1-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボキシレート

## 【化58】



## 【0263】

10

エチル4-オキソ-1-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボキシレート(110g、0.421mol)を、プラスチック三角フラスコに含有されたAHF(無水フッ化水素)(50ml)の冷(約-40 )攪拌溶液にゆっくりと注意深く少量ずつ加え、得られた暗色溶液を1.0Lのステンレス鋼オートクレーブに移した。オートクレーブを密閉し、冷却し(-196 )、四フッ化硫黄(SF<sub>4</sub>)(91g、0.842mol)を中に凝縮させる前に排気した。揮発物を濃KOH溶液を通して排出する前に、容器を一晩かけて室温に温め、オートクレーブを開放し、暗褐色の溶液をプラスチック製のバケツに移した。氷を注意深く加え、バケツの内容物を、重炭酸ナトリウムの溶液に攪拌しながらゆっくりと注いだ。塩基性溶液をDCM(3×250ml)で抽出し、有機物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を102 、0.2mmHgで蒸留して、標記化合物を無色の液体として得て、それを放置して凝固させた(85g)。

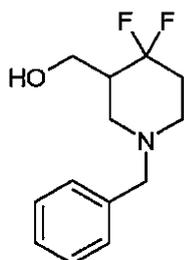
20

## 【0264】

G.C 9.17min

中間体27:[4,4-ジフルオロ-1-(フェニルメチル)-3-ピペリジニル]メタノール

## 【化59】



30

## 【0265】

エチル4,4-ジフルオロ-1-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボキシレート(65.0g、0.230mol)をTHF(900ml)に溶解した。溶液を5 に冷却し、水素化アルミニウムリチウム(8.7g、0.230mol、1.0当量)(Alfa)を、温度を5 未満に維持しながら、1hかけて少量ずつ加えた。混合物を冷却から取り出し、更に90min攪拌した。<sup>1</sup>H NMRが発射材料の不在を確認すると、反応混合物を5 未満に冷却し、酢酸エチル(325ml)を加え(僅かな発熱)、続いて飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液(Aldrichの固体NaK酒石酸塩、1L)を加えた(発熱、多数の泡)。停止させた混合物を室温にして、ジクロロメタン(1.5L)を加えた。混合物を一晩攪拌し、次に、分液漏斗に移し、層を分離した。水層をジクロロメタン(1.0L)で抽出し、合わせた有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させて、生成物を淡黄色の油状物(58.1g)として得た。

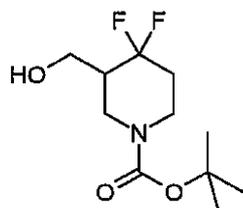
40

## 【0266】

GC 8.46min

中間体28:1,1-ジメチルエチル4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化60】



## 【0267】

[4,4-ジフルオロ-1-(フェニルメチル)-3-ピペリジニル]メタノール(58.1g)をエタノール(1L)に溶解した。10%Pd/C(5.8g)(Alfa)を水中のスラリーとして加え、混合物を水素下(バルーン)に置いた。24h後、出発材料を<sup>1</sup>H NMRで検出することができなかった。反応混合物を窒素下に置き、次にセライトで濾過し、洗浄し(EtOH)、溶媒を蒸発させて、生成物を油状物として得て、それを放置して凝固させ、オフホワイトの固体(34.7g)を得た。これをDCM(500ml)に溶解し、トリエチルアミン(38.4ml、0.276mol)(Alfa)を加えた。ジクロロメタン(500ml)中のジ-tert-ブチルジカルボネート(55.2g、0.253mol)(Alfa)を20minかけて滴加した。一晩攪拌した後、混合物を分液漏斗に移し、混合物を飽和塩化アンモニウム(1L)、飽和重炭酸ナトリウム(1L)及び水(1L)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させて、粗生成物を淡黄色の油状物として得て、それを放置して凝固させ、クリーム色の固体(65.7g)を得た。粗固体をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、勾配溶出、0~20%のEtOAc/石油(40~60)、生成物はカラムから20%EtOAc中のものとして生じる)により精製した。溶媒の蒸発によって、生成物を白色の固体(48.6g)として得た。

10

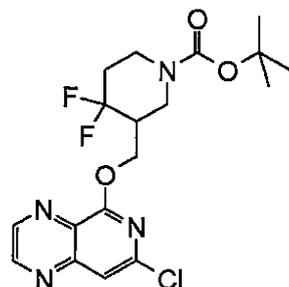
20

## 【0268】

GC 6.67min

中間体29:1,1-ジメチルエチル3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化61】



30

## 【0269】

1,1-ジメチルエチル4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(207mg、0.825mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5ml)に溶解し、水素化ナトリウム(45.0mg、1.125mmol)を窒素下、室温で加えた。約60min後、5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(150mg、0.750mmol)を加え、反応を窒素下、室温で2h攪拌した。反応を、飽和塩化アンモニウム溶液の添加により停止させ、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで更に抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、真空下で蒸発させて、橙色の油状物(369mg)を得た。残渣を、ジクロロメタンに装填し、0~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配を使用するシリカ(50g)カラムにより精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を橙色の油状物(163mg)として得た。

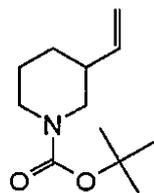
40

## 【0270】

LCMS(方法B):Rt=1.25min、MH<sup>+</sup>=415

中間体30:1,1-ジメチルエチル3-エテニル-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化62】



## 【0271】

カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(51.6mL、25.8mmol、トルエン中0.5M)(Aldrich)を、テトラヒドロフラン(THF)(100mL)中のメチル(トリフェニル)ホスホニウムブロミド(9.21g、25.8mmol)(Sigma-Aldrich)の懸濁液に0 で加えた。混合物を30min攪拌し、次に1,1-ジメチルエチル3-ホルミル-1-ピペリジンカルボキシレート(5g、23.44mmol)(Pharmaco re, Inc)を加え、溶液を3h攪拌し、室温に温めた。混合物をEtOAc(200ml)で希釈し、水(2×200ml)及び飽和食塩水(200ml)で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残渣をエーテルで粉碎し、濾過して、油状物を得た。NMRは、生成物+トリフェニルホスフィンオキシドを示した。混合物をシリカカラム(100g)に装填し、0~30%のEtOAc/シクロヘキサンの勾配で溶出した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を無色の油状物(3.8g)として得た。

10

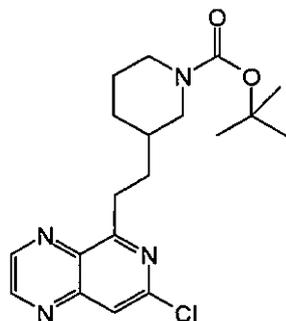
## 【0272】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 5.71ppm(1H, m, CH); 5.06ppm(1H, dt, CH); 5.02ppm(1H, dt, CH); 4.20-3.82ppm(2H, v. br. s + br. d, 2XCH); 2.73ppm(1H, m, CH); 2.56ppm(1H, v. br. s, CH); 2.14ppm(1H, m, CH); 1.85ppm(1H, m, CH); 1.66ppm(1H, m, CH [+水]); 1.46ppm(10H, s + m, 3xCH<sub>3</sub> + CH); 1.26ppm(1H, m, CH)。

20

中間体31:1,1-ジメチルエチル3-[2-(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化63】



30

## 【0273】

9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン溶液(9-BBN)(9.47mL、4.73mmol、THF中0.5M)(Aldrich)を、THF(30ml)中の1,1-ジメチルエチル3-エテニル-1-ピペリジンカルボキシレート(1g、4.73mmol)に加え、混合物を窒素下、還流下で2h加熱した。反応を冷却し、5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(0.947g、4.73mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(0.104g、0.142mmol)、炭酸カリウム(1.308g、9.47mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(30 ml)及び水(4ml)を加え、溶液を80 で3h加熱した。混合物を真空下で蒸発させ、水(50ml)で希釈し、エーテル(2×50ml)で抽出した。合わせた有機物を水(50ml)で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、褐色の油状物を得た。不純な生成物を、0~80%のEtOAc/シクロヘキサン勾配で溶出するクロマトグラフィー(330gのシリカカラム)により精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を無色のガム(1.31g)として得た。

40

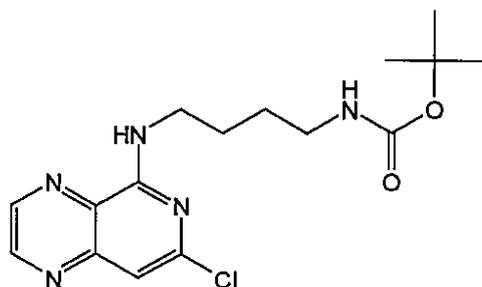
## 【0274】

LCMS(方法B):Rt=1.35min、MH<sup>+</sup> 377

中間体32:1,1-ジメチルエチル{4-[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]ブチル}カルバメート

50

## 【化64】



10

## 【0275】

5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(650mg、3.25mmol)に、1,1-ジメチルエチル(4-アミノブチル)カルバメート(0.622ml、3.25mmol)(Fluka)及びジイソプロピルエチルアミン(0.851ml、4.87mmol)を加えた。混合物に、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(10ml)を加えた。マイクロウェーブバイアルを密閉し、130 で30min加熱した。反応混合物を水(70ml)と酢酸エチル(70ml)に分配し、次に分離した。水層を酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、真空下で低減させた。残渣をDCMに溶解し、シリカカートリッジ(50g)に装填し、シクロヘキサン中15~75%のEtOAcの勾配を使用するSP4によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を黄色の膜(1.01g)として得た。

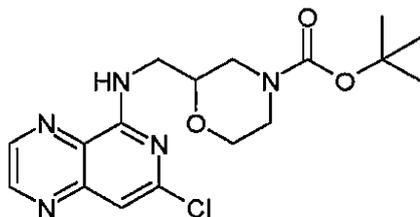
20

## 【0276】

LCMS(方法C):Rt=1.11min、MH<sup>+</sup>=352.0

中間体33:1,1-ジメチルエチル-2-[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-4-モルホリンカルボキシレート

## 【化65】



30

## 【0277】

1,1-ジメチルエチル-2-(アミノメチル)-4-モルホリンカルボキシレート(60mg、0.28mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(1mL)に溶解し、これにDIPEA(0.07mL、0.38mmol)及び5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン(50mg、0.25mmol)を加えた。これを130 で30min加熱した。反応混合物を酢酸エチル(50ml)と水(50ml)に分配し、有機層を水(50mL)で洗浄し、疎水性フリットで乾燥し、真空下で濃縮して、橙色のガムを生じた。これをDCMに溶解し、シクロヘキサン中10~40%の酢酸エチルの勾配で溶出してシリカ(10g)を通した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を黄色の固体91mgとして得た。

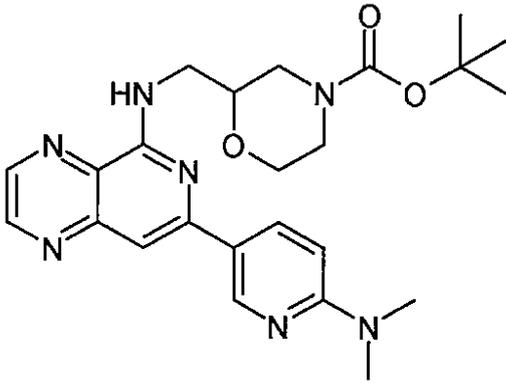
40

## 【0278】

LCMS(方法B):Rt=1.17min、MH<sup>+</sup> 380

中間体34:1,1-ジメチルエチル-2-[(7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-4-モルホリンカルボキシレート(異性体1)

## 【化66】



10

## 【0279】

1,4-ジオキサソ(1mL)及び水(0.1mL)中の1,1-ジメチルエチル-2-{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ}メチル}-4-モルホリンカルボキシレート(89mg、0.23mmol)、[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ボロン酸水和物(52mg、0.28mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(27mg、0.02mmol)及び炭酸セシウム(229mg、0.70mmol)の混合物を、マイクロウェーブにより130℃で30min照射した。粗混合物を冷却し、酢酸エチルと水に分配し、疎水性フリットで乾燥し、真空下で濃縮して、粗生成物を生じた。これをDCMに溶解し、DCM中0~20%の2Mメタノールアンモニアの勾配で溶出するシリカ(10g)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、2gのSCX SPEカートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、2Mメタノールアンモニアで溶出した。溶媒を除去して、黄色のガムを得た。

20

## 【0280】

キラル分離を達成して(調製方法:およそ50mgを0.5mlのDMF及び2mlのEtOHに加熱(およそ45℃)により溶解し、次に1mlのヘプタンを加えた。注入の前に、試料を遠心分離機で回転し、上澄みをカラムに注入した。注入;3.5mlの上記試料溶液をカラムに注入した。15%EtOH/ヘプタン、f=75ml/min、波長300nm、カラム5cm×20cm Chiralpak AD(20um)充填済)、標記化合物(キラルカラムからの第一の溶出ピーク)を黄色の固体(13mg)として得た。

30

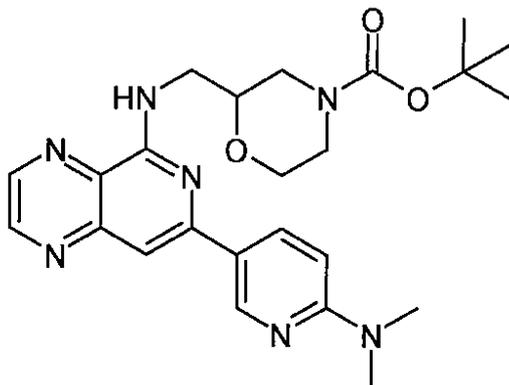
## 【0281】

LCMS(方法B):Rt=0.83min、MH+=466

以下の中間体を上記のキラル分離から第二溶出ピークとして得た:

中間体35:1,1-ジメチルエチル-2-[(7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-4-モルホリンカルボキシレート(異性体2)

## 【化67】



40

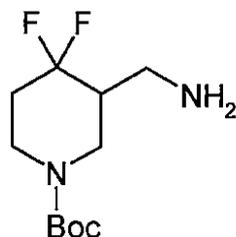
## 【0282】

LCMS(方法B):Rt=0.83min、MH+=466

中間体36:1,1-ジメチルエチル3-(アミノエチル)-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート

50

## 【化68】



## 【0283】

## 工程1-メシル化(Mesylation)

10

1,1-ジメチルエチル4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(5.0g、0.0199mol、1.0当量)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、次にトリエチルアミン(3.6ml、0.0259mol、1.3当量)を加え、混合物を5.0 未満に冷却した。次にメタンスルホニルクロリド(1.9ml、0.0239mol、1.2当量)を、内部温度を5.0 未満に維持しながら、20minかけて滴加した。次に混合物を冷却から取り出し、30min攪拌した。出発材料の不在がNMR( $^1\text{H}$ 及び $^{19}\text{F}$ )により確認されると、ジクロロメタン(100ml)を加え、混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (150ml)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄し、次に乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を蒸発させて、生成物を淡黄色の油状物(7.6g-いくらかの溶媒を含有する)を得て、それを一晩放置して部分的に凝固させた。これを更に精製することなく次の工程に使用した。

## 【0284】

20

## 工程2-アジ化物形成

前工程のメシレート(7.6g、0.0231mmol、1.0当量)及びアジ化ナトリウム(4.7g、0.0723 mol、3.1当量)をDMF(35ml)に加え、90 で一晩加熱した。出発材料の不在が $^1\text{H}$ 及び $^{19}\text{F}$  NMRにより確認されると、混合物を冷却した。10%チオ硫酸ナトリウム溶液(70ml)、続いて酢酸エチル(70ml)を加えた。層を分離し、有機層を10%チオ硫酸ナトリウム(70ml)及び水(2 x 70ml)で洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、溶媒を蒸発させて、生成物を淡黄色の油状物(5.9g)として得て、それを更に精製することなく次に工程に使用した。

## 【0285】

## 工程3-水素化

30

前工程のアジ化物(5.9g、0.0214mol)をエタノール(120ml)に溶解し、窒素下に置いた。10%Pd/C(0.6g)を水中のスラリーとして加え、混合物を水素下(バルーン)に置いた。一晩攪拌した後、出発材料の不在をTLC(50:50のEtOAc:石油(40~60)、EtOH中10%リンモリブデン酸で可視化)により確認し、反応混合物をセライトで濾過して、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。

## 【0286】

粗生成物を水素化からの生成物の3.7gと合わせ、 $\text{SiO}_2$ のカラムクロマトグラフィー(勾配溶出: 50:50のEtOAc:石油(40~60)(1L)、EtOAc(1L)、MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中5%の2M  $\text{NH}_3$ 、MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10%の2M  $\text{NH}_3$ )により精製して、標記化合物を淡黄色の油状物(5.51g)として得た。

## 【0287】

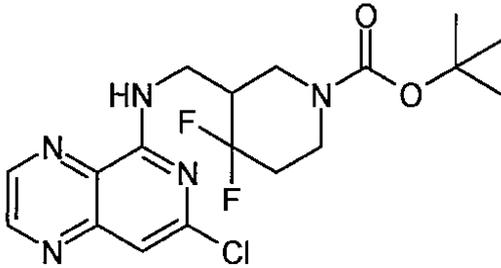
40

GC:6.73 min

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 3.85-3.65ppm(2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 3.45-3.35ppm(1H, m,  $\text{CH}_2$ ); 3.35-3.20ppm(1H, m,  $\text{CH}_2$ ); 3.05ppm(1H, dd,  $\text{CH}_2$ ); 2.65ppm(1H, dd,  $\text{CH}_2$ ); 2.10-1.80ppm(3H, m, 1xCH, 2x  $\text{CH}_2$ ); 1.50ppm(9H, s, 3x $\text{CH}_3$ ).

