

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6479476号  
(P6479476)

(45) 発行日 平成31年3月6日 (2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日 (2019.2.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5386 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/5386

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

請求項の数 10 (全 273 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-558028 (P2014-558028)  
 (86) (22) 出願日 平成25年1月22日 (2013.1.22)  
 (65) 公表番号 特表2015-508086 (P2015-508086A)  
 (43) 公表日 平成27年3月16日 (2015.3.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/000189  
 (87) 国際公開番号 W02013/124026  
 (87) 国際公開日 平成25年8月29日 (2013.8.29)  
 審査請求日 平成28年1月21日 (2016.1.21)  
 審判番号 不服2017-13382 (P2017-13382/J1)  
 審判請求日 平成29年9月8日 (2017.9.8)  
 (31) 優先権主張番号 12001153.1  
 (32) 優先日 平成24年2月21日 (2012.2.21)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596  
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ  
 ト ベシュレンクテル ハフツング  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschrae  
 nkter Haftung  
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ  
 ルムシュタット フランクフルター シュ  
 トラーセ 250  
 Frankfurter Str. 25  
 O, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany  
 (74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 SykチロシンキナーゼインヒビターおよびGCN2セリンキナーゼインヒビターとしての8-置換2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-A] ピラジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の群

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン ("C1")、  
 (4 - メトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン ("C2")、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - アミン ("C3")、  
 (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン ("C4")、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - アミン ("C5")、  
 (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン ("C6")、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3 - メトキシ - フェニル) - アミン ("C7")、  
 (3 - メトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [

10

20

- 1, 2, 4] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 8 ” )、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 2, 3 - ジメトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 9 ” )、  
 ( 2, 3 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 10 ” )、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - アミン ( “ C 11 ” )、  
 ( 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 12 ” )、  
 3 - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 13 ” )、  
 3 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 14 ” )、  
 4 - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 15 ” )、  
 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 16 ” )、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 17 ” )、  
 [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 18 ” )、  
 ベンゾ [ 1, 2, 5 ] チアジアゾール - 5 - イル - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミン ( “ C 19 ” )、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - アミン ( “ C 20 ” )、  
 ( 1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 21 ” )、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - アミン ( “ C 22 ” )、  
 ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 23 ” )、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 24 ” )、  
 ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 25 ” )、  
 ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 26 ” )、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アミン ) ヒドロクロライド ( “ C 27 ” )、  
 [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アミンヒドロクロライド ( “ C 28 ” )、

10

20

30

40

50



8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 2 9 ” ) 、

( 3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 0 ” ) 、

( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 4 - メタンスルフィニル - フェニル ) - アミン ( “ C 3 1 ” ) 、

( 4 - メタンスルフィニル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 2 ” ) 、

( 2 - ジメチルアミノメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 3 ” ) 、

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イン

ドル - 2 - オン ( “ C 3 4 ” ) 、

4 - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ( “ C 3 5 ” ) 、

2 - ヒドロキシ - 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゾニトリル ( “ C 3 6 ” ) 。

N - ( 4 - モルホリノフェニル ) - 8 - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ( “ C 3 7 ” ) 、

8 - ( 4 - メチルスルフォニルフェニル ) - N - ( 4 - モルホリノフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ( “ C 3 8 ” ) 、

8 - [ 4 - ( モルホリノメチル ) フェニル ] - N - ( 4 - モルホリノフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ( “ C 3 9 ” ) 、

[ 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 4 0 ” ) 、

モルホリン - 4 - イル { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - メタノン ( “ C 4 1 ” ) 、

N - { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - メタンスルホンアミド ( “ C 4 2 ” ) 、

4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 2 - オン ( “ C 4 3 ” ) 、

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ( 8 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミン ( “ C 4 4 ” ) 、

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ( “ C 4 5 ” ) 、

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 4 6 ” ) 、

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( “ C 4 7 ” ) 、

{ 4 - [ 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 ,

10

20

30

40

50

4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル } - フェニル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン ( “ C 4 8 ” ) 、

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - オール ( “ C 4 9 ” ) 、

[ 8 - ( 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 5 0 ” ) 、

1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン ( “ C 5 1 ” ) 、

10

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メタンズルホニルピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 2 ” ) 、

N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 4 - イル } - メタンズルホンアミド ( “ C 5 3 ” ) 、

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 3 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 4 ” )

20

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メチル - 2 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 5 ” ) 、

1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - エタノン ( “ C 5 6 ” ) 、

( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 7 ” ) 、

[ 8 - ( 4 - メタンズルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 8 ” ) 、

30

[ 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 9 ” ) 、

6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 0 ” ) 、

2 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 6 1 ” ) 、

40

( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 6 2 ” ) 、

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( “ C 6 3 ” ) 、

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( “ C 6 4 ” ) 、

50

- 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( “ C 6 5 ” ) 、
- 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( “ C 6 6 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 7 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 8 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 9 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 0 ” ) 、
- 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 1 ” ) 、
- 2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 7 2 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 3 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 4 ” ) 、
- シス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 5 ” ) 、
- トランス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 6 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 7 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( シクロヘキシル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 8 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 9 ” ) 、
- 2 , 2 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( “ C 8 0 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3

- ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 1 ” ) 、  
 3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -  
 イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 2 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
 ザゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ  
 - インドール - 2 - オン ( “ C 8 3 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
 トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 4 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( S ) - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4  
 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インド  
 ール - 2 - オン ( “ C 8 5 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
 ンドール - 2 - オン ( “ C 8 6 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( R ) - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4  
 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インド  
 ール - 2 - オン ( “ C 8 7 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 3 - イル - アミノ ) - [ 1 , 2 ,  
 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インド  
 ール - 2 - オン ( “ C 8 8 ” ) 、  
 6 - [ ( 1 S , 4 S ) - 8 - ( 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル  
 ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジ  
 メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 9 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a  
 ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2  
 - オン ( “ C 9 0 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプト - 6 -  
 イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 1 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - イ  
 ル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 -  
 ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 2 ” ) 、  
 6 - { 8 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イルアミノ ] - [ 1 , 2 ,  
 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3  
 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 3 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
 ンドール - 2 - オン ( “ C 9 4 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 ,  
 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 9 5 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 3 - オキサ - 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト  
 - 8 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] -  
 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 6 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( トランス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
 ンドール - 2 - オン ( “ C 9 7 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( シス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1

10

20

30

40

50

, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 8 ” )、

6 - [ 8 - ( ( 5 ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 9 ” )、

3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 0 ” )、

3, 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミノ ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 1 ” )、

3 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 0 2 ” )、

3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 3 ” )、

3, 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ 4 - ( 2 - オキソ - - イミダゾリジン - 1 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 4 ” )、

6 - [ 8 - ( 3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 5 ” )、

5 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( “ C 1 0 6 ” )、

3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 7 ” )、

7 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1, 3, 7 - トリアザ - スピロ [ 4. 4 ] ノナン - 2, 4 - ジオン ( “ C 1 0 8 ” )、

2 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 5, 7 - トリアザ - スピロ [ 3. 4 ] オクタン - 6, 8 - ジオン ( “ C 1 0 9 ” )、

7 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1, 3, 7 - トリアザ - スピロ [ 4. 5 ] デカン - 2, 4 - ジオン ( “ C 1 1 0 ” )、

1 H - インドール - 6 - イル - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 1 ” )

、  
2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - エタノン ( “ C 1 1 2 ” )、

1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 1 1 3 ” )、

4, 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 4 - ジヒドロ - ベン

10

20

30

40

50

ゾ[ d ][ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 1 4 ” ) 、  
 ( 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソチアゾール -  
 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
 ザゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 5 ” ) 、  
 1 , 3 , 3 - トリメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 ,  
 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ  
 - インドール - 2 - オン ( “ C 1 1 6 ” ) 、  
 ( 1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソ  
 チアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 ,  
 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 7 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ d ] [ 1 ,  
 3 ] オキサジン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラ  
 ジン - 8 - イル ] - 1 , 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン ( “  
 C 1 1 8 ” ) 、  
 4 , 4 - ジイソプロピル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 ,  
 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 4 - ジヒドロ  
 - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 1 9 ” ) 、  
 7 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a  
 ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1 ,  
 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 2 0 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 2 , 4 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルア  
 ミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 1 ” )  
 、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロ  
 リジン - 3 - カルボン酸メチルエステル ( “ C 1 2 2 ” ) 、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロ  
 リジン - 3 - カルボン酸アミド ( “ C 1 2 3 ” ) 、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロ  
 リジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルアミド ( “ C 1 2 4 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル )  
 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメ  
 チル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 5 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル )  
 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメ  
 チル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 6 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン  
 - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] -  
 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 2 7 ” ) 、  
 6 ' - [ [ 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 ,  
 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] アミノ ] スピロ [ シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン ]  
 - 2 ' - オン ( “ C 1 2 8 ” ) 、  
 [ 8 - ( 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ  
 ヒドロ - キノリン - 7 - イル ) - アミン ( “ C 1 2 9 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 7 - イル ) - [ 1 ,  
 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1

10

20

30

40

50

, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 1 3 0 " ) 、  
 N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - イル } - N - メチル - アセトアミド ( " C 1 3 1 " ) 、  
 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ピリジン - 3 - スルホン酸アミド ( " C 1 3 2 " ) 、  
 8 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン ( " C 1 3 3 " ) 、  
 6 - { 8 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 1 3 4 " ) 、  
 6 - { 8 - [ 5 - ( ( R ) - 1 - アミノ - エチル ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 1 3 5 " ) 、  
 ( R ) - 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( " C 1 3 6 " ) 、  
 ( S ) - 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( " C 1 3 7 " ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 1 3 8 " ) 、  
 6 - [ 8 - ( 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 1 3 9 " ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 8 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 1 4 0 " ) 、  
 2 , 4 - ジメチル - 3 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - ペンタン - 3 - オール ( " C 1 4 1 " ) 、  
 2 - メチル - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - プロパン - 1 - オール ( " C 1 4 2 " ) 、  
 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 1 4 3 " ) 、  
 4 , 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ( " C 1 4 4 " ) 、

10

20

30

40

【表 1】

n r .	名称	
E 1	6 - [8 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリ ド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾ ロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 2	1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル エステル	10
E 3	1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピロリジン - 3 - カルボン酸アミド	
E 7	7 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テト ラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 1, 3 - ジオン	20
E 8	6' - [[8 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] アミノ] スピロ [シ クロブタン - 1, 3' - インドリン] - 2' - オン	
E 9	[8 - (2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - (4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イル) - アミン	30
E 1 0	6 - [8 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザースピロ [4. 4] ノン - 7 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 3	8 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 8 - ジアザースピロ [4. 5] デカン - 1 - オン	40
E 1 6	(R) - 7 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒ ドロ - 1H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリア ゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 1, 3 - ジオン	



【表 2】

E 1 8	(S) - 7 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン
E 1 9	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (6-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
E 2 0	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (8-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
E 2 1	(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル) - [8 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] - アミン
E 2 6	4, 4-ジメチル-7 - [8 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン
E 2 7	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン
E 2 8	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1, 3, 8-トリアザースピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン
E 3 1	2 - [2 - (3-メトキシフェニルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ベンゾニトリル
E 3 2	6 - [8 - (4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
E 3 5	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン

10

20

30

40

【表 3】

E 3 9	1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ピペリジン-4-スルホン酸アミド	
E 4 0	1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ピペリジン-4-カルボン酸アミド	
E 4 1	3, 3-ジメチル-6- (8-ピロリジン-1-イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	10
E 4 2	3, 3-ジメチル-6- [8- (2-メチル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 4 3	6- [8- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	20
E 4 4	6- [8- (4-エチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 4 5	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	30
E 4 6	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン	
E 4 7	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 4-ジヒドロ-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン	40
E 4 8	(R) - 7- [2- (4, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン	

【表 4】

E 4 9	(S) - 7 - [2 - (4, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン	
E 5 1	3, 3-ジメチル-6 - [8 - ((R) - 8-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	10
E 5 2	3, 3-ジメチル-6 - [8 - ((S) - 8-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 5 3	8 - [2 - (4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン	20
E 5 4	8 - [2 - (5, 5-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン	
E 5 5	8 - [2 - (4, 4-ジメチルクロマン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン	30
E 5 6	6 - [8 - (2-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 5 7	6 - (8-アゼパン-1-イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	40
E 5 8	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (4-メチル-2-オキサ-3, 9-ジアザースピロ [5. 5] ウンデカ - 3-エン-9-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	

【表 5】

E 5 9	3, 3-ジメチル-6- {8- [4- (5-トリフルオロメチル-1 H-イミダゾール-2-イル) -ピペリジン-1-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 6 1	8- [2- (5-メトキシ-3 a H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン	10
E 6 3	8- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン	
E 6 7	3, 3-ジメチル-6- [8- (8-オキサ-3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	20
E 6 8	6- (8- [1, 4] ジアゼパン-1-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 6 9	3, 3-ジメチル-6- (8-ピペリジン-1-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 0	6- [8- (4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	30
E 7 1	8- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] d e c-1-エン-4-オン	40
E 7 2	3, 3-ジメチル-6- [8- (4-オキソアゼパン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 3	6- [8- (2, 3-ジヒドロインドール-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	

【表 6】

E 7 4	3, 3-ジメチル-6-[8-(5-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 5	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-3-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸アミド	10
E 7 6	6-[8-(1H-インドール-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 7	8-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン	20
E 8 0	6-{8-[(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピロリジン-1-イル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ}-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 8 1	6-[8-(5-メトキシ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	30
E 8 6	(S)-7-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-3-オン	
E 8 7	6-[8-(2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	40
E 8 8	6-(8-ジメチルアミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 9 1	3, 3-ジメチル-6-{8-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ}-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	

【表 7】

E 9 2	6 - (8 - ジエチルアミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 9 5	6 - [8 - ((シス 1) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 9 9	(8 - アゼパン - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アミン
E 1 0 1	(R) - 7 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 3 - オン
E 1 0 2	6 - [8 - (6 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 0 5	6 - [(S) - 8 - (2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 0 6	6 - [(R) - 8 - (2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 1 2	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 7 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 1 3	1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド
E 1 1 4	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

10

20

30

40

【表 8】

E 1 1 5	3, 3-ジメチル-6-(8-キノリン-3-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
E 1 1 6	6-[8-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
E 1 2 0	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-オン
E 1 2 4	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリル
E 1 2 5	2-[2-アミノ-4-(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-フェニル]-プロパン-2-オール
E 1 2 6	(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-(4, 4-ジメチル-2-トリフルオロメチル-1, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1, 3]オキサジン-7-イル)-アミン
E 1 2 8	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸 アミド
E 1 3 0	6-[8-(5-クロロスピロ[インドール-3, 3'-ピロリジン]-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
E 1 3 1	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸アミド
E 1 3 3	8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミン

10

20

30

40

【表 9】

E 1 3 4	1－[2－(3, 3－ジメチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1 H－インドール－6－イルアミノ)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－8－イル]－2, 3－ジヒドロ－1 H－インドール－6－カルボニトリル	
E 1 3 5	6－[8－(1－アザ－ビシクロ [2. 2. 2] オクト－3－イルアミノ)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イルアミノ]－3, 3－ジメチル－1, 3－ジヒドロ－インドール－2－オン	10
E 1 3 6	6－[8－((4 a S, 8 a S)－4 a－ヒドロキシ－オクタヒドロ－イソキノリン－2－イル)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イルアミノ]－3, 3－ジメチル－1, 3－ジヒドロ－インドール－2－オン	
E 1 3 7	3, 3－ジメチル－6－[8－(2－メチル－2, 3－ジヒドロ－インドール－1－イル)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イルアミノ]－1, 3－ジヒドロ－インドール－2－オン	20
E 1 3 9	6－[8－(6－ジメチルアミノ－ピリジン－3－イル)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イルアミノ]－3, 3－ジメチル－1, 3－ジヒドロ－インドール－2－オン	
E 1 4 0	6－[8－(1－t e r t－ブチル－1 H－ピラゾール－4－イル)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イルアミノ]－3, 3－ジメチル－1, 3－ジヒドロ－インドール－2－オン	30
E 1 4 1	2－[2－(3, 3－ジメチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1 H－インドール－6－イルアミノ)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－8－イル]－2, 8－ジアザースピロ [4. 5] デカン－1－オン	
E 1 4 2	6－[8－(2, 3－ジヒドロ－ベンゾ [1, 4] ジオキシシン－6－イル)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イルアミノ]－3, 3－ジメチル－1, 3－ジヒドロ－インドール－2－オン	40
E 1 4 4	3, 3－ジメチル－6－[8－(4－メチル－3, 4－ジヒドロ－2 H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－7－イル)－[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピラジン－2－イルアミノ]－1, 3－ジヒドロ－インドール－2－オン	



【表 10】

E 1 4 5	6 - { 8 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 4 8	3 , 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	10
E 1 4 9	6 - ( 8 - イソキサゾール - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 5 0	3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	20
E 1 5 3	3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( S ) - 8 - トリフルオロメチル - 2 , 7 - ジアザースピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 5 4	8 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ヘキサヒドロ - ピラジノ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 , 4 - ジオン	30
E 1 5 5	5 , 5 - ジメチル - 8 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - c ] ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [ b ] アゼピン - 2 - オン	

から選択される化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または、あらゆる比率での前記化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体の混合物。

## 【請求項 2】

以下の群

- ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 1 ” ) 、  
 ( 4 - メトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 2 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 2 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 3 ” ) 、  
 ( 2 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル

10

20

30

40

50

- ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 4 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 5 ” ) 、  
 ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 6 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 7 ” ) 、  
 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 8 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 9 ” ) 、  
 ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 10 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - アミン ( “ C 11 ” ) 、  
 ( 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 12 ” ) 、  
 3 - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 13 ” ) 、  
 3 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 14 ” ) 、  
 4 - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 15 ” ) 、  
 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 16 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 17 ” ) 、  
 [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 18 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - アミン ( “ C 20 ” ) 、  
 ( 1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 21 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - アミン ( “ C 22 ” ) 、  
 ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 23 ” ) 、  
 ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 24 ” ) 、  
 ( 2 - メトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 25 ” ) 、  
 ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

- 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 2 6 ” )、

( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アミン ) ヒドロクロライド ( “ C 2 7 ” )、

[ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アミンヒドロクロライド ( “ C 2 8 ” )、

8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 2 9 ” )、

10

( 3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 0 ” )、

( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 4 - メタンスルフィニル - フェニル ) - アミン ( “ C 3 1 ” )、

( 4 - メタンスルフィニル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 2 ” )、

( 2 - ジメチルアミノメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 3 ” )、

20

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドル - 2 - オン ( “ C 3 4 ” )、

4 - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ( “ C 3 5 ” )、

2 - ヒドロキシ - 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゾニトリル ( “ C 3 6 ” )。

30

8 - ( 4 - メチルスルフォニルフェニル ) - N - ( 4 - モルホリノフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ( “ C 3 8 ” )、

8 - [ 4 - ( モルホリノメチル ) フェニル ] - N - ( 4 - モルホリノフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ( “ C 3 9 ” )、

[ 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 4 0 ” )、

モルホリン - 4 - イル { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - メタノン ( “ C 4 1 ” )、

40

N - { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - メタンスルホンアミド ( “ C 4 2 ” )、

4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 2 - オン ( “ C 4 3 ” )、

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ( “ C 4 5 ” )、

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 4 6 ” )、

50

{ 4 - [ 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン ( “ C 4 8 ” ) 、

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - オール ( “ C 4 9 ” ) 、

[ 8 - ( 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 5 0 ” ) 、

10

1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン ( “ C 5 1 ” ) 、

N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 4 - イル } - メタンスルホンアミド ( “ C 5 3 ” ) 、

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 3 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 4 ” ) 、

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メチル - 2 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 5 ” ) 、

20

1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - エタノン ( “ C 5 6 ” ) 、

( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 7 ” ) 、

[ 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 8 ” ) 、

30

[ 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 9 ” ) 、

6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 0 ” ) 、

2 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 6 1 ” ) 、

40

( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 6 2 ” ) 、

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( “ C 6 3 ” ) 、

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( “ C 6 4 ” ) 、

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5

50

- a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( “ C 6 5 ” ) 、
- 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( “ C 6 6 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 7 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 8 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 9 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 0 ” ) 、
- 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 1 ” ) 、
- 2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾ - ル - 3 - イル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 7 2 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 3 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 4 ” ) 、
- シス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 5 ” ) 、
- トランス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 6 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 7 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( シクロヘキシル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 8 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 9 ” ) 、
- 2 , 2 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( “ C 8 0 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 1 ” ) 、

- 3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 2 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 3 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 4 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( S ) - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 5 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 6 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( R ) - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 7 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 3 - イル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 8 ” ) 、
- 6 - [ ( 1 S , 4 S ) - 8 - ( 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 9 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 0 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプト - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 1 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 2 ” ) 、
- 6 - { 8 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イルアミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 3 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 4 ” ) 、
- 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 9 5 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 3 - オキサ - 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 6 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( トランス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 7 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( シス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インド

- ール - 2 - オン ( “ C 9 8 ” )、  
 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イン  
 ドール - 2 - オン ( “ C 9 9 ” )、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
 トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イン  
 ドール - 2 - オン ( “ C 1 0 0 ” )、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミノ  
 ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - イン  
 ドール - 2 - オン ( “ C 1 0 1 ” )、  
 3 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
 ドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ベン  
 ゼンスルホンアミド ( “ C 1 0 2 ” )、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c  
 ] ピリジン - 5 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル  
 アミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イン  
 ドール - 2 - オン ( “ C 1 0 3 ” )、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ 4 - ( 2 - オキソ - - イミダゾリジン - 1 - イル ) - ピ  
 ペリジン - 1 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルア  
 ミノ } - 1 , 3 - ジヒドロ - イン  
 ドール - 2 - オン ( “ C 1 0 4 ” )、  
 6 - [ 8 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イン  
 ドール - 2 - オン ( “ C 1 0 5 ” )、  
 5 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
 ドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 4 ,  
 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - カルボン酸エチルエ  
 ステル ( “ C 1 0 6 ” )、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イン  
 ドール - 2 - オン ( “ C 1 0 7 ” )、  
 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
 ドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 ,  
 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 0 8 ” )、  
 2 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
 ドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 ,  
 5 , 7 - トリアザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 , 8 - ジオン ( “ C 1 0 9 ” )、  
 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン  
 ドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 ,  
 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 1 0 ” )、  
 1 H - イン  
 ドール - 6 - イル - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
 トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 1 ” )  
 、  
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - イン  
 ドール - 3 - イル } - エタノン ( “ C 1 1 2 ” )、  
 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - イン  
 ドール - 3 - イル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 1 1 3 ” )、  
 4 , 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 4 - ジヒドロ - ベン  
 ゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 1 4 ” )、

10

20

30

40

50

( 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソチアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 5 ” ) 、  
 ( 1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソチアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 7 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 , 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 1 8 ” ) 、  
 4 , 4 - ジイソプロピル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 1 9 ” ) 、  
 7 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 2 0 ” ) 、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル ( “ C 1 2 2 ” ) 、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸アミド ( “ C 1 2 3 ” ) 、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルアミド ( “ C 1 2 4 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 5 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 6 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 2 7 ” ) 、  
 6 ' - [ [ 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] アミノ ] スピロ [ シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン ] - 2 ' - オン ( “ C 1 2 8 ” ) 、  
 [ 8 - ( 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イル ) - アミン ( “ C 1 2 9 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 7 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 0 ” ) 、  
 N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - イル } - N - メチル - アセトアミド ( “ C 1 3 1 ” ) 、  
 8 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン ( “ C 1 3 3 ” ) 、  
 6 - { 8 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4

10

20

30

40

50



] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 -  
 ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 4 ” ) 、  
 ( R ) - 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インド  
 ール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル  
 ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 3 6 ” ) 、  
 ( S ) - 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インド  
 ール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル  
 ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 3 7 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4  
 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インド  
 ール - 2 - オン ( “ C 1 3 8 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 ,  
 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
 ンドール - 2 - オン ( “ C 1 3 9 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 8 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン -  
 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1  
 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 4 0 ” ) 、  
 2 , 4 - ジメチル - 3 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
 トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾ  
 ル - 3 - イル } - ペンタン - 3 - オール ( “ C 1 4 1 ” ) 、  
 2 - メチル - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾ  
 ル - 3 - イル } - プロパン - 1 - オール ( “ C 1 4 2 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
 トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 4 3 ” ) 、  
 4 , 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H  
 - キノリン - 2 - オン ( “ C 1 4 4 ” ) 、

10

20

【表 11】

n r.	名称	
E 1	6-[8-(2, 4-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 2	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-ピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル	10
E 3	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-ピロリジン-3-カルボン酸アミド	
E 7	7-[2-(4, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1, 3-ジオン	20
E 8	6'-[[8-(1-メチルピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]スピロ[シクロブタン-1, 3'-インドリン]-2'-オン	
E 9	[8-(2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミン	30
E 10	6-[8-(1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4. 4]ノン-7-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 13	8-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン	40
E 16	(R)-7-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1, 3-ジオン	

【表 12】

E 18	(S) - 7 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン	
E 19	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (6-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	10
E 20	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (8-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 21	(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル) - [8 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] - アミン	20
E 26	4, 4-ジメチル-7 - [8 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	
E 27	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン	30
E 28	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1, 3, 8-トリアザースピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン	
E 31	2 - [2 - (3-メトキシフェニルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ベンゾニトリル	
E 32	6 - [8 - (4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	40
E 35	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン	

【表 13】

E 3 9	1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ピペリジン-4-スルホン酸アミド	
E 4 0	1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ピペリジン-4-カルボン酸アミド	
E 4 1	3, 3-ジメチル-6- (8-ピロリジン-1-イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	10
E 4 2	3, 3-ジメチル-6- [8- (2-メチル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 4 3	6- [8- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	20
E 4 4	6- [8- (4-エチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 4 5	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	30
E 4 6	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン	
E 4 7	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 4-ジヒドロ-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン	40
E 4 8	(R) - 7- [2- (4, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン	

【表 1 4】

E 4 9	(S) - 7 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 1, 3 - ジオン	
E 5 2	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - ((S) - 8 - オキソ - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	10
E 5 3	8 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザースピロ [4. 5] デカン - 2 - オン	
E 5 4	8 - [2 - (5, 5 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザースピロ [4. 5] デカン - 2 - オン	20
E 5 5	8 - [2 - (4, 4 - ジメチル - クロマン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザースピロ [4. 5] デカン - 2 - オン	
E 5 6	6 - [8 - (2 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	30
E 5 7	6 - (8 - アゼパン - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 5 8	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (4 - メチル - 2 - オキサ - 3, 9 - ジアザースピロ [5. 5] ウンデカ - 3 - エン - 9 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	40

【表 15】

E 5 9	3, 3-ジメチル-6- {8- [4- (5-トリフルオロメチル-1 H-イミダゾール-2-イル) -ピペリジン-1-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} -1, 3- ジヒドロインドール-2-オン
E 6 1	8- [2- (5-メトキシ-3 a H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン
E 6 3	8- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン
E 6 7	3, 3-ジメチル-6- [8- (8-オキサ-3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロインドール- 2-オン
E 6 8	6- (8- [1, 4] ジアゼパン-1-イル- [1, 2, 4] トリア ゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -3, 3-ジメチル -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
E 6 9	3, 3-ジメチル-6- (8-ピペリジン-1-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -1, 3-ジ ヒドロインドール-2-オン
E 7 0	6- [8- (4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジ ン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン- 2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインド ール-2-オン
E 7 1	8- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2-メチル-1, 3, 8-トリアザ -スピロ [4. 5] d e c-1-エン-4-オン
E 7 2	3, 3-ジメチル-6- [8- (4-オキソアゼパン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミ ノ] -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
E 7 3	6- [8- (2, 3-ジヒドロインドール-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3- ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

10

20

30

40

【表 16】

E 7 4	3, 3-ジメチル-6-[8-(5-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 5	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-3-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸アミド	10
E 7 6	6-[8-(1 H-インドール-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 7	8-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン	20
E 8 1	6-[8-(5-メトキシ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 8 6	(S)-7-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-3-オン	30
E 8 7	6-[8-(2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 8 8	6-(8-ジメチルアミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 9 1	3, 3-ジメチル-6-{8-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ}-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	40

【表 17】

E 9 2	6 - (8 - ジエチルアミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 9 5	6 - [8 - ((シス 1) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 9 9	(8 - アゼパン - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アミン
E 1 0 1	(R) - 7 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 3 - オン
E 1 0 2	6 - [8 - (6 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 0 5	6 - [(S) - 8 - (2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 0 6	6 - [(R) - 8 - (2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 1 2	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 7 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 1 3	1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド
E 1 1 4	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

10

20

30

40



【表 18】

E 1 1 5	3, 3-ジメチル-6-(8-キノリン-3-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 1 1 6	6-[8-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	10
E 1 2 0	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-オン	
E 1 2 4	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリル	20
E 1 2 5	2-[2-アミノ-4-(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-フェニル]-プロパン-2-オール	
E 1 2 6	(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-(4, 4-ジメチル-2-トリフルオロメチル-1, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1, 3]オキサジン-7-イル)-アミン	30
E 1 2 8	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸 アミド	
E 1 3 0	6-[8-(5-クロロスピロ[インドール-3, 3'-ピロリジン]-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	40
E 1 3 1	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸アミド	

【表 19】

E 1 3 4	1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボニトリル	
E 1 3 5	6 - [8 - (1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	10
E 1 3 6	6 - [8 - ((4 a S, 8 a S) - 4 a -ヒドロキシ-オクタヒドロ-イソキノリン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 1 3 7	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	20
E 1 3 9	6 - [8 - (6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 1 4 0	6 - [8 - (1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	30
E 1 4 1	2 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-1-オン	
E 1 4 2	6 - [8 - (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	40
E 1 4 4	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	

【表 20】

E 1 4 5	6 - { 8 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンを 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 4 8	3 , 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンを 2 - イルアミノ } - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	10
E 1 4 9	6 - ( 8 - イソキサゾール - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンを 2 - イルアミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 5 0	3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - ピペリジンを 4 - イル 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンを 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	20
E 1 5 3	3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( S ) - 8 - トリフルオロメチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンを 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 5 4	8 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジンを 8 - イル ] - ヘキサヒドロ - ピラジノ [ 1 , 2 - a ] ピラジンを 1 , 4 - ジオン	30
E 1 5 5	5 , 5 - ジメチル - 8 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - c ] ピリミジンを 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [ b ] アゼピン - 2 - オン	

から選択される化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、またはあらゆる比率での前記化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互 40  
 変異性体もしくは立体異性体の混合物、および、任意に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤または溶媒を含む医薬。

## 【請求項 3】

炎症症状、免疫症状、自己免疫症状、アレルギー症状、リウマチ症状、血栓症状、がん、感染、神経変性疾患、神経炎症疾患、循環器疾患、および代謝症状の処置ならびに / または防止のための、請求項 2 に記載の医薬。

## 【請求項 4】

処置されるがんが、固形腫瘍または血液および免疫系の腫瘍である、がんの処置および / または防止のための請求項 3 に記載の医薬。

## 【請求項 5】

固形腫瘍が、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、喉頭、軟骨肉腫およびユーイング肉腫を含む骨、胚組織腫瘍を含む生殖細胞、ならびに／または肺の腫瘍の群に由来し、単球白血病、肺腺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、神経線維腫、血管肉腫、乳がんおよび／または悪性黒色腫の群に由来する請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

リウマチ性関節炎、全身性紅斑性、喘息、多発性硬化症、骨関節炎、虚血損傷、巨細胞動脈炎、炎症性腸疾患、糖尿病、嚢胞性繊維症、乾癬、シェーグレン症候群および臓器移植拒絶の群から選択される疾患の処置および／または防止のための、請求項 3 に記載の医薬。

10

【請求項 7】

アルツハイマー疾患、ダウン症候群、遺伝性アミロイド性脳出血 - オランダ型、脳アミロイド血管症、クロイツフェルトヤコブ病、前頭側頭型認知症、ハンチントン病、パーキンソン病の群から選択される疾患の処置および／または防止のための請求項 3 に記載の医薬。

【請求項 8】

リーシュマニア、*M. leprae*、*M. tuberculosis* および／または *M. avium* を含むマイコバクテリア、マラリア原虫、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタインバーウイルス、単純ヘルペスウイルス、C 型肝炎ウイルスの群から選択される疾患の処置および／または防止のための請求項 3 に記載の医薬。

20

【請求項 9】

少なくとももさらなる 1 種の医薬活性成分を含む、請求項 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

(a)

以下の群

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン (“C1”)、  
 (4 - メトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C2”)、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - アミン (“C3”)、  
 (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C4”)、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - アミン (“C5”)、  
 (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C6”)、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3 - メトキシ - フェニル) - アミン (“C7”)、  
 (3 - メトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C8”)、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - アミン (“C9”)、  
 (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C10”)、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 -

30

40

50

- イル) - (1H - インダゾ - ル - 6 - イル) - アミン ( “ C 1 1 ” )、  
 (1H - インダゾ - ル - 6 - イル) - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)  
 ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 2 ” )、  
 3 - (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ) - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 3 ” )、  
 3 - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 4 ” )、  
 4 - (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ) - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 5 ” )、  
 4 - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 6 ” )、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - (3 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - アミン ( “ C 1 7 ” )、  
 [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - (3 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - アミン ( “ C 1 8 ” )、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - (1 - メチル - 1H - インダゾ - ル - 6 - イル) - アミン ( “ C 2 0 ” )、  
 (1 - メチル - 1H - インダゾ - ル - 6 - イル) - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 2 1 ” )、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン ( “ C 2 2 ” )、  
 (4 - メタンスルホニル - フェニル) - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 2 3 ” )、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - (2 - メトキシ - フェニル) - アミン ( “ C 2 4 ” )、  
 (2 - メトキシ - フェニル) - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 2 5 ” )、  
 (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 2 6 ” )、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - アミン) ヒドロクロライド ( “ C 2 7 ” )、  
 [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - (1 - ピペリジン - 4 - イル 1H - ピラゾール - 4 - イル) - アミンヒドロクロライド ( “ C 2 8 ” )、  
 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - アミン ( “ C 2 9 ” )、  
 (3 - メチル - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 0 ” )、  
 (8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - (4 - メタンスルフィニル - フェニル) - アミン ( “ C 3 1 ” )、  
 (4 - メタンスルフィニル - フェニル) - [ 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 -

イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル] - アミン ( “ C 3 2 ” ) 、

( 2 - ジメチルアミノメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル] - アミン ( “ C 3 3 ” ) 、

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 2 - オン ( “ C 3 4 ” ) 、

4 - ( 8 - ピフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ( “ C 3 5 ” ) 、

10

2 - ヒドロキシ - 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ] - ベンゾニトリル ( “ C 3 6 ” ) 、

8 - ( 4 - メチルスルフォニルフェニル) - N - ( 4 - モルホリノフェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ( “ C 3 8 ” ) 、

8 - [ 4 - ( モルホリノメチル) フェニル] - N - ( 4 - モルホリノフェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミン ( “ C 3 9 ” ) 、

[ 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル] - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - アミン ( “ C 4 0 ” ) 、

20

モルホリン - 4 - イル { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - フェニル} - メタノン ( “ C 4 1 ” ) 、

N - { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - フェニル} - メタンスルホンアミド ( “ C 4 2 ” ) 、

4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - ピペラジン - 2 - オン ( “ C 4 3 ” ) 、

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド ( “ C 4 5 ” ) 、

30

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - [ 8 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル] - アミン ( “ C 4 6 ” ) 、

{ 4 - [ 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - フェニル} - モルホリン - 4 - イル - メタノン ( “ C 4 8 ” ) 、

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 4 - オール ( “ C 4 9 ” ) 、

40

[ 8 - ( 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル] - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - アミン ( “ C 5 0 ” ) 、

1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - ピペラジン - 1 - イル} - エタノン ( “ C 5 1 ” ) 、

N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 4 - イル} - メタンスルホンアミド ( “ C 5 3 ” ) 、

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - [ 8 - ( 3 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) -

50

- [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 4 ” )  
、
- ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メチル - 2 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 5 ” )、
- 1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - エタノン ( “ C 5 6 ” )、
- ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 7 ” )、
- [ 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 8 ” )、
- [ 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 9 ” )、
- 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 0 ” )、
- 2 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 6 1 ” )、
- ( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 6 2 ” )、
- 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( “ C 6 3 ” )、
- 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( “ C 6 4 ” )、
- 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( “ C 6 5 ” )、
- 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( “ C 6 6 ” )、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 7 ” )、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 8 ” )、
- 6 - [ 8 - ( 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 9 ” )、
- 6 - [ 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 0 ” )、

- 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル )  
- [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒ  
ドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 1 ” ) 、
- 2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾ - ル - 3 - イル } - ブ  
ロパン - 2 - オール ( “ C 7 2 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ  
- インドール - 2 - オン ( “ C 7 3 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1  
 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インド  
ール - 2 - オン ( “ C 7 4 ” ) 、
- シス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾ  
ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ -  
インドール - 2 - オン ( “ C 7 5 ” ) 、
- トランス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリ  
アゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒド  
ロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 6 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 -  
オン ( “ C 7 7 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( シクロヘキシル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 -  
a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール -  
2 - オン ( “ C 7 8 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジ  
ヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 9 ” ) 、
- 2 , 2 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ]  
オキサジン - 3 - オン ( “ C 8 0 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 -  
イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 1 ” ) 、
- 3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -  
イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3  
 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 2 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ  
 - インドール - 2 - オン ( “ C 8 3 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジ  
ヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 4 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( S ) - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4  
 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インド  
ール - 2 - オン ( “ C 8 5 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾ  
ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
ンドール - 2 - オン ( “ C 8 6 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ( R ) - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4  
 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インド



ル - 2 - オン ( “ C 8 7 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 3 - イル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 8 ” ) 、  
 6 - [ ( 1 S , 4 S ) - 8 - ( 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 9 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 0 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプト - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 1 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 2 ” ) 、  
 6 - { 8 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イルアミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 3 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 4 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 9 5 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 3 - オキサ - 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 6 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( トランス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 7 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( シス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 8 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 9 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 0 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 1 ” ) 、  
 3 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 0 2 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 3 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ 4 - ( 2 - オキソ - - イミダゾリジン - 1 - イル ) - ピ

10

20

30

40

50

ペリジン - 1 - イル] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルア  
 ミノ} - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 4 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
 ンドール - 2 - オン ( “ C 1 0 5 ” ) 、  
 5 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 4 ,  
 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - カルボン酸エチルエ  
 ステル ( “ C 1 0 6 ” ) 、  
 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
 ンドール - 2 - オン ( “ C 1 0 7 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 ,  
 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 0 8 ” ) 、  
 2 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 ,  
 5 , 7 - トリアザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 , 8 - ジオン ( “ C 1 0 9 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6  
 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 ,  
 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 1 0 ” ) 、  
 1 H - インドール - 6 - イル - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 1 ” )  
 、  
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - イ  
 ンドール - 3 - イル } - エタノン ( “ C 1 1 2 ” ) 、  
 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - イ  
 ンドール - 3 - イル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 1 1 3 ” ) 、  
 4 , 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2  
 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 4 - ジヒドロ - ベン  
 ゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 1 4 ” ) 、  
 ( 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソチアゾール -  
 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリ  
 アゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 5 ” ) 、  
 ( 1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソ  
 チアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 ,  
 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 7 ” ) 、  
 7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ d ] [ 1  
 , 3 ] オキサジン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラ  
 ジン - 8 - イル ] - 1 , 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン ( “  
 C 1 1 8 ” ) 、  
 4 , 4 - ジイソプロピル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 4 - ジヒドロ  
 - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 1 9 ” ) 、  
 7 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a  
 ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1  
 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 2 0 ” ) 、  
 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6

10

20

30

40

50

- イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル ( “ C 1 2 2 ” ) 、
- 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸アミド ( “ C 1 2 3 ” ) 、
- 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルアミド ( “ C 1 2 4 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 5 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 6 ” ) 、
- 7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 2 7 ” ) 、
- 6 ' - [ [ 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] アミノ ] スピロ [ シクロブタン - 1 , 3 ' - インドリン ] - 2 ' - オン ( “ C 1 2 8 ” ) 、
- [ 8 - ( 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イル ) - アミン ( “ C 1 2 9 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 1 , 4 - ジオキサ - 7 - アザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 7 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 0 ” ) 、
- N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - イル } - N - メチル - アセトアミド ( “ C 1 3 1 ” ) 、
- 8 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン ( “ C 1 3 3 ” ) 、
- 6 - { 8 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 4 ” ) 、
- ( R ) - 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 3 6 ” ) 、
- ( S ) - 7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 3 7 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 8 ” ) 、
- 6 - [ 8 - ( 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 9 ” ) 、
- 3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 8 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 4 0 ” ) 、

2, 4 - ジメチル - 3 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - ペンタン - 3 - オール ( “ C 1 4 1 ” ) 、  
 2 - メチル - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - プロパン - 1 - オール ( “ C 1 4 2 ” ) 、  
 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 4 3 ” ) 、  
 4, 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ( “ C 1 4 4 ” ) 、

【表 2 1】

n r .	名称	
E 1	6 - [ 8 - ( 2, 4 - ジヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ ド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾ ロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 2	1 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル エステル	10
E 3	1 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸アミド	
E 7	7 - [ 2 - ( 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テト ラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 7 - ジアザースピロ [ 4. 4 ] ノナン - 1, 3 - ジオン	20
E 8	6' - [ [ 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] アミノ ] スピロ [ シ クロブタン - 1, 3' - インドリン ] - 2' - オン	
E 9	[ 8 - ( 2, 7 - ジアザースピロ [ 4. 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イル ) - アミン	30
E 1 0	6 - [ 8 - ( 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザースピロ [ 4. 4 ] ノン - 7 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 1 3	8 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 8 - ジアザースピロ [ 4. 5 ] デカン - 1 - オン	40
E 1 6	( R ) - 7 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒ ドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリア ゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 7 - ジアザースピロ [ 4. 4 ] ノナン - 1, 3 - ジオン	

【表 2 2】

E 1 8	(S) - 7 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン	
E 1 9	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (6-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	10
E 2 0	3, 3-ジメチル-6 - [8 - (8-オキソ-2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 2 1	(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) - [8 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] - アミン	20
E 2 6	4, 4-ジメチル-7 - [8 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	
E 2 7	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン	30
E 2 8	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1, 3, 8-トリアザースピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン	
E 3 1	2 - [2 - (3-メトキシフェニルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ベンゾニトリル	
E 3 2	6 - [8 - (4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	40
E 3 5	8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 1, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-2-オン	

【表 2 3】

E 3 9	1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ピペリジン-4-スルホン酸アミド	
E 4 0	1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ピペリジン-4-カルボン酸アミド	
E 4 1	3, 3-ジメチル-6- (8-ピロリジン-1-イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	10
E 4 2	3, 3-ジメチル-6- [8- (2-メチル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 4 3	6- [8- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	20
E 4 4	6- [8- (4-エチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 4 5	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1 H-キナゾリン-2-オン	30
E 4 6	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 4-ジヒドロ-1 H-キノリン-2-オン	
E 4 7	4, 4-ジメチル-7- [8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ [4. 5] d e c -8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 1, 4-ジヒドロ-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン	40
E 4 8	(R) - 7- [2- (4, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン	

【表 2 4】

E 4 9	(S) - 7 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 1, 3 - ジオン	
E 5 2	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - ((S) - 8 - オキソ - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	10
E 5 3	8 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザースピロ [4. 5] デカン - 2 - オン	
E 5 4	8 - [2 - (5, 5 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザースピロ [4. 5] デカン - 2 - オン	20
E 5 5	8 - [2 - (4, 4 - ジメチル - クロマン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザースピロ [4. 5] デカン - 2 - オン	
E 5 6	6 - [8 - (2 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	30
E 5 7	6 - (8 - アゼパン - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	
E 5 8	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (4 - メチル - 2 - オキサ - 3, 9 - ジアザースピロ [5. 5] ウンデカ - 3 - エン - 9 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン	40



【表 2 5】

E 5 9	3, 3-ジメチル-6- {8- [4- (5-トリフルオロメチル-1 H-イミダゾール-2-イル) -ピペリジン-1-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 6 1	8- [2- (5-メトキシ-3 a H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン	10
E 6 3	8- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン	
E 6 7	3, 3-ジメチル-6- [8- (8-オキサ-3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	20
E 6 8	6- (8- [1, 4] ジアゼパン-1-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 6 9	3, 3-ジメチル-6- (8-ピペリジン-1-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 0	6- [8- (4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	30
E 7 1	8- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] d e c-1-エン-4-オン	40
E 7 2	3, 3-ジメチル-6- [8- (4-オキソアゼパン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 3	6- [8- (2, 3-ジヒドロインドール-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	

【表 26】

E 7 4	3, 3-ジメチル-6-[8-(5-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 5	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-3-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸アミド	10
E 7 6	6-[8-(1 H-インドール-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 7 7	8-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン	20
E 8 1	6-[8-(5-メトキシ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 8 6	(S)-7-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-3-オン	30
E 8 7	6-[8-(2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 8 8	6-(8-ジメチルアミノ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 9 1	3, 3-ジメチル-6-{8-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ}-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	40

【表 27】

E 9 2	6 - (8 - ジエチルアミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 9 5	6 - [8 - ((シス 1) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 9 9	(8 - アゼパン - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - アミン
E 1 0 1	(R) - 7 - [2 - (4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 3 - オン
E 1 0 2	6 - [8 - (6 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 0 5	6 - [(S) - 8 - (2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 0 6	6 - [(R) - 8 - (2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 1 2	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 7 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン
E 1 1 3	1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド
E 1 1 4	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

10

20

30

40

【表 28】

E 1 1 5	3, 3-ジメチル-6-(8-キノリン-3-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	
E 1 1 6	6-[8-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	10
E 1 2 0	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-オン	
E 1 2 4	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリル	20
E 1 2 5	2-[2-アミノ-4-(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-フェニル]-プロパン-2-オール	
E 1 2 6	(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-(4, 4-ジメチル-2-トリフルオロメチル-1, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1, 3]オキサジン-7-イル)-アミン	30
E 1 2 8	2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸 アミド	
E 1 3 0	6-[8-(5-クロロスピロ[インドール-3, 3'-ピロリジン]-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン	40
E 1 3 1	1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸アミド	

【表 29】

E 1 3 4	1- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボニトリル	
E 1 3 5	6- [8- (1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	10
E 1 3 6	6- [8- ((4 a S, 8 a S) -4 a-ヒドロキシ-オクタヒドロ-イソキノリン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 1 3 7	3, 3-ジメチル-6- [8- (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	20
E 1 3 9	6- [8- (6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 1 4 0	6- [8- (1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	30
E 1 4 1	2- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-1-オン	
E 1 4 2	6- [8- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	40
E 1 4 4	3, 3-ジメチル-6- [8- (4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	

【表 30】

E 1 4 5	6- {8- [1- (2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 1 4 8	3, 3-ジメチル-6- {8- [1- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	10
E 1 4 9	6- (8-イソキサゾール-4-イル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 1 5 0	3, 3-ジメチル-6- [8- (1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-4-イル)- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	20
E 1 5 3	3, 3-ジメチル-6- [8- ((S)-8-トリフルオロメチル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-イル)- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	
E 1 5 4	8- [2- (4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-ヘキサヒドロ-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-1, 4-ジオン	30
E 1 5 5	5, 5-ジメチル-8- [5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-2-イルアミノ] -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [b] アゼピン-2-オン	

から選択される化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体、またはあらゆる比率での前記化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体の混合物の有効量

および

(b) さらなる医薬活性成分の有効量の別々の包装からなるセット(キット)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の背景

本発明は、価値ある特性、特に、医薬の調製に使用することができる特性を有する新規化合物の発見を目的とした。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 2 】

本発明は、化合物、および、キナーゼ、特にチロシンキナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および/または調整における化合物の使用、さらに、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびに、キナーゼにより誘発される疾患を処置するための該化合物の使用に関する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 3 】

タンパク質キナーゼが、代謝、細胞増殖、細胞分化および細胞生存を含む、ほぼすべての細胞プロセスを調節するため、それらは、様々な病状への治療的介入のための魅力的な標的である。例えば、タンパク質キナーゼが極めて重要な役割を果たす細胞周期制御および血管新生は、限定されないが、がん、炎症性の疾患、異常な血管新生およびそれらに関連する疾患、アテローム性動脈硬化、黄斑変性、糖尿病、肥満、ならびに痛みなど、多数の疾患症状に関連する細胞プロセスである。

## 【 0 0 0 4 】

肥満細胞の活性化に続くシグナリング経路においてキーポイントとなる事象の1つは、チロシンキナーゼ Syk の活性化である。肥満細胞は、炎症誘発性メディエーターおよびサイトカインを放出することにより、喘息およびアレルギー性疾患において重大な役割を果たす。IgE の高親和性受容体である Fc $\epsilon$ R $\alpha$  の、抗原を介する凝集は、肥満細胞の活性化という結果をもたらす。これによって、ヒスタミン、プロテアーゼ、ロイコトリエンおよびサイトカインを含むメディエーターの放出をもたらしシグナリングという一連の事象が引き起こされる。これらのメディエーターは、血管透過性、粘液産生、気管支収縮、組織分解および炎症を増大させ、よって、喘息およびアレルギー性疾患の病因ならびに兆候においてキーポイントとなる役割を果たす。Syk キナーゼは、後のシグナリングすべてにおいて中心的なイニシエーターとして作用し、メディエーターの放出をもたらす。シグナリング経路における Syk キナーゼの重大な役割は、Syk キナーゼのインヒビターとして機能する Syk キナーゼの SH2 ドメインを含むタンパク質による、メディエーター放出の完全な阻害により、実証された (J. A. Taylor et al, Molec. and Cell Biol, 15: 4149-4157 (1995))。

## 【 0 0 0 5 】

Syk (脾臓 - チロシン - キナーゼ) は、数ある中でも Zap70、Pyk2、Ab1、Tie2、KDR および HER を含む細胞内チロシンキナーゼのサブファミリーに属する 72 kDa の非受容体チロシンキナーゼである。Syk は、Fc $\epsilon$ R (Fc $\epsilon$ R $\alpha$ 、II $\alpha$ 、II $\beta$ 、Fc $\epsilon$ R $\beta$ 、Fc $\epsilon$ R $\gamma$ ) および BCR のシグナリングの主要なレギュレーターであり、造血系のいたるところで、ならびに、繊維芽細胞、破骨細胞、肝細胞、上皮細胞および神経細胞において、発現される。SYK は、C 末端キナーゼドメインに加えて、2つの SH2 ドメインと 10 を超える自己リン酸化部位とを提示する<sup>1</sup>。

## 【 0 0 0 6 】

SYK は、その両方の SH2 ドメインにより、リン酸化された ITAM (単球、マクロファージ、肥満細胞、好中球および B 細胞に発現された、Fc $\epsilon$ R $\alpha$ 、II $\alpha$ 、II $\beta$ 、Fc $\epsilon$ R $\beta$ 、Fc $\epsilon$ R $\gamma$  および BCR などの免疫受容体に存在する、免疫受容体活性化チロシンモチーフ (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) に特異的にリクルートされ、肥満細胞、B 細胞、マクロファージ、単球、好中球、好酸球、NK 細胞、DC 細胞、血小板および破骨細胞のそれらの受容体の活性化により引き起こされる免疫受容体シグナリングを特異的に仲介する<sup>1, 2</sup>。

## 【 0 0 0 7 】

BCR の架橋の際、IgG / IgM のサイトゾル側末端の ITAM モチーフのチロシン残基は、Src ファミリーキナーゼ Lyn によりリン酸化され、SYK とのドッキング部位が生じ、よって、BCR 免疫複合体にリクルートされる。その後、SYK は、Src ファミリーキナーゼ Lyn によりリン酸化され、活性化される。活性化の際、SYK は、アダプタータンパク質 BLNK をリン酸化し、該 BLNK は、SYK の SH2 ドメインそれ

それを介してBTKおよびPLC<sub>2</sub>の両方と相互作用することができる。SYKにリン酸化され、よって活性化されたBTKは、今度は、PLC<sub>2</sub>をリン酸化し、活性化させ、IP<sub>3</sub>の形成、Ca<sup>2+</sup>の動員、PKCとMAPKとの活性化、ならびにその結果として、NFAT、AP-1およびNF- $\kappa$ Bの転写因子の活性化を招き、B細胞の活性化および表面マーカー発現、サイトカインの放出、生存ならびに増殖という結果をもたらす<sup>3</sup>。肥満細胞において、アレルゲンで活性化されたFcRI、LYNおよびFYNにリン酸化され、SYKをリクルートし、SYKは今度はLYNにリン酸化され、さらに自己リン酸化し、完全に活性化されるようになる。

#### 【0008】

活性化されたSYKは、2つのアダプター分子NTALおよびLATをリン酸化し、PLC<sub>1</sub>、vav、およびPI3Kのp85調節サブユニットなどのSH2を含むタンパク質とのドッキング部位を多数生じさせ、その結果、肥満細胞の分解およびサイトカインの産生がもたらされる<sup>4</sup>。肥満細胞のシグナル伝達におけるSykの重大な役割は、ヒトドナーからの脱顆粒することができない好塩基球（循環肥満細胞）の10～15%がSykタンパク質の量を減少させるという再現性のある知見により確認されている<sup>5、6</sup>。加えて、SYKは破骨細胞の骨吸収活性に必要とされる。v $\alpha$ 3インテグリンが破骨細胞を刺激する際、SYKは、おそらくc-Srcにより、DAP-12/FcRIIに依存した機構でリン酸化されるようになり、SPL-76およびvav3のリン酸化とそれに続く細胞骨格再構築とがもたらされる。SYKを欠損した破骨細胞は不活性であり、不完全な細胞骨格再構築を示す。これに相関し、SYKを欠損した胚は、不完全な骨格量を示す<sup>7、8</sup>。

#### 【0009】

BCRを介する、リンパ節におけるB細胞の活性化、ならびに、FcRを介する、関節の樹枝状細胞、単球、マクロファージ、好中球および肥満細胞の活性化は、リウマチ性関節炎（RA）の最中に生じる細胞病態生理学的機構の不可欠な要素である。

#### 【0010】

さらに、破骨細胞の活性化によって、この病理学の顕著な特徴である、骨と軟骨との破壊がもたらされる<sup>9</sup>。したがって、SYKシグナリングは、関節炎の発症の最中、炎症の部位とその周辺との両方において、極めて重要な役割を果たしているはずである<sup>10</sup>。実際に、経口で使用できるSykインヒビターR406-Rigolにより開発された<sup>11</sup>は、臨床スコアの有意な改善を誘発し、RAのマウスモデルにおいて血清サイトカイン濃度ならびに骨浸食を有意に減少させた<sup>11、12</sup>。さらに、このインヒビターは、ヒトのRAフェーズII研究において、有効性（ACRスコアの改善）および良好な忍容性を示した<sup>13、14、15</sup>。

#### 【0011】

SLEにおいて、B細胞は、自己抗体の産生を介する病因に本質的に寄与し、その結果、免疫複合体の形成、Fc受容体の刺激、最終的には、炎症の過度なおよび慢性的な活性化をもたらす。SLEのマウスモデルにおいて、Sykインヒビターによる処置によって、クラスがスイッチされた(class-switched)胚中心、辺縁帯、新しく形成されたB細胞および濾胞性B細胞の数の減少、したがって、疾患の緩和効果がもたらされる<sup>18</sup>。

#### 【0012】

胸腺細胞および未感作T細胞において、TCRシグナルが細胞内チロシンキナーゼZAP-70により伝達されるが、複数の研究によって、多発性硬化症（MS）または全身性エリテマトーデス（SLE）に関与するものなどの分化したエフェクターT細胞が、TCRゼータ鎖の下方調節、TCR/CD3鎖の同時上方調節、およびFcRとのその相互作用を示すことが、示される。それらの研究により、エフェクター細胞におけるTCR/CD3/FcRガンマ複合体が、チロシンキナーゼであるZAP-70の代わりに、Sykをリクルートし活性化させることも示される。TCRシグナリングにおけるこの生理的なスイッチは、未感作T細胞でも記憶T細胞でもなく、もっぱらエフェクターで生じる<sup>1</sup>



6、17、18。驚くほどのことではないが、その後、SYKインヒビターは、疾患の進行を遅らせること、および、SLEのマウスモデルの生存を改善することを示した<sup>17、18、19、20、21</sup>。

【0013】

SYKインヒビターはまた、喘息、アレルギー、多発性硬化症、ならびに、血小板減少性紫斑病およびT細胞またはB細胞のリンパ腫などの他の疾患における用途にも見出されるかもしれない<sup>1、10、14、22-35</sup>。疾患にかかる前のNZB/WマウスへのSykインヒビターによる処置によって、糸球体硬化、尿細管損傷、タンパク尿およびBUNレベルの軽減により実証される、腎疾患の発症を防止した<sup>18</sup>。

【0014】

10

参考文献

【数1】

1. Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol Today* **21**, 148-154 (2000).

2. Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* **43**, 48-55.

20

3. Lindvall, J.M., *et al.* Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* **203**, 200-215 (2005).

4. Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* **6**, 218-230 (2006).

30

5. Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells. *Clin Immunol* **125**, 112-115 (2007).

【0015】

【 数 2 】

6. Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* **104**, 279-284 (1999).
7. Zou, W., *et al.* Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* **176**, 877-888 (2007). 10
8. Reeve, J.L., *et al.* SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* **183**, 1804-1812 (2009).
9. Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **373**, 659-672 (2009).
10. Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* **13**, 743-762 (2004). 20

【 0 0 1 6 】

【 数 3 】

11. Braselmann, S., *et al.* R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* **319**, 998-1008 (2006). 30
12. Pine, P.R., *et al.* Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* **124**, 244-257 (2007).
13. Tomillero, A. & Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **31**, 47-57 (2009).
14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* **12**, 174-185 (2009). 40
15. Weinblatt, M.E., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* **58**, 3309-3318 (2008).

【 0 0 1 7 】

【 数 4 】

16. Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* **170**, 4189-4195 (2003).

17. Krishnan, S., *et al.* Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* **181**, 8145-8152 (2008).

10

18. Bahjat, F.R., *et al.* An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* **58**, 1433-1444 (2008).

19. Smith, J., *et al.* A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009).

20

20. Enyedy, E.J., *et al.* Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **44**, 1114-1121 (2001).

【 0 0 1 8 】

【 数 5 】

21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* **43**, 32-47.
22. Smith, J., *et al.* A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **21**, 231-236. 10
23. Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in FcεRI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* **262**, 28-34.
24. Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussel, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* **113**, 3154-3160 (2009). 20
25. Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* **17**, 641-659 (2008).