中間体37:1,1-ジメチルエチル3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(異性体2)

## 【化69】



## 【0288】

10

5,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジンを(620mg、3.10mmol)をN-メチル-2-ピロリジノン(NMP)(5mL)に溶解し、これにDIPEA(0.601mL、4.65mmol)及び1,1-ジメチルエチル3-(アミノメチル)-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(776mg、3.10mmol)を加えた。これをマイクロウェーブにより130℃で30min加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。水性物を酢酸エチルで二回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットで乾燥し、真空下で濃縮して、褐色の油状物を生じた。これをDCMに溶解し、シクロヘキサン中10~50%の酢酸エチルの勾配で溶出してシリカ(100g)を通した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を黄色の固体1.0gとして得た。

## 【0289】

20

キラル分離を達成して(試料調製:試料を、必要であればエアガンにより超音波処理及び加熱してエタノール(30ml)に溶解した。次に4~5mlの注入物を分取スケール(preparative scale)Wheik-O(S,S)カラム(2インチ)にポンプで送った。詳細は以下である:カラム-Wheik-O(S,S)(50×250mm、10ミクロン);検出-UV DAD-300nm(バンド幅180nm、基準550nm(バンド幅100nm));流速-70ml/min;移動相A:ヘプタン;移動相B:IPA;均一濃度法(プレミックス)5%B;稼働時間-60min;稼働の回数-8回)、標記化合物(キラルカラムからの第二溶出ピーク)を黄色の固体(441mg)として得た。

## 【0290】

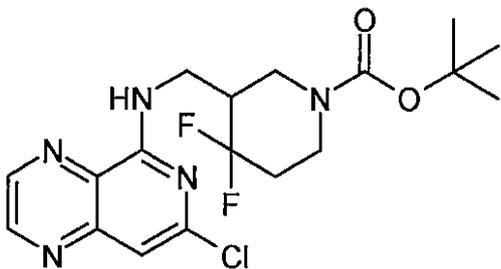
LCMS(方法B):Rt=1.27min、MH+=414

以下の中間体を上記のキラル分離から第一溶出ピークとして得た:

中間体38:1,1-ジメチルエチル3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジンを-5-イル)アミノ]メチル}-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(異性体1)

30

## 【化70】



40

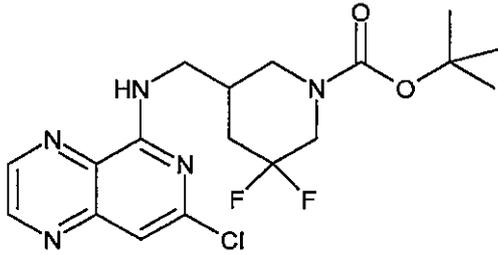
## 【0291】

LCMS(方法B):Rt=1.27min、MH+=414

以下の中間体を同様に調製した:

中間体39:1,1-ジメチルエチル5-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジンを-5-イル)アミノ]メチル}-3,3-ジフルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化71】



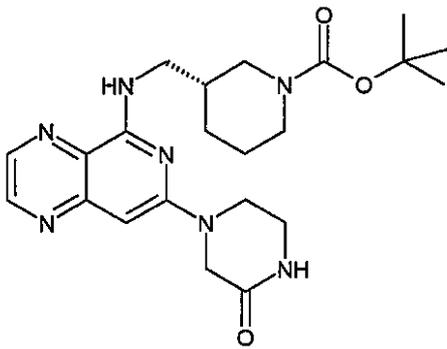
## 【0292】

10

LCMS(方法B):Rt=1.24min、MH+=414

中間体40:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-({[7-(3-オキソ-1-ピペラジニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化72】



20

## 【0293】

1,1-ジメチルエチル(3R)-3-({[7-(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート(200mg、0.529mmol)、2-ピペラジノン(265mg、2.65mmol)、DIPEA(0.185mL、1.059mmol)及びN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(1.5mL)を全てマイクロウエーブバイアルに加えた。反応混合物を120℃で10h、次に130℃で4h、次に140℃で9h加熱した。反応混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機物を重炭酸ナトリウム水溶液で二回、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカ(SP4)により精製し、勾配を、1カラム容量(CV)の無希釈(neat)DCM、15カラム容量(CV)にわたるDCM中メタノール中の0~15%の2Mアンモニアで実施した。生成物を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物(89.6mg)を得た。

30

## 【0294】

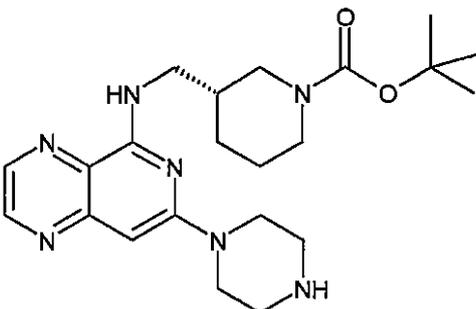
LCMS(方法A):Rt=1.02min、MH+=442.3

以下の中間体を同様に調製した:

中間体41:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-({[7-(1-ピペラジニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

40

## 【化73】



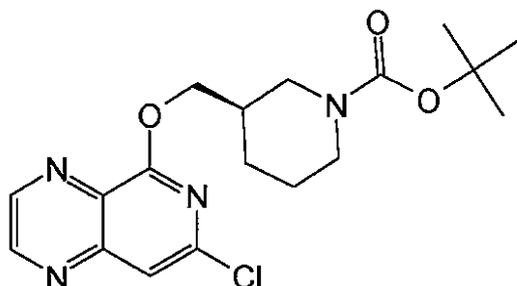
50

## 【0295】

LCMS(方法C):Rt=0.78min、MH+=428

中間体42:1,1-ジメチルエチル(3R)-3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化74】



10

## 【0296】

これは、アルコールとして1,1-ジメチルエチル(3R)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレートを使用して、中間体18と同様に調製した。

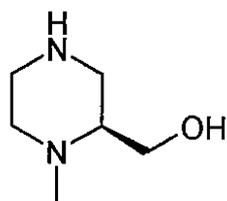
## 【0297】

LCMS(方法C):Rt=1.25min、MH+=379.0

中間体43:[(2S)-1-メチル-2-ピペラジニル]メタノール

## 【化75】

20



## 【0298】

(2S)-1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-ピペラジンカルボン酸(ACESYSから市販)(1.03g、4.47mmol)を、無水テトラヒドロフラン(THF)(25ml)に溶解し、窒素下で0℃に冷却した。水素化アルミニウムリチウム(11ml、11.00mmol)を滴加し、反応を0℃で15mins攪拌し、室温に温めた。溶液を約1時間室温で攪拌し、次に還流下で一晩加熱した。TLC(20%MeOH/DCM+数滴のアンモニア;KMnO4で可視化)は、反応が完了したことを示した。

30

## 【0299】

冷却した後、反応を0℃に冷却し、水(0.5ml)、2M NaOH(0.5ml)及び水(1ml)の連続滴加により停止させた。得られたスラリーを濾過し、THFで洗浄した。濾液を真空下で蒸発させ、得られた油状物をメタノール(x2)と共沸して、標記化合物を無色の油状物(374mg)として得た。

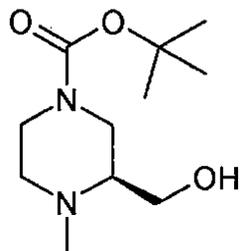
## 【0300】

LCMS(方法B):Rt=0.18min、MH+=131

40

中間体44:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシレート

## 【化76】



## 【0301】

10

[(2S)-1-メチル-2-ピペラジニル]メタノール(367mg、2.82mmol)をジクロロメタン(DCM)(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.432ml、3.10mmol)及びBoc無水物(677mg、3.10mmol)を加えた。反応を窒素下、室温で一晩撹拌した。TLC(20%MeOH/DCM+数滴のアンモニア;KMnO<sub>4</sub>で可視化)は、出発材料がいくらか残っていることを示した。更なる部分のBoc無水物(323mg、1.480mmol)を加え、反応を室温で4時間撹拌した。TLCは依然として出発材料を示した。更なる部分のBoc無水物(308mg、1.409mmol)を加え、反応を室温で一晩撹拌した。TLCは出発材料が残っていないことを示した。反応混合物を水(×2)で洗浄した。水性物をDCM(×2)で抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、真空下で蒸発させて、無色の油状物を得た。残渣をジクロロメタンに装填し、27CVにわたって0~20%のDCM中20%2Mアンモニアエタノール/DCMの勾配を使用するBiotage SP4シリカ(Si)40+Sカラムにより精製した(全てのセットを集め、TLC及びKMnO<sub>4</sub>浸漬により可視化した)。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物(268mg)として得た。

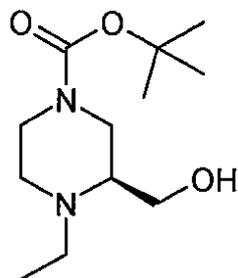
20

## 【0302】

LCMS(方法B):Rt=0.45min、MH<sup>+</sup>=231

中間体45:1,1-ジメチルエチル(3S)-4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペラジンカルボキシレート

## 【化77】



30

## 【0303】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペラジンカルボキシレート(市販品:例えば、Activate Scientific)(0.5g、2.312mmol)及びアセトアルデヒド(0.209ml、3.70mmol)を、モレキュラーシーブによりメタノール(10ml)に溶解し、アルゴン下、室温で4時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム(0.140g、3.70mmol)を加え、反応を室温で18時間撹拌した。反応を2M NaOHで停止させ、反応をセライトカラムで濾過した。濾液を酢酸エチル(×3)で抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、真空下で蒸発させて、標記化合物を無色の油状物(0.546g)として得た。

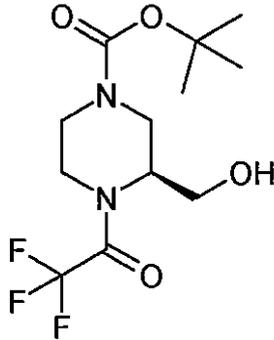
40

## 【0304】

LCMS(方法B):Rt=0.45min、MH<sup>+</sup>=245

中間体46:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロアセチル)-1-ピペラジンカルボキシレート

## 【化78】



10

## 【0305】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペラジンカルボキシレート(市販品)(350mg、1.618mmol)をジクロロメタン(DCM)(10ml)に溶解し、氷浴により窒素下で冷却した。トリエチルアミン(0.564ml、4.05mmol)を加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物(0.571ml、4.05mmol)を注意深く加えた。約10mins後、氷浴を取り外し、反応を室温に温め、3時間攪拌した。

## 【0306】

反応物を水で洗浄した。水性物をDCMで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、真空下で蒸発させて、淡黄色の油状物(0.69g)を得た。

20

## 【0307】

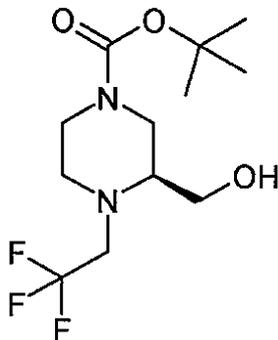
N11516-44-1をメタノールに装填し、メタノールを使用するスルホン酸(SCX)のSPE 20gにより精製した。画分を合わせ、真空下で蒸発させて、標記化合物を淡黄色の油状物(0.6g)として得た。

## 【0308】

LCMS(方法B):Rt=0.45min、MH<sup>+</sup>=245

中間体47:1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-ピペラジンカルボキシレート

## 【化79】



30

## 【0309】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロアセチル)-1-ピペラジンカルボキシレート(600mg、1.633mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(THF)(10ml)に溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(8.17ml、8.17mmol)をゆっくりと加えた。反応を窒素下で24時間還流した。冷却した後、反応を氷浴で更に冷却し、メタノール(10ml)及び1M HCl(5ml)の添加により停止させ、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル(25ml)及び水(25ml)を加え、層を分離した。酢酸エチル層を、疎水性フリットの使用により乾燥し、真空下で蒸発させて、標記化合物を無色の油状物(251mg)として得た。

40

## 【0310】

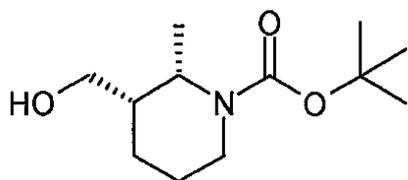
LCMS(方法B):Rt=0.95min、MH<sup>+</sup>=295

中間体48:1,1-ジメチルエチル(2S,3S)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1-ピペリジン

50

カルボキシレート

【化80】



【0311】

(2S,3S)-1-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-2-メチル-3-ピペリジンカルボン酸(市販品:例えば、ASW-MedChem, Inc.)(409mg、1.681mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(6mL)に溶解し、窒素下、-10 で攪拌しながら、N-メチルモルホリン(0.185mL、1.681mmol)、続いてクロロギ酸エチル(0.161mL、1.681mmol)を加えた。25min攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(191mg、5.04mmol)を一度に加え、次に15minかけてメタノール(16mL)を滴加し、泡立ちを観察した。混合物に1M HCl(2.5ml)を加え、次に混合物を真空下で低減させた。混合物を水(20ml)と酢酸エチル(50ml)に分配した。水性物を酢酸エチル(2×50ml)で再抽出した。有機物を水(100ml)で洗浄し、次に相分離カートリッジに通し、真空下で低減させて、油状物を得た。油状物を酢酸エチル(40ml)に溶解し、次にNaHCO<sub>3</sub>(25ml)及び水(25ml)で洗浄した。有機物を真空下で低減させて、標記化合物を油状物(230mg)として得た。

10

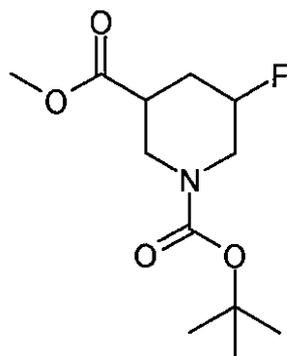
20

【0312】

LCMS(方法B):Rt=0.88min、MH<sup>+</sup>=230.1

中間体49:1-(1,1-ジメチルエチル)3-メチル5-フルオロ-1,3-ピペリジンジカルボキシレート

【化81】



30

【0313】

DCM(50ml)中の1-(1,1-ジメチルエチル)3-メチル5-ヒドロキシ-1,3-ピペリジンジカルボキシレート(市販品、例えばActivate Scientific)(0.915g)を-78 で5mins攪拌し、次に温度を-60 未満に維持しながら、DAST(0.559mL、4.23mmol)を5minsかけて滴加し、次に反応をおよそ-78 で2h攪拌し、次に3hかけて室温に温めた。反応物をNaHCO<sub>3</sub>(2x100ml)で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、褐色のガムにした。このガムを、0~25%のEtOAc/シクロヘキサン(15CV)で溶出するSP4 SNAP 50カラムを使用して精製した。適切な画分を合計し、濃縮して、標記化合物(284mg)を得た。

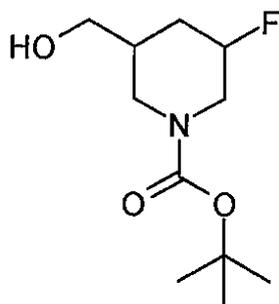
40

【0314】

LCMS(方法B):Rt=0.96min、MH<sup>+</sup>=262(弱)

中間体50:1,1-ジメチルエチル3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化 8 2】



10

## 【 0 3 1 5】

1-(1,1-ジメチルエチル)3-メチル5-フルオロ-1,3-ピペリジンジカルボキシレート(289mg、1.106mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(5mL)に取り、0 で10mins撹拌した。次に水素化ホウ素リチウム(1.106mL、2.212mmol)を加え、反応を3hかけてrtに温めた。反応を水の滴加(起沸(effervescence))、続いて塩化アンモニウム水溶液(50ml)の滴加により停止させた。生成物をDCM(50ml)で抽出し、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、黄色の油状物220mgにした。