【 0 0 1 9 】

【 数 6 】

26. Friedberg, J.W., *et al.* Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **115**, 2578-2585.
27. Gao, C., *et al.* Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcγRIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* **119**, 504-511 (2009). 10
28. Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc γRI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* **182**, 1397-1403 (2009).
29. Chen, L., *et al.* SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **111**, 2230-2237 (2008). 20
30. Ponzoni, M., *et al.* Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).

【 0 0 2 0 】

## 【数 7】

31. Pechloff, K., *et al.* The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* **207**, 1031-1044 (2009).
32. Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* **149**, 508-517 (2010). 10
33. Wilcox, R.A., *et al.* Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Leukemia* **24**, 229-232 (2009).
34. Feldman, A.L., *et al.* Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* **22**, 1139-1143 (2008). 20
35. Wang, L., *et al.* Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* **63**, 4724-4730 (2003).

## 【 0 0 2 1 】

S y k は、肥満細胞に加えて、B 細胞を含む他の造血細胞で発現され、そこで、未成熟 B 細胞の成熟循環 B 細胞への移行に必要なシグナルを伝達するのに不可欠な役割を果たすと考えられる (M. Turner *et al*, *Immunology Today*, 21: 148 (2000))。B 細胞は、紅斑性狼瘡 (O. T. Chan *et al.*, *Immunological Rev*, 169: 107-121 (1999)) およびリウマチ性関節炎 (A. Gause *et al*, *Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001)) などのいくつかの炎症症状において重要な役割を果たすと報告されている。 30

## 【 0 0 2 2 】

S y k はまた、神経毒性生成物の産生をもたらすベータ - アミロイドおよびプリオン原繊維において、シグナリングカスケードの因子であるとも報告された (C. K. Combs *et al*, *J. Neurosci*, 19: 928-939 (1999))。さらに、S y k のインヒビターは、これら神経毒性生成物の産生を阻止した。よって、フロピリジン誘導体は、アルツハイマー疾患および関連する神経炎症性の疾患の処置において、潜在的に有用であろう。他の報告 (Y. Kuno *et al.*, *Blood*, 97, 1050-1055 (2001)) によって、S y k が悪性進行において重要な役割を果たすことが実証される。T E L - S y k 融合タンパク質は、造血細胞を形質転換させることが見出され、造血器悪性腫瘍の病因における役割を示唆した。したがって、フロピリジン誘導体は、あるタイプのがんの処置に有用であるかもしれない。 40

## 【 0 0 2 3 】

造血器悪性腫瘍に関与する他のタンパク質チロシンキナーゼには、A B L ( A B L 1 )、A R G ( A B L 2 )、P D G F R、P D G F a R、J A K 2、T R K C、F G F R 1、F G F R 3、F L T 3 および F R K が含まれる。

## 【 0 0 2 4 】

ヤヌスキナーゼ ( J A K ) は、J A K 1、J A K 2、J A K 3 および T Y K 2 からなるチロシンキナーゼのファミリーである。J A K は、サイトカインシグナリングにおいて重 50

大な役割を果たす。JAKファミリーのキナーゼの下流の基質には、シグナル伝達性転写因子(STAT)タンパク質が含まれる。JAK/STATシグナリングは、アレルギー、喘息、移植(同種移植片)拒絶などの自己免疫疾患、リウマチ性関節炎、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などの多くの異常な免疫応答の仲介、ならびに、白血病およびリンパ腫などの固形悪性腫瘍および血液悪性腫瘍に関係する(JAK/STAT経路への医薬介入についての総括は、Frank, Mol. Med. 5, 432-456 (1999), and Seidel et al, Oncogene 19, 2645-2656 (2000)を参照)。JAK2は、骨髄増殖性疾患(MPD)の処置に強い潜在力を有する、十分に有効な標的であり、MPDには、真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄化生を伴う骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群および全身性肥満細胞疾患が含まれる。

10

#### 【0025】

Fms様チロシンキナーゼ3(FLT3)は、FLK-2(fetal liver kinase 2)およびSTK-1(stem cell kinase 1)としても知られ、造血系幹細胞の増殖および分化において重要な役割を果たす。FLT3受容体キナーゼは、正常な造血細胞、胎盤、生殖腺、および脳において発現される。しかしながら、この酵素は、骨髄性患者の、および急性リンパ芽球性白血病細胞画分の80%以上の細胞において、極めて高レベルで発現する。さらに、該酵素はまた、リンパの急性転化における慢性骨髄性白血病患者の細胞においても見出すことができる。FLT3キナーゼが、一部の急性リンパ性白血病(ALL)と同様、急性骨髄性白血病(AML)の30%で、突然変異していることが報告されている(Gilliland et al, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al, Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003))。FLT3における最も一般的な活性化突然変異は、膜近傍の領域内の遺伝子内縦列重複であるのに対し、キナーゼドメインの点突然変異、挿入、または欠失はまれである。これら変異FLT3キナーゼのいくつかは、構成的に活性である。FLT3突然変異は、予後不良に関連する(Malempati et al., Blood, 104, 11 (2004))。10数種以上の知られているFLT3インヒビターが開発され、いくつかはAMLに対して有望な臨床効果を示した(Levis et al Int. J. Hematol, 52, 100-107 (2005))。

20

#### 【0026】

小分子FLT3インヒビターのいくつかは、FLT3を活性化する突然変異を有する細胞株においてアポトーシスを誘発すること、および、FLT3の突然変異体を骨髄細胞で発現するマウスの生存期間を延長させることにおいて、有効であることが報告されている(Levis et al, Blood, 99, 3885-3891 (2002); Kelly et al, Cancer Cell, 1, 421-432 (2002); Weisberg et al, Cancer Cell, 1, 433-443 (2002); Yee et al, Blood, 100, 2941-2949 (2002))。

30

#### 【0027】

特に、本発明は、化合物、ならびに、Sykによるシグナル伝達の阻害、調節および/または調整において役割を果たす化合物の使用に関する。

#### 【0028】

したがって、チロシンキナーゼ、特にSykによりシグナル伝達を特異的に阻害、調節および/または調整する小化合物の合成は望ましく、かつ本発明の目的でもある。さらに、この発明の目的は、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳がんおよび悪性黒色腫を防止および処置するための新規化合物を合成することである。驚くべきことに、SYK、BTK、KDR、Src、Zap70、Fak、Pyk2、Flt3もしくはJakを選択的に阻害するか、または、これらのキナーゼの選択を阻害するフロピリジン類を同定した。

40

#### 【0029】

さらに、式Iで表される化合物は、セリンキナーゼGCN2を阻害する。固形腫瘍のがん処置の多くの戦略は、腫瘍のできる限りの外科的除去、ならびに、それに続く放射線治療およびより特異的にがん細胞経路を標的とする細胞毒性剤またはインヒビターによる化

50

学療法による、残存するすべての腫瘍細胞の根絶に焦点を合わせている。しかしながら、かかるアプローチの成功は制限されており、かつ、しばしば持続しない。

【 0 0 3 0 】

これは、主に、かかる細胞毒性剤の治療域が狭いこと（特異性および副作用）と、細胞毒性剤または他のインヒビターにより加えられる選択圧に対するがん細胞の適応能力とに起因する。初期の処置に対する耐性を獲得した少数の腫瘍（幹）細胞の生き残りは、腫瘍の再成長の種を生じさせるのに十分であり得る。これらの再発は、初発腫瘍の処置と比較して処置するのがより困難な最も多いケースである。結果として、腫瘍細胞を標的にすることにおいてより成功するためには、腫瘍細胞の多数の生き残りと逃避機構とを、並行して標的とすることが必要になるかもしれない（Muller & Prendergast 2007）。

10

【 0 0 3 1 】

悪性腫瘍の発症は、細胞生理の大幅なロールアップ(roll up)に付随して起こる。このプロセスの間、いくつかの属性が、不死化または成長阻害シグナルに対する不感受性に基づくがん細胞により獲得される。さらに、腫瘍細胞はまた、微小環境およびその先への相互作用をも修正する。後者の領域には、免疫監視機構から逃避する腫瘍細胞の戦略が含まれる（Muller & Prendergast 2007）。免疫監視機構は、悪性腫瘍の成長を制限するばかりか、[Dunn et al. 2004]に総括されているように、免疫応答を回避するための機構の進化を引き起こす選択圧も提供する。本質的に、T細胞性免疫の消失が腫瘍発生を増大するのに十分であることは頻繁に観察されることであり[Shankaran et al. 2001]、免疫逃避が、腫瘍の進行、浸潤の推進および転移に対する休眠に影響を及ぼし、治療反応に対し

20

【 0 0 3 2 】

免疫逃避が、腫瘍微小環境内の代謝を変調するのに重要な接点を有することが、いくつかの機構研究により発見された。ここで、抗原に対する免疫寛容を仲介するのに重要な役割は、インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ（IDO）およびアルギナーゼ I（ARG）のそれぞれの酵素によりなされる、必須アミノ酸のトリプトファンおよびアルギニンの異化に関連する（Bronte and Zanovello, 2005; Muller et al., 2005b; Muller and Prendergast, 2007; Munn and Mellor, 2007; Popovic et al., 2007）。

【 0 0 3 3 】

IDOは、トリプトファンからキヌレニンへの分解を触媒する一本鎖のオキシドレグターゼである。IDOは、過剰な食餌トリプトファンの異化ではなく、局所環境中のトリプトファンレベルの調整に関与する。がん患者におけるトリプトファン異化の上昇は、トリプトファンまたは異化生成物の有意に変更された血清濃度に明示され、これは、腫瘍および流入領域リンパ節において共通して上昇したIDOに相関した。いくつかの刊行物によると、IDOの過剰発現は、がんの予後不良に関連する[Okamoto et al 2005; Branda

30

cher et al, 2006]。

【 0 0 3 4 】

T細胞は、IDO活性化に選択的な感受性があるように見え、これはトリプトファン飢餓の場合に、これらが分裂することができず、その結果、これらに提示された抗原によりトリプトファンが活性化されることができない。MunnおよびMellorならびに彼らの同僚が、IDOが、T細胞の活性化を抑制することによって、および、腫瘍抗原に対する末梢寛容を生じさせることによって、免疫を調整することを、明らかにした（Mellor and Munn, 2004）。これらの機構は、腫瘍細胞によりその微小環境周辺に、または、腫瘍流入領域リンパ節にリクルートされた免疫細胞の破壊を包含する。ここで、抗原提示細胞により捕捉された腫瘍抗原は、適応免疫系に交差提示される。直接的な寛容原性に加えて、成熟DCは、調節性T細胞（Treg）を増殖させる能力を有する[Moser 2003]。

40

【 0 0 3 5 】

トリプトファン異化の他に、アルギニンの変換が、腫瘍に調節された微小環境において増加する。腫瘍の成長および進行の間アルギナーゼが活性化するための役割が、多数の報告により示されている。腫瘍浸潤の骨髓性細胞において、アルギニンは、アルギナーゼI

50



(ARG1)、アルギナーゼII (ARG2) により、尿素およびオルニチンに変換され、誘導型一酸化炭素シンターゼ (NOS2) によりシトルリンおよび一酸化窒素 (NO) へ酸化される。

#### 【0036】

増大したARG活性は、大腸、乳房、肺および前立腺のがんを有する患者において、頻繁に観察され [Cederbaum 2004]、前立腺がんで見られたARGおよびNOSの過剰発現と相関する [Keskinege et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]。浸潤性のマクロファージにおけるARG活性が、抗原特異的T細胞応答およびCD3受容体の発現を損なうことが示された。さらに、腫瘍関連骨髄性細胞において、ARGおよびNOSの蓄積活性は、最終的にアポトーシスをもたらす、抗原特異的Tリンパ球に対する阻害シグナルを生成することができる [Bronte 2003 a; 2003b]。

10

#### 【0037】

IDOとARGとが関連する機構の両方とも、それぞれのアミノ酸濃度の激減した濃度を感知する点で、同化する。アミノ酸が欠乏している間、general control nonderepressible 2 (GCN2) と呼ばれるeIF2キナーゼであるEIF2AK4は、細胞内で蓄積した脱アシル化tRNAと相互作用する。結果として、GCN2は、自己阻害コンホメーションから活性コンホメーションへ変化し、さらに自己リン酸化により活性化すると見なされる。唯一知られている基質タンパク質eIF2aは、その後、リン酸化されるようになり、結果として、翻訳開始のための複合体が阻害される [Harding et al. 2000]。これによって、一般のキャップに依存した翻訳開始、および、これにより対応するタンパク質産生が損なわれる。他方、これによって、activating transcription factor 4 (ATF4) を介する主にキャップに依存しない開始により、ストレスに関連する標的遺伝子の特異的な発現が誘導される。ストレス応答タンパク質、例えばアミノ酸代謝における酵素、のそれぞれを発現することによって、細胞は、特定の細胞ストレスを相殺するように努める [Wek et al. 2006]。

20

#### 【0038】

ストレスが持続する場合、同じ経路は、プロアポトーシスの転写因子であるCCAAT/エンハンサー結合タンパク質相同タンパク質 (CHOP) の転写を介する細胞死を進行するよう切り替えるだろう [Oyadomari 2004]。トリプトファンの飢餓が、T細胞においてGCN2に依存したストレスシグナリング経路を引き起こし、eIF2aのリン酸化と、細胞成長静止をもたらす翻訳開始とを変更することが示された (Munn et al. 2005)。Sharma, et al. [2007] は、IDOにより直接誘導され、GCN2に依存した、成熟Tregの活性化について公開した。同様に、Fallarino et al [2006]は、CD4 + CD25 - 細胞の、IL - 10およびTGF $\beta$ を産生するCD25 + FoxP3 + Tregへの、GCN2に依存した変換を発見した。Rodriguez et al. [2007] は、TCRシグナリングと組み合わせた、トリプトファンまたはアルギニンの欠乏を介するGCN2経路の活性化が、CD3 鎖の下方調節、細胞周期静止およびアネルギーをもたらすことを同定した。

30

#### 【0039】

重要なことには、GCN2経路は、腫瘍の免疫逃避に重要であるのみならず、腫瘍の生き残りを直接調整することにおいて活性のある役割をも果たす。Ye et al [2010]は、前記転写因子ATF4がヒト固形腫瘍中で過剰発現し、このことが腫瘍進行における重要な機能を示唆することを発見した。アミノ酸およびグルコースの欠乏は、固形腫瘍で発見された典型的なストレスであり、アミノ酸の合成および輸送に関与するATF4標的遺伝子を上方調節するためにGCN2経路を活性化した。GCN2活性化/過剰発現および増加したリン酸 - eIF2aは、正常組織と比較してヒトおよびマウスの腫瘍で観察され、ATF4またはGCN2の発現の抑止は、腫瘍成長をインビボで有意に阻害した。GCN2 - eIF2a - ATF4経路が、腫瘍細胞における代謝恒常性を維持するのに重大であるとの結論が下された。

40

#### 【0040】

現在の生物学は、全体にわたり、適応機構が腫瘍の免疫逃避に完全にブレーキをかける

50

のに魅力的な A R G / I D O 経路に干渉する。ここで、G C N 2 機能の干渉は特に関心があるものであり、それが、2つの経路 I D O および A R G の同化する点であり、ならびに、それが、腫瘍代謝に、妨げるさらなる機会を直接提供するからである。

#### 【 0 0 4 1 】

いくつかの経路インヒビターは、既に、免疫モジュレーター として見なされる。これらのインヒビターは、I D O または A R G タンパク質の酵素機能に主に対処する (Muller and Scherle, 2006)。アルギナーゼのインヒビターである N - ヒドロキシ - n o r - L - A r g の適用により、マウスにおける s . c . 3 L L 肺癌の成長が阻止される [Rodriguez 2004]。N O を供与するアスピリン様の N C X 4 0 1 6 ( 2 - (アセチルオキシ) 安息香酸 3 - (ニトロオキシメチル) フェニルエステル) は、骨髄性細胞の阻害酵素活性に干渉することが報告されている。経口的に投与された N O アスピリンは、担がん宿主の免疫状態を正常化し、腫瘍 - 抗原に特異的 T リンパ球の数および機能を増大し、がんの予防接種により引き起こされる抗腫瘍免疫の予防的および治療的な効果を増強した (DeSanto 2005)。

10

#### 【 0 0 4 2 】

基質類似体である 1 メチル - トリプトファン ( 1 M T ) および関連する分子は、がんとの関連でおよび他の状況で、I D O を標的とするのに広く使用される。Friberg et al. (2002) および Uyttenhove et al. (2003) による研究により、1 M T が I D O を過剰発現する腫瘍の成長を制限することができることが実証された。しかしながら、1 M T は、いくつかの腫瘍モデルにおいて腫瘍退縮を引き起こすことができなかった。これは、I D O の阻害が単剤治療として適用された場合に、抗腫瘍の効能がわずかしかないことを示唆する。

20

#### 【 0 0 4 3 】

対照的に、1 M T と様々な細胞毒性化学療法剤との組み合わせ処置は、単剤治療のいずれにも応答されにくい樹立された M M T V - n e u / H E R 2 腫瘍の退縮を引き起こした [Muller et al 2005a]。マウスからの C D 4 + または C D 8 + を免疫除去した T 細胞は、このモデルで観察された組み合わせた効能を無効にする処置前に、1 M T が、T 細胞を仲介する抗腫瘍免疫の活性化を通して間接的に作用するという予想を立証した。I D O を標的にすることが 1 M T の作用に必須であるという重要な証拠は、遺伝的に I D O を欠損したマウスにおいて、1 M T が抗腫瘍活性を欠いているという実証により提供された [Ho u et al., 2007]。

30

#### 【 0 0 4 4 】

G C N 2 の阻害は、免疫編集 (immunoediting) を誘導したアミノ酸飢餓の 2 つの経路分岐を合わせることができ、腫瘍にとって分岐のいずれかの阻害を避けるという選択肢を減らすだろう。さらに、以上詳述したように、G C N 2 の阻害は、腫瘍代謝に干渉する機会と同時に、単剤治療または他の抗がんアプローチとの併用療法の効能を増強し得るものを提供する。

#### 【 0 0 4 5 】

文献：

【 数 8 】

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, and V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101–3106.
2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3- dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.
3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641–654.
4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, et al. 2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270–278.
5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, and P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302–306
6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, and Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 March 15; 102(11): 4185–4190

10

20

30

【 0 0 4 6 】

【 数 9 】

7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, and R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38–44.
8. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. and T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007. 10
9. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
10. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. et al. The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
11. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M et al. (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151–155 20
12. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108.
13. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M et al. (2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792–801. 30
14. Keskinoglu, A., S. Elgun, and E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76–79.

【 0 0 4 7 】

40

【 数 1 0 】

15. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762–774.
16. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
17. Muller, A.J. and P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006. 10
18. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31–40.
19. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312–319. 20
20. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831–849.
21. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron. A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 22:633, 2005 30

【 0 0 4 8 】

【 数 1 1 】

22. Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihara, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. Clin. Cancer Res. 2005, 11, 6030-6039.
23. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. Cell Death Differ. 2004 Apr;11(4):381-9. 10
24. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. Oncogene (2008) 27, 3889–3900
25. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. J Nutr 137: 1681S–1686 S.
26. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, and A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. Canc. Res. 64:5839, 2004 20
27. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progresión. Blood. 109:1568, 2007. 30

【 0 0 4 9 】

【数 1 2】

28. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
29. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, and D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest.* 117:2570, 2007. 10
30. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N et al. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3- dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269–1274 20
31. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, and M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol.* 21:117–122.
32. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11. 30
33. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 2010 Jun 16;29(12):2082-96.

【0050】

本発明に記載の化合物およびそれらの塩が、良好な忍容性を示しつつも極めて価値のある薬理学的特性を有することを発見した。 40

本発明は、特に、Sykによるシグナル伝達を阻害、調節および/または調整する式Iで表される化合物、これら化合物を含む組成物、ならびに、Sykにより誘発された疾患および愁訴を処置するためにそれらを使用する方法に関する。

【0051】

さらに、式Iで表される化合物は、Sykの活性または発現を単離および調査するために使用することができる。加えて、それらは、調節されないか、または妨害されたSyk活性に関連する疾患を診断する方法において使用するのが特に好適である。

宿主または患者は、任意の哺乳類種、例えば、霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属してもよい。動物モデルは、実験的調査の対象とされ、ヒトの疾患を処置するモデルを提供する。 50

## 【 0 0 5 2 】

本発明に記載の化合物により処置するために、特定の細胞の感受性をインビトロでの試験で決定することができる。典型的には、細胞の培養は、抗 I g M などの活性剤が、表面マーカーの発現などの細胞内応答を誘発することが可能なほど十分な時間、通常約 1 時間と 1 週間との間、様々な濃度の本発明に記載の化合物と組み合わせられる。インビトロでの試験は、血液または生検試料からの培養細胞を使用して実行することができる。表面マーカーの発現量は、該マーカーを認識する特異的な抗体を使用してフローサイトメトリーにより査定される。

## 【 0 0 5 3 】

用量は、使用する具体的な化合物、具体的な疾患、患者状態などにより変動する。治療量は、典型的には、患者の生存率を維持しつつも、標的組織において、望ましくない細胞集団を縮小するのに相当十分なものである。処置は、一般に、大幅に縮小、例えば負荷された細胞において少なくとも約 5 0 % に縮小するまで継続し、望ましくない細胞が体内から実質的に検出されなくなるまで継続する。

## 【 0 0 5 4 】

シグナル伝達経路の同定および様々なシグナル伝達経路の間の相互作用の検出において、様々な科学者が、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル（例えば Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93）およびトランスジェニック動物モデル（例えば White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072）を開発した。シグナル伝達カスケードにおいて、あるステージを決定するために、相互作用する化合物を、シグナルを調整するために利用することができる（例えば Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105）。本発明に記載の化合物はまた、動物および/または細胞培養モデルにおいて、あるいはこの出願において言及された臨床疾患において、キナーゼ依存的なシグナル伝達経路を試験するための試薬としても使用することができる。

## 【 0 0 5 5 】

キナーゼ活性の測定は、当業者に周知の技術である。基質、例えばヒストン（例えば Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338）または塩基性ミエリンタンパク質を使用するキナーゼ活性を決定するための包括的な試験系は、論文に記載されている（例えば Campos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535）。

## 【 0 0 5 6 】

キナーゼインヒビターを同定するために、様々なアッセイ系が利用できる。シンチレーション近接アッセイ（Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19）およびフラッシュプレート（flashplate）アッセイにおいて、A T P とともに基質としてのタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化を測定する。阻害化合物の存在下で低下した放射性シグナルは検出可能であるか、または何も検出されない。さらに、ホモジナス時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（H T R - F R E T）および蛍光偏光（F P）技術は、好適なアッセイ方法である（Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214）。

## 【 0 0 5 7 】

他の非放射性 E L I S A アッセイ方法は、特異的なホスホ抗体（ホスホ - A B）を使用する。ホスホ - A B は、リン酸化した基質にのみ結合する。この結合は、ペルオキシダーゼが接合した抗ヒツジ二次抗体を使用する化学発光により検出することができる（Ross et al., 2002, Biochem. J.）。

## 【 0 0 5 8 】

先行技術

他の複素環式 S y k インヒビターは、WO2008/118823、WO2009/136995、WO2010/027500 に記載されている。

## 【発明の概要】

## 【 0 0 5 9 】



## 本発明の概要

本発明は、式 I で表される化合物、

【化 1】



10

式中、

$R^1$  は、 $Ar^1$ 、 $Carb$ 、 $Het^1$  または  $H$  を表し、

$R^2$  は、 $Ar^2$ 、 $Carb$ 、 $Cyc$ 、 $Het^2$ 、 $NR^3(CH_2)_nHet^2$ 、 $NR^3Cyc$ 、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3(CH_2)_pN(R^3)_2$ 、 $NR^3(CH_2)_pNR^3COA$ 、 $NR^3SO_2A$ 、 $NR^3SO_2Ar^3$ 、 $NR^3SO_2Het^3$ 、 $O(CH_2)_nHet^3$  または  $NR^3Ar^3$  を表し、

$Ar^1$  は、 $A$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nOA$ 、 $(CH_2)_nHet^3$ 、 $CN$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SOCH_3$ 、 $Cyc$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNHA$ 、 $(CH_2)_nNA_2$  および / または  $(CH_2)_nSO_3H$  によって単置換、二置換または三置換されたフェニルを表し、

20

【0060】

$Ar^2$  は、非置換であるか、または、 $Hal$ 、 $CN$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nOA$ 、 $NHSO_2A$ 、 $(CH_2)_nHet^3$ 、 $[C(R^3)_2]_nNH_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nNHA$ 、 $[C(R^3)_2]_nNA_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2NH_2$  および / または  $COHet^3$  によって単置換、二置換または三置換されたフェニルまたはビフェニルを表し、

【0061】

$Het^1$  は、ピリジル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ[1,4]オキサジニル、1,3-または2,3-ジヒドロ-インドリル、ベンゾチアジアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリル、スピロ(シクロブタン-1,3'-インドリル)、スピロ(シクロブタン-1,3'-インドリニル)、1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジニル、3,4-ジヒドロ-1H-キノリル、3,4-ジヒドロ-1H-キノザリニル、クロマニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノザリニルまたは2,3-ジヒドロ-1H-2,6-ベンゾ[c]イソチアジアゾリルを表し、各々は、非置換であるか、または、 $A$ 、 $OH$ 、 $OA$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNHA$ 、 $(CH_2)_nNA_2$ 、 $Hal$  および / または  $=O$  によって単置換、二置換、三置換または四置換され、

30

【0062】

$Het^2$  は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、インダゾリル、アゼチジニル、ピリジル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、2-オキサ-6-アザ-スピロ[3,4]オクチル、2,5-ジアザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、1,4-ジオキサ-7-アザ-スピロ[4.4]ノニル、7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジニル、1,3,7-トリアザ-スピロ[4.5]-デシル、2,5,7-トリアザ-スピロ[3.4]オクチル、1,3,7-トリアザ-スピロ[4.4]ノニル、2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.5]ノニル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、3-オキサ-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクチル、

40

50

1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジニル、

【 0 0 6 3 】

4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリル、キノリル、インダゾリル、ジアゼパニル、アゼパニル、2 - オキサ - 3, 9 - ジアザ - スピロ [ 5 . 5 ] ウンデセニル、トリアゾリル、8 - オキサ - 3 - アザ - ピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デセニル、1 - オキサ - 3, 7 - または 3, 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デシル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デシル、4, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3, 4 - c ] ピラゾリル、ヘキサヒドロ - ピラジノ [ 1, 2 - a ] ピラジニル、テトラヒドロ - ベンゾ [ b ] アゼパニル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1, 4 ] ジオキシニル、2, 3 - ジヒドロ - インドリル、インドリル、8 - アザ - ピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [ 2, 3 - b ] ピリジル、[ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジニル、スピロ [ インド - ル - 3, 3' - ピロリジニル ]、

【 0 0 6 4 】

6 - オキサ - 2, 9 - ジアザ - スピロ [ 4, 5 ] デシル、テトラヒドロ - ピロロ [ 3, 4 - c ] ピロリル、1, 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デシル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリル、6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5, 1 - c ] [ 1, 4 ] オキサジニル、1 - アザ - ピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクチル、オクタヒドロ - イソキノリルまたは 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 2 - b ] [ 1, 4 ] オキサジニルを表し、各々は、非置換であるか、または、H a l、A、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> N H <sub>2</sub>、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> N H A、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> N A <sub>2</sub>、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> O H、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> O A、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> A r <sup>3</sup>、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> H e t <sup>3</sup>、S O <sub>2</sub> A、S O <sub>2</sub> A、N H C O A、N A C O A、N H S O <sub>2</sub> A、N A S O <sub>2</sub> A、C O O A、C O N H <sub>2</sub>、C O A、C O N H A、C O O H、S O <sub>2</sub> N H <sub>2</sub>、S O <sub>2</sub> N H A、S O <sub>2</sub> N A <sub>2</sub>、( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> O C H O、N H ( C H <sub>2</sub> )<sub>n</sub> H e t <sup>3</sup>、C N および / または = O によって単置換、二置換または三置換され、

【 0 0 6 5 】

H e t <sup>3</sup> は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロ - ピラニル、イミダゾリルまたはインドリニルを表し、各々は、非置換であるか、または、A および / または = O によって単置換、二置換または三置換され、

【 0 0 6 6 】

R <sup>3</sup> は、H または 1, 2, 3 または 4 個の C 原子を有するアルキルを表し、

A は、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを表し、ここで 1 ~ 7 個の H 原子は、F によって置き換えられてもよく、かつ / またはここで 1 つまたは 2 つの隣接していない C H <sub>2</sub> 基は O および / または N H によって置き換えられてもよく、あるいは、

3 ~ 7 個の C 原子を有する環状アルキルを表し、

【 0 0 6 7 】

C y c は、非置換であるか、または、N H <sub>2</sub>、C N、C O N H <sub>2</sub> または O H によって単置換された 3 ~ 7 個の C 原子を有する環状アルキルを表し、

A r <sup>3</sup> は、非置換であるか、または、F、A、C N、N H <sub>2</sub>、N H A、N A <sub>2</sub> および / または C O N H <sub>2</sub> によって単置換または二置換されたフェニルを表し、

C a r b は、非置換であるか、または、A によって単置換、二置換、三置換または四置換されたインダニルまたは 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフチルを表し、

【 0 0 6 8 】

H a l は、F、C l、B r または I を表し、

n は、0、1、2、3 または 4 を表し、

p は、1、2、3 または 4 を表す、

およびその薬学的に使用可能な溶媒和物、塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあ

10

20

30

40

50

らゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【0069】

本発明はまた、これら化合物の、光学的に活性な形態（立体異性体）、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水和物および溶媒和物にも関する。

さらに、本発明は、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る誘導体に関する。

【0070】

化合物の溶媒和物という用語は、それらの相互引力のために形成される化合物上への不活性溶媒分子の付加を意味する。溶媒は、例えば、一もしくは二水和物またはアルコキシドである。本発明は、塩の溶媒和物にも関するものと理解される。薬学的に許容し得る誘導体という用語は、例えば、本発明に記載の化合物の塩およびいわゆるプロドラッグ化合物も意味する。

10

【0071】

特に指定のない限り、本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、活性化合物、特に式 I で表される化合物を提供するために、生物学的条件下（インビトロまたはインビボ）で加水分解できるか、酸化できるか、または他の方法で反応できる式 I で表される化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、限定されないが、生物学的に加水分解可能なアミド、生物学的に加水分解可能なエステル、生物学的に加水分解可能なカルバマート、生物学的に加水分解可能なカルボナート、生物学的に加水分解可能なウレイド、および生物学的に加水分解可能なホスファート類似物などの生物学的に加水分解可能な部分を含む、式 I で表される化合物の誘導体および代謝物が挙げられる。ある態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボキシラートエステルは、前記分子に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することにより都合良く形成される。プロドラッグは、典型的には、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) および Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH) により記載された方法など、周知の方法を使用して調製することができる。

20

【0072】

「有効量」という表現は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医者により求められるかまたは望まれる生物学的または医学的な応答をもたらす医薬または医薬活性成分の量を表す。

30

【0073】

加えて、「治療的有效量」という表現は、この量を与えられなかった対応する対象と比較して、以下の因果関係を有する量を表す：

疾患、症候群、症状、愁訴、障害もしくは副作用の、改善した処置、治癒、防止または除去、あるいはまた、疾患、愁訴または障害に先立つ軽減。

「治療的有效量」という表現はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効な量も包含する。

【0074】

本発明はまた、式 I で表される化合物の混合物、例えば 2 種のジアステレオマーの、例えば 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 または 1 : 1000 の比率での混合物の使用にも関する。

40

これらは、特に好ましくは立体異性体の化合物の混合物である。

【0075】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体をさす。異性体の濃度は、化合物が発見された環境に依存するだろうし、例えば化合物が固体であるか、有機溶液中もしくは水溶液中にあるか否かによって異なってもよい。

【0076】

本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの塩、ならびに、式 I で表される化合物およびその薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体の製造方法

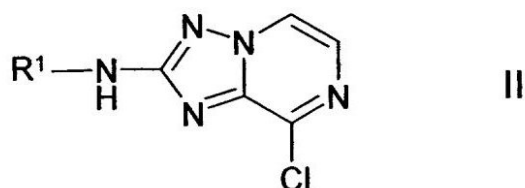
50

に関し、以下を特徴とする。

【 0 0 7 7 】

a) 式 I I で表される化合物

【 化 2 】



10

式中、R<sup>1</sup> は、請求項 1 に示した意味を有する、  
を、式 I I I で表される化合物

R<sup>2</sup> - L I I I

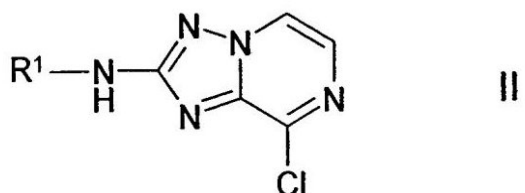
式中、R<sup>2</sup> は、請求項 1 に示した意味を有し、L は、ボロン酸またはボロン酸エステル基を表す、

と鈴木型カップリングで反応させるか、あるいは、

【 0 0 7 8 】

b) 式 I I で表される化合物

【 化 3 】



20

式中、R<sup>1</sup> は、請求項 1 に示した意味を有する、  
を、式 I I I で表される化合物

R<sup>2</sup> - L I I I

式中、R<sup>2</sup> は、請求項 1 に示した意味を有し、L は、NH<sub>2</sub> または OH を表す、  
と反応させること、および / または、

30

【 0 0 7 9 】

式 I の塩基または酸を、その塩の 1 つに変換すること。

上記および下記において、明示的に別段の定めをした場合を除き、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> のラジカルは、式 I に示した意味を有する。

【 0 0 8 0 】

A は、アルキルを表し、これは非分岐（直鎖）または分岐であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の C 原子を有する。A は、好ましくはメチル、さらにはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたは tert-ブチル、さらにはまたペンチル、1, 2 もしくは 3-メチルブチル、1, 1-, 1, 2-もしくは 2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-, 2-, 3-もしくは 4-メチルペンチル、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-もしくは 3, 3-ジメチルブチル、1-もしくは 2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-もしくは 1, 2, 2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを表す。

40

【 0 0 8 1 】

A は、極めて特に好ましくは、1、2、3、4、5 または 6 個の C 原子を有するアルキル、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは 1, 1, 1-トリフルオロエチルを表す。

50

さらに、Aは、好ましくは、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ または $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ を表す。

【0082】

環式アルキル（シクロアルキル）は、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを表す。

Cycは、3 - 7 個のC原子を有する環式アルキルを示し、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを表す。

【0083】

$\text{R}^1$ は、好ましくは $\text{Ar}^1$ 、CarbまたはHet<sup>1</sup>を表す。

Het<sup>1</sup>、好ましくは1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキサ - インドリルを表す。

Halは、好ましくはF、ClまたはBrを表すが、Iもまた好ましく、特に好ましくはFまたはClである。

【0084】

本発明を通して、1回以上現れるすべてのラジカルは、同じであっても異なってもよい、すなわち、互いに独立している。

式Iで表される化合物は、1個または2個以上のキラル中心を有してもよく、よって、様々な立体異性体の形態に現れ得る。式Iはこれらすべての形態を包含する。

【0085】

さらに、式Iで表される化合物、およびそれらの製造のための出発物質もまた、正確には、論文に記載されているそれ自体知られている方法で（例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的な作業において）、製造する。ここでは、使用もまた、それ自体知られている変異体から成り立ち得るが、ここでは今まで以上に詳しく言及しない。

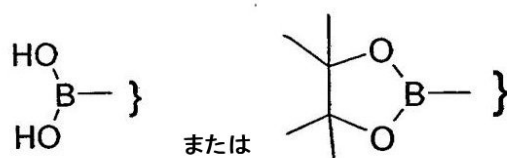
【0086】

式IIおよびIIIで表される出発化合物は、一般に知られている。しかし、それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法で製造することができる。使用する式IIのピリダジノン、市販されていない場合、一般にW. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342の方法で製造する。

式Iで表される化合物は、好ましくは、式IIで表される化合物を式IIIで表される化合物と反応させることによって、得ることができる。

式IIIで表される化合物において、Lは、好ましくは、

【化4】



を表す。

【0087】

該反応は、一般に鈴木型カップリングの条件下で実行する。

使用する条件次第で、反応時間は、数分間と14日間との間であり、反応温度は、約 - 30 °と140 °との間、通常0 °と100 °との間、特に約60 °と約90 °との間である。

【0088】

好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレンなどの炭化水素類；トリクロロエチレン、1, 2 - ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、n - ブタノールもしくはtert - ブタノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（

10

20

30

40

50

THF) もしくはジオキサンなどのエーテル類; エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル(ダイグライム)などのグリコールエーテル類; アセトンもしくはブタノンなどのケトン類; アセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド(DMF)などのアミド類; アセトニトリルなどのニトリル類; ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド類; 二硫化炭素類; ギ酸もしくは酢酸などのカルボン酸類; ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどのニトロ化合物類; 酢酸エチルなどのエステル類、または該溶媒の混合物である。

エタノール、トルエン、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンおよび/または水が、特に好ましい。

#### 【0089】

さらに、式Iで表される化合物は、好ましくは、式IIで表される化合物を式IIIで表される化合物(式中、Lは、好ましくは、 $\text{NH}_2$ またはOHを表す)と反応させることによって得ることができる。該反応は、一般に、当業者に知られている、該反応に好適な条件下で、実行する。さらに、式Iで表される化合物を式Iの他の化合物に変換することは可能であり、例えば、ニトロ基をアミノ基に還元する(例えば、メタノールまたはエタノールなどの不活性溶媒中、ラネーニッケルまたはPd/炭素上で水素化させることによって)。

#### 【0090】

遊離のアミノ基は、有利にはジクロロメタンまたはTHFなどの不活性溶媒中、および/または、トリエチルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下、 $-60$ と $+30$ °との間の温度で、酸塩化物もしくは酸無水物を使用する従来の様式でさらにアシル化するか、または非置換のもしくは置換したハロゲン化アルキルを使用してさらにアルキル化することができる。

#### 【0091】

さらに、式Iで表される化合物を式Iの他の化合物に変換することは可能であり、例えば、ニトロ基をアミノ基に還元する(例えば、メタノールまたはエタノールなどの不活性溶媒中、ラネーニッケルまたはPd/炭素上で水素化させることによって)。

#### 【0092】

遊離のアミノ基は、有利にはジクロロメタンまたはTHFなどの不活性溶媒中、および/または、トリエチルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下、 $-60$ と $+30$ °との間の温度で、酸塩化物もしくは酸無水物を使用する従来の様式でさらにアシル化するか、または非置換のもしくは置換したハロゲン化アルキルを使用してさらにアルキル化することができる。

#### 【0093】

式Iで表される化合物は、さらに、加溶媒分解、特に加水分解により、または水素化分解により、それらの官能誘導体から分離することにより得ることができる。

加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、1または2以上の遊離のアミノおよび/またはヒドロキシル基の代わりに、対応する保護されたアミノおよび/またはヒドロキシル基を含むもの、好ましくは、N原子に結合したH原子の代わりに、アミノ保護基を担持するもの、例えば、式Iに従うが $\text{NH}_2$ 基の代わりに $\text{NHR}'$ 基(ここで、 $\text{R}'$ は、アミノ保護基、例えばBOCまたはCBZを表わす)を含むものである。

#### 【0094】

さらに、ヒドロキシル基のH原子の代わりにヒドロキシル保護基を担持する出発材料、例えば、式Iに従うがヒドロキシフェニル基の代わりに $\text{R}''\text{O}$ -フェニル基(ここで、 $\text{R}''$ は、ヒドロキシル保護基を表わす)を含むものが好ましい。

#### 【0095】

複数の同一または異なる保護されたアミノおよび/またはヒドロキシル基が出発材料の分子中に存在することもまた可能である。存在する保護基が互いに異なる場合、それらは、多くの場合において、選択的に開裂させることができる。

#### 【0096】

10

20

30

40

50

用語「アミノ保護基」は、一般的用語において公知であり、アミノ基を化学反応に対して保護する（遮断する）ために好適であるが、分子中の他所において所望の化学反応が行われた後で取り除くことが容易である基に関する。かかる基の代表的なものは、特に、置換されていないかまたは置換されたアシル、アリール、アラルコキシメチルまたはアラルキル基である。アミノ保護基は所望の反応（または反応シーケンス）の後で取り除かれるので、それらの種類およびサイズは、さらに重要ではない；しかし、1～20、特に1～8のC原子を有するものが好ましい。用語「アシル基」は、本方法との関連において、最も広範な意味において理解されるべきである。

#### 【0097】

それは、脂肪族、芳香脂肪族 (araliphatic)、芳香族または複素環式の、カルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基、特に、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、および特にアラルコキシカルボニル基を含む。かかるアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどのアルカノイル；フェニルアセチルなどのアラルカノイル；ベンゾイル、トリルなどのアロイル；POAなどのアリールオキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC、2-ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル；CBZ（「カルボベンゾキシ」）、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、FMOCなどのアラルコキシカルボニル；Mtr、Pbf、Pmcなどのアリールスルホニルである。好ましいアミノ保護基は、BOCおよびMtr、さらに、CBZ、Fmoc、ベンジルおよびアセチルである。

#### 【0098】

用語「ヒドロキシル保護基」は、同様に、一般的用語において公知であり、ヒドロキシル基を化学反応に対して保護するために好適であるが、分子中の他所において所望の化学反応が行われた後で取り除くことが容易である基に関する。かかる基の代表的なものは、上記の置換されていないかまたは置換されたアリール、アラルキルまたはアシル基、さらにまたアルキル基である。ヒドロキシル保護基の性質およびサイズは、それらが所望の化学反応または反応シーケンスの後で再び取り除かれるので、重要ではない；1～20、特に1～10のC原子を有する基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、とりわけ、tert-ブトキシカルボニル、ベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチルおよびアセチルであり、ここで、ベンジルおよびtert-ブチルが特に好ましい。アスパラギン酸およびグルタミン酸におけるCOOH基は、好ましくはそれらのtert-ブチルエステル（例えば、Asp(OBut)）の形態において保護される。

#### 【0099】

式Iで表される化合物は、それらの官能誘導体から、用いられる保護基に依存して、例えば、強酸を用いて、有利にTFAまたは過塩素酸を用いて、分離されるが、また、塩酸または硫酸などの他の強力な無機酸、例えば、トリクロロ酢酸などの強力な有機カルボン酸、またはベンゼン - もしくはp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸を用いても分離される。さらなる不活性溶媒が存在することは可能であるが、必ずしも必要ではない。好適な不活性溶媒は、好ましくは有機のもの、例えば、酢酸などのカルボン酸、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテル、DMFなどのアミド、ジクロロメタンなどのハロゲン化された炭化水素、さらにまたメタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール、および水である。上記の溶媒の混合物がさらに好適である。TFAは、好ましくはさらなる溶媒を添加することなく過剰に用いられ、過塩素酸は、好ましくは酢酸と70%過塩素酸との9：1の比における混合物の形態において用いられる。開裂のための反応温度は、有利には約0～50°、好ましくは15～30°（室温）である。

#### 【0100】

BOC、OBut、Pbf、PmcおよびMtr基は、例えば、好ましくは、ジクロロメタン中のTFAを用いて、またはジオキサン中約3～5NのHClを用いて、15～30°で開裂することができ、FMOC基は、DMF中、ジメチルアミン、ジエチルアミン

またはピペリジンの約 5 ~ 50 % の溶液を用いて、15 ~ 30 ° で開裂することができる。

#### 【0101】

トリチル基は、アミノ酸であるヒスチジン、アスパラギン、グルタミンおよびシステインを保護するために用いられる。それらは、所望の最終生成物によって、開裂して離され、TFA / 10 % チオフェノールを用いることにより、トリチル基は、すべての前記アミノ酸から開裂して離され；TFA / アニソールまたはTFA / チオアニソールを用いる場合には、His、AsnおよびGlnのトリチル基のみが開裂して離され、一方それはCys側鎖上に残留する。

Pbf（ペンタメチルベンゾフラニル）基は、Argを保護するために用いられる。それは、例えばジクロロメタン中のTFAを用いることにより開裂して離される。

10

#### 【0102】

水素化分解により除去することができる保護基（例えばCBZまたはベンジル）は、例えば、触媒（例えば、有利には炭素などの支持体上における、パラジウムなどの貴金属触媒）の存在下における水素との処置により開裂することができる。ここでの好適な溶媒は、上で示したものの、特に、例えば、メタノールもしくはエタノールなどのアルコール、またはDMFなどのアミドである。水素化分解は、一般に、約0 ~ 100 ° の温度で、約1 ~ 200 巴ルの気圧で、好ましくは20 ~ 30 ° および1 ~ 10 巴ルで行われる。CBZ基の水素化分解は、例えば、メタノール中5 ~ 10 % のPd / C上で、またはメタノール / DMF中のPd / C上のギ酸アンモニウム（水素の代わりに）を用いて、20 ~ 30 ° で、良好に成功する。

20

#### 【0103】

##### 薬学的な塩および他の形態

本発明に記載の該化合物を、最終の非塩形態で 사용할 ことができる。その一方で、本発明はまた、当該技術分野において知られている手順により様々な有機および無機の酸および塩基から誘導することができる、その薬学的に許容し得る塩の形態でのこれらの化合物の使用も包含する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態のほとんどの部分を、従来の方法により製造する。式Iで表される化合物が、カルボキシル基を含む場合には、その好適な塩の1つを、化合物を好適な塩基と反応させて、対応する塩基付加塩を得ることにより形成させることができる。

30

#### 【0104】

かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物類；水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物類；例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシドのアルカリ金属アルコキシド類；ならびに、ピペリジン、ジエタノールアミンおよびN - メチルグルタミンなどの様々な有機塩基類である。式Iで表される化合物のアルミニウム塩も同様に含まれる。式Iの特定の化合物の場合には、これらの化合物を、例えば、ヒドロクロライド、ヒドロブロマイドまたはヨウ化水素などのハロゲン化水素、スルファート、ニトラートまたはホスファートなどの他の鉱酸およびその対応する塩、ならびにエタンスルホナート、トルエンスルホナートおよびベンゼン - スルホナートなどのアルキル - スルホナートおよびモノアリアル - スルホナート、ならびにアセタート、トリフルオロアセタート、タルトラート、マレアート、スクシナート、シトラート、ベンゾアート、サリチラート、アスコルバートなどの他の有機酸およびその対応する塩などの、薬学的に許容し得る有機および無機酸で処理することにより、酸付加塩を形成させることができる。

40

#### 【0105】

したがって、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下：アセタート、アジパート、アルギナート（alginate）、アルギナート（arginate）、アスパルタート、ベンゾアート、ベンゼン - スルホナート（ベシラート）、ビスルファート、ビスルフィット、プロミド、プチラート、カンホラート、カンファー - スルホナート、カプリラート、クロリド、クロロベンゾアート、シトラート、シクロペンタンプロピオナート、ジ

50



グルコナート、二水素ホスファート、ジニトロベンゾアート、ドデシルスルファート、エタンスルホナート、フマラート、ガラクテラート（粘液酸由来）、ガラクトツロナート、グルコヘプタノアート、グルコナート、グルタマート、グリセロホスファート、ヘミスクシナート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒップラート、ヒドロクロライド、ヒドロプロマイド、ヨウ化水素、2 - ヒドロキシエタンスルホナート、ヨージド、イセチオナート、イソブチラート、ラクタート、ラクトビオナート、マラート、マレアート、マロナート、マンデラート、メタホスファート、メタンスルホナート、メチルベンゾアート、一水素ホスファート、2 - ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オキサラート、オレアート、パルモアート、ペクチナート、パースルファート、フェニルアセタート、3 - フェニルプロピオナート、ホスファート、ホスホナート、フタラートが含まれるが、制限的なものではない。

10

**【 0 1 0 6 】**

さらに、本発明に記載の化合物の塩基性塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄（Ⅲ）、鉄（Ⅱ）、リチウム、マグネシウム、マンガン（Ⅲ）、マンガン（Ⅱ）、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩が含まれるが、これは制限的なものを意図しない。前述した塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属塩類、ならびにカルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属類である。

**【 0 1 0 7 】**

薬学的に許容し得る無毒の有機塩基から誘導される、式Ⅰで表される化合物の塩には、第一、第二および第三アミン、置換アミン、また天然由来の置換アミン、環状アミンが含まれ、および例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン（トロメタミン）などの塩基性イオン交換樹脂が含まれるが、制限的なものを意図しない。

20

30

**【 0 1 0 8 】**

塩基性窒素含有基を含む、本発明の化合物を、（C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>）ハロゲン化アルキル、例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert - ブチル；ジ（C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>）アルキルサルフェート、例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；（C<sub>10</sub> ~ C<sub>18</sub>）ハロゲン化アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにハロゲン化アリール（C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>）アルキル、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの剤を使用して四級化することができる。本発明に記載の水溶性および脂溶性の化合物の両方を、かかる塩を使用して製造することができる。

40

**【 0 1 0 9 】**

好ましい前述の薬学的な塩には、アセタート、トリフルオロアセタート、ベシラート、シトラート、フマラート、グルコナート、ヘミスクシナート、ヒップラート、ヒドロクロライド、ヒドロプロマイド、イセチオナート、マンデラート、メグルミン、ニトラート、オレアート、ホスホナート、ピバラート、リン酸ナトリウム、ステアラート、スルファート、スルホサリチラート、タルトラート、チオマラート、トシラートおよびトロメタミンが含まれるが、これは制限的なものを意図しない。

特に、ヒドロクロライド、ジヒドロクロライド、ヒドロプロマイド、マレアート、メシラート、ホスファート、スルファートおよびスクシナートが好ましい。

**【 0 1 1 0 】**

50

式 I の塩基性化合物の酸付加塩を、遊離の塩基形態を十分量の所望の酸と接触させ、従来の様式で塩の形成をもたらすことにより製造する。遊離の塩基を、従来の様式で塩形態を塩基と接触させ、遊離の塩基を単離することにより、再生させることができる。遊離の塩基形態は、極性溶媒中での溶解性などの特定の物性に関し、その対応する塩形態と、ある点で、異なる；しかしながら、本発明の目的において、塩は、別の様式で、そのそれぞれの遊離の塩基形態に対応する。

#### 【0111】

前述のとおり、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩を、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンと生成させる。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

10

#### 【0112】

本発明に記載の酸性化合物の塩基付加塩を、遊離の酸形態を十分量の所望の塩基と接触させ、従来の様式で塩の形成をもたらすことにより製造する。遊離の酸を、従来の様式で塩形態を酸と接触させ、遊離の酸を単離することにより、再生させることができる。遊離の酸形態は、極性溶媒中での溶解性などの特定の物性に関し、その対応する塩形態と、ある点において、異なる；しかしながら、本発明の目的において、塩は、別の様式で、そのそれぞれの遊離の酸形態に対応する。

20

#### 【0113】

本発明に記載の化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成させることができる、1個より多い基を含む場合には、本発明はまた、多重塩も包含する。典型的な多重塩としては、例えば、ピタルトラート、ジアセタート、ジフマラート、ジメグルミン、ジホスファート、ジナトリウムおよびトリヒドロクロライドが含まれるが、これは制限的なものを意図しない。

#### 【0114】

前述に関し、本発明の関連における「薬学的に許容し得る塩」という表現は、特に、この塩形態が、以前に使用されていた活性成分の遊離形態または活性成分のあらゆる他の塩形態と比較して、活性成分に薬物速度論的特性を付与する場合に、式 I で表される化合物の塩の1つの形態での前記化合物を含む活性成分を意味するものと解される。活性成分の薬学的に許容し得る塩はまた、所望の薬物速度論的特性を有するこの活性成分を初めて提供することができる。該塩は、この活性成分の薬力学に対して体内での治療効果に関する正の影響すら有することができるのに、このような影響は、塩形成前には有さなかったものである。

30

#### 【0115】

##### アイソトープ

さらに式 I で表される化合物は、そのアイソトープ標識形態を含むことが意図される。式 I で表される化合物のアイソトープ標識形態は、化合物の1種以上の原子が、通常天然に存在する原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する1つまたは複数の原子により置換されていること以外は、この化合物と同じである。容易に市販品が利用でき、公知の方法により式 I で表される化合物中に取り込むことができるアイソトープの例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素のアイソトープ、例えばそれぞれ  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  および  $^{36}\text{Cl}$  を含む。

40

#### 【0116】

上記アイソトープおよび/または他の原子の他のアイソトープの1種以上を含む、式 I で表される化合物、そのプロドラッグまたは医薬的に許容し得る塩は、本発明の一部であることが意図される。アイソトープ標識された式 I で表される化合物は、多くの有効な方法で使用される。例えば、ラジオアイソトープ、例えば  $^3\text{H}$  または  $^{14}\text{C}$  が取り込まれて

50

いるアイソトープ標識された式 I で表される化合物は、医薬および / または基質組織分布アッセイに適している。これらのラジオアイソトープ (つまり、トリチウム ( $^3\text{H}$ ) と炭素 14 ( $^{14}\text{C}$ )) は、その製造と優れた検出性により、特に好適である。

#### 【0117】

式 I で表される化合物へのより重いアイソトープ (例えば重水素 ( $^2\text{H}$ )) の取り込みは、アイソトープ標識化合物のより高い代謝安定性のために、治療的利点を有する。より高い代謝安定性は直ちに、上昇したインビボ半減期またはより低用量を意味し、これは、ほとんどの状況で、本発明の好適な態様である。アイソトープ標識された式 I で表される化合物は通常、非アイソトープ標識反応物質の代わりに容易に利用可能なアイソトープ標識反応物質を使用して、合成スキームおよび関連する記載で、および本テキストの実施例部分および製造部分で開示した方法を実施することにより、製造することができる。

10

#### 【0118】

重水素 ( $^2\text{H}$ ) はまた、一次速度論的アイソトープ効果 (primary kinetic isotope effect) により、化合物の酸化的代謝を操作するために、式 I で表される化合物中に取り込むことができる。一次速度論的アイソトープ効果は、アイソトープ核の交換により生じる化学反応速度の変化であり、これは、このアイソトープ交換後の、共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化により引き起こされる。より重いアイソトープの交換は、通常化学結合の基底状態エネルギーの低下を引き起こし、従って律速的結合破壊の速度の低下を引き起こす。多重生成物反応の座標に沿って、鞍部点またはその近傍で結合の破壊が起きると、生成物分布比を大きく変化させることができる。説明のために：重水素が非交換可能位置で炭素原子に結合している場合、速度差  $k_M / k_D = 2 \sim 7$  が典型的である。この速度の差が、酸化を受けやすい式 I で表される化合物にうまく適用されると、この化合物のインビボのプロフィールは劇的に改変され、薬物動態性が改善される。

20

#### 【0119】

治療薬を発見し開発する時、当業者は、好ましいインビトロ性を保持しながら、薬物動態パラメータを最適化することを試みる。薬物動態プロフィールが乏しい多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいと推定することは、妥当である。現在利用可能なインビトロの肝ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過について貴重な情報を与え、これは次に、このような酸化的代謝に対する抵抗性により、改善された安定性を有する重水素化された式 I で表される化合物の合理的設計を可能にする。式 I で表される化合物の薬物動態プロフィールの大きな改善はこうして行われ、定量的には、インビボ半減期 ( $t/2$ )、最大治療効果の濃度 ( $C_{max}$ )、用量応答曲線下の面積 (AUC) および F の上昇と、クリアランス、用量および材料コストの低下とにより表すことができる。

30

#### 【0120】

以下は、上記を例示することを意図する：酸化的代謝の複数の可能な攻撃部位 (例えばベンジル性水素原子と窒素原子に結合した水素原子) を有する式 I で表される化合物は、水素原子の種々の組合せが重水素原子で置換されている一連の類似体として製造され、従って、これらの水素原子のほとんどもしくはすべては、重水素原子で置換されている。半減期測定は、酸化的代謝に対する抵抗性が改善された程度の、好ましくかつ正確な測定を可能にする。こうして、親化合物の半減期は、このタイプの重水素水素硬化の結果として最大 100% まで拡大することができることが決定される。

40

#### 【0121】

式 I で表される化合物の重水素 - 水素交換は、好ましくない毒性代謝物を低減または排除するために、出発化合物の代謝スペクトルの好ましい修飾を達成するために使用することもできる。例えば、酸化的炭素 - 水素 (C - H) 結合切断により毒性代謝物が生じる場合、具体的な酸化が律速段階ではなくても、重水素化類似体が不要な代謝物の産生を大きく低減または排除するであろうと、推定することは、妥当である。重水素 - 水素交換についての最先端のさらなる情報は、例えば Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, および Jar

50

man et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993に記載されている。

【0122】

さらに、本発明は、式Iで表される化合物および/またはその薬学的に許容され得る誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物の少なくとも1種、ならびに任意に、賦形剤および/またはアジュバントを含む医薬に関する。

【0123】

医薬製剤を、予め決定した量の投与単位毎に活性成分を含む投与単位の形態で投与することができる。かかる単位は、例えば、0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、特に好ましくは5mg~100mgの本発明に記載の化合物を含むことができ、処置される疾患、投与方法および年齢、体重および患者の状態次第であり、または医薬製剤を、

10

【0124】

医薬製剤を、任意の所望する好適な方法を介した投与に適合させることができ、例えば、経口（頬側または舌下を含む）、直腸、経鼻、局所（頬、舌下または経皮を含む）、膣または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）方法による。かかる製剤を、薬学の分野で知られているあらゆるプロセスを使用して、例えば、活性成分に賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）を組み合わせることにより調製する

20

【0125】

経口投与に適合させた医薬製剤を、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡(edible foam)または泡食品(foam food)；あるいは、水中油滴型液体エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョン、などの別個の単位として投与することができる。

【0126】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合には、活性成分の構成要素を、例えば、エタノール、グリセロール、水などの経口用の、無毒性である、薬学的に許容し得る不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末を、化合物を好適な微細サイズの粉末状にし、それを類似の様式で粉末状にした、例えばデンプンまたはマンニトールなどの、例えば食用炭水化物などの薬学的賦形剤と混合することにより調製する。フレーバー剤、保存料、分散剤および色素が、同様に存在してもよい。

30

【0127】

カプセルを、前記のように粉末混合物を調製し、これでゼラチンの殻を充填することにより製造する。例えば固体形態の、高分散ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えることができる。例えば寒天-寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を、カプセルが摂取された後の医薬の利用率を高めるために、同様に加えてもよい。

40

【0128】

さらに、所望のまたは必要な場合には、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素を、同様に混合物中に組み入れることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシから作られる甘味料などの天然糖、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形に使用される潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、これらに限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。

50

## 【 0 1 2 9 】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化するかまたは乾式プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮することにより処方され、錠剤が得られる。粉末混合物を、前記のように、好適な方法で粉末化された化合物を、希釈剤または基剤と、および任意に例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、例えばパラフィンなどの溶解遅延剤、例えば第四級アンモニウム塩などの吸収促進剤および/または例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することにより調製する。粉末混合物を、それを例えばシロップ、デンプンペースト、アカシア粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などの結合剤により湿潤させ、ふるいを通してそれを圧縮することにより顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物を打錠機に通して、砕いて顆粒を形成する不均一な形状の塊を得ることができる。