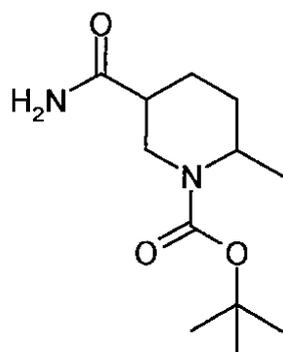
## 【 0 3 1 6】

LCMS(方法B):Rt=0.79min、MH<sup>+</sup>=234(弱)

中間体51:1,1-ジメチルエチル5-(アミノカルボニル)-2-メチル-1-ピペリジンカルボキシレート

20

## 【化 8 3】



30

## 【 0 3 1 7】

6-メチル-3-ピペリジンカルボキシアミド(市販品、例えばEnamine Building Blocks)(95mg、7.00mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(3mL)に懸濁し、これにトリエチルアミン(1.463mL、10.50mmol)を加え、窒素下で撹拌した。ビス(1,1-ジメチルエチル)ジカルボネート(1527mg、7.00mmol)を加え、固体を素早く溶解させ、反応を一晩撹拌した。混合物を真空下で低減させ、高真空下に一晚置いて、無色のガムを得た。ガムを酢酸エチル(50ml)と水(50ml)に分配した。層を分離し、水性物を酢酸エチル(2×50ml)で再抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、真空下で低減させて、無色のガムを得た。これをDCM(50ml)及び水(50ml)で希釈した。層を分離し、水性物をDCM(2×50ml)で再抽出した。合わせた有機物を水(2×100ml)、次に飽和食塩水(2×100ml)で洗浄した。次に有機物を相分離カートリッジに通し、真空下で低減させた。混合物を高真空下に一晚置いて、標記化合物を無色の固体(1.391g)として得た。

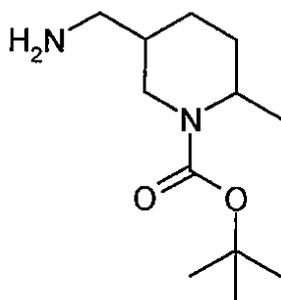
40

## 【 0 3 1 8】

LCMS(方法B):Rt=0.84min、MH<sup>+</sup>=243.3

中間体52:1,1-ジメチルエチル5-(アミノメチル)-2-メチル-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化 8 4】



10

## 【 0 3 1 9】

1,1-ジメチルエチル5-(アミノカルボニル)-2-メチル-1-ピペリジンカルボキシレート(1.22g、5.03mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(45mL)に溶解し、THF中の1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体(25.2mL、25.2mmol)をゆっくりと加え、一晚撹拌した。更に、THF中の1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体(15mL、15.00mmol)を加え、還流下で更に4日間撹拌した。反応を0℃に冷却し、メタノール(50ml)の添加により停止させ、30min撹拌し、次に1M HClを加え、1h撹拌した。混合物を真空下で低減させて、白色の固体を得た。固体を酢酸エチル(50ml)と水(50ml)に分配し、分離した。水性物を酢酸エチル(50ml)で抽出した。

## 【 0 3 2 0】

水性物を、2M水酸化ナトリウムの使用によりpH7に中和し、次にDCM(3×50ml)、次に酢酸エチル(4×50ml)で抽出した。抽出物を合わせ、真空下で低減させて、標記化合物821mgを得た。

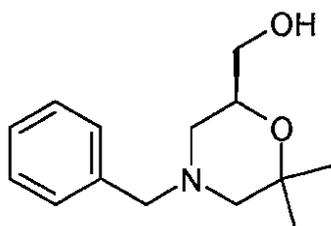
20

## 【 0 3 2 1】

LCMS(方法B):Rt=0.66min、MH<sup>+</sup>=229.2

中間体53: [(2S)-6,6-ジメチル-4-(フェニルメチル)-2-モルホリニル]メタノール

## 【化 8 5】



30

## 【 0 3 2 2】

トルエン(80mL)中の2-メチル-1-[(フェニルメチル)アミノ]-2-プロパノール(市販品、例えばAmerican Custom Chemicals Corp.)(2.5g、13.95mmol)に、(2R)-2-(クロロメチル)オキシラン(市販品、例えばAldrich)(1.422mL、18.13mmol)及び過塩素酸リチウム(1.484g、13.95mmol)を加えた。これを周囲温度で3日間撹拌し、その後、大部分の出発材料は消滅していた。メタノール中のナトリウムメトキシド(7.97mL、34.9mmol)を加え、これを周囲温度で18h撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で停止させ、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空下で濃縮して、粗生成物を生じた。これをDCMに溶解し、シクロヘキサン中酢酸エチルの0~60%の勾配で溶出するシリカ(50g)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を明澄な油状物1.5gとして生じた。

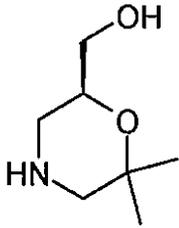
40

## 【 0 3 2 3】

LCMS(方法C):Rt=0.50min、MH<sup>+</sup>=236

中間体54: [(2S)-6,6-ジメチル-2-モルホリニル]メタノール

## 【化 8 6】



## 【 0 3 2 4】

エタノール(30mL)及び塩酸(0.545mL、6.54mmol)中の[(2S)-6,6-ジメチル-4-(フェニルメチル)-2-モルホリニル]メタノール(1.4g、5.95mmol)の溶液を、水素の雰囲気下でパラジウム担持炭素(0.253g、0.238mmol)により28h水素化した。次にこれをセライト(10g)で濾過し、4×40mlのエタノールで洗浄した。過マンガン酸塩で染色した、UV吸光のない画分を合わせ、真空下で濃縮して、粗生成物を塩酸塩として生じた。これをメタノールに溶解し、アミノプロピルカートリッジ(20g)に装填した。それをメタノール(3×30ml)で溶出した。濾液を真空下で濃縮して、標記化合物を明澄なガム0.822gとして生じた。

10

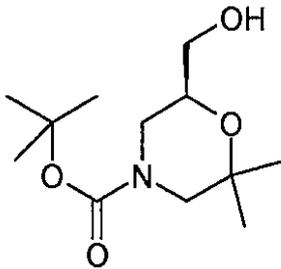
## 【 0 3 2 5】

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.49(br. s., 1H), 3.54(dddd, J=10.5, 6.0, 5.0, 2.5Hz, 1H), 3.23-3.34(m, 1H), 3.10-3.22(m, 1H), 2.81(dd, J=12.0, 2.0Hz, 1H), 2.49-2.53(m, 1H), 2.33(d, J=12.0Hz, 1H), 2.13(dd, J=12.0, 10.5Hz, 1H), 1.20(s, 3H), 1.02(s, 3H)

20

中間体55:1,1-ジメチルエチル(6S)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチル-4-モルホリンカルボキシレート

## 【化 8 7】



30

## 【 0 3 2 6】

ジクロロメタン(DCM)(30mL)及びトリエチルアミン(1.574mL、11.29mmol)中の[(2S)-6,6-ジメチル-2-モルホリニル]メタノール(0.82g、5.65mmol)の氷冷溶液に、Boc無水物(1.377mL、5.93mmol)を加えた。これを周囲温度に温め、18h攪拌した。更にトリエチルアミン(0.8mL)、BOC無水物(0.35g)及びいくらかのDMAP(0.03g)も加え、攪拌を22h続けた。1M水酸化ナトリウム水溶液(10ml、10mmol)を加え、激しく攪拌した二相混合物に、更にBOC無水物(1mg当量)を加え、激しい攪拌を4h続けた。これを水及びDCMで希釈した。層を分離し、水性物をDCMで再抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空下で濃縮して、粗生成物を生じた。これをDCMに溶解し、DCM中酢酸エチルの0~100%の勾配で溶出するシリカ(50g)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物を明澄な油状物562mgとして生じた。

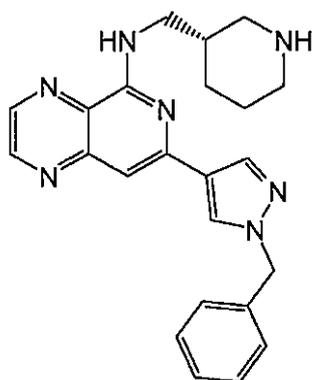
40

## 【 0 3 2 7】

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.70(t, J=5.6Hz, 1H), 3.82-4.02(m, 1H), 3.51-3.74(m, 2H), 3.33-3.41(m, 1H), 3.18-3.29(m, 1H), 2.35-2.73(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.11(s, 6H)

[実施例 1]:7-[1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

## 【化 8 8】



10

## 【 0 3 2 8】

ジクロロメタン (DCM) (7.5ml) 中の1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[(7-[1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}アミノ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.27g、2.54mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸(4.50ml、58.5mmol)を加え、これを周囲温度で2h撹拌した。この時間の後、反応が完了したので、真空下で濃縮して粗生成物を生じた。これをメタノールに溶解し、SCXカートリッジ(50g)に装填した。これをメタノール(3カラム容量)で洗浄し、生成物を、メタノール中2Mアンモニアにより遊離塩基として溶出した。アンモニア画分の濾液を真空下で濃縮して、標記化合物を黄色の油状物(1g)として生じた。

20

## 【 0 3 2 9】

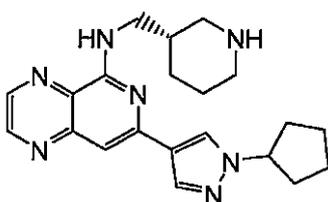
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.75ppm(1H, d, CH); 8.43ppm(1H, d, CH); 8.05ppm(1H, s, CH); 7.92ppm(1H, s, CH); 7.36-7.22ppm(5H, m, 5xCH); 7.13ppm(1H, s, CH); 6.76ppm(1H, br. t, NH); 5.33ppm(2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.52ppm(1H, m, CH); 3.15ppm(1H, br. dm, CH); 2.98ppm(1H, br. dt, CH); 2.56ppm(1H, dt, CH); 2.43ppm(1H, dd, CH); 1.89ppm(1H, br. m, CH); 1.68ppm(1H, br. m, CH); 1.45ppm(1H, br. m, CH); 1.21ppm(1H, br. m, CH).

LCMS(方法A): Rt=0.95分, MH<sup>+</sup>=400

【実施例 2】:7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

30

## 【化 8 9】



## 【 0 3 3 0】

1,1-ジメチルエチル(3R)-3-((7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(1.07g、2.240mmol)をジクロロメタン(DCM)(6ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2.416ml、31.4mmol)を加えた。反応をr.t.で30min撹拌した。溶媒を蒸発させて、赤色の油状物(2.2g)を得た。油状物をメタノールに装填し、メタノール、2Mアンモニア/メタノールの連続溶媒を使用するスルホン酸SCXカラム(10g)のSPEにより精製した。NH<sub>3</sub>/MeOH画分をTLCによりUV活性について試験し、次に適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を黄色の油状物(640mg)として得た。

40

## 【 0 3 3 1】

LCMS(方法B):Rt=0.71min、MH<sup>+</sup>=377.91

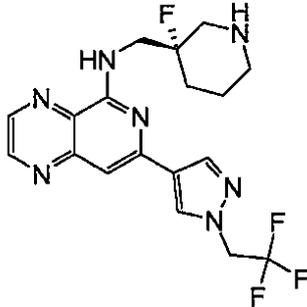
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 8.91ppm(1H, br. s, CH); 8.63ppm(1H, br. s, CH); 8.35ppm(1H, s, CH); 8.06ppm(1H, s, CH); 7.89ppm(1H, br. t, NH); 7.22ppm(1H, s, CH); 4.77ppm(1H, m,

50

CH); 3.46ppm(2H, m, CH<sub>2</sub>); 2.95ppm(1H, br.d, 1/2 CH<sub>2</sub>); 2.80ppm(1H, br.d, 1/2 CH<sub>2</sub>); 2.43ppm(1H, br.t, 1/2 CH<sub>2</sub>); 2.29ppm(1H, br.t, 1/2 CH<sub>2</sub>); 2.18-1.10ppm(13H, 7xm, CH + 6xCH<sub>2</sub>).

【実施例3】:N-[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

【化90】



10

【0332】

1,4-ジオキサソ(2ml)中の1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(120mg、0.303mmol)に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール(84mg、0.303mmol)、炭酸セシウム(198mg、0.606mmol)及び水を加えた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10.51mg、9.09μmol)を加える前に、窒素を1min泡立てた。これをマイクロウェーブにより130℃で1.5h加熱した。反応が完了したので、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配した。水性物を酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットに通し、真空下で濃縮して、粗生成物を鮮黄色のガム(140mg)として得た。これをDCM(2ml)に溶解し、これにトリフルオロ酢酸(2ml)を加え、反応を室温で1h撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、メタノール(3カラム容量)で洗浄するSCXカートリッジ(10g)によって精製した。生成物を、メタノール中2Mアンモニアにより遊離塩基として溶出した。これを真空下で濃縮して、標記化合物を鮮黄色のガム(99mg)として得た。

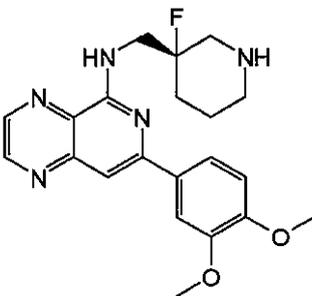
20

【0333】

LCMS(方法C):Rt=0.67min、MH<sup>+</sup>=409.8

【実施例4】:7-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]-N-[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

【化91】



40

【0334】

ジクロロメタン(DCM)(1.2ml)中の1,1-ジメチルエチル(3R)-3-[(7-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-3-フルオロ-1-ピペリジンカルボキシレート(171mg、0.344mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.609ml、7.90mmol)を加え、これを周囲温度で2h撹拌した。この時間の後、反応が完了したので、真空下で濃縮して粗生成物を生じた。これをメタノールに溶解し、SCXカートリッジ(10g)に装填し、メタノールで洗浄し、メタノール中2Mアンモニアで溶出した。アンモニア画分の濾液を真空下で濃縮して、黄色の油状物を生じた。この遊離塩基をジクロロメタン(DCM)(1.5ml)

50

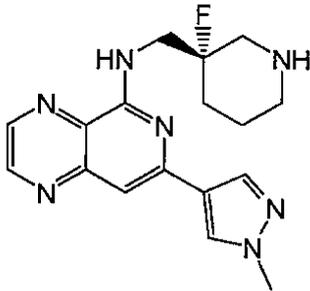
に溶解し、これにHCl(Et<sub>2</sub>O中1.0M)(0.344ml、0.344mmol)を加えた。黄色の固体が直ぐに沈殿した。残留溶媒を吹飛ばし、得られた黄色の固体を真空下で乾燥して、標記化合物を黄色の固体(148mg)として得た。

## 【0335】

LCMS(方法B):Rt=0.69min、MH<sup>+</sup>=398

【実施例5】:N-{[(3S)-3-フルオロ-3-ピペリジニル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

## 【化92】



10

## 【0336】

ジクロロメタン(DCM)(5ml)中の1,1-ジメチルエチル(3R)-3-フルオロ-3-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-1-ピペリジニルカルボキシレート(650mg、1.472mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2ml、26.0mmol)を加え、反応を室温で30min放置した。LCMSは半反応であることを示した。追加のTFA(1ml)を加え、反応を3h放置した。LCMSは生成物の完全な変換を示した。溶媒を除去し、残渣をメタノールに溶解し、10gのSCXカートリッジに装填した。カラムをメタノールで洗浄し、2Mメタノールアンモニアで溶出した。溶媒を除去し、残渣を高真空下で一晩乾燥して、遊離塩基(452mg)を得た。遊離塩基をDCMに溶解し、エーテル性HCl(1.32ml、1.0M)を加えた。溶媒を除去し、残渣を高真空下で一晩乾燥して、標記化合物を暗赤色の固体(511mg)として得た。

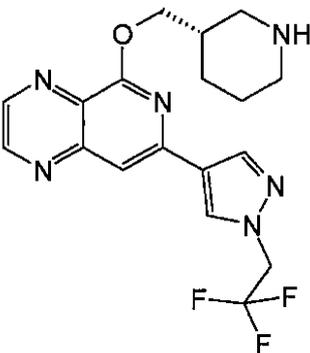
20

## 【0337】

LCMS(方法B):Rt=0.53min、MH<sup>+</sup>=342

【実施例6】:5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩

## 【化93】



40

## 【0338】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-[(7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル]-1-ピペリジニルカルボキシレート(174.6mg、0.355mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.55ml、7.09mmol)を加えた。反応を20℃で30min攪拌した。溶媒を蒸発させた。混合物を10gのSCXカートリッジに装填し、メタノール及び2Mメタノールアンモニアで洗浄した。塩基性画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で一晩乾燥して、黄色の油状物(104.4mg)を得た。これを10gのシリカカラムに装填し、メタノール中5~40%のアンモニア/DCMの勾配で溶出するSP4によって