10

## 【 0 1 3 0 】

顆粒は、錠剤鑄型に付着することを防ぐために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により潤滑化させることができる。潤滑化された混合物を、次に圧縮し、錠剤を得る。本発明に記載の化合物はまた、自由に流動する (free-flowing) 不活性賦形剤と組み合わせて、次に直接圧縮して、顆粒化または乾式プレスを行わずに錠剤を得ることができる。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層およびワックスの光沢層からなる、透明なまたは不透明な保護層が存在してもよい。色素を、異なる用量単位を差別化することを可能にするために、これらの被膜に添加することができる。

20

## 【 0 1 3 1 】

例えば溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口液体を、用量単位の形態で調製することにより、所定の量が予め特定された量の化合物を含むことができる。シロップを、水溶液中の化合物を好適なフレーバー剤で溶解させることにより調製することができ、一方でエリキシルを、無毒性アルコールビヒクルを使用して調製する。懸濁液を、無毒性ビヒクル中の化合物の分散により処方することができる。例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存料、例えばペパーミント油または天然甘味料またはサッカリンなどのフレーバー添加剤あるいは他の人工甘味料などを、同様に添加することができる。

## 【 0 1 3 2 】

経口投与のための用量単位製剤を、所望の場合には、マイクロカプセルにカプセル化することができる。製剤をまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状材料を被覆することまたは包埋することなどにより調製することができる。

30

## 【 0 1 3 3 】

式 I で表される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的官能性誘導体をまた、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することができる。リポソームを、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

## 【 0 1 3 4 】

式 I で表される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的官能性誘導体をまた、化合物分子が結合したモノクローナル抗体を独立した担体として使用して送達することもできる。化合物をまた、標的医薬担体として可溶性ポリマーに結合させることもできる。かかるポリマーには、パルミトイルラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンが包含されてもよい。化合物を、さらに、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-イブシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋されたまたは両親媒性ブロックコポリマーなどと結合させてもよい。

40

50

## 【0135】

経皮投与に適合された医薬製剤を、独立した膏薬として、レシピエントの表皮との広範かつ密接な接触のために、投与することができる。よって、例えば、活性成分を、一般論としてPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるように、膏薬からイオン泳動により、送達することができる。

## 【0136】

局所投与に適合された薬学的化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方することができる。

## 【0137】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、製剤を、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を得るための製剤の場合において、活性成分を、パラフィン性または水混和性のクリーム基剤のいずれかとともに用いることができる。代替的に、活性成分を処方し、水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤を有するクリームとして得ることができる。

## 【0138】

眼への局所適用に適合された医薬製剤には、活性成分が、好適な担体に、特に水性溶媒に溶解されるか、または懸濁された点眼剤が含まれる。

口腔中の局所適用に適合された医薬製剤には、薬用キャンディー、トローチおよびマウスウォッシュが包含される。

直腸投与に適合された医薬製剤を、坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

## 【0139】

担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬製剤には、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有し、鼻から吸い込んで摂取される方法で、すなわち鼻の近傍に保持され、粉末を含有する容器から鼻腔を経由した急速な吸入により投与される粗粉末を含む。担体物質として液体を伴う鼻腔用スプレーまたは点鼻剤に好適な製剤には、水または油中の活性成分溶液が包含される。

## 【0140】

吸入による投与に適合された医薬製剤には、エアロゾル、噴霧器または吸入器を備えた種々の加圧ディスペンサーにより発生させることができる、微粒子ダストまたはミストが包含される。

腔内投与に適合された医薬製剤を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー製剤として投与することができる。

## 【0141】

非経口投与に適合された医薬製剤には、抗酸化剤、緩衝液、静菌物質(bacteriostatics)および溶質を含み、それにより製剤は処置されるべきレシピエントの血液で等張される、水性および非水性滅菌注射溶液；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよい、水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。製剤を、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単回用量または複数用量容器で投与し、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵することができ、使用直前の、例えば注射用の水などの滅菌担体溶液の添加のみが必要となる。配合に従って調製された注射溶液および懸濁液を、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

## 【0142】

特に前述した構成成分に加え、製剤にはまた、特定のタイプの製剤に関し、当該技術分野において通常他の剤も含まれていてもよいことは言うまでもなく；よって、例えば、経口投与に好適な製剤には、フレーバー剤が含まれていてもよい。

## 【0143】

式Iで表される化合物の治療的有効量は、多数の因子に依存し、例えば、動物の年齢および体重、処置が求められる正確な症状、その重症度、製剤の性質および投与の方法が含まれ、最終的には処置する医師または獣医により決定される。しかしながら、本発明に記

10

20

30

40

50

載の化合物の有効量は、一般的に、1日当たりレシピエント（哺乳動物）の体重の0.1～100mg/kgの範囲であり、特に典型的には、1日当たり体重の1～10mg/kgの範囲である。よって、70kgの体重である成体の哺乳動物について、1日当たりの実際の量は、通常70と700mgとの間であり、ここで、この量を、1日当たり単回用量でまたは通常1日当たり一連の部分用量（例えば2、3、4、5または6など）で投与することができ、これにより1日の全体用量が同一となる。塩もしくは溶媒和物のまたはその生理学的官能性誘導体の有効量を、本発明に記載の化合物自体の有効量の画分として投与することができる。類似した用量が前述の他の疾患の処置に好適であることを仮定することができる。

#### 【0144】

10

開示された式Iで表される化合物を、RA（リウマチ性関節炎）の処置用の剤を含む他の知られている治療剤と組み合わせて投与することができる。ここで使用した「RAの処置用の剤」という用語は、RAを処置する目的で、RAを有する患者に投与する任意の剤に関する。

以下の医薬は、好ましくは、これに限らないが、式Iで表される化合物と組み合わせる：

#### 【0145】

1. NSAID（非ステロイド系抗炎症薬）および鎮痛剤
2. グルココルチコイド（低経口用量）
3. 従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）

20

- メトトレキサート
- レフルノミド
- スルファサラジン
- ヒドロキシクロロキン
- アザチオプリン
- シクロスポリン
- ミノサイクリン
- 金

#### 【0146】

4. 生物学的反応修飾物質（BRM）-->炎症プロセスに関与する標的分子/免疫細胞、および以下の剤を含む：

30

- TNFインヒビター
  - エタネルセプト（Enbrel）
  - インフリキシマブ（Remicade）
  - アダリムマブ（Humira）
- B細胞への治療
  - リツキシマブ（Rituxan）
- T細胞/B細胞の同時活性化シグナルインヒビター
  - アバタセプト（Orencia）
- IL-1受容体アンタゴニスト
  - アナキンラ（Kineret）

40

#### 【0147】

【表 1】

	作用の機構	
ゴリムマブ	TNFに対する完全ヒト化モノクローナル抗体	
セルトリズマブペゴール	ポリエチレングリコールが付着した Fab 部のみを有する抗TNF剤	
トシリズマブ	膜に発現する可溶性IL-6受容体に結合する、ヒト化モノクローナル抗IL-6抗体	10
オクレリズマブ	B細胞を激滅させる、ヒト化第二世代抗CD20抗体	
オフアツムマブ	ヒトモノクローナル抗CD20 IgG1抗体	
デノスマブ	核因子- $\kappa$ Bリガンドの受容体アクチベーターに結合し阻害する、完全ヒト化モノクローナル抗体	
TRU-015	CD20に対するタンパク質治療法の新規クラス	20
経口小分子（JAK、Syk、MAPキナーゼインヒビター）	細胞質の標的	
免疫寛容原（dnaJP1）	T細胞の寛容化に基づく免疫治療	

## 【0148】

この種の組み合わせた処置は、該処置の個々の成分を、同時に、連続的に、または別個に調剤することにより達成することができる。この種の組み合わせ生成物は、本発明に記載の化合物を用いる。

さらに、本発明は、式Iで表される化合物および/またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物の少なくとも1種、ならびに、さらなる医薬活性成分の少なくとも1種を含む医薬に関する。

## 【0149】

本発明はまた、

(a) 式Iで表される化合物および/またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物の有効量、および、

(b) さらなる医薬活性生物の有効量の別箇のパックからなるセット（キット）にも関する。

## 【0150】

セットには、例えば箱、個別の瓶、袋またはアンプルなどの好適な容器が含まれる。セットには、例えば、別個のアンプルが含まれ、各々が、式Iで表される化合物および/またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物の有効量ならびに溶解されたか、または凍結乾燥された形態での他の医薬活性成分の有効量を含む。

## 【0151】

本明細書で使用する「処置する」は、障害もしくは疾患に関連する症状の全部または一部の緩和、あるいは、それら症状のさらなる進行もしくは悪化の緩徐または停止、あるいは、該疾患もしくは障害を発症するリスクのある患者において、該疾患もしくは障害の防

10

20

30

40

50



止または予防を意味する。

#### 【0152】

式Iで表される化合物に関連する「有効量」という用語は、障害もしくは疾患に関連する症状の全部または一部の緩和、あるいは、それら症状のさらなる進行もしくは悪化の緩徐または停止、あるいは、本明細書に開示された疾患を発症するリスクがあるか、または該疾患を有する患者において、疾患もしくは障害の防止または予防の可能な量を意味し、前記疾患としては、炎症性の症状、免疫学的な症状、がん、代謝性の症状あるいはキナーゼもしくはキナーゼ経路（一態様において、Syk、FLT-3、JAK1および/またはJAK2経路）の阻害により処置可能または防止可能な症状などである。一態様において、式Iで表される化合物の有効量は、例えばインビトロまたはインビボなどでの細胞におけるキナーゼを阻害する量である。いくつかの態様において、式Iで表される化合物の有効量は、非処置の細胞におけるキナーゼ活性と比較して、細胞におけるキナーゼを10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または99%阻害する。例えば薬学的な組成物における式Iで表される化合物の有効量は、所望の効果を発揮するだろうレベルであってもよく；例えば、経口および腸管外の両方の投与のための単位用量において、約0.005mg/kg対象の体重～約10mg/kg対象の体重である。

10

#### 【0153】

使用

本発明の化合物は、哺乳動物に対して、特にヒトに対して、チロシンキナーゼにより誘発される疾患の処置における薬学活性成分として好適である。

20

本発明には、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳がんおよび悪性黒色腫の処置または防止のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用が包含される。

炎症性の疾患の例としては、リウマチ性関節炎、乾癬、接触皮膚炎、遅延型過敏反応などを含む。

#### 【0154】

哺乳動物におけるチロシンキナーゼにより誘発される疾患もしくはチロシンキナーゼにより誘発される疾患の処置および/または防止のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用もまた包含され、ここで、この方法について、治療的有效量の本発明に記載の化合物を、かかる処置を必要とする病気の哺乳動物に投与する。治療量は、特定の疾患に従って変動し、過度の努力なしに当業者により決定することができる。

30

本発明はまた、網膜血管化の処置または防止のための医薬の調製における、式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用も包含する。

#### 【0155】

「チロシンキナーゼにより誘発される疾患または症状」という表現は、1種または2種以上のチロシンキナーゼの活性に依存する症状をさす。チロシンキナーゼは、増殖、付着および遊走ならびに分化を含む、様々な細胞活性のシグナル伝達経路に、直接的または間接的のいずれかで、関与する。チロシンキナーゼ活性に関連する疾患には、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍の成長を促進する病的血管新生、眼性血管新生（糖尿病性網膜症、年齢により誘発される黄斑変性など）および炎症（乾癬、リウマチ性関節炎など）が含まれる。

40

#### 【0156】

本発明は、Sykの阻害、調節および/または調整阻害が役割を果たす疾患の処置に使用するための、式Iで表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物に、特に関する。

本発明は、Sykの阻害に使用するための、式Iで表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混

50

合物に、特に関する。

【 0 1 5 7 】

本発明は、その必要性のある対象に対して式 I で表される化合物の治療的有効量を投薬することを含む、増殖性、自己免疫性、抗炎症性または感染性疾患障害を処置する方法に関する。

好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関する。

特に好ましくは、本発明は、疾患ががんであり、少なくとも 1 つの他の 活性医薬の投薬と同時、連続的、または交互に投薬を行う、方法に関する。

【 0 1 5 8 】

開示された式 I で表される化合物は、抗がん剤を含む他の知られている治療剤と併用して投与することができる。ここで使用される用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的で、該がんを有する患者に投与する任意の剤に関する。

【 0 1 5 9 】

本明細書で定義される抗がん処置は、単独療法として提供しても、本発明の化合物に加えて、従来手術または放射線療法または化学療法を含んでもよい。かかる化学療法には、以下のカテゴリーの抗腫瘍剤の 1 種または 2 種以上が含まれてもよい。

【 0 1 6 0 】

( i ) アルキル化剤 ( 例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ニトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソウレア ) ; 代謝拮抗物質 ( 例えば、5 - フルオロウラシルおよびテガフルのようなフルオロピリミジン類、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレアおよびゲムシタビン等の葉酸拮抗薬 ) ; 抗腫瘍抗生物質 ( 例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン類 ) ; 抗有糸分裂剤 ( 例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビンレリンのようなピンカアルカロイド類、ならびにタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド類 ) ; トポイソメラーゼインヒビター ( 例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン類、アムサクリン、トポテカン、イリノテカンならびにカンプトセシン ) ならびに、細胞を分化させる剤 ( 例えば全トランス型レチノイン酸、13 - c i s - レチノイン酸およびフェンレチニド ) などの腫瘍内科学で使用する、抗増殖 / 抗新生物 / D N A に損壊を与える剤およびそれらの併用 ;

【 0 1 6 1 】

( i i ) 抗エストロゲン ( 例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェンおよびヨードキシフェン )、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター ( 例えばフルベストラント )、抗アンドロゲン ( 例えはピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン )、L H R H アンタゴニストまたは L H R H アゴニスト ( 例えはゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン )、プロゲステロン ( 例えは酢酸メゲストロール )、アロマターゼインヒビター ( 例えは、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール ( vorazol ) およびエキセメスタン ) ならびに、フィナステライドなどの 5 - レダクターゼのインヒビターなどの細胞増殖抑制剤 ;

【 0 1 6 2 】

( i i i ) がん細胞浸潤を阻害する剤 ( 例えは、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼインヒビター、およびウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター受容体機能のインヒビター ) ;

【 0 1 6 3 】

( i v ) 成長因子機能のインヒビター、例えは、かかるインヒビターには、成長因子抗体、成長因子受容体抗体 ( 例えは抗 e r b b 2 抗体であるトラスツズマブ [ ハーセプチン ( 商標 ) ] および抗 e r b b 1 抗体であるセツキシマブ [ C 2 2 5 ] )、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビターおよびセリン / トレオニンキナーゼインヒビター、例えは上皮成長因子ファミリーのインヒビター ( 例えは N - (

10

20

30

40

50

3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリノプロボキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ( ゲフィチニブ、A Z D 1 8 3 9 )、N - ( 3 - エチニルフェニル ) - 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ( エルロチニブ、O S I - 7 7 4 ) および 6 - アクリルアミド - N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 7 - ( 3 - モルホリノプロボキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ( C I 1 0 3 3 ) などの E G F R ファミリーチロシンキナーゼインヒビター)、例えば血小板由来成長因子ファミリーのインヒビターならびに例えば肝細胞成長因子ファミリーのインヒビターが含まれ ;

【 0 1 6 4 】

( v ) 血管内皮成長因子の効果を阻害するもの、( 例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体であるベバシズマブ [ アバステン ( 商標 ) ]、公開された国際公開特許出願 WO 97/2259 6、WO 97/30035、WO 97/32856 および WO 98/13354 に開示されているもの等の化合物 ) ならびに他のメカニズムによって働く化合物 ( 例えばリノミド、インテグリン v 3 機能のインヒビターおよびアンジオスタチン ) などの抗血管新生剤 ;

10

【 0 1 6 5 】

( v i ) コンプレタスタチン A 4 および国際特許出願 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 および WO 02/08213 に開示されている化合物などの、血管に損壊を与える剤 ;

【 0 1 6 6 】

( v i i ) アンチセンス療法、例えば I S I S 2 5 0 3、抗 R a s アンチセンスなど、上記リスト化された標的を対象とするもの ;

20

【 0 1 6 7 】

( v i i i ) 例えば、異常な p 5 3 または異常な B R C A 1 もしくは B R C A 2 などの異常な遺伝子を交換する方法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用するものなどの G D E P T ( 遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療 ) 方法、および多剤耐性遺伝子治療などの化学療法または放射線療法への患者の忍容性を増大する方法を含む、遺伝子治療法 ; ならびに

【 0 1 6 8 】

( i x )、例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4 もしくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインによるトランスフェクションなどの、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大する、エックスピボおよびインピボでの方法、T 細胞アネルギーを軽減する方法、サイトカインをトランスフェクトした樹状細胞などのトランスフェクトした免疫細胞を使用する方法、サイトカインをトランスフェクトした腫瘍細胞株を使用する方法、ならびに抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法。

30

【 0 1 6 9 】

以下の表 1 の医薬は、好ましいが排他的なものではなく、式 I で表される化合物と併用される。

【 0 1 7 0 】

【表 2 - 1】

表 1		
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イフォスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタラート テトラプラチン オルミプラチン イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aetema) サトラプラチン (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
代謝拮抗剤	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデスオキシアデノ シン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデスオキシシチ ジン メトトレキセート イダトレキセート	トムデックス トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシウレア デシタビン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Taiho)

10

20

30

40

【表 2 - 2】

トポイソメラーゼ インヒビター	アムサクリン	ルビテカン (SuperGen)	10
	エピルビシン	エキサテカンメシレート	
	エトポシド	(Daiichi)	
	テニポシドまたはミトキサ	キナメド (ChemGenex)	
	ントロン	ギマテカン (Sigma-Tau)	
	イリノテカン (CPT-11)	ジフロモテカン	
	7-エチル-10-ヒドロキシカ	(Beaufour-Ipsen)	
	ンプトテシン	TAS-103 (Taiho)	
	トポテカン	エルサミトルシン	
	デクスラゾキサン	(Spectrum)	
	(Dexrazoxanet)	J-107088 (Merck & Co)	20
	(TopoTarget)	BNP-1350 (BioNumerik)	
	ピクサントロン	CKD-602 (Chong Kun	
	(Novuspharrna)	Dang)	
	レベッカマイシン類似体	KW-2170 (Kyowa Hakko)	
	(Exelixis)		
	BBR-3576 (Novuspharrna)		
抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (アクチ	アモナフィド	30
	ノマイシンD)	アゾナフィド	
	ドキシソルビシン (アドリア	アントラピラゾール	
	マイシン)	オキサントラゾール	
	デオキシシルビシン	ロソキサントロン	
	バルルビシン	硫酸ブレオマイシン (ブレ	
	ダウノルビシン (ダウノマ	ノキサン)	
	イシン)	ブレオマイシン酸	
	エピルビシン	ブレオマイシンA	
	テラルビシン	ブレオマイシンB	
	イダルビシン	マイトマイシンC	40
	ルビダゾン	MEN-10755 (Menarini)	
	プリカマイシン	GPX-100 (Gem	
	(plicamycin)	Pharmaceuticals)	
	ポルフィロマイシン		
	シアノモルホリノドキシソル		
	ビシン		
	ミトキサントロン (ノバン		
	トロン)		

【表 2 - 3】

有糸分裂インヒビター	パクリタキセル	SB408075	10
	ドセタキセル	(GlaxoSmithKline)	
	コルヒチン	E7010 (Abbott)	
	ビンブラスチン	PG-TXL (Cell	
	ビンクリスチン	Therapeutics)	
	ビノレルビン	IDN5109 (Bayer)	
	ビンデシン	A105972 (Abbott)	
	ドラスタチン10 (NCI)	A204197 (Abbott)	
	リゾキシシン (Fujisawa)	LU223651 (BASF)	
	ミボブリン (Warner-Lambert)	D24851 (ASTA Medica)	
	セマドチン (BASF)	ER-86526 (Eisai)	20
	RPR109881A (Aventis)	コンブレタスタチンA4 (BMS)	
	TXD258 (Aventis)	イソホモハリコンドリン-B (PharmaMar)	
	エポシロンB (Novartis)	ZD6126 (AstraZeneca)	
	T900607 (Tularik)	PEG-パクリタキセル (Enzon)	
	T138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)	
	クリプトフィシン52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)	
	ビンフルニン (Fabre)	AVLB (Prescient NeuroPharma)	
	アウリスタチンPE (Teikoku Hormone)	アザエポチロンB (BMS)	30
	BMS247550 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)	
	BMS184476 (BMS)	CA-4-プロドラッグ (OXiGENE)	
	BMS188797 (BMS)	ドラスタチン-10 (NrH)	
	タキソプレキシシン (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)	
アロマターゼインヒビター	アミノグルテチミド	エキセメスタン	40
	レトロゾール	アタメスタン	
	アナストラゾール	(BioMedicines)	
	ホルメスタン	YM-511 (Yamanouchi)	

【表 2 - 4】

チミジル酸シンターゼインヒビター	ペメトレキセド (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	ノラトレキセド (Eximias) CoFactor (商標) (BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン (PharmaMar) グルホスファミド (Baxter International) アルブミン+32P (Isotope Solutions) チメクタシン (NewBiotics) エドトレオチド (Novartis)	マホスファミド (Baxter International) アパジコン (Spectrum Pharmaceuticals) 06-ベンジルグアニン (Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター	アルグランビン (NuOncology Labs) ロナファルニブ (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール (DOR BioPharma)
ポンプインヒビター	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール (Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダールトリヒドロクロライド (Eli Lilly) ビリコダールジシトレート (Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼインヒビター	タセジナリン (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	ピバロイルオキシメチルブチレート (Titan) デプシペプチド (Fujisawa)

【表 2 - 5】

メタロプテイナー ゼインヒビター リボヌクレオシド レダクターゼイン ヒビター	ネオバスタット (Aeterna Laboratories) マリマスタット (British Biotech) ガリウムマルトレート (Titan) トリアピン (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタビン (Aventis) ジドックス (Molecules for Health)	10
TNF-アルファアゴ ニスト／アンタゴ ニスト	ビルリジン (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド (Celgene)	
エンドセリン-A受 容体アンタゴニス ト	アストラセンタン (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)	20
レチノイン酸受容 体アンタゴニスト	フェンレチニド (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン (Ligand)	
免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ (Antigenics) GMK (Progenics) 腺がんワクチン (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロバックスワクチン (CTL Immuno) メラノーマワクチン (CTL Immuno) p21-RASワクチン (GemVax)	デキソソーム療法 (Anosys) ペントリックス (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) がんワクチン (Intercell) ノレリン (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) $\beta$ -アレシン (Dovetail) CLL-テラ (Vasogen)	30 40



【表 2 - 6】

ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオール クロトリアニセン イデネストロール ヒドロキシprogテストロン カプロエート メドロキシprogテストロン テストステロン テストステロンプロピオネ ート フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロー ル メゲストロール タモキシフェン トレモフィン デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド ロイプロリド ゴセレリン リューボレリン ビカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04 (Novogen) 2-メトキシエストラジオー ル (EntreMed) アルゾキシフェン (Eli Lilly)
光力学剤 (Photodynamic agents)	タラポルフィン (Light Sciences) セラルックス (Theralux) (Theratechnologies) モテキサフィン-ガドリニ ウム (Pharmacyclincs)	Pd-バクテリオフェオホル ビド (Yeda) ルテチウム-テキサフィリ ン (Pharmacyclincs) ヒペリシン

10

20

30

【表 2 - 7】

チロシンキナーゼ インヒビター	イマチニブ (Novartis) レフルノミド (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) エルロチニブ (Oncogene Science) カネルチニブ (Pfizer) スクアラミン (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) バタラニブ (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハリドF (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキシジオール0トラ スツズマブ (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
種々の剤	SR-27897 (CCK-Aインヒビ ター、Sanofi- Synthelabo) トクラデシン (環状AMPア ゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ (CDKインヒ ビター、Aventis) CV-247 (COX-2インヒビタ ー、Ivy Medical) P54 (COX-2インヒビター、 Phytopharm) CapCell (商標) (CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic)	BCX-1777 (PNPインヒビタ ー、BioCryst) ランピルナーゼ (リボヌク レアーゼ刺激剤、 Alfacell) ガラルビシン (RNA合成イ ンヒビター、Dong-A) チラパザミン (還元剤、 SRI International) N-アセチルシステイン (還元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン (NF-kappaBインヒビタ ー、Encore)

10

20

30

40

【 0 1 7 7 】

【表 2 - 8】

GCS-I00 (gal3アンタゴニスト、GlycoGenesys)	3CPA (NF-kappaBインヒビター、Active Biotech)	
G17DT免疫原 (ガストリンインヒビター、Aphton)	セオカルシトール (ビタミンD受容体アゴニスト、Leo)	
エファプロキシラル (オキシゲネーター、Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNAアンタゴニスト、TransMolecular)	10
PI-88 (ヘパラーゼインヒビター、Progen)	エフロールニチン (ODCインヒビター、ILEX Oncology)	
テスミリフェン (ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences)	ミノドロン酸 (破骨細胞インヒビター、Yamanouchi)	
ヒスタミン (ヒスタミンH2受容体アゴニスト、Maxim)	インジスラム (p53刺激剤、Eisai)	
チアゾフリン (IMPDHインヒビター、Ribapharm)	アプリジン (PPTインヒビター、PharmaMar)	20
シレンギチド (インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA)	リツキシマブ (CD20抗体、Genentech)	
SR-31747 (IL-1アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo)	ゲムツズマブ (CD33抗体、Wyeth Ayerst)	
CCI-779 (mTORキナーゼインヒビター、Wyeth)	PG2 (造血プロモーター、Pharmagenesis)	
エクシスリンド (PDE-Vインヒビター、Cell Pathways)	Immunol (商標) (トリクロサン口腔洗浄薬、Endo)	30
CP-461 (PDE-Vインヒビター、Cell Pathways)		

【表 2 - 9】

10	AG-2037 (GARTインヒビター、Pfizer)	トリアセチルウリジン (ウリジンプロドラッグ、Wellstat)
	WX-UK1 (プラミノーゲン	SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScience)
	アクチベーターインヒビター、Wilex)	TransMID-107 (商標) (免疫毒素、KS Biomedix)
	PBI-1402 (PMN刺激剤、ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (アポトーシスプロモーター、Procyon)
	ボルテゾミブ (プロテアソームインヒビター、Millennium)	ドラニダゾール (アポトーシスプロモーター、Pola)
	SRL-172 (T細胞刺激剤、SR Pharma)	CHS-828 (細胞毒、Leo)
	TLK-286 (グルタチオン-S	トランスレチン酸 (分化剤、NIH)
	トランスフェラーゼインヒビター、Telik)	MX6 (アポトーシスプロモーター、MAXIA)
	PT-100 (成長因子アゴニスト、Point Therapeutics)	アポミン (アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology)
	ミドスタウリン (PKCインヒビター、Novartis)	ウロシジン (アポトーシスプロモーター、Bioniche)
20	ブリオスタチン-1 (PKC刺激剤、GPC Biotech)	Ro-31-7453 (アポトーシスプロモーター、La Roche)
	CDA-II (アポトーシスプロモーター、Everlife)	ブロスタリシン (アポトーシスプロモーター、Pharmacia)
	SDX-101 (アポトーシスプロモーター、Salmedix)	
	セフラトニン (アポトーシスプロモーター、ChemGenex)	
30		

## 【0179】

本発明は、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳がん、悪性黒色腫の処置に使用するための、式Iで表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、またはあらゆる比率でのそれらの混合物に、特に関する。

## 【0180】

本発明は、式Iで表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物の有効量を、それらを必要とする対象に投与することを含み、炎症性の症状、免疫学的な症状、自己免疫症状、アレルギー性の症状、リウマチ性の症状、血栓性の症状、がん、感染、神経変性疾患、神経炎症性の疾患、心臓血管疾患または代謝性の症状を処置または防止する方法に特に関する。

## 【0181】

他の態様において、キナーゼを発現する細胞において該キナーゼを阻害する方法を、本明細書において提供し、該方法は、式Iで表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物の有効量を、該細胞に接触させることを含

10

20

30

40

50

む。一態様において、キナーゼは、S y k、F L T 3、J A K 1もしくはJ A K 2もしくはJ A K 3またはB T K、あるいはそれらの突然変異体もしくはアイソフォーム、あるいは、それらの2種または3種以上の組み合わせである。

【0182】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な免疫学的な症状には、限定されないが、ベーチェット症候群、非アレルギー性の肥満細胞疾患（例えば肥満細胞症、アナフィラキシーの処置）、強直性脊椎炎、変形性関節症、リウマチ性関節炎（R A）、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン疾患、重症筋無力症、グレーブス疾患、移植片拒絶、体液性移植片拒絶、非体液性移植片拒絶、細胞性移植片拒絶、免疫性血小板減少性紫斑病（I T P）、特発性血小板減少性紫斑病、糖尿病、細菌感染症、寄生虫感染症、寄生蠕虫感染症またはウイルス感染に対する免疫応答、湿疹、皮膚炎、移植片対宿主疾患、グッドパスチャー症候群、新生児溶血性疾患、自己免疫溶血性貧血、抗リン脂質症候群、A N C A関連血管炎、チャージ-ストラウス症候群、ヴェゲナー肉芽腫症、尋常性天疱瘡、血清病、混合性クリオグロブリン血症、I g M抗体に関連する末梢性神経障害、顕微鏡的多発血管炎、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、線維化性の症状（先天的もしくは適応的な免疫系または局所的な間葉細胞に依存したものなど）または原発性胆汁性肝硬変症が含まれる。

10

【0183】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な自己免疫症状には、限定されないが、自己免疫溶血性貧血（A 1 H A）、ベーチェット症候群、クローン疾患、I型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス疾患、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変症、リウマチ性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、またはヴェゲナー肉芽腫症が含まれる。

20

【0184】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的なアレルギー性の症状には、限定されないが、アナフィラキシー、花粉症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、粘膜障害、組織障害および特定の胃腸障害が含まれる。

【0185】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的なリウマチ性の症状には、限定されないが、リウマチ性関節炎、痛風、強直性脊椎炎、または変形性関節炎が含まれる。

30

【0186】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な炎症性の症状には、限定されないが、非A N C A（抗好中球細胞質自己抗体）血管炎（例えば、ここでS y k機能は、好中球の付着、漏出および/または活性化に関連する）、乾癬、喘息、アレルギー性リウマチ、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、皮膚の掻痒、アナフィラキシー、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、痛風、クローン疾患、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、腸管抗原に対するアレルギー（グルテン性腸症）、糖尿病（例えば、I型糖尿病およびII型糖尿病）および肥満が含まれる。いくつかの態様において、炎症性の症状は、例えば、乾癬、蕁麻疹、皮膚の掻痒、湿疹、強皮症、または皮膚炎などの、皮膚症状である。他の態様において、炎症性の症状は、例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、または成人/急性呼吸窮迫症候群（A R D S）などの炎症性肺症状である。他の態様において、炎症性の症状は、例えば、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン疾患、特発性炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、または痙攣性腸などの胃腸の症状である。

40

【0187】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な感染には、限定されないが、細菌、寄生虫、プリオン、ウイルス感染または蠕虫感染が含まれる。

50

## 【 0 1 8 8 】

式 I で表される化合物が処置または防止に有効である代表的ながんには、限定されないが、頭、首、眼、口腔、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、頸部、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、中枢神経系、固形腫瘍および血液媒介腫瘍のがんが含まれる。

## 【 0 1 8 9 】

式 I で表される化合物が処置または防止に有効である代表的な循環器疾患は、限定されないが、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、および、脳卒中、心筋梗塞、心臓、肺、胃腸、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓または脳に対する虚血性障害などのその結果である。

10

## 【 0 1 9 0 】

式 I で表される化合物が処置または防止に有効である代表的な代謝性の症状には、限定されないが、肥満および糖尿病（例えば I 型および II 型糖尿病）が含まれる。特定の態様において、インスリン抵抗性を処置または防止する方法を本明細書に提供する。ある態様において、糖尿病（例えば II 型糖尿病）を引き起こすインスリン抵抗性を処置または防止する方法を本明細書に提供する。他の態様において、X 症候群またはメタボリック症候群を処置または防止する方法を本明細書に提供する。他の態様において、II 型糖尿病、I 型糖尿病、遅発性 I 型糖尿病、尿崩症（例えば、神経原性尿崩症、腎性尿崩症、口渇誘発尿崩症、または黄体ホルモン尿崩症）、真性糖尿病、妊娠糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、成人発症型糖尿病、若年性糖尿病、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、栄養不良関連糖尿病、ケトosis 傾向の糖尿病、糖尿病前症（例えばグルコース代謝の障害）、嚢胞性線維症に関連する糖尿病、ヘモクロマトーシスおよびケトosis 抵抗性の糖尿病を処置または防止する方法を本明細書に提供する。

20

## 【 0 1 9 1 】

式 I で表される化合物が処置または防止に有効である代表的な神経変性疾患および神経炎症性疾患には、限定されないが、ハンチントン疾患、アルツハイマー疾患、ウイルス（例えば HIV）または細菌に関連する脳炎および損傷が含まれる。

他の態様において、線維症および障害を処置または防止する方法を本明細書に提供する。特定の態様において、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、脂肪線維症および脂肪性肝炎を処置または防止する方法を本明細書に提供する。

30

他の態様において、限定されないが、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞および虚血性脳卒中などの血栓事象に関連する疾患を処置または防止する方法を本明細書に提供する。

## 【 0 1 9 2 】

本発明は、特に、炎症症状、免疫症状、自己免疫症状、アレルギー症状、リウマチ症状、血栓症状、がん、感染、神経変性疾患、神経炎症疾患、循環器疾患および代謝症状の処置および / または防止に使用するための式 I で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、またはあらゆる比率でのそれらの混合物、請求項 1 の化合物の有効量をその必要のある対象に投薬することを含む方法に関する。

## 【 0 1 9 3 】

さらに、本発明は、特に、処置されるがんが、固形腫瘍または血液および免疫系の腫瘍である、該がんの処置および / または防止に使用するための化合物に関する。

40

さらに、本発明は、特に、腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および / または慢性リンパ性白血病の群から起こる、該がんの処置および / または防止に使用するための化合物に関する。

## 【 0 1 9 4 】

さらに、本発明は、特に、固形腫瘍が、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭、軟骨肉腫およびユーイング肉腫を含む骨、胚組織腫瘍を含む生殖細胞、および / または単球白血病、肺腺がん、小細胞肺がんの群からの肺、脾臓がん、神経膠芽腫、神経線維腫、血管肉腫、乳がん

50

および／または悪性黒色腫の腫瘍の群から起こる、該がんの処置および／または防止に使用するための化合物に関する。

【 0 1 9 5 】

さらに、本発明は、特に、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性、喘息、多発性硬化症、骨関節炎、虚血損傷、巨細胞動脈炎、炎症性腸疾患、糖尿病、嚢胞性繊維症、乾癬、シェーグレン症候群および臓器移植拒絶の群から選択される疾患の処置および／または防止に使用するための化合物に関する。

さらに、本発明は、特に、アルツハイマー疾患、ダウン症候群、遺伝性アミロイド性脳出血 - オランダ型、脳アミロイド血管症、クロイツフェルトヤコブ病、前頭側頭型認知症、ハンチントン病、パーキンソン病の群から選択される疾患の処置および／または防止に使用するための化合物に関する。

10

【 0 1 9 6 】

さらに、本発明は、特に、リーシュマニア、*M. leprae*、*M. tuberculosis*および／または*M. avium*を含むマイコバクテリア、リーシュマニア、マラリア原虫、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタインバーウイルス、単純ヘルペスウイルス、C型肝炎ウイルスの群から選択される疾患の処置および／または防止に使用するための化合物に関する。

【 0 1 9 7 】

以下の略語は、それぞれ下記の定義を参照する：a q（水性）、h（時間）、g（グラム）、L（リットル）、mg（ミリグラム）、MHz（メガヘルツ）、min.（分）、mm（ミリメートル）、mmol（ミリモル）、mM（ミリモラー）、m.p.（融点）、eq（定量的）、mL（ミリリットル）、L（マイクロリットル）、ACN（アセトニトリル）、AcOH（酢酸）、CDCl<sub>3</sub>（重水素化クロロホルム）、CD<sub>3</sub>OD（重水素化メタノール）、CH<sub>3</sub>CN（アセトニトリル）、c-hex（シクロヘキサン）、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、DCM（ジクロロメタン）、DIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、DIEA（ジイソプロピルエチル - アミン）、DMF（ジメチルホルムアミド）、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMSO-d<sub>6</sub>（重水素化ジメチルスルホキシド）、EDC（1 - （3 - ジメチルアミノプロピル） - 3 - エチルカルボジイミド）、ESI（エレクトロスプレーイオン化）、EtOAc（酢酸エチル）、Et<sub>2</sub>O（ジエチルエーテル）、EtOH（エタノール）、

20

【 0 1 9 8 】

HATU（ジメチルアミノ（[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イルオキシ） - メチレン） - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスファート）、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、i-PrOH（2 - プロパノール）、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（炭酸カリウム）、LC（液体クロマトグラフィー）、MeOH（メタノール）、MgSO<sub>4</sub>（硫酸マグネシウム）、MS（質量分析）、MTBE（メチルtert - ブチルエーテル）、NaHCO<sub>3</sub>（重炭酸ナトリウム）、NaBH<sub>4</sub>（水素化ホウ素ナトリウム）、NMM（N - メチルモルホリン）、NMR（核磁気共鳴）、PyBOP（ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、RT（室温）、Rt（保持時間）、SPE（固相抽出）、TBUT（2 - （1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル） - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロミウムテトラフルオロボラート）、TEA（トリエチルアミン）、TFA（トリフルオロ酢酸）、THF（テトラヒドロフラン）、TLC（薄層クロマトグラフィー）、UV（紫外）。

30

【 0 1 9 9 】

インビトロアッセイの説明

SYKフラッシュプレートアッセイ

キナーゼアッセイを、（例えばトップカウント（Topcount）測定では）384ウェルのフラッシュプレートアッセイ、または（リードシーカー（LEADseeker）測定では）384ウェルイメージ - フラッシュプレートアッセイのいずれかとして実施する。

40

【 0 2 0 0 】

2 . 5 nMのSYK、400 nMのピオチン - Aha - Aha - KEDPDYEWPS

50

A K Kおよび10  $\mu$ MのA T P ( 0 . 3  $\mu$ C i の3 3 P - A T P / ウェルを添加された ) を、試験化合物の有無で、50  $\mu$ lの全量 ( 60 mMのH e p e s、10 mMのM g C l<sub>2</sub>、1 . 2 mMのジチオスレイトール、0 . 0 2 %のB r i j 3 5、0 . 1 %のB S A、p H 7 . 5 ) で、30 °で1時間インキュベートする。反応を、25  $\mu$ lの200 mMのE D T Aで停止する。30 °で30 m i n後、液を除去し、各ウェルを、100  $\mu$ lの0 . 9 %塩化ナトリウム溶液で3回洗浄する。非特異的な反応を、0 . 1  $\mu$ Mのスタウロスピリンの存在下で、決定する。放射能を、それぞれトップカウント ( フラッシュプレートを使用する場合 ) またはリードシーカー ( イメージ - フラッシュプレートを使用する場合 ) で測定する。結果 ( 例えばI C 5 0 値 ) を、I T 部門 ( 例えば、Symyx Assay Explorer、Genedata Screener ) により提供されるプログラムツールで算出する。

10

#### 【 0 2 0 1 】

インビボアッセイ

#### C I A

コラーゲンにより誘発される関節炎 ( C I A ) を誘導するために、オスD B A / 1 マウスに、500  $\mu$ lのプリスタン i . p . を、- 2 1 日に注入する。0日に、マウスを、フロイント完全アジュバント ( C F A ) 中100  $\mu$ gのニワトリI I 型コラーゲン ( C I I ) により、0日に耳介とその裏側の一部位とに分けて経皮的に免疫する。21日に、マウスに、P B S 中可溶性C I I を、i . p . 追加免疫 ( booster immunization ) ( 100  $\mu$ g ) を行う。S y k インヒビターの投与は予防的である：0日に開始し、10日までおよび20日にブースト ( boost ) を開始する前まで継続し、30日まで継続する。化合物を、3、10および30 m g / k g の用量で、1日に2回経口的に投与する。

20

体重および臨床スコアを、毎日記録する。関節炎の重症度を、個々の肢において、炎症の査定に基づく臨床スコア系を使用し、採点する。この臨床スコアのスケールは、個々の肢それぞれにつき0 ~ 4 におよぶ。

#### 【 0 2 0 2 】

#### G I A

グルコース - 6 - ホスファートイソメラーゼにより誘発される関節炎 ( G I A ) を誘導するために、メスD B A / 1 マウスに、フロイント完全アジュバント ( C F A ) 中100  $\mu$ gのG 6 P I により、0日に耳介とその裏側の一部位とに分けて経皮的に免疫する。S y k インヒビターの投与は、0日に予防的に開始し、14日まで継続する。化合物を、3、10および30 m g / k g の用量で、1日に2回経口的に投与する。

30

体重および臨床スコアを、毎日記録する。関節炎の重症度は、個々の肢において、炎症の査定に基づく臨床スコア系を使用して採点する。この臨床スコアのスケールは、個々の肢それぞれにつき0 ~ 4 におよぶ。

#### 【 0 2 0 3 】

以上以下、温度はすべて で示す。以下の例において、「従来の精密検査」は、次を意味する：必要ならば水を加え、必要ならばp Hを2と10との間の値に調整し、最終生成物の構成によるが、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーで、および/または再結晶化で、精製する。シリカゲルでのR f 値；溶離液：酢酸エチル/メタノール 9：1。

40

#### 【 0 2 0 4 】

後述する例で提供されるH P C L データ ( 所定の保持時間 ) は、以下のようにして得られた：

方法A：1 m i n 99 % A、2 . 5 m i nに、99 % A から100 % Bまで、1 . 5 m i n後に100 % B、および1 m i n後に99 % A。カラム：Chromolith SpeedRod RP -18e；50 ~ 4 . 6 m m；検出220 n M ( 溶媒A：H 2 O ( 0 . 1 % T F A )、溶媒B：A C N ( 0 . 1 % T F A ) )；

方法A：カラム：Xbridge C8 ( 50  $\times$  4 . 6 m m、3 . 5  $\mu$ m )；A - H<sub>2</sub>O中0 . 1 % T F A、B - A C N中0 . 1 % T F A：流れ - 2 . 0 m L / m i n。

50



## 【 0 2 0 5 】

例において提供されたLCMSデータは、保持時間、純度および/またはm/zでの質量とともに与えられる。結果が以下のようにして得られた：質量スペクトル：LC/MS Waters ZMD (ESI) またはHP 1100シリーズのHewlett Packard System (イオン源：エレクトロスプレー (正モード)；走査：100 ~ 1000 m/z；フラグメンテーション電圧：60 V；ガス温度：300、DAD：220 nm；流速：2.4 ml/min。使用したスプリッターは、流速を、MSのDAD後に0.75 ml/minまで下げた；カラム：Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6；溶媒：Merck KGaA社のLiChrosolv品質または方法に述べたとおり；

## 【 0 2 0 6 】

10

方法A：カラム：Xbridge C8 (50 × 4.6 mm、3.5 μm)、+veモード；A - H<sub>2</sub>O中0.1% TFA、B - ACN中0.1% TFA；流れ - 2.0 ml/min；カラム：Xbridge C8 (50 × 4.6 mm、3.5 μm)、+veモード

方法B：カラム：Xbridge C8 (50 × 4.6 mm、3.5 μm)、-veモード；A - 水中0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、B - ACN；流れ - 1.0 ml/min。

方法C：カラム：Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4、6 mm；溶媒A：水 + 0, 0.5% 酢酸；溶媒B：アセトニトリル + 0, 0.4% 酢酸、流れ：2.4 ml/min；勾配：2.8 min 以内で4% B ~ 100% B。

方法D：カラム：Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6；流れ：2.4 ml/min；溶媒A：水 + 0, 1% TFA；溶媒B：アセトニトリル + 0, 1% TFA；WL：220 nm。

20

勾配：2.6 以内：4% B ~ 100% B、次に0.7 min 100% B。

## 【 0 2 0 7 】

分取HPLCを、Agilent 1200で実施した；カラム：Chromolith prep RP 18e Merck KGaA；移動相：水中0.1% 酢酸 / アセトニトリル中0.1% 酢酸。

<sup>1</sup>H NMRを、内部基準として重水素化溶媒の残留信号を使用して、Bruker DPX-300、DRX-400またはAVII-400スペクトロメータに記録した。化学シフト( )を、残留溶媒信号(DMSO-d<sub>6</sub>において<sup>1</sup>H NMRで = 2.49 ppm)と比較したppmで報告する。<sup>1</sup>H NMRデータを以下のようにして報告する：化学シフト(多重度、結合定数、および水素の数)。多重度は以下のようにして省略する：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(ブロードな)。

30

マイクロ波化学は、単一モードのマイクロ波反応器である、Personal ChemistryのEmrysTM Optimiserで実施する。

## 【 0 2 0 8 】

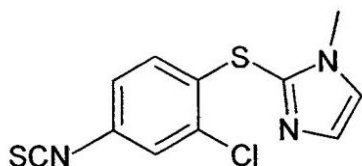
例

反応物質の製造

2 - (2 - クロロ - 4 - イソチオシアナト - フェニルスルファニル) - 1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール (“A1”)

## 【 化 5 】

40



N<sub>2</sub>不活化雰囲気下0 で乾燥テトラヒドロフラン中の3 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - フェニルアミン (5.0 g、21 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (5.37 g、41.6 mmol) の攪拌溶液に対して、テトラヒドロフラン中のチオホスゲン (2.39 g、21 mmol) を滴下し、20分間攪拌する。反応終了時、該反応混合液を室温で濃縮し、ジ

50

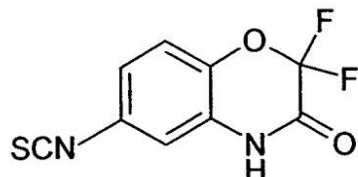
クロロメタン ( 1 0 0 m L ) 中に取り、水で洗浄し ( 2 x 5 0 m L ) 、無水 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、茶色固形物として産物を得る ( 5 . 8 g 、 9 9 % ) 。 T L C : ペット ( p e t ) エーテル / 酢酸エチル ( 8 / 2 ) R f - - 0 . 4 。 L C M S : ( 方法 A ) : 質量の実測 ( found ) ( M + H <sup>+</sup> 、 2 8 2 . 0 ) 、 R t ( m i n ) : 3 . 4 3 、面積 % 7 1 . 5 ( m a x ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : d 7.72 ( d , J = 2.16 Hz, 1H ) , 7.57 ( s , 1H ) , 7.31 ( m , 1H ) , 7.28 ( m , 1H ) , 6.43 ( d , J = 8.56 Hz, 1H ) , 3.61 ( s , 3H ) .

【 0 2 0 9 】

2 , 2 - ジフルオロ - 6 - イソチオシアナト - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( “ A 2 ” )

【 化 6 】

10



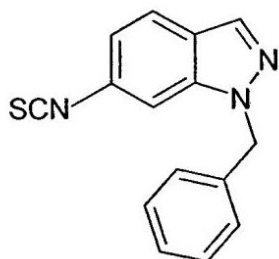
6 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンから開始する、中間体 A 1 に用いられるプロトコルに従って、中間体 “ A 2 ” を茶色固体 ( 2 . 2 g 、 9 1 % ) として製造する。 T L C : ペット ( p e t ) エーテル / 酢酸エチル ( 8 / 2 ) R f - - 0 . 2 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : d 12.13 ( b r s , 1H ) , 7.37 ( d , J = 8.8 Hz, 1H ) , 7.21 ( m , 1H ) , 7.04 ( s , 1H ) .

20

【 0 2 1 0 】

1 - ベンジル 6 - イソチオシアナト - 1 H - インダゾ - ル ( “ A 3 ” )

【 化 7 】



30

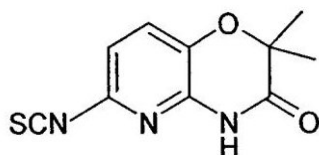
1 - ベンジル 1 H - インダゾ - ル - 6 - イルアミンから開始する、中間体 A 1 に用いられるプロトコルに従って、中間体 “ A 3 ” を茶色固体 ( 2 . 9 g 、 9 8 % ) として製造する。 T L C : ペット ( p e t ) エーテル / 酢酸エチル ( 8 / 2 ) R f - - 0 . 4 。 L C M S : ( 方法 B ) : 質量の実測 ( found ) ( M + H <sup>+</sup> 、 2 6 6 . 2 ) 、 R t ( m i n ) : 4 . 5 8 面積 % 9 4 . 8 ( m a x ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : d 8.16 ( s , 1H ) , 7.97 ( s , 1H ) , 7.82 ( d , J = 8.52 Hz, 1H ) , 7.24 ( m , 5H ) , 7.15 ( m , 1H ) , 5.64 ( s , 2H ) .

【 0 2 1 1 】

6 - イソチオシアナト - 2 , 2 - ジメチル 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] オキサジン - 3 - オン ( “ A 4 ” )

40

【 化 8 】



6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] オキサジン - 3 - オンから開始する、中間体 A 1 に用いられるプロトコルに従って、中間体 “ A 4 ” を茶色固体 ( 2 . 0 g 、 8 3 % ) として製造する。 T L C : ペット ( p e t ) エーテル / 酢酸エチル ( 8

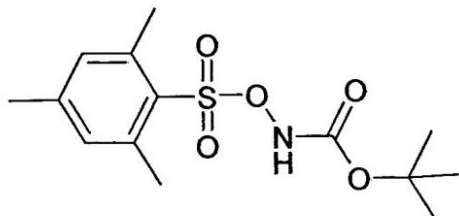
50

/ 2 ) R f - - 0 . 4 。 L C M S : ( 方法 A ) : 質量の実測 ( found ) (  $M + H^+$  、 236 . 0 ) 、 R t ( min ) : 4 . 12 面積% 83 . 8 ( max ) 、 82 . 18 ( 220 nm ) ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) : d 11.44 ( br s, 1H ) , 7.43 ( d, J = 8.24 Hz, 1H ) , 6.99 ( d, J = 8.24 Hz, 1H ) , 1.42 ( s, 6H ) .

【 0212 】

N - ( tert . - ブトキシカルボニル ) - O - ( メシチルスルフォニル ) - ヒドロキシルアミン

【 化 9 】



10

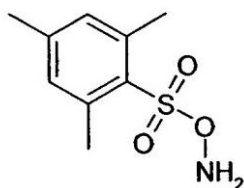
乾燥 THF ( 50 mL ) 中の 2 - メシチレンスルフォニルクロリド ( 2 . 0 g 、 9 . 14 mmol ) の溶液に対して、N - Boc - ヒドロキシルアミン ( 1 . 21 g 、 9 . 14 mmol ) を加え、 $N_2$  雰囲気下で 0 ° まで冷やす。反応混合液を 5 分間攪拌する。この混合液に対してトリエチルアミン ( 1 . 1 g 、 11 mmol ) を 10 分かけて徐々に加える。反応混合液を 0 ° で 1 時間攪拌し、完了時に真空中で溶媒を除去する。残留物をジクロロメタン ( 50 mL ) 中に再溶解させ、水 ( 2 x 50 mL ) 、 10 %  $NaHCO_3$  水溶液 ( 50 mL ) で洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥させる。次に室温の減圧下で濃縮し、産物を灰白色固体 ( 2 . 1 g 、 73 % ) として得る ; T L C : ペット ( pet ) エーテル / 酢酸エチル ( 8 / 2 ) R f - - 0 . 4 。  $^1H$  NMR ( DMSO- $d_6$  ; 400 MHz ) : d 11.16 ( s, 1H ) , 7.12 ( s, 2H ) , 2.49 ( s, 6H ) , 2.28 ( s, 3H ) , 1.23 ( s, 9H ) .

20

【 0213 】

2 - [ ( アミノキシ ) - スルフォニル ] - 1 , 3 , 5 - トリメチルベンゼン

【 化 10 】



30

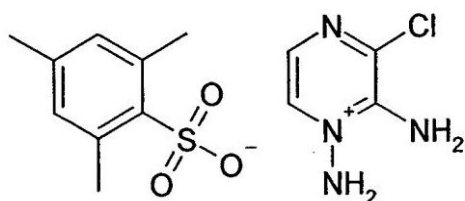
固体産物 N - ( tert . - ブトキシカルボニル ) - O - ( メシチルスルフォニル ) - ヒドロキシルアミン ( 2 . 1 g 、 6 . 6 mmol ) に対して、トリフルオロ酢酸 ( 20 mL ) を 0 ° の窒素雰囲気下で徐々に加える。反応混合液を 30 分間攪拌し、次に水 ( 60 mL ) を徐々に加える。反応を 0 ° で 15 分間置く。固体沈殿物をろ過し、ろ液の pH が中性になるまで水で数回洗浄する。白色固体 ( 1 . 4 g 、 98 % ) をブフナー漏斗中において乾燥させ、次の反応のためにすぐに使用する ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) : d 6.73 ( s, 2H ) , 2.48 ( s, 6H ) , 2.15 ( s, 3H ) .

40

【 0214 】

1 , 2 - ジアミノ - 3 - クロロ - ピラジニウムメシチレナート

## 【化 1 1】



0 の  $N_2$  雰囲気下の乾燥ジクロロメタン (25 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - クロロ -  
ピラジン (1.4 g、11 mmol) の溶液に対して、2 - [ (アミノキシ) - スルフォ  
ニル] - 1, 3, 5 - トリメチルベンゼン (2.91 g、13.5 mmol) を 10 分  
かけて加える。反応混合液を室温で 30 分間攪拌する。この反応混合液に対して、ジエチル  
エーテル (100 mL) を加え、15 分間攪拌する。固体沈殿物をろ過し、ジエチルエー  
テルで洗浄し、産物を褐色固体として得る (3 g、80%) ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  
: d 9.07 (br s, 2H), 8.11 (d,  $J$  = 4.28 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.28  
(s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).

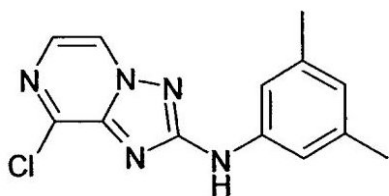
10

## 【0 2 1 5】

8 - クロロ - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ( 3, 5 - ジ  
メチルフェニル ) - アミン ( “ B 1 ” )

## 【化 1 2】

20



ジクロロメタンおよび  $N, N$  - ジメチルホルムアミド (1 : 1) (5.0 mL) 中の 3  
, 5 - ジメチルイソチオシアネート (200 mg、1.2 mmol) の溶液に対して、1  
, 2 - ジアミノ - 3 - クロロ - ピラジニウムメシチレナート (0.59 g、0.0017  
mol) およびジイソプロピルエチルアミン (791 mg、6.1 mmol) を加える。  
反応混合液を 1 時間攪拌する。EDCI (93 mg、5 mmol) を加え、溶液を室温で  
2 時間攪拌し、次に乾燥するまで濃縮させる。残留物を水中に取り、5 分間攪拌し、固体  
沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させ、産物を褐色固体 (0.25 g、75%) として  
得た。TLC : ペット (pet) エーテル / 酢酸エチル (6 / 4)  $R_f$  - - 0.4。LC  
MS : (方法 A) : 質量の実測 (found) ( $M + H^+$ 、274.0)、 $R_t$  (min) :  
4.47 面積% 98.0 (max)、98.47 (254 nm)。;  $^1H$  NMR (400 MHz,  
DMSO- $d_6$ ) : d 9.99 (s, 1H), 8.95 (d,  $J$  = 4.28 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 4.32 Hz, 1H),  
7.28 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 2.24 (s, 6H).

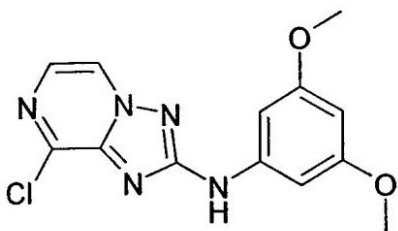
30

## 【0 2 1 6】

8 - クロロ - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ( 3, 5 - ジ  
メトキシ - フェニル ) - アミン ( “ B 2 ” )

40

## 【化 1 3】



ジクロロメタンおよび  $N, N$  - ジメチルホルムアミド (1 : 1) (25.0 mL) 中の

50

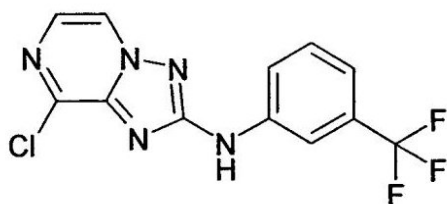
3, 5 - ジメトキシイソチオシアネート (0.4 g、2 mmol) の溶液に対して、1, 2 - ジアミノ - 3 - クロロ - ピラジニウムメシチレナート (0.98 g、2.8 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.32 g、10 mmol) を加える。反応混合液を1時間攪拌し、次にEDCI (0.79 g、4 mmol) を加える。反応を室温で5時間攪拌し、乾燥するまで濃縮する。残留物を水中に取り、15分間攪拌する。固体沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させ、産物を褐色固体として得る (0.5 g、80%)。TLC: クロロホルム/メタノール (9/1) Rf - - 0.5。LCMS: (方法A): 質量の実測 (found) ( $M + H^+$ , 306.0), Rt (min): 3.81 面積% 98.7 (max), 98.77 (254 nm)。;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): d 10.10 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 3.73 (s, 6H)。

10

## 【0217】

8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン (“B3”)

## 【化14】



20

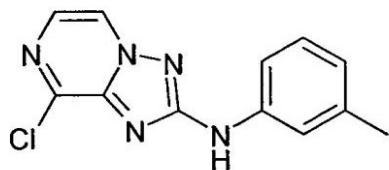
ジクロロメタンおよびN, N - ジメチルホルムアミド (1:1) (25.0 mL) 中の3 - (トリフルオロメチル) イソチオシアネート (0.6 g、3 mmol) の溶液に対して、1, 2 - ジアミノ - 3 - クロロ - ピラジニウムメシチレナート (1.42 g、4.1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.9 g、14.5 mmol) を加える。1時間攪拌し、EDCI (1.12 g、6 mmol) を加え、反応混合液を室温で2時間攪拌する。反応終了時、乾燥するまで濃縮し、水中に取った残留物を5分間攪拌する。固体沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させ、産物を褐色固体 (0.8 g、87%) として得る。TLC: クロロホルム/メタノール (9.5/0.5) Rf - - 0.5。LCMS: (方法A): 質量の実測 (found) ( $M + H^+$ , 314.0), Rt (min): 4.75 面積% 95.9 (max), 96.13 (254 nm)。;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): d 10.55 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.04 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.64 Hz, 1H)。

30

## 【0218】

8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル - m - トリルアミン (“B4”)

## 【化15】



40

ジクロロメタンおよびN, N - ジメチルホルムアミド (1:1) (15.0 mL) 中のm - トリルイソチオシアネート (0.25 g、1.6 mmol) の溶液に対して、1, 2 - ジアミノ - 3 - クロロ - ピラジニウムメシチレナート (0.8 g、2.3 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.07 g、8.3 mmol) を加え、1時間攪拌する。EDCI (0.64 g、3.3 mmol) を加え、室温で6時間攪拌する。反応混合液

50

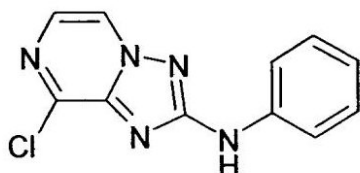
を乾燥するまで濃縮し、残留物を水中に取る。5分間攪拌し、固体沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させ、産物を褐色固体として得る(0.35 g、80.8%)。TLC:クロロホルム/メタノール(9.5/0.5) Rf - - 0.5。LCMS:(方法A):質量の実測(found)(M+H<sup>+</sup>、260.0)、Rt(min):4.13 面積%97.4(max)、97.11(254nm)。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): d 10.07 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)。

【0219】

8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルフェニル - アミン ( “ B 5 ” )

10

【化16】



ジクロロメタンおよびN,N-ジメチルホルムアミド(1:1)(15.0 mL)中のフェニルイソチオシアネート(0.25 g、1.8 mmol)の溶液に対して、1,2-ジアミノ-3-クロロ-ピラジニウムメシチレナート(0.89 g、2.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.19 g、9.2 mmol)を加え、1時間攪拌する。EDCI(0.7 g、3.7 mmol)を加え、室温で6時間攪拌する。反応混合液を濃縮し、残留物を水中に取り、5分間攪拌し、固体沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させ、産物を褐色固体として得る(0.4 g、88%)。TLC:クロロホルム/メタノール(9.5/0.5) Rf - - 0.5。LCMS:(方法A):質量の実測(found)(M+H<sup>+</sup>、246.0)、Rt(min):3.74 面積%98.2(max)、98.39(254nm)。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): d 10.14 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.63 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.32 Hz, 1H)。

20

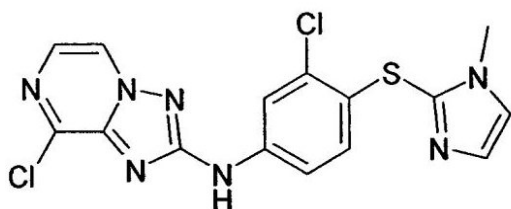
30

【0220】

例 “ B 6 ” - “ B 9 ” は上記の方法に従って製造する。

[ 3 - クロロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル ) - フェニル ] - ( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミン ( “ B 6 ” )

【化17】



40

褐色固体、49.5 mg (収率: 73.2%)、HPLC: 純度: 94.1%、Rt: 2.9 min、観測(observed) [M+H]<sup>+</sup> 392.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.45 (s, 1H), 8.97 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)。

【0221】

6 - ( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) アミノ

50

) - 2, 2 - ジフルオロ - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( “ B 7 ” )  
【化 1 8】



灰白色固体、16.9 mg (収率: 72.2%)、HPLC: 純度: 97%、Rt: 3, 85 min、観測 [M+H]<sup>+</sup> 353.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.99 (br s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.12 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.08 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H).