50

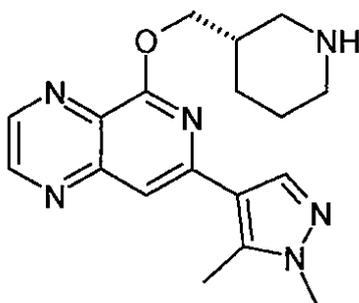
精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、黄色の油状物を得て、それを高真空下で一晩乾燥した(17.8mg)。これをDCMに溶解し、ジエチルエーテル中のHCl(0.048ml、0.048mmol)を加えた。溶媒を吹飛ばして、標記化合物を黄色固体の塩酸塩(21.8mg)として得た。

【0339】

LCMS(方法B):Rt=0.64min、MH<sup>+</sup>=393

[実施例7]:7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩

【化94】



10

【0340】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}-1-ピペリジニルカルボキシレート(150mg、0.396mmol)に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(45.8mg、0.040mmol)、炭酸セシウム(0.594mL、1.188mmol、2M水溶液)及び1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(106mg、0.475mmol)(Boron Molecular Pty Ltd)を加えた。この混合物に、1,4-ジオキサン(1.5ml)を加えた。反応容器を密閉し、マイクロウエーブにより130℃で60min加熱した。反応混合物を水(25ml)と酢酸エチル(30ml)に分配し、次に分離した。水性物を酢酸エチル(2×20ml)で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、真空下で低減させた。得られた残渣をDCMに溶解し、シリカカートリッジ(25g)に装填し、0~6%のメタノール/DCMの勾配を使用して精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、黄色の膜を得た。これをDCMに溶解し、トリフルオロ酢酸(0.031ml、0.396mmol)を加えた。混合物を窒素下で15min攪拌した。溶媒を真空下で除去して、生成物をTFA塩として得た。試料を5gのSCXカートリッジに装填し、MeOH(70ml)で洗浄し、MeOH中10%の2M NH<sub>3</sub>(70ml)で溶出した。アンモニア/メタノール画分を濃縮して、生成物の遊離塩基を黄色の膜として生じた。これをMDAP(方法B)により更に精製した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をメタノールに溶解し、SCXカートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、メタノール中2Mアンモニアで溶出した。画分を収集し、濃縮した。Et<sub>2</sub>O中2M HCl(0.5ml)を、得られた残渣に加え、溶媒を蒸発させて、標記化合物を橙色の固体(104mg)として得た。

20

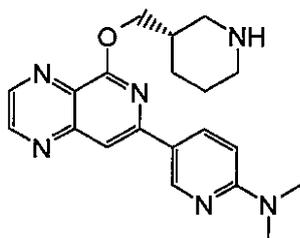
30

【0341】

LCMS(方法C):Rt=0.6min、MH<sup>+</sup>=339.1

[実施例8]:N,N-ジメチル-5-(5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2-ピリジンアミン塩酸塩

【化95】



40

【0342】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}

50

}-1-ピペリジンカルボキシレート(2g、5.28mmol)を1,4-ジオキササン(40ml)及び水(5ml)に取り、[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ボロン酸水和物(1.263g、6.86mmol)(Frontier Scientific Europe)及び炭酸セシウム(5.16g、15.84mmol)で処理し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.305g、0.264mmol)を加える前に、N<sub>2</sub>(g)を5min泡立てた。得られた懸濁液を80℃で1h撹拌した。反応を濃縮し、水(200ml)とDCM(200ml)に分配した。有機層を水(100ml)で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、黒色のガムを得た。このガムを、SP4を使用するシリカ(100g)で、5~20%の(DCM中20%メタノールアンモニア)/DCMの勾配により溶出して精製した。適切な画分を合計し、濃縮して、橙色のガム(1.810g)を得た。ガムをTFA(5ml、64.9mmol)に取り、r.t.で15min放置した。反応を濃縮し、メタノール及びメタノール中2Mアンモニアを使用するSCX SPE(20g)によって溶出した。アンモニア画分を濃縮して、黄色の固体を得た。モノHCl塩が作製され、エーテル(50ml)で粉砕して、標記化合物を黄色の固体(950mg)として得た。

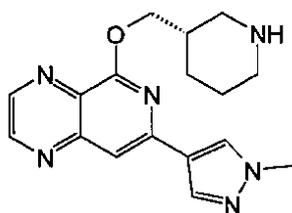
10

## 【0343】

LCMS(方法C):Rt=0.49min、MH<sup>+</sup>=365.02

[実施例9]:7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(3S)-3-ピペリジニルメチル]オキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩

## 【化96】



20

## 【0344】

1,1-ジメチルエチル(3S)-3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート(200mg、0.528mmol)を1,4-ジオキササン(5ml)に取り、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(154mg、0.739mmol)、炭酸セシウム(516mg、1.584mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(61.0mg、0.053mmol)で処理した。得られた懸濁液を、biotageマイクロウエーブにより150℃で30min照射した。反応物を濃縮し、水(100ml)とDCM(100ml)に分配した。有機層を、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、褐色の油状物にした。この油状物を、DCM中1~4%の2Mメタノールアンモニアの勾配を使用するシリカ(25g)により精製した。適切な画分を合計し、濃縮して、緑色の油状物を得た。この油状物を1.25M HCl/MeOH(10ml)に取り、50℃で1h撹拌した。反応物を濃縮し、メタノール(20ml)及び2M NH<sub>3</sub>/MeOH(20ml)を使用するSCX SPE(5g)によって溶出した。アンモニア画分を濃縮して、黄色のガム(103mg)を得た。これをMDAP(方法E)により更に精製した。適切な画分を濃縮し、アミノプロピルカラムを使用して遊離塩基にし、次にモノHCl塩にして、標記化合物を黄色の固体(51mg)として得た。

30

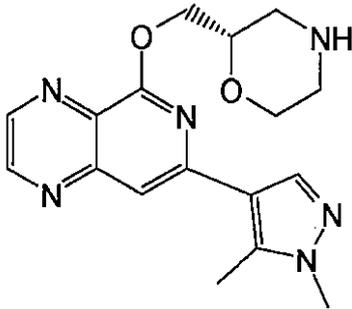
## 【0345】

LCMS(方法B):Rt=0.54min、MH<sup>+</sup>=325.01

[実施例10]:7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-{[(2S)-2-モルホリニルメチル]オキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩

40

## 【化97】



## 【0346】

DCM(2mL)中の1,1-ジメチルエチル(2S)-2-({[7-(1.5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)-4-モルホリンカルボキシレート(104mg、0.24mmol)に、トリフルオロ酢酸(0.4mL、5.19mmol)を加え、周囲温度で2h撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をメタノールに入れてSCXカートリッジ(1g)に装填した。これをメタノールで洗浄し、生成物を、メタノール中2Mアンモニアにより遊離塩基として溶出した。アンモニア画分の濾液を真空下で濃縮して、黄色の固体を得た。これをDCM及び2Mエーテル性塩化水素(0.15mL、0.29mmol)に溶解し、溶媒を除去した。試料を再びメタノールに溶解し、SCXカートリッジ(2g)に装填した。これをメタノールで洗浄し、生成物を、メタノール中2Mアンモニアにより遊離塩基として溶出した。アンモニア画分の濾液を真空下

10

20

## 【0347】

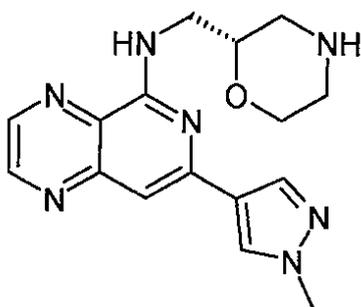
$^1\text{H}$  NMR(d<sub>6</sub>-DMSO): 9.67-9.47ppm(2H, br m); 9.06ppm(1H, s); 8.88ppm(1H, s); 8.10ppm(1H, s); 7.72ppm(1H, s); 4.63ppm(2H, br. m); 4.32ppm(1H, br. m); 4.04ppm(1H, br. d); 3.90-3.80ppm(4H, m); 3.42ppm(1H, br. d); 3.23ppm(1H, br. d); 3.13-2.96ppm(2H, br. m); 2.68ppm(3H, s).

LCMS(方法A): Rt=0.67分, MH<sup>+</sup> 341.05

[実施例11]:7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

30

## 【化98】



## 【0348】

ジクロロメタン(DCM)(30mL)中の1,1-ジメチルエチル(2R)-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-4-モルホリンカルボキシレート(6.5g、15.28mmol)の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸(8mL、104mmol)を加えた。次にこれを周囲温度に温め、撹拌した。20min後、反応していなかったため、更にTFA(7ml)を加え、撹拌を合計で20h続け、その時間の後に、反応は完了した。それを真空下で濃縮し、DCMに再溶解し、メタノールで溶出してアミノプロピルカートリッジ(50g)を通した。合わせた濾液を真空下で濃縮した。TFAが全て除去されたことを確実にするため、これをDCMと重炭酸ナトリウム水溶液に分配し、30min撹拌した。層を分離し、水性物をDCMで再抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、真空下

40

50

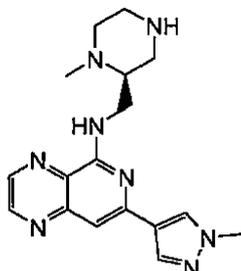
で乾燥して、灰色を帯びた緑色の固体5.00gを生じた。DCM(10ml)中の固体の一部(0.52g)に、メタノール塩化水素(1.25M、1.2ml、1m当量)を加え、これを攪拌し、窒素下で吹飛ばして、標記化合物の橙黄色の固体520mgを生じた。

【0349】

LCMS(方法C):rt=0.49min、MH<sup>+</sup>=326

【実施例12】:N-{[(2S)-1-メチル-2-ピペラジニル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

【化99】



10

【0350】

1,1-ジメチルエチル(3R)-3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-4-メチル-1-ピペラジニルカルボキシレート(79mg、0.201mmol)を1,4-ジオキサソ(2.5ml)に溶解し、炭酸セシウム(197mg、0.603mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23mg、0.020mmol)及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(54mg、0.260mmol)を加えた。得られた懸濁液を、biotageマイクロウエーブにより130℃で30min加熱した。LCMSは、反応が約30%実施されたことを示した。反応を130℃で30min加熱した。LCMSは不完全な反応であることを示した。反応を130℃で更に30min加熱した。LCMSは、依然として出発材料を示した。反応を130℃で更に2h加熱した。LCMSは、依然として出発材料を示したので、反応を後処理した。反応物を濃縮し、DCM(50ml)と水(50ml)に分配した。有機層を水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、橙色のガムを得た。残渣を、ジクロロメタンに装填し、DCM中0~4%の(2Mアンモニアメタノール)の勾配を使用するシリカ(10g)により精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、橙色の油状物を得た。BOC保護化合物を1.25M HCl/MeOHに取り、50℃で2h攪拌した。反応混合物を、MeOH(15ml)及び2M NH<sub>3</sub>/MeOH(15ml)を使用するSCX SPE(5g)によって溶出した。アンモニア画分を濃縮して、黄色のガムを得て、それをモノHCl塩にして、標記化合物を橙色の固体(30mg)として得た。

20

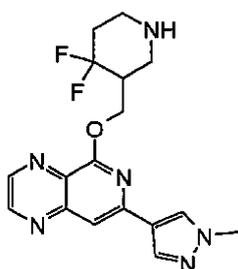
30

【0351】

LCMS(方法A):Rt=0.65min、MH<sup>+</sup>=339

【実施例13】:5-{[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]オキシ}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン

【化100】



40

【0352】

1,1-ジメチルエチル3-{[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニルカルボキシレート(161mg、0.388mmol)を、1,4-ジオキサソ(2ml)及び水(0.5ml)に溶解した。1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ

50

ン-2-イル)-1H-ピラゾール(105mg、0.505mmol)、炭酸セシウム(379mg、1.164mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(44.8mg、0.039mmol)を加え、反応をマイクロウェーブにより130 で1h加熱した。反応を濃縮し、DCM(50ml)と水(50ml)に分配した。有機層を水で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、橙色のガムを得た。残渣を、ジクロロメタンに装填し、0~20%のDCM中(20%2Mアンモニアメタノール)/ジクロロメタンの勾配を使用するシリカ(25g)カラムにより精製した。適切な画分を合わせ、真空下で蒸発させて、黄色の油状物を得た。これをDCM(2ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1ml、12.98mmol)を加え、室温で1h放置した。溶媒を真空下で蒸発させて、橙色の油状物を得た。これをメタノールに装填し、メタノール、2Mアンモニア/メタノールの連続溶媒を使用するスルホン酸(SCX)5gのSPEにより精製した。NH<sub>3</sub>/MeOH画分を真空下で蒸発させて、黄色の油状物(129mg)を得た。油状物をMDAP(方法A)により更に精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を真空下で蒸発させて、標記化合物を淡黄色の固体(105mg)として得た。

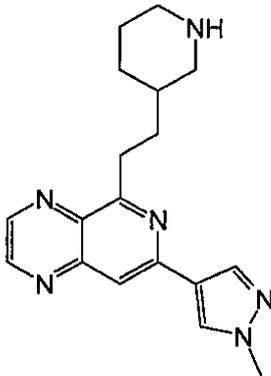
10

## 【0353】

LCMS(方法A):Rt=0.79min、MH<sup>+</sup>=361

【実施例14】:7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピラジン塩酸塩

## 【化101】



20

## 【0354】

1,1-ジメチルエチル3-[2-(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート(500mg、1.327mmol)を1,4-ジオキサソラン(10ml)に取り、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(331mg、1.592mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(153mg、0.133mmol)及び炭酸セシウム(1297mg、3.98mmol)で処理した。得られた懸濁液を、biotageマイクロウェーブにより130 で30min照射した。反応物を濃縮し、水(100ml)とDCM(100ml)に分配した。有機相を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、疎水性フリットの使用により乾燥し、濃縮して、黒色のガムにした。ガムを、TFA(1ml)で処理し、室温で2h攪拌し、その時間の後、変換が完了した。これを真空下で濃縮して、ガムを得て、それをDCM中1~5%(メタノール中2Mアンモニア)の勾配を使用するシリカ(50g)によって精製した。適切な画分を合計し、濃縮して、黄色のガムを得た。このガムをMDAP(方法B)により更に精製した。適切な画分を合計し、濃縮し、モノHCl塩にして、標記化合物を黄色の固体(138mg)として得た。

30

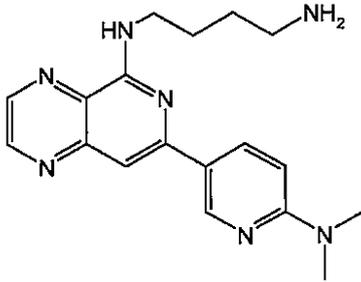
40

## 【0355】

LCMS(方法A):Rt=0.70min、MH<sup>+</sup>=323.26

【実施例15】:N-{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}-1,4-ブタンジアミン塩酸塩

## 【化102】



## 【0356】

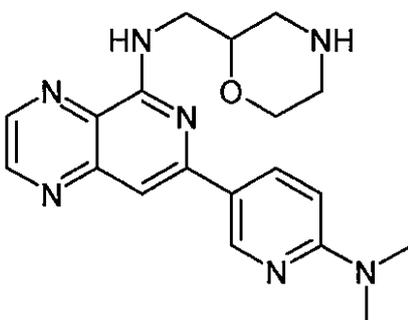
1,1-ジメチルエチル{4-[7-(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]ブチル}カルバメート(250mg、0.711mmol)に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(82mg、0.071mmol)、炭酸セシウム水溶液(2M、1.066ml、2.132mmol)及び[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ボロン酸水和物(177mg、0.853mmol)(Boron Molecular)を加えた。この混合物に、1,4-ジオキサン(2.5ml)を加えた。反応容器を密閉し、マイクロウエーブにより130℃で60min加熱した。反応混合物を水(25ml)と酢酸エチル(30ml)に分配し、次に分離した。水層を酢酸エチル(2×20ml)で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、真空下で低減させた。残渣をDCMに溶解し、シリカカートリッジ(25g)に装填し、DCM中0~6%のMeOHの勾配を使用するSP4によって精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、黄色の膜を得た。これをDCMに溶解し、トリフルオロ酢酸(0.055ml、0.711mmol)を加えた。混合物を窒素下で15min攪拌した。溶媒を真空下で除去して、生成物をTFA塩として得た。試料を5gのSCXカートリッジに装填し、MeOH(70ml)で洗浄し、MeOH中10%の2M NH<sub>3</sub>(70ml)で溶出した。アンモニア/メタノール画分を濃縮して、生成物の遊離塩基を黄色の膜として生じた。これをMDAP(方法B)により更に精製した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をメタノールに溶解し、SCXカートリッジで洗浄した。画分を収集し、濃縮した。Et<sub>2</sub>O中2M HCl(0.5ml)を、得られた残渣に加え、溶媒を蒸発させて、標記化合物を黄色の固体(134mg)として得た。

## 【0357】

LCMS(方法C):Rt=0.48min、MH<sup>+</sup>=338.0

【実施例25】:7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(2)-2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩(異性体1)

## 【化103】



## 【0358】

1,1-ジメチルエチル-2-[(7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル]-4-モルホリンカルボキシレート(異性体1)(13mg、0.03mmol)に、ジオキサン中2M HClを加えた。2h後、それを真空下で濃縮し、2gのSCX SPEカートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、2Mメタノールアンモニアで溶出した。溶媒を除去し、固体をDCM(1ml)に溶解した。エーテル性塩化水素(1.0M、0.02ml、1m当量)を加え、これを蒸発させて、標記化合物を橙色の固体(8mg)として生じた。

## 【0359】

LCMS(方法B):Rt=0.48min、MH<sup>+</sup>=366

10

20

30

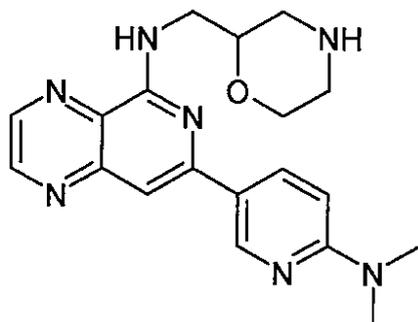
40

50

以下の実施例を同様に調製した:

【実施例 26】:7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[2-モルホリニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩(異性体2)

【化104】



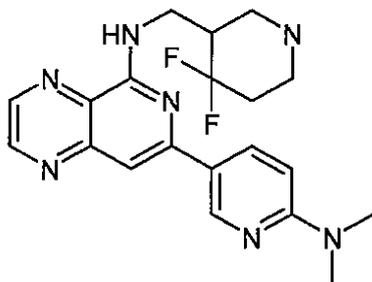
10

【0360】

LCMS(方法B):Rt=0.47min、MH+=366

【実施例 27】:N-[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]-7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン(異性体2)

【化105】



20

【0361】

1,4-ジオキサソ(2mL)及び水(0.5mL)中の1,1-ジメチルエチル3-[(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ]メチル}-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニルカルボキシレート(異性体2)(100mg、0.24mmol)、[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ボロン酸水和物(48mg、0.29mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(28mg、0.02mmol)及び炭酸セシウム(236mg、0.73mmol)の混合物を、マイクロウェーブにより130℃で30min照射した。粗混合物を冷却し、DCMと水×2に分配し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、疎水性フリットで乾燥し、真空下で濃縮して、黄色/褐色の固体を生じた。これを、シクロヘキサン中の10~50%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカ(40g)によって精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮した。残渣をDCM(6mL)に溶解し、TFA(1mL、13.0mmol)を加え、室温で30min放置した。溶媒を除去し、残渣をメタノールに溶解して、メタノールで洗浄し、2Mメタノールアンモニアで溶出する5gのSCX SPEカートリッジに装填した。塩基層を蒸発させて、黄色/褐色の固体99mgを得た。

30

【0362】

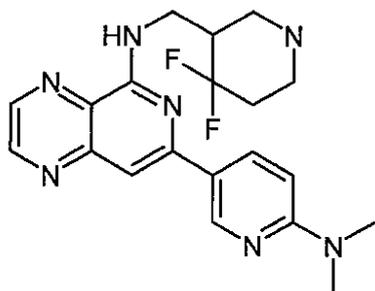
LCMS(方法A):Rt=1.00min、MH+=400

以下の実施例を同様に調製した:

【実施例 28】:N-[(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]-7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン(異性体1)

40

## 【化106】



## 【0363】

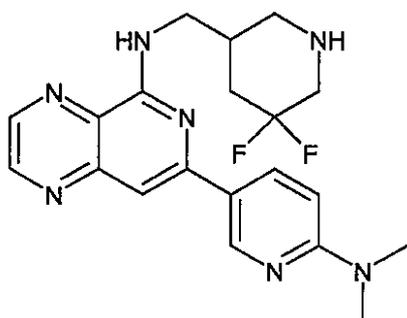
10

LCMS(方法A):Rt=1.02min、MH+=400

以下の実施例を同様に調製した:

[実施例29]:N-((5,5-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-7-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン

## 【化107】



20

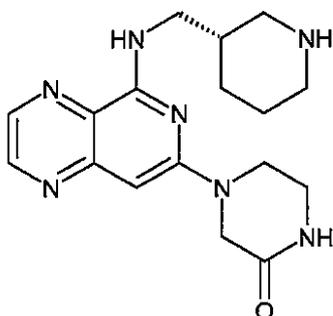
## 【0364】

LCMS(方法A):Rt=1.01min、MH+=400

[実施例30]:4-(5-{{(3S)-3-ピペリジニルメチル}アミノ})ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2-ピペラジノン塩酸塩

## 【化108】

30



## 【0365】

40

1,1-ジメチルエチル(3R)-3-({[7-(3-オキソ-1-ピペラジニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]アミノ}メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(91.2mg、0.207mmol)及びプロパン-2-オール中5M HCl(3ml、99mmol)を一緒に加え、溶液をN<sub>2</sub>下、r.t.で40min攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、形成された油状物を、アミノプロピルカートリッジ(メタノールで前調整、装填及び溶出する)を使用して脱塩した。溶出された生成物を真空下で濃縮し、生成物の一塩酸塩が作製され、標記化合物(82mg)を生じた。

## 【0366】

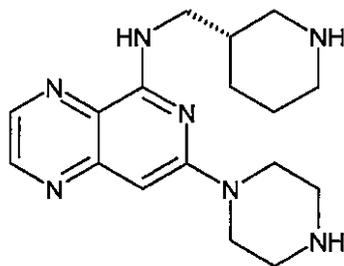
LCMS(方法C):Rt=0.44min、MH+=341.9

以下の実施例を同様に調製した:

[実施例31]:7-(1-ピペラジニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩

50

## 【化109】

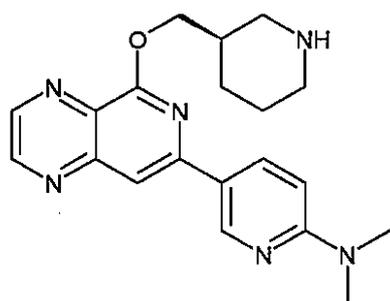


## 【0367】

LCMS(方法A):Rt=0.67min、MH<sup>+</sup>=328.3

【実施例32】:N,N-ジメチル-5-(5-{(3R)-3-ピペリジニルメチル}オキシ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2-ピリジンアミン

## 【化110】



## 【0368】

[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ボロン酸(87mg、0.475mmol)、1,1-ジメチルエチル(3R)-3-{(7-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ}メチル}-1-ピペリジンカルボキシレート(150mg、0.396mmol)、炭酸ナトリウム(126mg、1.188mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(27.8mg、0.040mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(DME)(1.5mL)及び水(0.5mL)に加えた。反応混合物をマイクロウェーブにより130℃で60min加熱した。反応を、40mlの酢酸エチルの添加により後処理した。これを水(3×30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通し、揮発物を真空下で除去した。粗物質を最小限のDCMに溶解し、シリカに装填した。勾配は、1CVのDCM、次にDCM中の0~4%のメタノール中2Mアンモニアで実施した。関連する画分を合わせ、揮発物を真空下で除去した。TFA(2ml)を加え、溶液を20min攪拌した。TFAを真空下で除去し、生成物を、SCXカートリッジ(メタノールで前調整、装填及び洗浄し(2CV)、メタノール中2Mアンモニアで溶出する)で脱塩した。溶出された生成物画分を合わせ、揮発物を真空下で除去して、粗生成物を得て、それをMDAPにより精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物(43mg)を生じた。

## 【0369】

LCMS(方法C):Rt=0.51min、MH<sup>+</sup>=365.1

遊離塩基又は塩酸塩として実施例15と同様に調製された更なる実施例の化合物には、下記が含まれる:

10

20

30

40

【表 9】

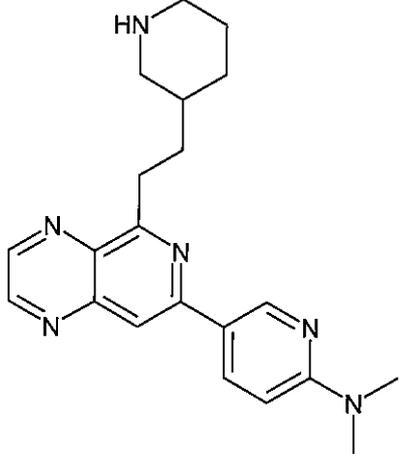
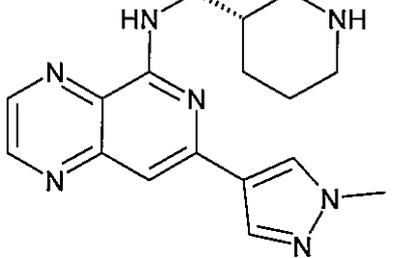
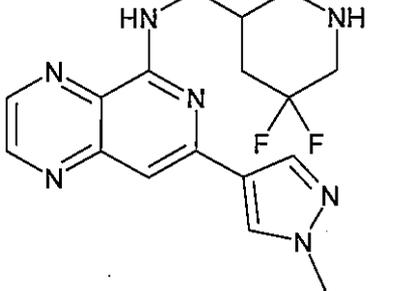
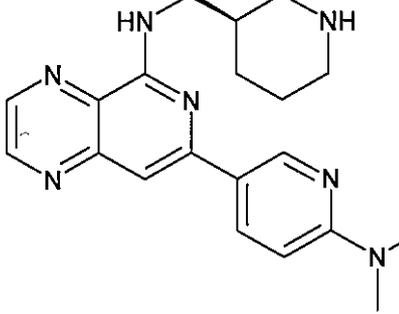
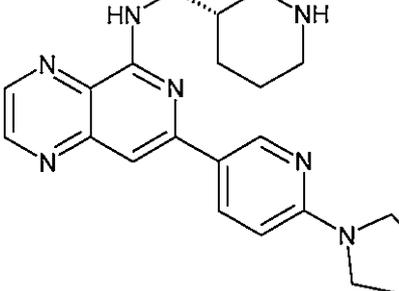
実施例	構造	名称	LCMS
17		7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.72分、 [MH <sup>+</sup> ]=349
18		4-({7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}アミノ)-1-ブタノール	LCMS (方法B): Rt=0.57分、 [MH <sup>+</sup> ]=339
19		N <sup>3</sup> -{7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}-β-アラニンアミド	LCMS (方法A): Rt=0.81分、 [MH <sup>+</sup> ]=338.3
20		7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.89分、 [MH <sup>+</sup> ]=364.3

10

20

30

40

21		N,N-ジメチル-5-{{5-[2-(3-ピペリジニル)エチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-2-ピリジンアミン	LCMS (方法B): Rt=0.45分、 [MH <sup>+</sup> ]=363	10
22		7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.69分、 [MH <sup>+</sup> ]=324.3	20
23		N-[(5,5-ジフルオロ-3-ピペリジニル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.81分、 [MH <sup>+</sup> ]=360.3	30
24		7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(3R)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.51分、 [MH <sup>+</sup> ]=365	30
33		N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-[6-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.98分、 [MH <sup>+</sup> ]=390.2	40

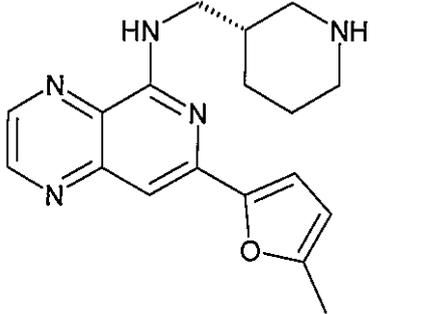
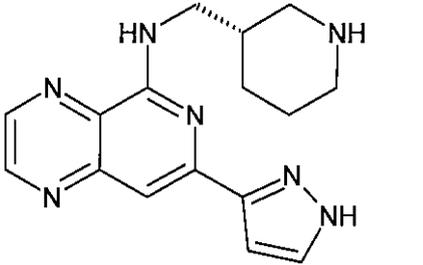
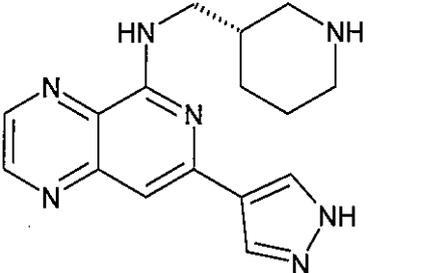
34		7-[6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル]-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.44分、 [2M + HCO <sub>2</sub> H] =853.6
35		7-(6-アミノ-3-ピリジニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.49分、 [MH <sup>+</sup> ]=335.9
36		7-(2-アミノ-5-ピリミジニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.51分、 [MH <sup>+</sup> ]=337
37		5-(5-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]アミノ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-2(1H)-ピリジノン	LCMS (方法D): Rt=1.19分、 [MH <sup>+</sup> ]=337
38		N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.55分、 [MH <sup>+</sup> ]=360.2
39		7-(5-メチル-2-チエニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.72分、 [MH <sup>+</sup> ]=340.1

10

20

30

40

40		7-(5-メチル-2-フラニル)-N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.76分、 [MH <sup>+</sup> ]=324
41		N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.53分、 [MH <sup>+</sup> ]=310
42		N-[(3S)-3-ピペリジニルメチル]-7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.45分、 [MH <sup>+</sup> ]=310.2

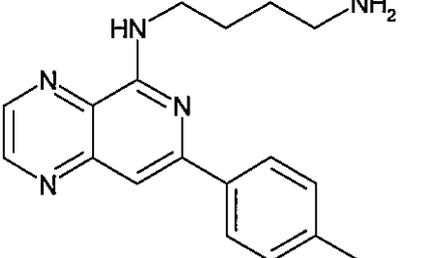
10

20

## 【0370】

以下の実施例の化合物を、遊離塩基又は塩酸塩として実施例15と同様に調製することができる：

## 【表10】

実施例	構造	名称	LCMS
16		N-[7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]-1,4-ブタンジアミン	LCMS (方法B): Rt=1.58分、 [MH <sup>+</sup> ]=307.9

30

## 【0371】

以下の実施例を同様の方法によって調製した：

40

【表 1 1】

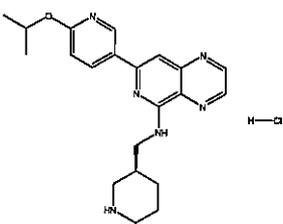
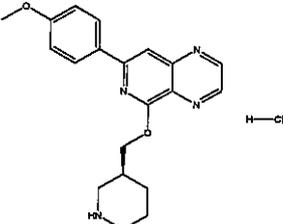
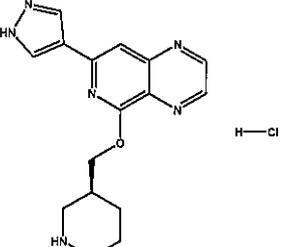
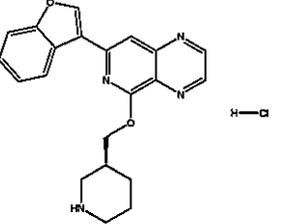
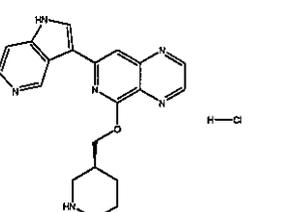
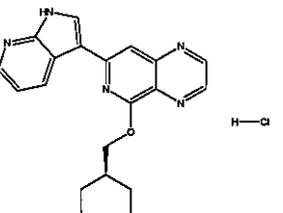
実施例	構造	名称(IUPAC)	LCMS
43		7-(4-メチルフェニル)-N-(モルホリン-2-イルメチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法B): Rt=0.75分、 MH <sup>+</sup> 335.95
44		7-(4-メチルフェニル)-N-(モルホリン-2-イルメチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法B): Rt=0.74分、 MH <sup>+</sup> =335.97
45		7-(4-メトキシフェニル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=2.46分、 MH <sup>+</sup> =350
46		(3S)-3-([7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=2.64分、 MH <sup>+</sup> =334.95
47		7-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.66分、 MH <sup>+</sup> =362.2
48		7-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.63 分、 MH <sup>+</sup> =377.1
51		7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.62分、 MH <sup>+</sup> =406