【0222】

6 - ( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 2, 2 - ジメチル 4 H - ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( “ B 8 ” )

【化 1 9】

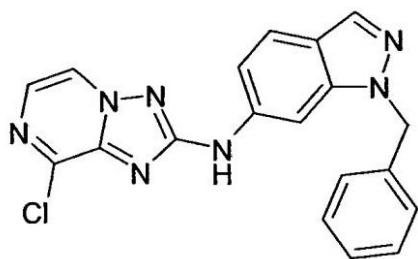


褐色固体、25.8 mg (収率: 71.4%)、HPLC: 純度: 98.6%、Rt: 3, 47 min、観測 [M+H]<sup>+</sup> 346.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.00 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 1.39 (s, 6H).

【0223】

( 1 - ベンジル 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - ( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミン ( “ B 9 ” )

【化 2 0】

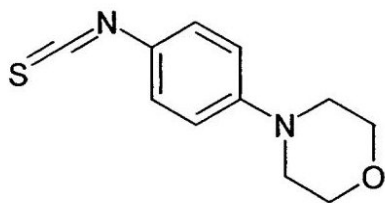


褐色固体、43.5 mg (収率: 75.3%)、HPLC: 純度: 97.2%、Rt: 4, 28 min、観測 [M+H]<sup>+</sup> 376.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.37 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.26 (m, 6H), 5.56 (s, 2H).

【0224】

4 - ( 4 - イソチオシアナト - フェニル ) - モルホリン

## 【化 2 1】



0 でN<sub>2</sub>下の乾燥ジクロロメタン(100ml)中の4-モルホリノ-4-イルフェニルアミン(2g、11.22mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.89g、22.42mmol)の攪拌溶液に対して、ジクロロメタン中のチオホスゲン(1.54g、13.46mmol)を滴下して加え、30分間攪拌する。反応混合液を水(100ml)でクエンチし、相を分離し、有機相を水(50ml × 2)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、産物を茶色結晶固体として得る(2.4g、97.56%)；TLC：ペット(pet)エーテル/酢酸エチル(6/4)Rf - - 0.5；<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.29 (d, J = 6.92 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 6.96 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 4.96 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 4.84 Hz, 4H).

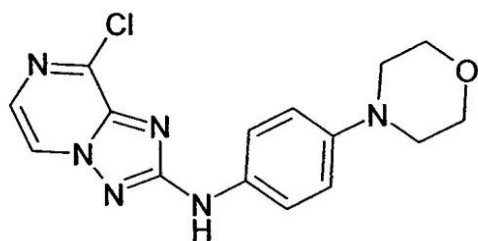
10

## 【0225】

(8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル(4-モルホリン-4-イルフェニル)-アミン

20

## 【化 2 2】



乾燥ジクロロメタン(200ml)中の4-モルホリノフェニルイソチオシアネート(2g、8.99mmol)の溶液に対して、1,2-ジアミノ-ピラジニウムメシチレナート(3.86g、11.24mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(5.81g、44.99mmol)およびEDCI(3.44g、17.98mmol)を加え、6時間攪拌する。反応混合液を濃縮し、残留物を水(100ml)中に取り、粉碎し、ろ過し、水(50ml × 2)で洗浄し乾燥させ、粗固体を(60-120)メッシュを用いるシリカカラムによって精製し、表題の産物を褐色固体として得る(2.5g、84.17%)；TLC：クロロホルム/メタノール(9.5/0.5)Rf - - 0.3；HPLC：純度(方法A)98%；Rt(min)：2.21；LCMS：質量の実測(found)(M+, 331.0)、Rt(min)：2.08；<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.85 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.04, 2.00 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 4.80 Hz, 4H).

30

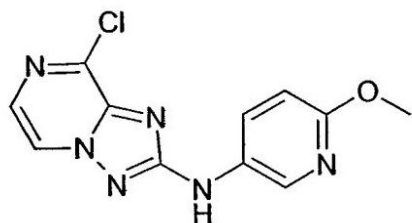
40

## 【0226】

(8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミン



## 【化 2 3】

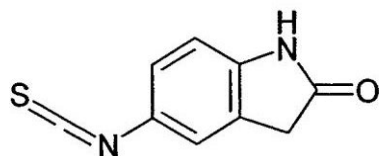


乾燥ジクロロメタン (200 ml) 中の 2 - メトキシピリジル - 5 - イソチオシアネート (3 g、18.07 mmol) の溶液に対して、1, 2 - ジアミノ - ピラジニウムメシチレナート (7.77 g、22.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (11.67 g、90.35 mmol) および EDCI (3.44 g、36.14 mmol) を加え、6 時間撹拌する。反応混合液を濃縮し、残留物を水 (100 ml) 中に取り、粉碎し、ろ過し、水 (50 ml × 2) およびヘキサン中の 50 % ジエチルエーテルで洗浄し、表題の産物を褐色固体 (4 g、80.32 %) として得る；TLC：クロロホルム / メタノール (9.5 / 0.5) R<sub>f</sub> - 0.3；HPLC：純度 (方法 A) 98 %、R<sub>t</sub> (min)：2.41；LCMS：質量の実測 (found) (M<sup>+</sup>、277.0)、R<sub>t</sub> (min)：2.36；<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.02 (s, 1H), 8.91 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.88, 2.84 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

## 【0227】

5 - イソチオシアナト - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

## 【化 2 4】

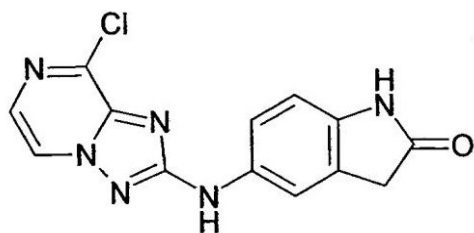


0 の N<sub>2</sub> 下の乾燥ジクロロメタン (100 ml) 中の 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンヒドロクロライド (2 g、10.83 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (4.19 g、32.49 mmol) の撹拌溶液に対して、ジクロロメタン中のチオホスゲン (1.49 g、10.83 mmol) を滴下して加え、30 分間撹拌する。反応混合液を水 (100 ml) でクエンチし、相を分離し、有機相を水 (50 ml × 2) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、産物を茶色結晶固体として得る (2.03 g、99.02 %)；TLC：クロロホルム / メタノール (9.5 / 0.5) R<sub>f</sub> - 0.5；<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.60 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H).

## 【0228】

5 - (8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

## 【化 2 5】



乾燥ジクロロメタン (200 ml) 中の 5 - イソチオシアナト - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (2.3 g、12.09 mmol) の溶液に対して、1, 2 - ジアミ

ノ - ピラジニウムメシチレナート ( 5 . 2 1 g、1 5 . 1 2 m m o l )、ジイソプロピルエチルアミン ( 7 . 8 1 g、6 0 . 4 5 m m o l ) および E D C I ( 4 . 6 3 g、2 4 . 1 8 m m o l ) を加え、6 時間攪拌する。反応混合液を濃縮し、残留物を水 ( 1 0 0 m l ) 中に取り、粉碎、ろ過し、粗固体を ( 6 0 - 1 2 0 ) メッシュを用いるシリカカラムによって精製し、表題の産物を黄色固体 ( 2 . 0 g、5 5 % ) として得る；T L C：クロロホルム / メタノール ( 9 . 5 / 0 . 5 ) R f - 0 . 3；H P L C：純度 ( 方法 A )：9 7 %、R t ( m i n )：2 . 4 0；L C M S：質量の実測 ( found ) ( M +、3 0 1 . 0 )、R t ( m i n )：2 . 3 6；<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.38, 2.20 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H).

10

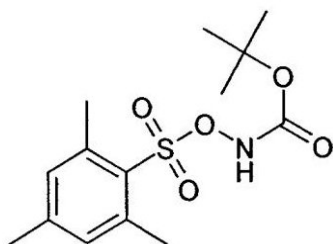
【 0 2 2 9 】

M C 8 2 5 \_\_ スキャホールド

段階 1 - I S 0 8 1 1 5 - 0 2 9

O - ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) - N - [ ( メシチルスルフォニル ) オキシ ] ヒドロキシルアミン

【 化 2 6 】



20

方法：乾燥テトラヒドロフラン ( 7 5 m L ) 中の 2 - メスチレンスルフォニルクロリド ( 5 g、2 2 . 8 m m o l ) の溶液に対して、N - b o c - ヒドロキシルアミン ( 3 . 3 4 g、2 5 . 1 m m o l ) を加え、0 °C まで冷やす。トリエチルアミン ( 3 . 8 m L、2 7 . 4 m m o l ) を 1 0 分 に わ た っ て 徐 々 に 加 え、反 応 混 合 液 を 0 °C で 1 時 間 攪 拌 す る。反 応 混 合 液 を 濃 縮 し、残 留 物 を ジ ク ロ ロ メ タ ン ( 7 5 m L ) 中 に 取 り、水 ( 2 × 7 5 m L )、N a H C O<sub>3</sub> ( 1 0 %、7 5 m L ) の水溶液で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ、濃 縮 し 産 物 を 得 る。収 率：9 6 % ( 7 g、灰 白 色 固 体 )。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： [ppm] 11.16 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

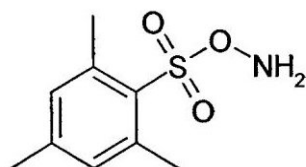
30

【 0 2 3 0 】

段階 2 - I S 0 8 1 1 5 - 0 3 1

2 - [ ( アミノオキシ ) スルフォニル ] - 1 , 3 , 5 - トリメチルベンゼン

【 化 2 7 】



40

方法：O - ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) - N - [ ( メシチルスルフォニル ) オキシ ] ヒドロキシルアミン ( 1 0 g、3 1 . 7 m m o l ) の固体産物に対して、トリフルオロ酢酸 ( 6 0 m L ) を 0 °C で 徐 々 に 加 え、反 応 混 合 液 を 3 0 分 間 攪 拌 す る。反 応 終 了 後 ( T L C に よ っ て 測 定 )、冷 水 を 徐 々 に 加 え、1 5 分 間 攪 拌 す る。固 体 沈 殿 物 を ろ 過 し、p H が 中 性 に な る ま で 水 で 数 回 洗 浄 す る。前 記 固 体 を 乾 燥 さ せ、す ぐ に 次 の 段 階 に 用 い る。収 率：7 3 % ( ~ 5 g、白 色 固 体 )。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： [ppm] 6.73 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).

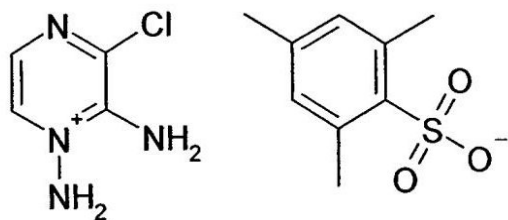
【 0 2 3 1 】

50

段階 3 - I S 0 8 1 1 5 - 0 3 2

1, 2 - ジアミノ - 3 - クロロ - ピラジニウムメシチレナート

【化 2 8】



10

方法：室温の乾燥ジクロロメタン（50 mL）中の 2 - アミノ - 3 - クロロピラジン（3 g、23.1 mmol）の溶液に対して、2 - [(アミノオキシ)スルフォニル] - 1, 3, 5 - トリメチルベンゼン（7.5 g、34.7 mmol）を加え、反応混合液を室温で 3 時間撹拌する。反応混合液を最小限に濃縮し、冷ジエチルエーテル（50 mL）を加え、15 分間撹拌する。固体沈殿物をろ過し、冷ジエチルエーテルで洗浄し産物を得る。収率：88%（7 g、灰白色固体）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.07 (br s, 2H), 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).

【0 2 3 2】

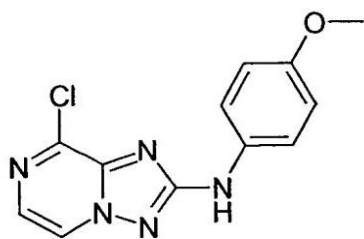
M C 8 2 5 \_ S C 0 1

20

段階 1 - F S 0 8 1 1 5 - 0 4 8

(8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン

【化 2 9】



30

方法：乾燥ジクロロメタン（30 mL）中の 4 - メトキシフェニルイソチオシアネート（0.6 g、3.63 mmol）の溶液に対して、1, 2 - ジアミノ - 3 - クロロ - ピラジニウムメシチレナート（1.56 g、4.54 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（3.15 mL、18.1 mmol）を加え、1 時間撹拌する。EDC・HCl（1.38 g、7.26 mmol）を加え、6 時間撹拌する。反応終了後（TLC によって測定）、反応混合液を濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル勾配溶出）によって精製する。収率：80%（800 mg、灰白色固体）。LCMS: (方法 A) 276.0 (M + H)、RT 3.4 min、99.0% (max)、98.7% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.90 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H)。HPLC: (方法 A) RT 3.5 min、99.1% (max)、99.2% (254 nm)。

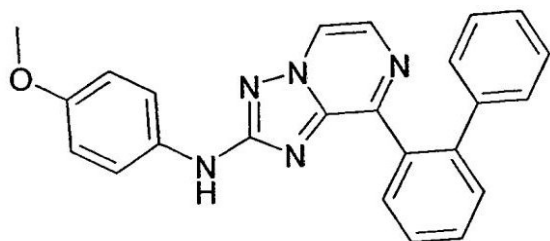
40

【0 2 3 3】

M C 8 2 5 \_ 0 1 0

(8 - ピフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン ("C1")

## 【化 30】



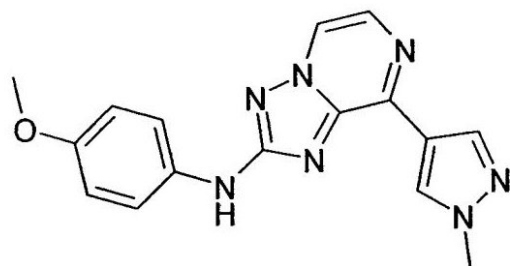
方法：アセトニトリル／水（9：1、4 mL）中の（8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル） - （4 - メトキシ - フェニル） - アミン（100 mg、0.36 mmol）の溶液に対して、ピフェニルボロン酸（108 mg、0.54 mmol）、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルピフェニル（8 mg、0.02 mmol）、パラジウムアセテート（4 g、0.02 mmol）および炭酸カリウム（151 mg、1.1 mmol）を加え、短時間脱気し、マイクロ波中で120 で40分間照射する。反応終了後（TLCによって測定）、反応混合液をセライトに通し、ジクロロメタン／メタノール（1：1、10 mL）で洗浄し、ろ液を濃縮し粗産物を得た。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、MeOH／DCM勾配溶出）によって精製した。収率：5 %（11 mg、淡黄色固体）。LCMS：（方法A）394（M + H）、RT. 4.8 min、95.78 %（max）。96.60 %（254 nm）。; <sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： [ppm] 9.58（s, 1H），8.76（d, J = 4.32 Hz, 1H），7.99（d, J = 4.32 Hz, 1H），7.70（dd, J = 7.88, 1.08 Hz, 1H），7.64-7.55（m, 1H），7.45（t, J = 1.44 Hz, 2H），7.44（dd, J = 6.86, 2.24 Hz, 2H），7.19-7.10（m, 5H），6.86（d, J = 2.20 Hz, 2H），3.70（s, 3H）。HPLC：（方法A）RT 4.8 min、95.88 %（max）、96.08 %（254 nm）。

## 【0234】

MC 825\_\_028

（4 - メトキシ - フェニル） - [ 8 - （1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル） - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン（“C2”）

## 【化 31】



MC 825\_\_010に記載のように合成。

収率：12 %（14 mg、黄色固体）。LCMS：（方法A）322（M + H）、RT 3.4 min、92.08 %（max）。94.91 %（254 nm）。; <sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： [ppm] 9.71（s, 1H），8.68（d, J = 4.28 Hz, 1H），8.64（s, 1H），8.37（s, 1H），8.02（d, J = 4.28 Hz, 1H），7.63（d, J = 9.04 Hz, 2H），6.93（d, J = 9.04 Hz, 2H），3.98（s, 3H），3.73（s, 3H）。HPLC：（方法A）RT 3.3 min、94.64 %（max）、94.3 %（254 nm）。

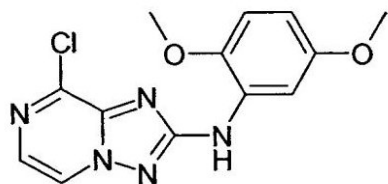
## 【0235】

MC 825\_\_SC02

段階1 - FS08115 - 049

（8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル） - （2 , 5 - ジメトキシ - フェニル） - アミン

## 【化 3 2】



MC825\_\_SC01\_\_段階 1 に記載の方法を用いて合成。

収率：24% (29 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法 A) 306.0 (M + H)  
、RT. 3.9 min、98.3% (max)、98.8% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.97 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 4.0 min、98.7% (max)、98.5% (254 nm)。

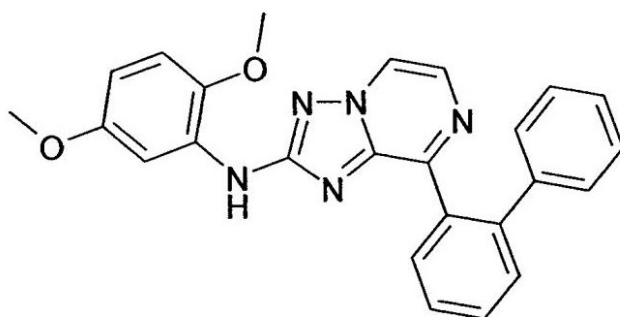
10

## 【0236】

MC825\_\_011

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - アミン (“C3”)

## 【化 3 3】



20

MC825\_\_010 に記載のように合成。

30

収率：7% (15.3 mg, 黄色固体)。LCMS：(方法 A) 424.3 (M + H), RT. 5.1 min, 97.80% (max). 97.73% (254 nm)。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.82 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.00 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.20, 2.36 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.80, 3.00 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 5.2 min、95.63% (max)、96.94% (254 nm)。

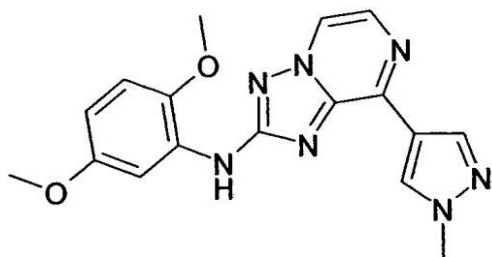
## 【0237】

MC825\_\_027

(2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C4”)

40

## 【化 3 4】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

10

収率：6.5% (11 mg、黄色固体)。LCMS：(方法 A) 352.3 (M + H)、RT. 3.7 min、96.47% (max)。96.43% (254 nm)。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.74 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 11.64 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.96 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.82, 3.00 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 3.7 min、96.24% (max)、96.92% (254 nm)。

## 【0238】

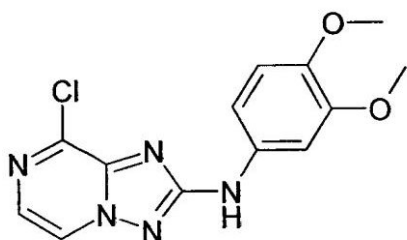
MC 8 2 5 \_\_ S C 0 3

段階 1 - F S 0 8 1 1 5 - 0 5 0

20

(8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - アミン

## 【化 3 5】



30

MC 8 2 5 \_\_ S C 0 1 \_\_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

収率：29% (74 mg、黄色固体)。LCMS：(方法 A) 306.0 (M + H)、RT. 3.1 min、98.3% (max)、99.1% (254 nm)。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.89 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.60, 2.50 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 3.2 min、99.6% (max)、99.8% (254 nm)。

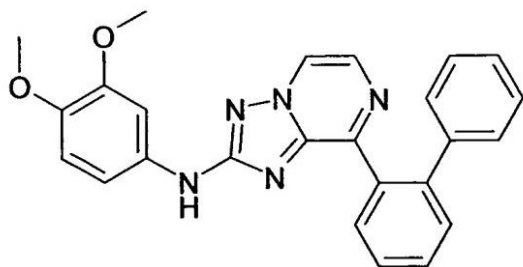
## 【0239】

MC 8 2 5 \_\_ 0 0 7

40

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - アミン (“C5”)

## 【化 3 6】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

10

収率：16.7% (34.9 mg、淡黄色固体)。LCMS：(方法A) 424.3 (M+H)、RT. 4.5 min、98.94% (max)。99.92% (254 nm)。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.61 (s, 1H), 8.76 (d, J = 3.98 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 1.04 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 7.48, 1.36 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 1.72 Hz, 3H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 4.6 min、99.45% (max)、99.75% (254 nm)。

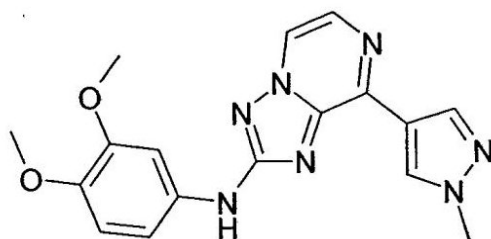
## 【0240】

MC 8 2 5 \_\_ 0 3 1

20

(3,4-ジメトキシ-フェニル)-[8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン2-イル]-アミン(“C6”)

## 【化 3 7】



30

MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

収率：55% (95 mg、黄色固体)。LCMS：(方法A) 352.3 (M+H)、RT. 3.0 min、98.78% (max)。99.06% (254 nm); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (d, J = 0.44 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.68, 2.52 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 3.0 min、97.52% (max)、98.55% (254 nm)。

40

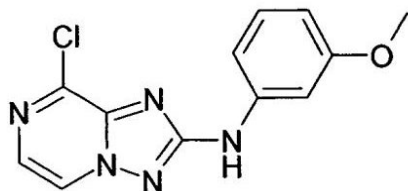
## 【0241】

MC 8 2 5 \_\_ S C 0 4

段階1 - F S 0 8 1 1 5 - 0 5 1

(8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-(3-メトキシ-フェニル)-アミン

## 【化 3 8】



MC 8 2 5 \_\_ S C 0 1 \_\_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

収率：34% (145 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法 A) 276.0 (M + H)、RT. 3.6 min、98.1% (max)、98.4% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.14 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.36-7.35 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 4.0, 0.9 Hz, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 3.75 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 3.8 min、99.1% (max)、99.2% (254 nm)。

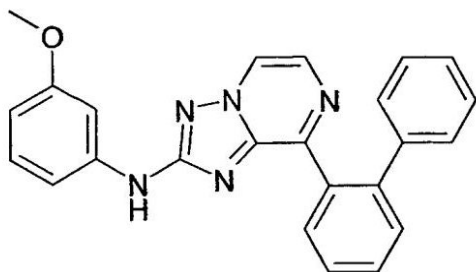
10

## 【0242】

MC 8 2 5 \_\_ 0 0 8

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3 - メトキシ - フェニル) - アミン (“C7”)

## 【化 3 9】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

収率：43% (123 mg、黄色固体)。LCMS：(方法 A) 394 (M + H)、RT. 4.9 min、98.25% (max)、98.97% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.85 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 6.48 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 7H), 6.50 (dd, J = 7.92, 2.16 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 5.0 min、99.02% (max)、99.20% (254 nm)。

20

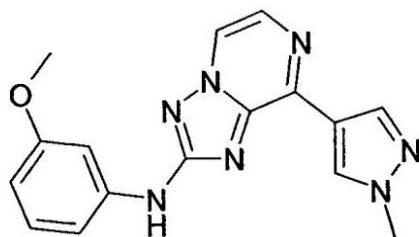
30

## 【0243】

MC 8 2 5 \_\_ 0 3 0

(3 - メトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C8”)

## 【化 4 0】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

収率：35% (69.5 mg、淡黄色固体)。LCMS：(方法 A) 322.3 (M +

40

50



H)、RT 3.5 min、95.35% (max)。96.72% (254 nm); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.96 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.84 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); HPLC: (方法A) RT 3.6 min、98.12% (max)、98.34% (254 nm)。

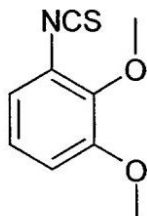
【0244】

MC825\_SC05

段階1 - IS08115 - 044

1 - イソチオシアナト - 2, 3 - ジメトキシベンゼン

【化41】



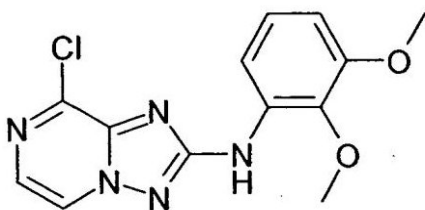
方法: 0 の乾燥ジクロロメタン (25 mL) 中の 2, 3 - ジメトキシ - フェニルアミン (1 g、6.52 mmol) の溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン (2.3 mL、13 mmol) を加え、5 分間攪拌する。チオホスゲン (0.55 mL、7.2 mmol) を加え、0 で 30 分間攪拌する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液を冷水でクエンチし、相を分離し、水 (3 x 25 mL)、塩水で有機相を洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し産物を得る。収率: 55% (0.7 g、無色のガム状物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.09-7.06 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

【0245】

段階2 - FS08115 - 045

(8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - アミン

【化42】



MC825\_SC01 段階1 に記載の方法を用いて合成。

収率: 43% (378 mg、白色固体)。LCMS: (方法A) 306.0 (M+H)、RT 3.8 min、98.7% (max)、99.5% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.03 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。HPLC: (方法A) RT 3.9 min、99.7% (max)、99.7% (254 nm)。

【0246】

MC825\_012

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - アミン ("C9")

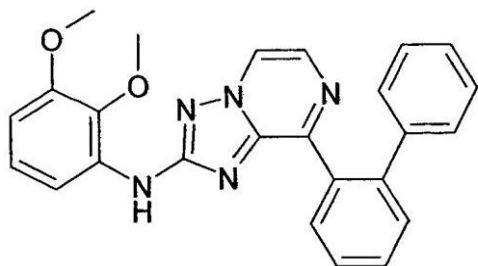
10

20

30

40

## 【化 4 3】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

10

収率：15% (42 mg、淡茶色固体)。LCMS：(方法 A) 424.3 (M + H)、RT 5.0 min、94.50% (max)、96.31% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.80 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 5H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.32, 1.20 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 5.1 min、95.12% (max)、95.56% (254 nm)。

## 【0247】

MC 8 2 5 \_\_ 0 3 2

(2,3-ジメトキシ-フェニル)-[8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-アミン("C10")

20

## 【化 4 4】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

30

収率：24% (56 mg、淡茶色固体)。LCMS：(方法 A) 352.3 (M + H)、RT 3.6 min、94.27% (max)、94.56% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.71 (d, J = 4.40 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 0.52 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.32, 1.28 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.32 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.36, 1.28 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 3.6 min、94.40% (max)、94.73% (254 nm)。