10

20

30

40

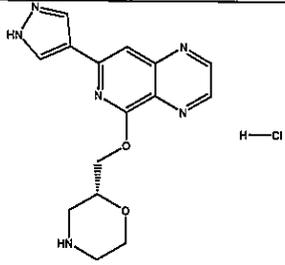
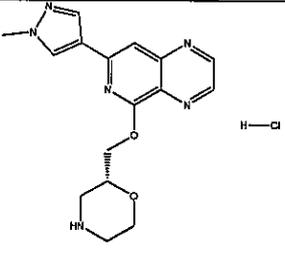
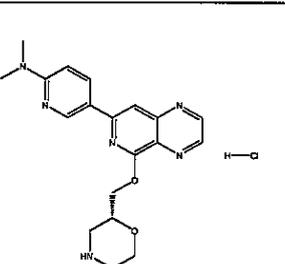
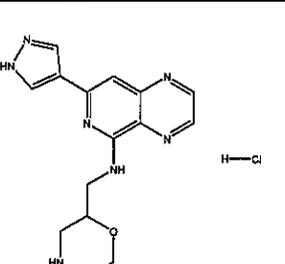
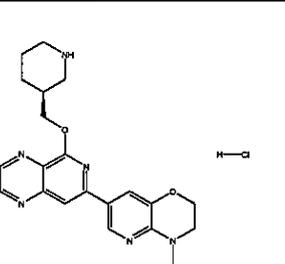
52		<p>N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.83分、 MH<sup>+</sup>=378.9</p>
53		<p>(3S)-3-({[7-(4-メトキシフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.74分、 MH<sup>+</sup>=351</p>
54		<p>(3S)-3-({[7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.48分、 MH<sup>+</sup>=311</p>
55		<p>(3S)-3-({[7-(1-ベンゾフラン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.85分、 MH<sup>+</sup>=360.9</p>
56		<p>(3S)-3-({[7-{1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.47分、 MH<sup>+</sup>=361</p>
57		<p>(3S)-3-({[7-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.52分、 MH<sup>+</sup>=360.9</p>

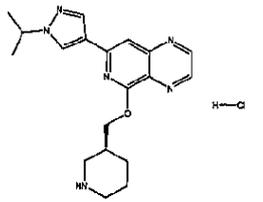
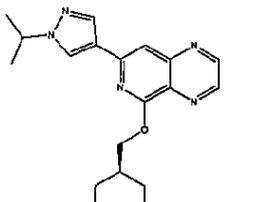
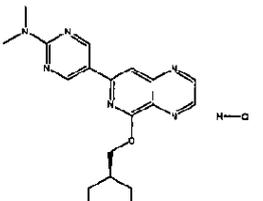
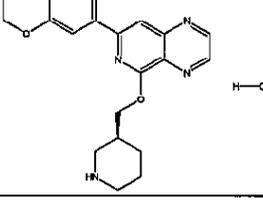
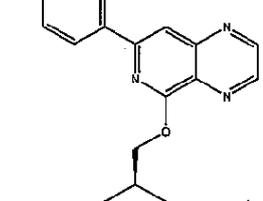
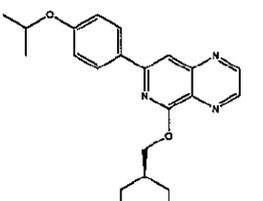
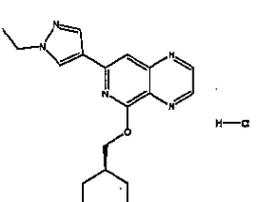
10

20

30

40

58		<p>(2R)-2-({[7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)モルホリン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.44分、 MH<sup>+</sup>=312.9</p>	10
59		<p>(2R)-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)モルホリン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法E): Rt=1.64分、 MH<sup>+</sup>=326.9</p>	20
60		<p>N,N-ジメチル-5-({(2R)-モルホリン-2-イルメトキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}ピリジン-2-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法E): Rt=2.04分、 MH<sup>+</sup>=367</p>	30
61		<p>N-(モルホリン-2-イルメチル)-7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体</p>	<p>LCMS (方法E): Rt=1.61分、 MH<sup>+</sup>=312</p>	40
62		<p>(3S)-3-({[7-({4-メチル-2H,3H,4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル}オキシ)メチル}メチル}ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.56分、 MH<sup>+</sup>=393.1</p>	

63		(3S)-3-((7-([1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.62分、 MH <sup>+</sup> =353	
64		(3S)-3-((7-([1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン	LCMS (方法B): Rt=0.63分、 MH <sup>+</sup> =353	10
65		N,N-ジメチル-5-((3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}ピリミジン-2-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.61分、 MH <sup>+</sup> =366	20
66		(3S)-3-((7-((2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.74分、 MH <sup>+</sup> =379	
67		(3S)-3-((7-((4-クロロフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン	LCMS (方法A): Rt=1.12分、 MH <sup>+</sup> =355.2	30
68		(3S)-3-((7-([4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン	LCMS (方法E): Rt=0.76分、 MH <sup>+</sup> =379.1	40
69		(3S)-3-((7-([1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.59分、 MH <sup>+</sup> =339	

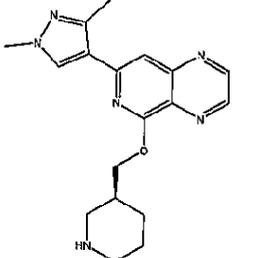
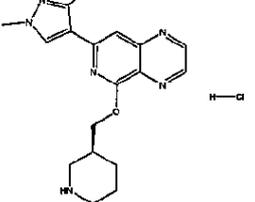
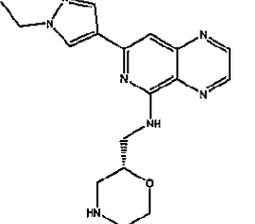
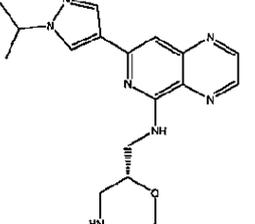
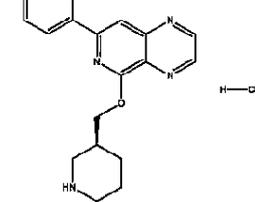
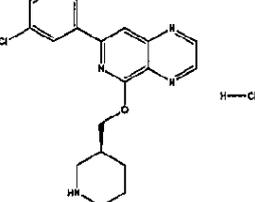
70		<p>N,N-ジメチル-5-[5-({[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}アミノ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル]ピリジン-2-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.84分、 MH<sup>+</sup>=379.3</p>
71		<p>4-(5-{5-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}ピリジン-2-イル)モルホリン</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.53分、 MH<sup>+</sup>=407</p>
72		<p>(3S)-3-({[7-(3-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン 二塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=1.04分、 MH<sup>+</sup>=335.2</p>
73		<p>N-(モルホリン-2-イルメチル)-7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.51分、 MH<sup>+</sup>=408</p>
74		<p>N-{{[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}-7-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン}塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.62分、 MH<sup>+</sup>=325.3</p>
75		<p>N-{{[(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}-7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン}塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.80分、 MH<sup>+</sup>=421.3</p>

10

20

30

40

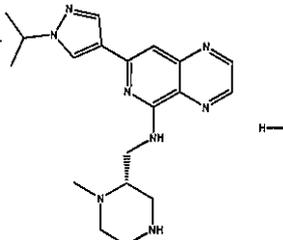
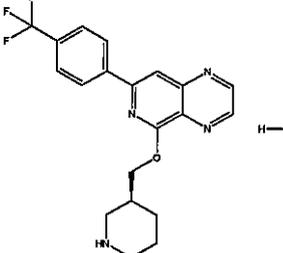
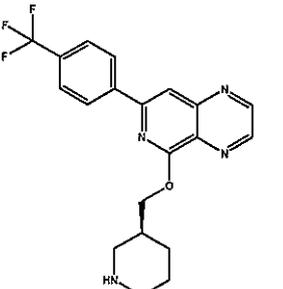
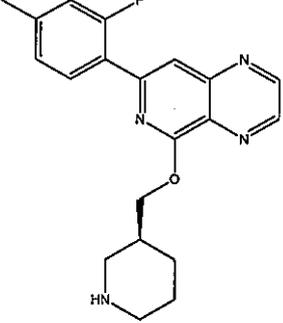
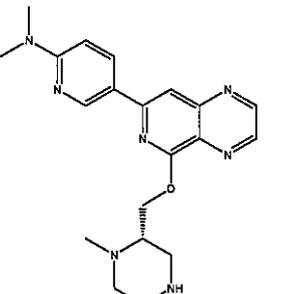
76		(3S)-3-({[7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン	LCMS (方法A): Rt=0.71分、 MH <sup>+</sup> =339.2
77		(3S)-3-({[7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.57分、 MH <sup>+</sup> =339.3
78		7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2R)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.74分、 MH <sup>+</sup> =340.2
79		N-[(2R)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.80分、 MH <sup>+</sup> =354.2
80		(3S)-3-({[7-(2-クロロ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=1.09分、 MH <sup>+</sup> =369.2
81		(3S)-3-({[7-(3-クロロフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=1.06分、 MH <sup>+</sup> =355

10

20

30

40

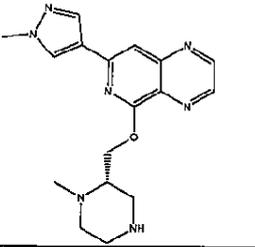
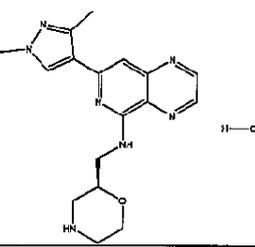
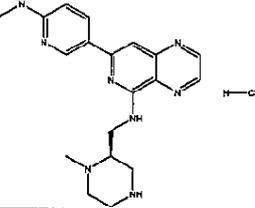
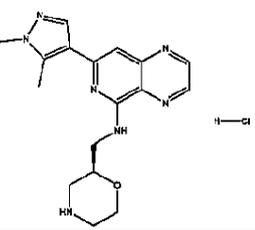
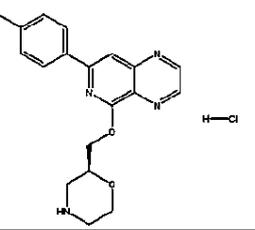
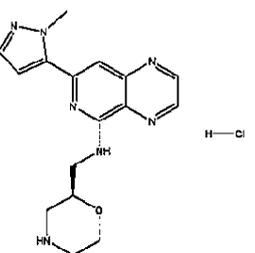
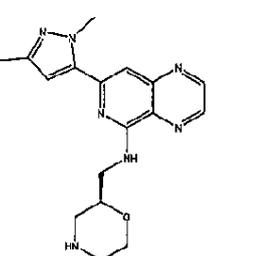
82		<p>N-([(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.77分、 MH<sup>+</sup>=367</p>
83		<p>(3S)-3-([(7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=1.11分、 MH<sup>+</sup>=389.2</p>
84		<p>(3S)-3-([(7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=1.16分、 MH<sup>+</sup>=389.2</p>
85		<p>(3S)-3-([(7-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=1.07分、 MH<sup>+</sup>=353.2</p>
86		<p>N,N-ジメチル-5-([(2S)-1-メチルピペラジン-2-イル]メトキシ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)ピリジン-2-アミン</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.81分、 MH<sup>+</sup>=380.3</p>

10

20

30

40

87		(2S)-1-メチル-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペラジン	LCMS (方法A): Rt=0.64分、 MH <sup>+</sup> =340.3
88		7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.70分、 MH <sup>+</sup> =340.3
89		N,N-ジメチル-5-[5-({[(2R)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}アミノ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル]ピラジン-2-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.84分、 MH <sup>+</sup> =379.2
90		7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.48分、 MH <sup>+</sup> =340
91		(2S)-2-({[7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)モルホリン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.99分、 MH <sup>+</sup> =337.2
92		7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.55分、 MH <sup>+</sup> =326
93		7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.57分、 MH <sup>+</sup> =340

10

20

30

40

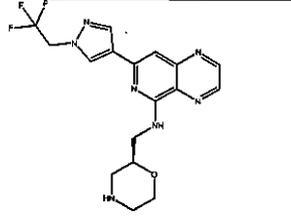
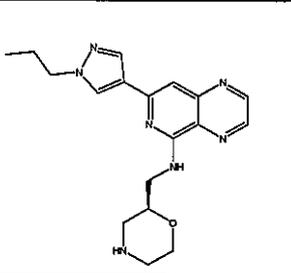
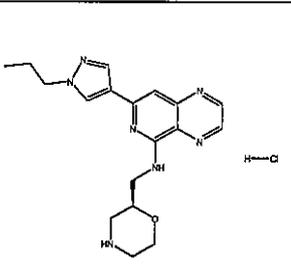
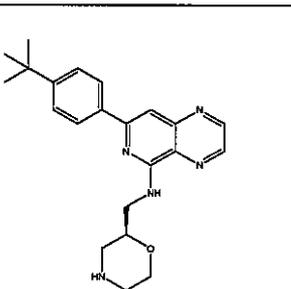
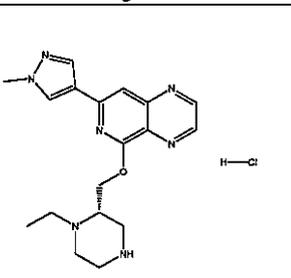
94		7-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.63分、 MH <sup>+</sup> =368
95		N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.49分、 MH <sup>+</sup> =408
96		7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.52分、 MH <sup>+</sup> =340
97		N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.56分、 MH <sup>+</sup> =354
98		(2S)-2-({[7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)-1-メチルピペラジン	LCMS (方法A): Rt=0.66分、 MH <sup>+</sup> =354.4
99		(2S)-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)モルホリン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.63分、 MH <sup>+</sup> =327.2
100		N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.81分、 MH <sup>+</sup> =394.3

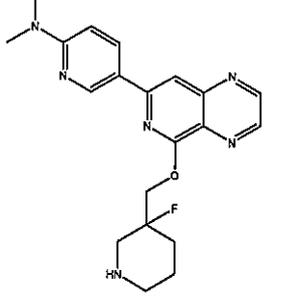
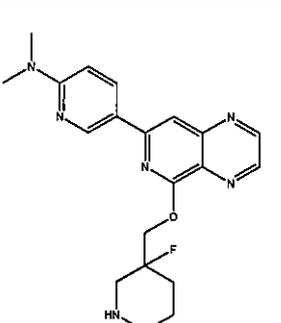
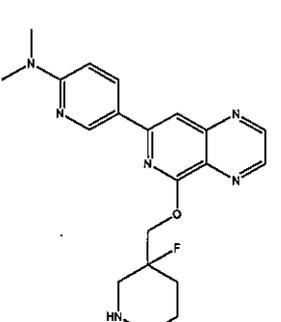
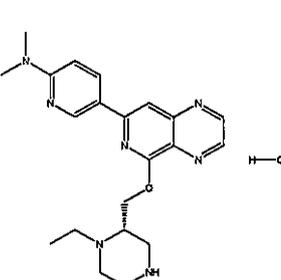
10

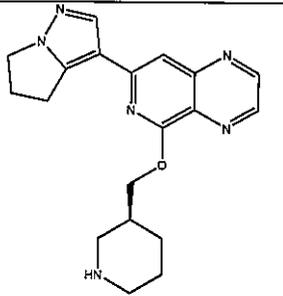
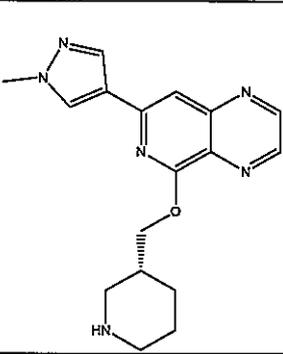
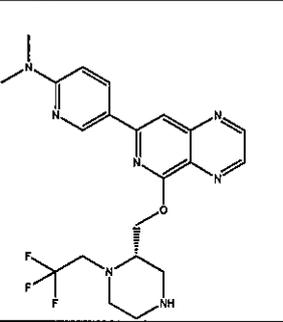
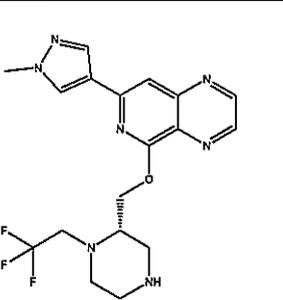
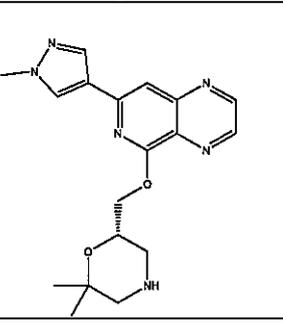
20

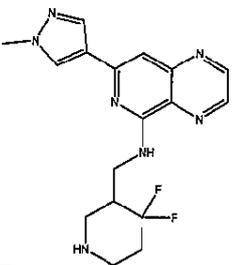
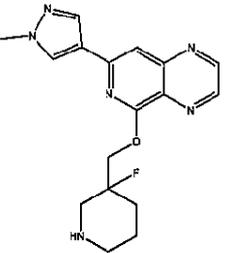
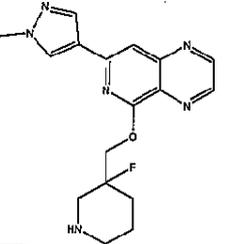
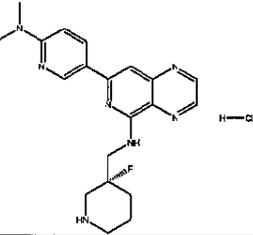
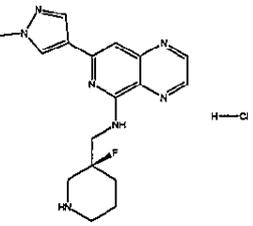
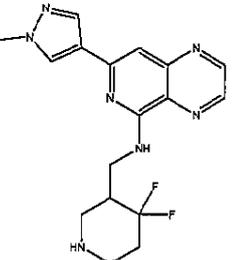
30

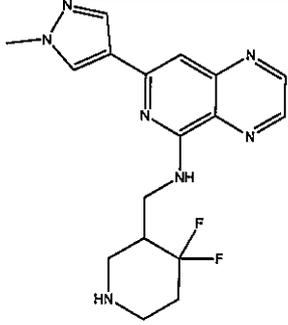
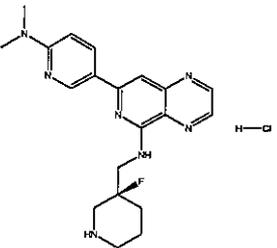
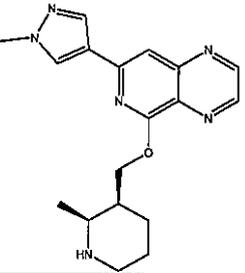
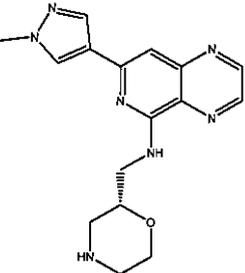
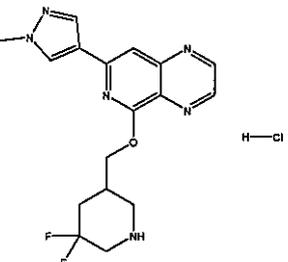
40

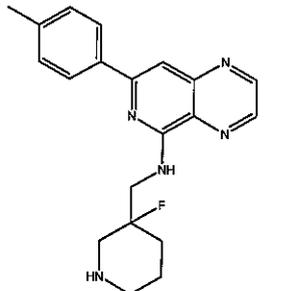
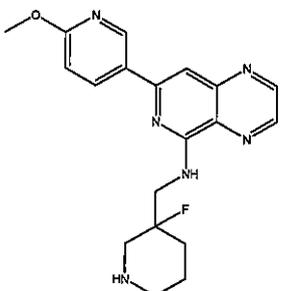
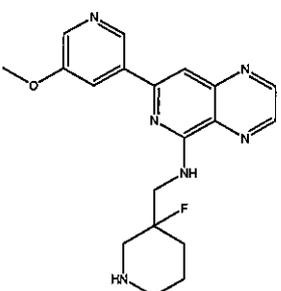
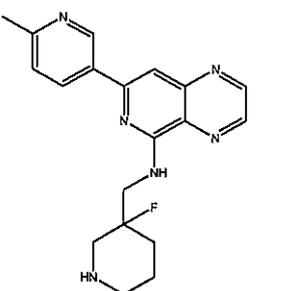
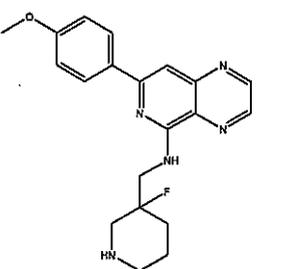
101		<p>N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.61分、 MH<sup>+</sup>=394</p>	10
102		<p>N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.57分、 MH<sup>+</sup>=354</p>	20
103		<p>N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.57分、 MH<sup>+</sup>=354</p>	20
104		<p>7-(4-tert-ブチルフェニル)-N-[(2S)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.90分、 MH<sup>+</sup>=378.1</p>	30
105		<p>(2S)-1-エチル-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペラジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.67分、 MH<sup>+</sup>=354.4</p>	40

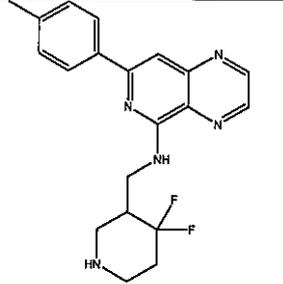
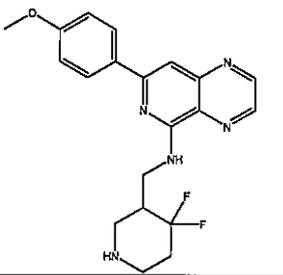
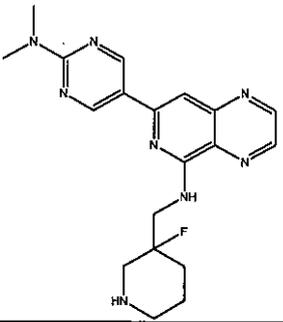
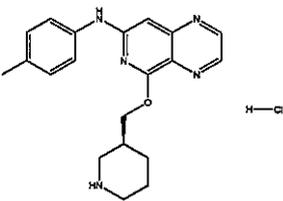
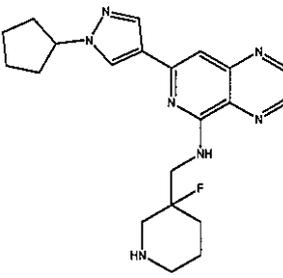
106		5-{5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.94分、 MH <sup>+</sup> =383.3	10
107		5-{5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法A): Rt=0.94分、 MH <sup>+</sup> =383.3	20
108		5-{5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法A): Rt=0.94分、 MH <sup>+</sup> =383.3	30
109		5-(5-[(2S)-1-エチルピペラジン-2-イル]メトキシ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.87分、 MH <sup>+</sup> =394.4	40

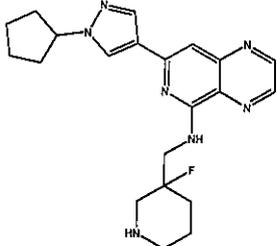
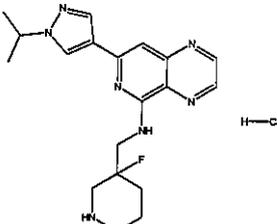
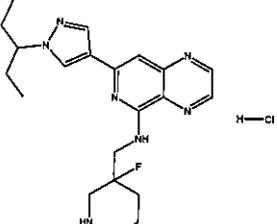
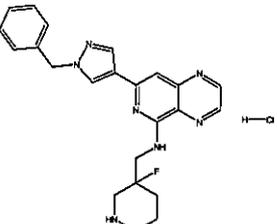
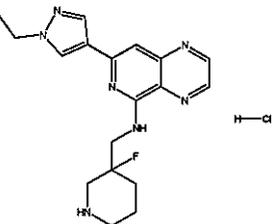
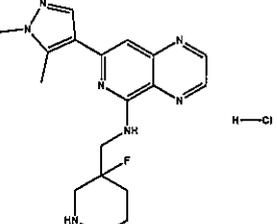
110		(3S)-3-{{[7-(4H,5H,6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン	LCMS (方法C): Rt=0.61分、 MH <sup>+</sup> =351.1	10
111		(3R)-3-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン	LCMS (方法C): Rt=0.58分、 MH <sup>+</sup> =325	20
112		N,N-ジメチル-5-(5-{{(2S)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-2-イル}メトキシ}ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)ピリジン-2-アミン	LCMS (方法A): Rt=1.02分、 MH <sup>+</sup> =448.3	30
113		(2S)-2-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン	LCMS (方法A): Rt=0.81分、 MH <sup>+</sup> =408	40
114		(6S)-2,2-ジメチル-6-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)モルホリン	LCMS (方法B): Rt=0.57分、 MH <sup>+</sup> =355	

115		N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.83分、 MH <sup>+</sup> =360	10
116		3-フルオロ-3-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法B): Rt=0.51分、 MH <sup>+</sup> =343	20
117		3-フルオロ-3-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法A): Rt=0.73分、 MH <sup>+</sup> =343	20
118		5-[5-({[(3R)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}アミノ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-2-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.46分、 MH <sup>+</sup> =382.3	30
119		N-({[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.53分、 MH <sup>+</sup> =341.9	40
120		N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法A): Rt=0.84分、 MH <sup>+</sup> =360.3	40

121		<p>N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、単一の不明な鏡像異性体</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.84分、 MH<sup>+</sup>=360.3</p>	10
122		<p>5-[5-({[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}アミノ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-2-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.44分、 MH<sup>+</sup>=382.1</p>	20
123		<p>(2S,3S)-2-メチル-3-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.70分、 MH<sup>+</sup>=339.3</p>	30
124		<p>7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(2R)-モルホリン-2-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.49分、 MH<sup>+</sup>=325.9</p>	40
125		<p>3,3-ジフルオロ-5-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.54分、 MH<sup>+</sup>=361</p>	40

126		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.85分、 MH <sup>+</sup> =351.9	10
127		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.97分、 MH <sup>+</sup> =369.3	20
128		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.87分、 MH <sup>+</sup> =369.3	30
129		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.88分、 MH <sup>+</sup> =353.3	40
130		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メトキシフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=1.05分、 MH <sup>+</sup> =368.3	

131		N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メチルフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=1.18分、 MH <sup>+</sup> =370.3	10
132		N-[(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(4-メトキシフェニル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=1.08分、 MH <sup>+</sup> =386.3	20
133		5-(5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]アミノ)ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン	LCMS (方法A): Rt=0.94分、 MH <sup>+</sup> =383.3	30
134		N-(4-メチルフェニル)-5-[(3S)-ピペリジン-3-イルメトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.97分、 MH <sup>+</sup> =350.3	40
135		7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.74分、 MH <sup>+</sup> =396	40

136		7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.68分、 MH <sup>+</sup> =396.2
137		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.65分、 MH <sup>+</sup> =370
138		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.75分、 MH <sup>+</sup> =398.1
139		7-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.75分、 MH <sup>+</sup> =418
140		7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.62分、 MH <sup>+</sup> =356
141		7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.56分、 MH <sup>+</sup> =356

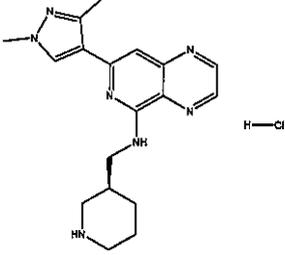
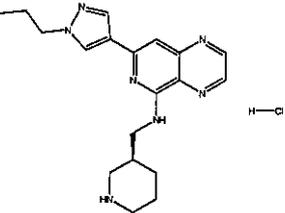
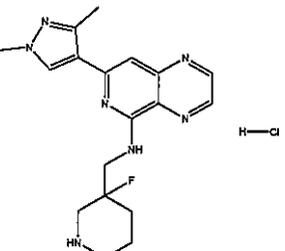
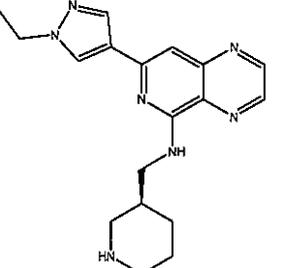
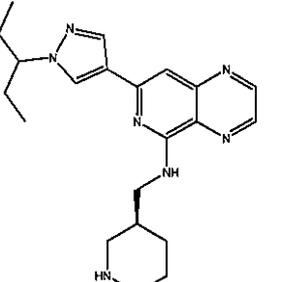
10

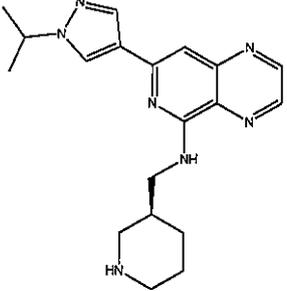
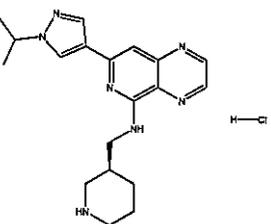
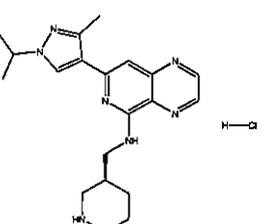
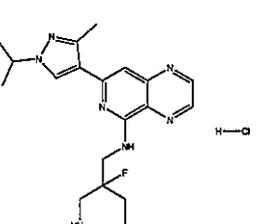
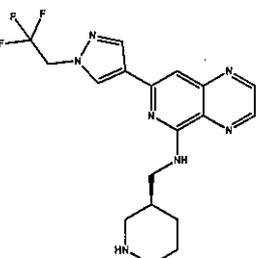
20

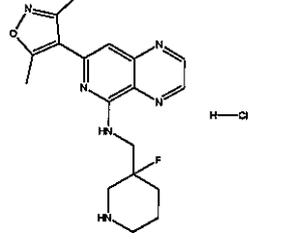
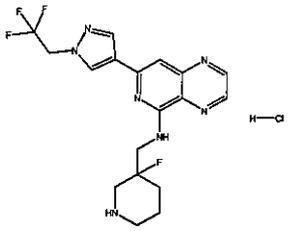
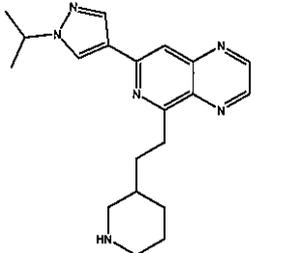
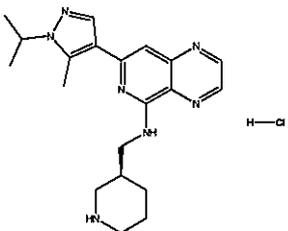
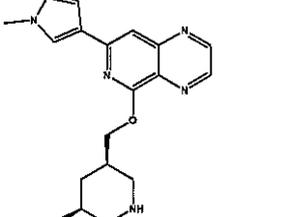
30

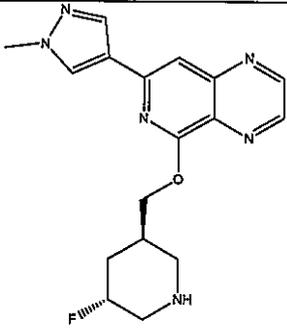
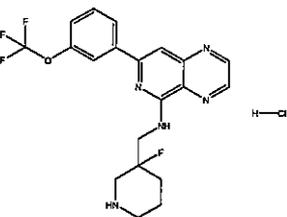
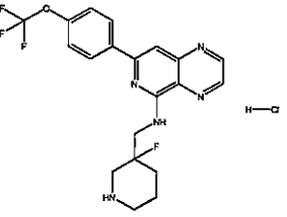
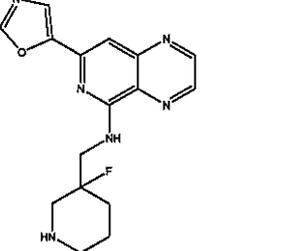
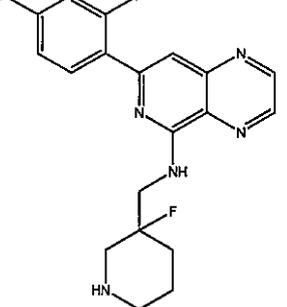
40

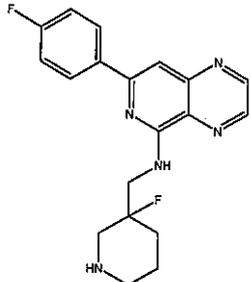
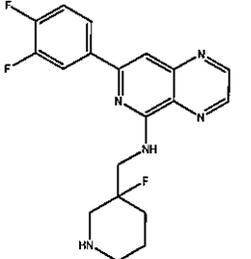
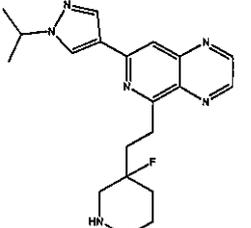
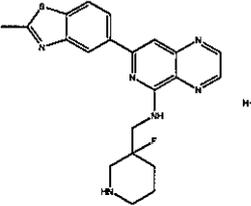
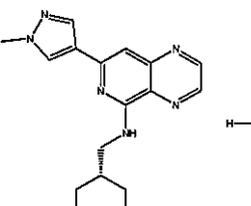
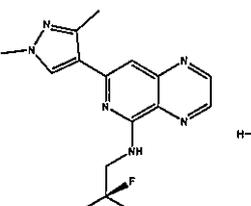
142		<p>N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.70分、 MH<sup>+</sup>=384</p>	10
143		<p>N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.63分、 MH<sup>+</sup>=370</p>	20
144		<p>7-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.70分、 MH<sup>+</sup>=366.1</p>	30
145		<p>7-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.56分、 MH<sup>+</sup>=338</p>	30
146		<p>(3S)-3-[(7-[(4-メチルフェニル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.82分、 MH<sup>+</sup>=349</p>	40

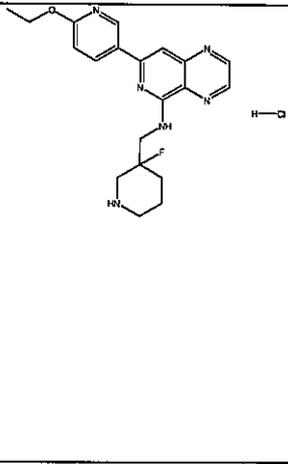
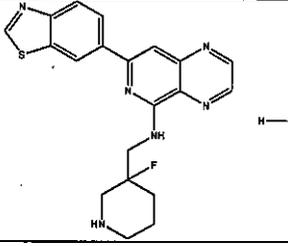
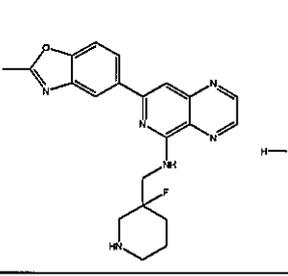
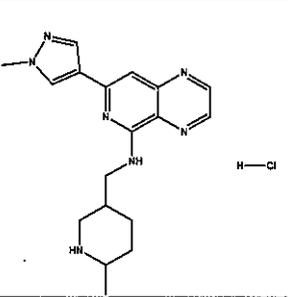
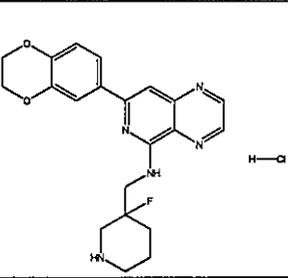
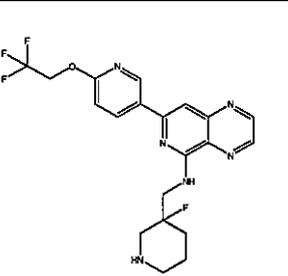
147		7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.52 分、 MH <sup>+</sup> =338	10
148		N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.64分、 MH <sup>+</sup> =352	20
149		7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.56分、 MH <sup>+</sup> =356	30
150		7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.56分、 MH <sup>+</sup> =338	40
151		7-[1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.76分、 MH <sup>+</sup> =380	40

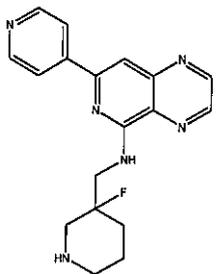
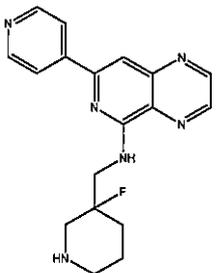
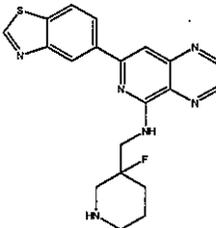
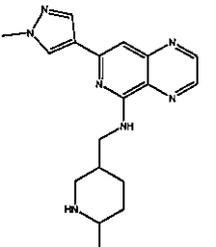
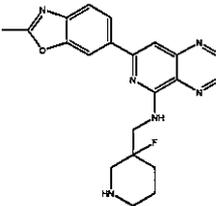
152		N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.65分、 MH <sup>+</sup> =352.1	10
153		N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.65分、 MH <sup>+</sup> =352	20
154		7-[3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.65分、 MH <sup>+</sup> =366	30
155		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[3-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.66分、 MH <sup>+</sup> =384	40
156		N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.66分、 MH <sup>+</sup> =392	40

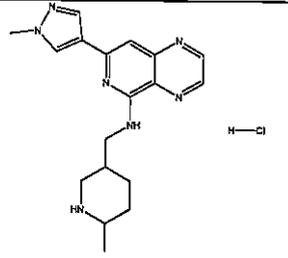
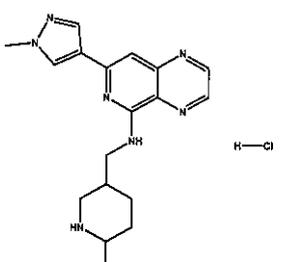
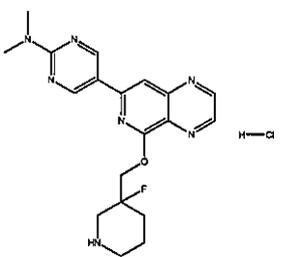
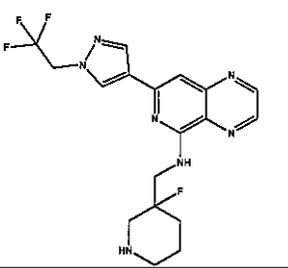
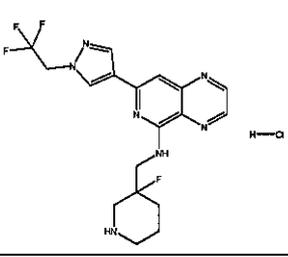
157		7-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.91分、 MH <sup>+</sup> =357.2	10
158		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.93分、 MH <sup>+</sup> =410.1	20
159		3-(2-{7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}エチル)ピペリジン	LCMS (方法B): Rt=0.64分、 MH <sup>+</sup> =351	30
160		7-[5-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.67分、 MH <sup>+</sup> =366	40
161		(±)-(3S,5R)-3-フルオロ-5-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン	LCMS (方法A): Rt=0.74分、 MH <sup>+</sup> =343.2	40

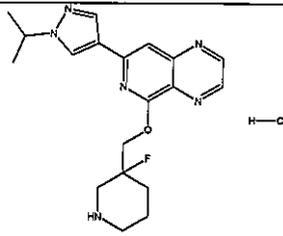
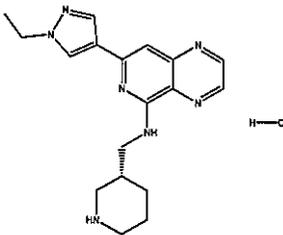
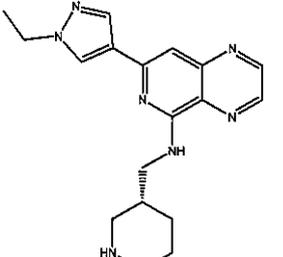
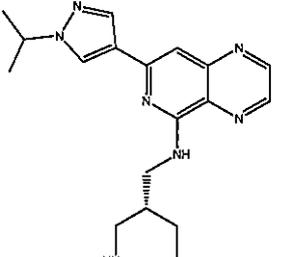
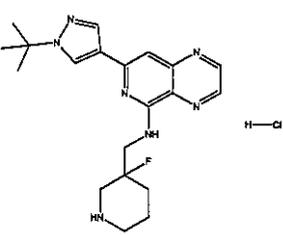
162		<p>(+/-)-(3R,5R)-3-フルオロ-5-({[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.70分、 MH<sup>+</sup>=343.3</p>	10
163		<p>N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=1.24分、 MH<sup>+</sup>=422.2</p>	20
164		<p>N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=1.24分、 MH<sup>+</sup>=422.2</p>	30
165		<p>N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.82分、 MH<sup>+</sup>=329.3</p>	40
166		<p>7-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=1.12分、 MH<sup>+</sup>=374.2</p>	40

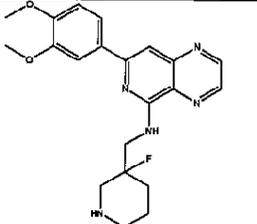
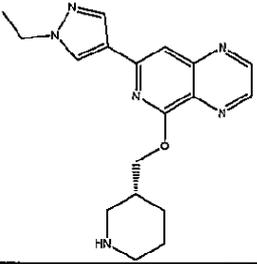
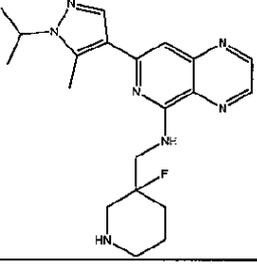
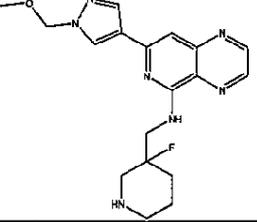
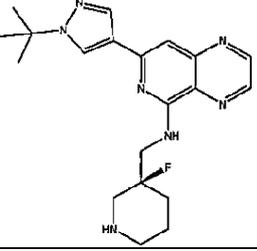
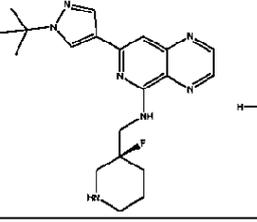
167		7-(4-フルオロフェニル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=1.09分、 MH <sup>+</sup> =356.2	10
168		7-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法A): Rt=1.14分、 MH <sup>+</sup> =374.2	20
169		3-フルオロ-3-(2-{7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}エチル)ピペリジン	LCMS (方法A): Rt=0.95分、 MH <sup>+</sup> =369.3	30
170		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=1.06分、 MH <sup>+</sup> =409.2	40
171		7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.54分、 MH <sup>+</sup> =324	
172		7-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.82分、 MH <sup>+</sup> =356.3	

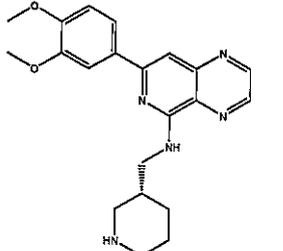
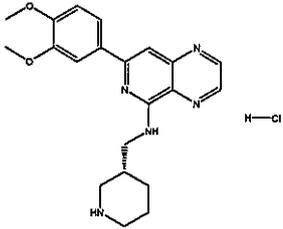
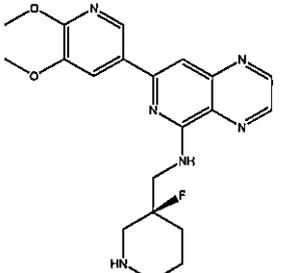
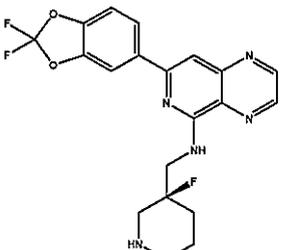
173		7-(6-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.73分、 MH <sup>+</sup> =382.9	10
174		7-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.99分、 MH <sup>+</sup> =395.2	20
175		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法A): Rt=0.99分、 MH <sup>+</sup> =393.3	30
176		7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法B): Rt=0.54分、 MH <sup>+</sup> =338	40
177		7-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法B): Rt=0.72分、 MH <sup>+</sup> =396	40
178		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.86分、 MH <sup>+</sup> =437	40

179		<p>N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.41分、 MH<sup>+</sup>=338.9</p>	10
180		<p>3-({[7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ}メチル)-3-フルオロピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法C): Rt=0.60分、 MH<sup>+</sup>=357</p>	20
181		<p>7-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.95分、 MH<sup>+</sup>=395.1</p>	30
182		<p>7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.54分、 MH<sup>+</sup>=338</p>	40
183		<p>N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.68分、 MH<sup>+</sup>=393</p>	40

184		7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法B): Rt=0.55分、 MH <sup>+</sup> =338	10
185		7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(6-メチルピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法B): Rt=0.57分、 MH <sup>+</sup> =338	20
186		5-{5-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メトキシ]ピリド[3,4-b]ピラジン-7-イル}-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.62分、 MH <sup>+</sup> =383.9	
187		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法B): Rt=0.63分、 MH <sup>+</sup> =409.9	30
188		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩、単一の不明な鏡像異性体	LCMS (方法C): Rt=0.68分、 MH <sup>+</sup> =409.9	40

189		<p>3-フルオロ-3-[(7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル}オキシ)メチル]ピペリジン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.62分、 MH<sup>+</sup>=370.9</p>	10
190		<p>7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法A): Rt=0.73分、 MH<sup>+</sup>=338.1</p>	20
191		<p>7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.53分、 MH<sup>+</sup>=337.9</p>	30
192		<p>N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]-7-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.64分、 MH<sup>+</sup>=352</p>	40
193		<p>7-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩</p>	<p>LCMS (方法B): Rt=0.70分、 MH<sup>+</sup>=383.9</p>	40

194		7-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[(3S)-3-(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.67分、 MH <sup>+</sup> =398	10
195		(3R)-3-([7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン	LCMS (方法B): Rt=0.58分、 MH <sup>+</sup> =339	20
196		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[5-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.66分、 MH <sup>+</sup> =384	30
197		N-[(3-フルオロピペリジン-3-イル)メチル]-7-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.55分、 MH <sup>+</sup> =371.9	40
198		7-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-([(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.69分、 MH <sup>+</sup> =383.9	
199		7-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-([(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.69分、 MH <sup>+</sup> =383.9	

200		7-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法C): Rt=0.66分、 MH <sup>+</sup> =380.1
201		7-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン塩酸塩	LCMS (方法C): Rt=0.67分、 MH <sup>+</sup> =380.1
202		7-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-N-[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.67分、 MH <sup>+</sup> =399.2
203		7-(2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(3S)-3-フルオロピペリジン-3-イル]メチル}ピリド[3,4-b]ピラジン-5-アミン	LCMS (方法B): Rt=0.85分、 MH <sup>+</sup> =418.2

10

20

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/053949

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/4985 A61P35/00 A61P19/02 A61P29/00 A61P37/06		
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/015518 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; FIEGEN DENNIS [DE]; HANDSCHUH SANDRA [D] 11 February 2010 (2010-02-11) cited in the application claims 1,8 -----	1-21
A	WO 2009/131687 A2 (PORTOLA PHARM INC [US]; SONG YONGHONG [US]; XU QING [US]; BAUER SHAWN) 29 October 2009 (2009-10-29) paragraph [[0002]] claim 1 -----	1-21
A	WO 2009/097287 A1 (IRM LLC [US]; OKRAM BARUN [US]; UNO TETSUO [US]; DING QIANG [US]; LIU) 6 August 2009 (2009-08-06) paragraph [[0005]] claim 1 -----	1-21
	----- -/--	
<input checked="" 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	Date of mailing of the international search report	
3 May 2012	10/05/2012	
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  Fanni, Stefano	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/EP2012/053949

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/014795 A2 (IRM LLC [US]; CHE JIANWEI [US]; DING QIANG [US]; HE XIAOHUI [US]; LIU) 3 February 2011 (2011-02-03) paragraph [[0004]] claim 1  -----	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/053949

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010015518 A2	11-02-2010	CA 2731926 A1	11-02-2010
		EP 2313406 A2	27-04-2011
		JP 2011529931 A	15-12-2011
		US 2011263549 A1	27-10-2011
		WO 2010015518 A2	11-02-2010
-----			
WO 2009131687 A2	29-10-2009	AU 2009238590 A1	29-10-2009
		CA 2723185 A1	29-10-2009
		CN 102066338 A	18-05-2011
		EP 2271631 A2	12-01-2011
		JP 2011518219 A	23-06-2011
		US 2009298823 A1	03-12-2009
		WO 2009131687 A2	29-10-2009
-----			
WO 2009097287 A1	06-08-2009	AR 070521 A1	14-04-2010
		AR 070522 A1	14-04-2010
		AU 2009209304 A1	06-08-2009
		AU 2009210517 A1	13-08-2009
		CA 2711937 A1	13-08-2009
		CA 2713807 A1	06-08-2009
		CN 101983198 A	02-03-2011
		CN 101990539 A	23-03-2011
		EA 201001236 A1	28-02-2011
		EA 201001238 A1	29-04-2011
		EP 2238137 A1	13-10-2010
		EP 2250169 A1	17-11-2010
		JP 2011510990 A	07-04-2011
		JP 2011511779 A	14-04-2011
		KR 20100110888 A	13-10-2010
		KR 20100118989 A	08-11-2010
		PA 8814301 A1	26-05-2010
		PA 8814401 A1	26-05-2010
		PE 14082009 A1	19-10-2009
		PE 15622009 A1	03-11-2009
		TW 200938542 A	16-09-2009
		TW 200942537 A	16-10-2009
		US 2011003790 A1	06-01-2011
US 2011003798 A1	06-01-2011		
UY 31623 A1	31-08-2009		
UY 31624 A1	31-08-2009		
WO 2009097287 A1	06-08-2009		
WO 2009099801 A1	13-08-2009		
-----			
WO 2011014795 A2	03-02-2011	NONE	
-----			

## 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 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 37/08	

(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, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

- (72) 発明者 アトキンソン, フランシス ルイス  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 アトキンソン, スティーブン ジョン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 パーカー, マイケル デビット  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 ドゥオー, クレマン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 ガートン, ニール スチュアート  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 リドル, ジョン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 バテル, ヴィブルクマール カンティブハイ  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 プレストン, アレクサンダー ジー  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 シプリー, トレイシー ジェーン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72) 発明者 ウィルソン, デイビッド マシュー

イギリス国 エスジー-1 2エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクリン

(72)発明者 ワトソン, ロバート ジェイ

イギリス国 エスジー-1 2エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクリン

F ターム(参考) 4C065 AA05 BB10 CC01 DD03 EE02 HH05 JJ07 KK01 LL01 PP01  
4C086 AA01 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA51 ZA81 ZA89  
ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26