## 【0248】

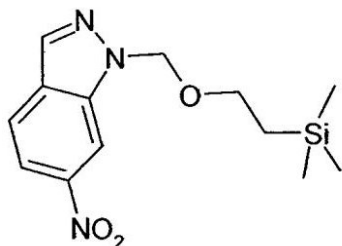
MC 8 2 5 \_\_ SC 0 6

40

段階 1 - IS 0 8 0 2 7 - 0 8 6

6-ニトロ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-インダゾール

## 【化 4 5】



方法：0 の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド ( 7 5 m L ) 中の水素化ナトリウム ( 6 0 % ) ( 1 . 4 6 g 、 3 6 . 7 m m o l ) の懸濁液に対して、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド ( 2 5 m L ) 中の 6 - ニトロインダゾ - ル ( 5 g 、 3 0 . 6 m m o l ) の溶液を加え、1 時間攪拌する。( 2 - ( クロロメトキシ ) エチル ) トリメチルシラン ( 5 . 4 m L 、 3 0 . 6 m m o l ) を加え、室温で 3 0 分攪拌する。反応終了後 ( T L C によって測定 ) 、反応混合液を冷水でクエンチし、濃縮し、残留物を酢酸エチル中に取り、水 ( 2 × 7 5 m L ) 、塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、E A / P E 勾配溶出 ) によって精製し、位置異性体の混合物を得る。収率：7 3 % ( 6 . 6 g 、赤褐色油状物 ) 。L C M S : ( 方法 A ) 2 9 4 . 0 ( M + H ) 、R T . 5 . 5 、5 . 6 m i n 、4 6 . 4 、5 3 . 3 % ( m a x ) 。

10

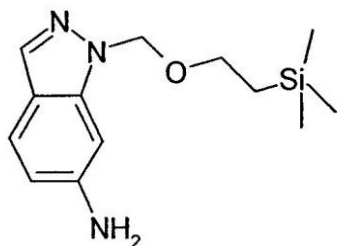
20

## 【 0 2 4 9 】

段階 2 - I S 0 8 0 2 7 - 0 9 6

1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イルアミン

## 【化 4 6】



30

方法：無水アルコール ( 1 0 0 m L ) 中の 6 - ニトロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - インダゾ - ル ( 6 . 6 g 、 2 2 . 5 m m o l ) の溶液に対して、P d / C ( 1 0 % 、 0 . 6 6 g ) を加え、1 K g / c m <sup>3</sup> の水素圧下で攪拌する。反応混合液をセラライトに通してろ過し、無水アルコール ( 1 0 0 m L ) で洗浄する。ろ液を濃縮し産物を得る。収率：9 4 % ( 5 . 6 g 、赤褐色油状物 ) 。L C M S : ( 方法 A ) 2 9 4 . 0 ( M + H ) 、R T . 3 . 4 、3 . 5 m i n 、2 1 . 9 、6 7 . 2 % ( m a x ) 、1 5 . 6 、6 4 . 5 % ( 2 5 4 n m ) 。

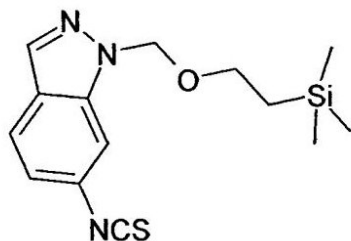
## 【 0 2 5 0 】

40

段階 3 - I S 0 8 0 2 7 - 0 9 7

6 - イソチオシアナト - 1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - インダゾ - ル

## 【化 4 7】



方法：0 の乾燥ジクロロメタン（75 mL）中の1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾ-ル-6-イルアミン（5.5 g、20.8 mmol）の溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン（7.2 mL、41.8 mmol）を加え、5分間攪拌する。チオホスゲン（1.82 mL、23 mmol）を加え、0 で30分間攪拌する。反応終了後（TLCによって測定）、反応混合液を冷水でクエンチし、相を分離し相を分離し、有機相を水（3×75 mL）、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し産物を得る。収率：98%（6.3 g、赤褐色油状物）。LCMS：（方法A）416.0（M+H）、RT. 4.8、5.1 min、13.3、84%（max）、15.3、83.4%（254 nm）。

10

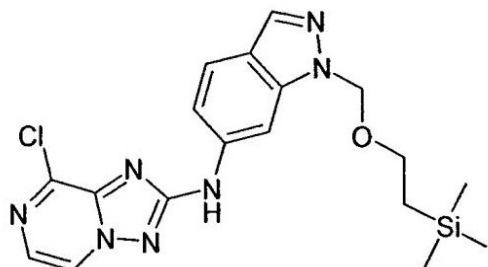
## 【0251】

段階4-ISO8027-098

（8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）-[1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インダゾ-ル-6-イル]-アミン

20

## 【化 4 8】



30

MC825\_\_SC01\_\_段階1に記載の方法を用いて合成。

収率：58%（5 g、黄色固体）。LCMS：（方法A）416.0（M+H）、RT. 4.8、5.1 min、13.3、84.0%（max）、15.3、83.4%（254 nm）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：[ppm] 10.43 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), -0.12 (s, 9H)。

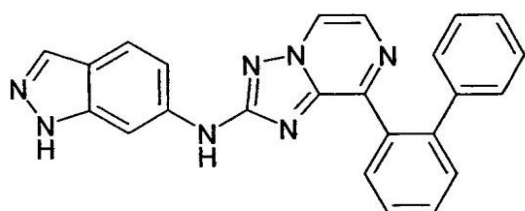
## 【0252】

MC825\_\_016

（8-ピフェニル-2-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）-(1H-インダゾ-ル-6-イル)-アミン（"C11"）

40

## 【化 4 9】



50

MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成し、最終化合物を THF 中で TBAF で SEM 基の脱保護後に得る。

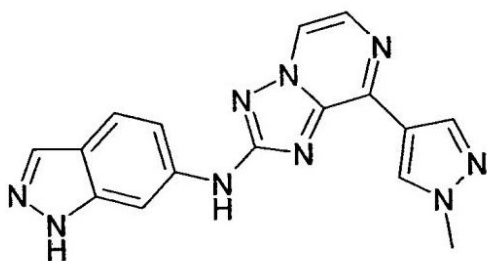
収率：8 % ( 1 2 . 7 m g 、灰白色固体)。LCMS：(方法 A) 4 0 4 . 3 ( M + H )、RT . 3 . 9 m i n、9 4 . 8 3 % ( m a x )。9 4 . 4 4 % ( 2 5 4 n m )；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 12.84 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (t, J = 1.08 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 5H), 7.15-7.11 (m, 6H)。HPLC：(方法 A) RT 4 . 0 m i n、9 4 . 6 3 % ( m a x )、9 4 . 0 3 % ( 2 5 4 n m )。

【0253】

MC 8 2 5 \_\_ 0 3 7

( 1 H - インドゾ - ル - 6 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 2 ” )

【化50】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成し、最終化合物を THF 中で TBAF で SEM 基の脱保護後に得る。

収率：12 % ( 1 7 m g 、淡黄色固体)。LCMS：(方法 A) 3 3 2 . 3 ( M + H )、RT . 2 . 7 m i n、9 6 . 2 0 % ( m a x )。9 7 . 9 6 % ( 2 5 4 n m )；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 12.86 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, J = 0.36 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.76, 1.80 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 2 . 6 m i n、9 7 . 7 5 % ( m a x )、9 8 . 7 3 % ( 2 5 4 n m )。

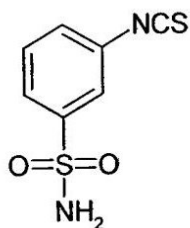
【0254】

MC 8 2 5 \_\_ S C 0 7

段階 1 - IS 0 8 1 4 9 - 0 4 0

3 - イソチオシアナト - ベンゼンスルホンアミド

【化51】



MC 8 2 5 \_\_ S C 0 5 \_\_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

収率：80 % ( 1 g 、茶色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.80-7.76 (m, 2H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H)。

【0255】

段階 2 - FS 0 8 1 1 5 - 0 4 7

3 - ( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) アミノ

10

20

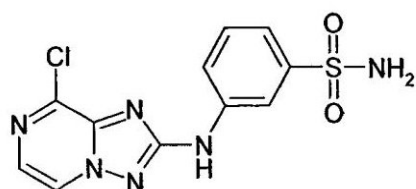
30

40

50

## ) - ベンゼンスルホンアミド

## 【化52】



MC825\_\_SC01\_\_段階1に記載の方法を用いて合成。

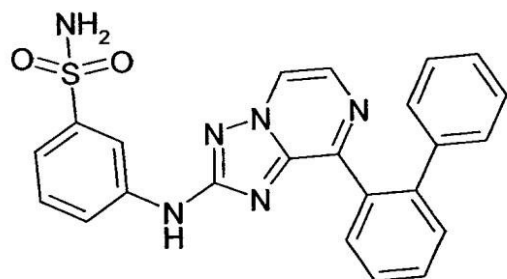
収率：20% (14 mg、明橙色固体)。LCMS：(方法A) 325.0 (M+H)<sup>+</sup>、RT 2.5 min、95.1% (max)、93.3% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.50 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.36 (br s, 2H)。HPLC：(方法A) RT 2.5 min、95.9% (max)、93.9% (254 nm)。

## 【0256】

MC825\_\_020

3 - (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - ベンゼンスルホンアミド (“C13”)

## 【化53】



MC825\_\_010に記載のように合成。

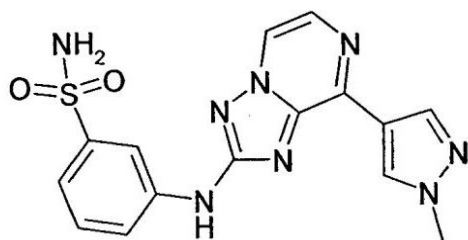
収率：11% (22.5 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法A) 443 (M+H)<sup>+</sup>、RT 3.9 min、96.2% (max)、96.5% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.22 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 5H)。HPLC：(方法A) RT 4.0 min、96.7% (max)、95.8% (254 nm)。

## 【0257】

MC825\_\_033

3 - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - ベンゼンスルホンアミド (“C14”)

## 【化54】



MC825\_\_010に記載のように合成。

収率：2.6% (9 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法A) 371 (M+H)、RT 2.5 min、97.0% (max)、96.2% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.36 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 4.6, 4.3 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 4.46, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 2.6 min、97.5% (max)、96.9% (254 nm)。

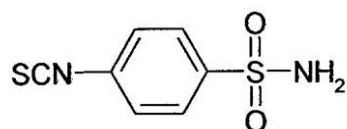
【0258】

MC825\_\_SC08

段階1 - IS08149 - 041

4 - イソチオシアナト - ベンゼンスルホンアミド

【化55】



MC825\_\_SC05\_\_段階1に記載の方法を用いて合成。

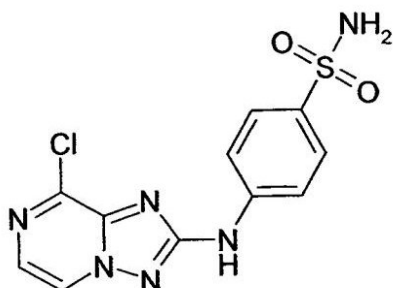
収率：80% (1 g、茶色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.86-7.83 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.49 (br s, 2H)。

【0259】

段階2 - FS08149 - 042

4 - (8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - ベンゼンスルホンアミド

【化56】



MC825\_\_SC01\_\_段階1に記載の方法を用いて合成。

収率：40% (1 g、茶色固体)。LCMS：(方法A) 325.0 (M+H)、RT 2.3 min、91.1% (max)、84.0% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.62 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 4H), 7.20 (br s, 2H)。HPLC：(方法A) RT 2.5 min、89.2% (max)、87.9% (254 nm)。

【0260】

MC825\_\_001

4 - (8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - ベンゼンスルホンアミド (“C15”)

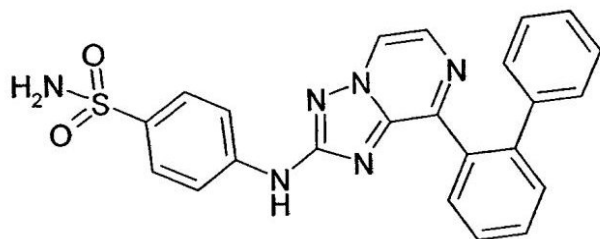
10

20

30

40

## 【化57】



MC825\_\_010に記載のように合成。

10

収率：5.6% (11.5 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法A) 443.0 (M + H)、RT 3.8 min、97.1% (max)、97.2% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ppm] 8.32 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 5H)。HPLC：(方法A) RT 3.9 min、95.5% (max)、94% (254 nm)。

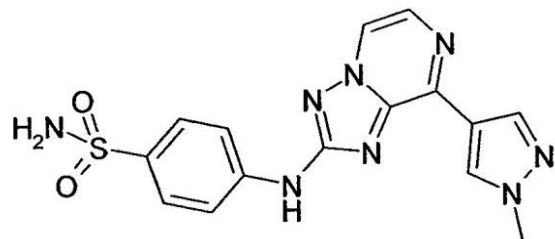
## 【0261】

MC825\_\_021

4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 6 ” )

20

## 【化58】



MC825\_\_010に記載のように合成。

収率：3% (9 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法A) 371.0 (M + H)、RT 2.5 min、95.9% (max)、92.6% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.43 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 2.5 min、97.2% (max)、92.9% (254 nm)。

30

## 【0262】

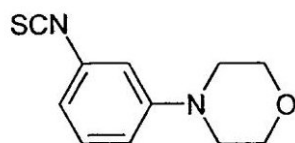
MC825\_\_SC09

段階 1 - IS08027 - 080

4 - ( 3 - イソチオシアナト - フェニル ) - モルホリン

## 【化59】

40



MC825\_\_SC05\_\_段階1に記載の方法を用いて合成。

収率：73% (0.9 g、茶色油状物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.13 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。

## 【0263】

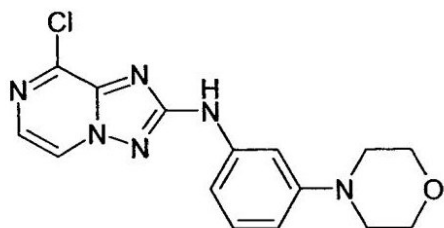
50



段階 2 - F S 0 8 1 1 5 - 0 5 3

( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 3 -  
モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン

【化 6 0】



10

M C 8 2 5 \_\_ S C 0 1 \_\_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

収率：37% (500 mg、黄色固体)。LCMS：(方法 A) 331.0 (M + H)、RT 2.5 min、99.2% (max)、99.5% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.00 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.55-6.58 (m, 1H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 4.7 Hz, 4H)。HPLC：(方法 A) RT 2.6 min、99.7% (max)、99.7% (254 nm)。

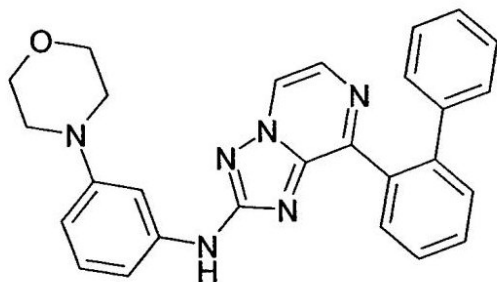
【0264】

M C 8 2 5 \_\_ 0 1 4

20

( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 -  
イル ) - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 1 7 ” )

【化 6 1】



30

M C 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

収率：25% (68 mg、淡黄色固体)。LCMS：(方法 A) 449.3 (M + H)、RT 4.0 min、96.0% (max)、97.3% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.86 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.08 (m, 6H), 6.99-7.01 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.7 Hz, 4H)。HPLC：(方法 A) RT 4.0 min、99.1% (max)、99.3% (254 nm)。

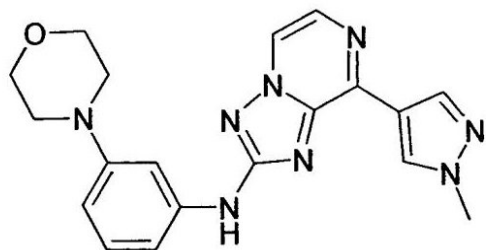
40

【0265】

M C 8 2 5 \_\_ 0 4 1

[ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 ,  
5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C  
1 8 ” )

## 【化 6 2】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

10

収率：20% (46 mg、茶色固体)。LCMS：(方法A) 377.3 (M+H)、RT 2.6 min、97.7% (max)、94.8% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.80 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.57-6.54 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.16-3.12 (m, 4H)。HPLC：(方法A) RT 2.6 min、98.99% (max)、97.49% (254 nm)。

## 【0266】

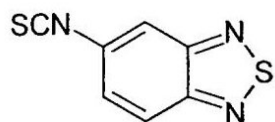
MC 8 2 5 \_\_ SC 1 0

段階1 - IS 0 8 0 2 7 - 0 8 1

20

5 - イソチオシアナト - ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾール

## 【化 6 3】



MC 8 2 5 \_\_ SC 0 5 \_\_ 段階1 に記載の方法を用いて合成。

収率：79% (1.5 g、明茶色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.23-8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 0.6, 9.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H)。

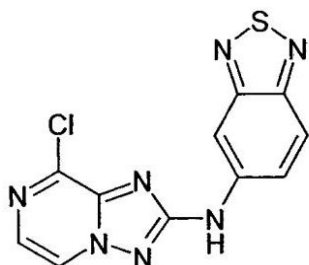
## 【0267】

30

段階2 - FS 0 8 0 2 7 - 0 8 2

ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾール - 5 - イル - ( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミン

## 【化 6 4】



40

MC 8 2 5 \_\_ SC 0 1 \_\_ 段階1 に記載の方法を用いて合成。

収率：42% (1 g、茶色固体)。LCMS：(方法A) 304.0 (M+H)、RT 3.6 min、90.9% (max)、97.9% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.85 (s, 1H), 9.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 1H)。

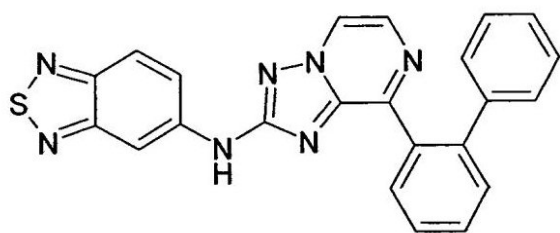
## 【0268】

MC 8 2 5 \_\_ 0 1 3

ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾール - 5 - イル - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1 ,

50

2, 4] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミン ( “ C 1 9 ” )  
 【化 6 5】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

10

収率：9 % ( 1 8 . 8 m g、淡黄色固体 )。LCMS：( 方法 A ) 4 2 2 . 0 ( M + H )、RT . 4 . 9 m i n、9 8 . 6 % ( m a x )、9 9 . 5 % ( 2 5 4 n m )；<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：[ppm] 10.53 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 5H)。HPLC：( 方法 A ) RT 4 . 9 m i n、9 8 . 4 % ( m a x )、9 8 . 7 % ( 2 5 4 n m )。

【0 2 6 9】

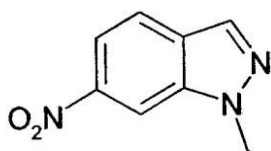
MC 8 2 5 \_\_ S C 1 1

段階 1 - I S 0 8 0 2 7 - 0 8 7

1 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - インダゾ - ル

20

【化 6 6】



方法：0 の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド ( 7 5 m L ) 中の水素化ナトリウム ( 6 0 % ) ( 1 . 1 g、2 9 . 4 m m o l ) の懸濁液に対して、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド ( 2 5 m L ) 中の 6 - ニトロインダゾ - ル ( 4 g、2 4 . 5 m m o l ) の溶液を加え、1 時間攪拌する。ヨードメタン ( 1 . 8 m L、2 9 . 4 m m o l ) を加え、室温で 3 0 分間攪拌する。反応終了後 ( T L C によって測定 )、反応混合液を冷水でクエンチし、濃縮し、残留物を酢酸エチル中に取り、水 ( 2 x 7 5 m L )、塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、E A / P E 勾配溶出 ) によって精製する。必要な位置異性体は次の段階のために取らなければならない。収率：4 6 % ( 2 g、黄色固体 )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：

30

[ppm] 8.59 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 4.27 (s, 3H)。

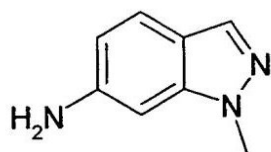
【0 2 7 0】

段階 2 - I S 0 8 0 2 7 - 0 9 3

1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イルアミン

【化 6 7】

40



MC 8 2 5 \_\_ S C 0 6 \_\_ 段階 2 に記載の方法を用いて合成。

収率：9 0 % ( 1 . 5 g、白色固体 )。LCMS：( 方法 A ) 1 4 8 . 3 ( M + H )、RT . 0 . 6 m i n、9 2 . 7 % ( m a x )。

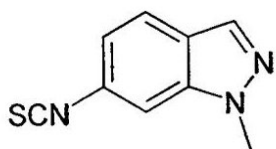
【0 2 7 1】

段階 3 - I S 0 8 0 2 7 - 0 9 4

50

## 6 - イソチオシアナト - 1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル

【化 6 8】



MC 8 2 5 \_\_ SC 0 6 \_\_ 段階 3 に記載の方法を用いて合成。

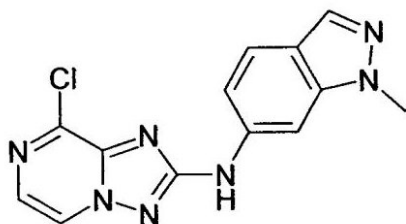
収率：75% (1.5 g、茶色固体)。LCMS：(方法 A) 190.0 (M + H)、  
RT . 3.9 min、95.6% (max)。 10

【0 2 7 2】

段階 4 - FS 0 8 0 2 7 - 0 9 5

(8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (1 -  
メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル) - アミン

【化 6 9】



MC 8 2 5 \_\_ SC 0 1 \_\_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

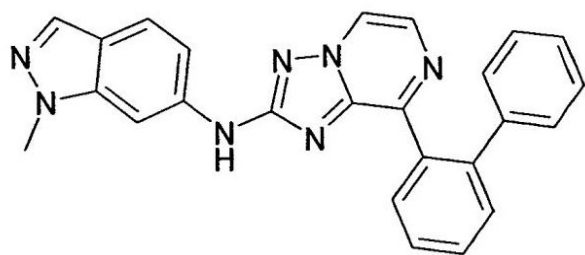
収率：31% (750 mg、黄色固体)。LCMS：(方法 A) 300.0 (M + H)、  
RT . 2.3 min、98.4% (max)、99.6% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (40  
0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.17 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H),  
8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J =  
8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 2.4 min、98.9  
% (max)、99.1% (254 nm)。 30

【0 2 7 3】

MC 8 2 5 \_\_ 0 1 8

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 -  
イル) - (1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル) - アミン (“C 2 0”)

【化 7 0】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成。

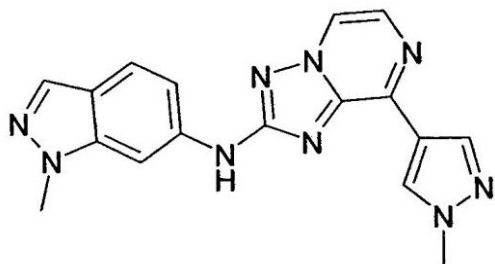
収率：22% (61 mg、淡黄色固体)。LCMS：(方法 A) 418.2 (M + H)、  
RT . 3.7 min、98.8% (max)、99.6% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (40  
0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.86 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H),  
8.16-8.02 (m, 2H), 7.72 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H),  
7.19-7.10 (m, 5H), 7.09-7.00 (m, 1H), 4.09 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT  
3.6 min、99.7% (max)、99.6% (254 nm)。 50

【 0 2 7 4 】

M C 8 2 5 \_ 0 3 9

( 1 - メチル - 1 H - インダゾ - ル - 6 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 2 1 ” )

【 化 7 1 】



10

M C 8 2 5 \_ 0 1 0 に記載のように合成。

収率：72% (166 mg、淡黄色固体)。LCMS：(方法A) 346.3 (M+H)、RT 2.4 min、99.0% (max)、98.6% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.95 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 2.4 min、96.5% (max)、97.9% (254 nm)。

20

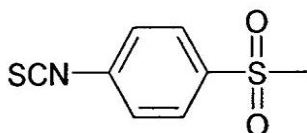
【 0 2 7 5 】

M C 8 2 5 \_ S C 1 2

段階1 - I S 0 8 1 1 5 - 0 6 0

1 - イソチオシアナト - 4 - メタンスルホニルベンゼン

【 化 7 2 】



30

M C 8 2 5 \_ S C 0 5 \_ 段階1 に記載の方法を用いて合成。

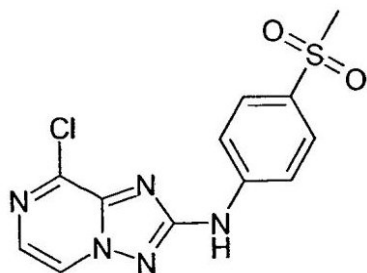
収率：80% (2 g、明茶色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.98 (dd, J = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H)。

【 0 2 7 6 】

段階2 - F S 0 8 1 1 5 - 0 6 1

( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - アミン

【 化 7 3 】



40

M C 8 2 5 \_ S C 0 1 \_ 段階1 に記載の方法を用いて合成。

収率：44% (1.8 g、黄色固体)。LCMS：(方法A) 324.0 (M+H)、

50

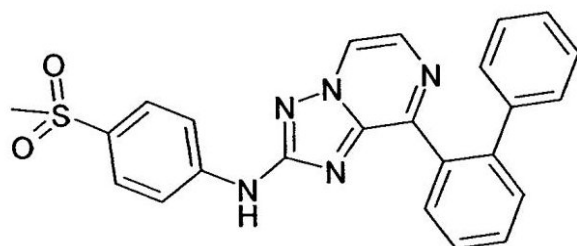
RT . 2 . 8 min、98.6% (max)、95.8% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.77 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 3.15 (s, 3H)。HPLC: (方法A) RT 2.9 min、99.0% (max)、98.2% (254 nm)。

【0277】

MC825\_\_006

(8-ビフェニル-2-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン(“C22”)

【化74】



10

MC825\_\_010に記載のように合成。

収率: 80% (275 mg、灰白色固体)。LCMS: (方法A) 442 (M+H)、RT . 4 . 2 min、98.53% (max)、96.90% (254 nm); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.52 (s, 1H), 8.87 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 7.14, 1.64 Hz, 3H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 5H), 3.14 (s, 3H)。HPLC: (方法A) RT 4.2 min、99.35% (max)、97.70% (254 nm)。

20

【0278】

MC825\_\_026

(4-メタンスルホニル-フェニル)-[8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-アミン(“C23”)

【化75】



30

MC825\_\_010に記載のように合成。

収率: 36.5% (104 mg、黄色固体)。LCMS: (方法A) 370 (M+H)、RT . 2 . 8 min、97.59% (max)、97.47% (254 nm); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.59 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.15 (s, 3H)。HPLC: (方法A) RT 2.8 min、98.75% (max)、98.32% (254 nm)。

40

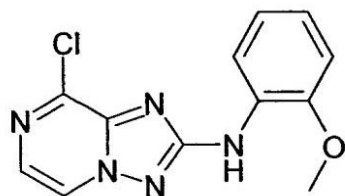
【0279】

MC825\_\_SC13

段階1-FS08115-073

(8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-(2-メトキシ-フェニル)-アミン

## 【化 76】



MC 825 \_\_ S C 0 1 \_\_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

収率：50% (500 mg、白色固体)。LCMS：(方法 A) 276.0 (M + H)  
10  
、RT 3.9 min、96.6% (max)、98.4% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 3.85 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 4.0 min、98.4% (max)、99.0% (254 nm)。

## 【0280】

MC 825 \_\_ 009

(8-ピフェニル-2-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-(2-メトキシ-フェニル)-アミン(“C24”)

## 【化 77】

20



MC 825 \_\_ 010 に記載のように合成。

収率：11% (40 mg、黄色固体)。LCMS：(方法 A) 394 (M + H)、RT  
30  
.5.1 min、98.86% (max)、99.35% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 5H), 7.01-6.93 (m, 3H), 3.81 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 5.2 min、98.79% (max)、98.87% (254 nm)。

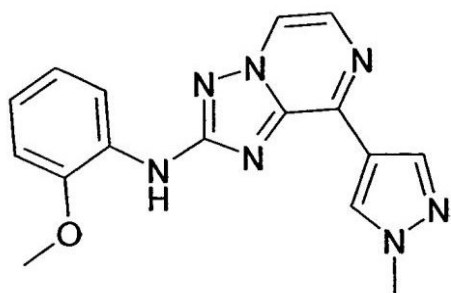
## 【0281】

MC 825 \_\_ 029

(2-メトキシ-フェニル)-[8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-アミン(“C25”)

## 【化 78】

40



MC 825 \_\_ 010 に記載のように合成。

50

収率：34% (99.9 mg、灰白色固体；LCMS：(方法A) 322 (M+H)、RT. 3.8 min、98.07% (max)、99.10% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.71 (d, J = 4.20 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 7.38, 1.80 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.30, 2.24 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 3.9 min、99.10% (max)、98.75% (254 nm)。

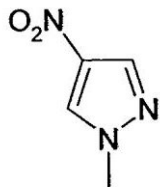
【0282】

MC825\_\_SC14

段階1 - IS08149 - 051

1 - メチル - 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール

【化79】



方法：乾燥アセトニトリル (100 mL) 中の 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール (5 g、44.2 mmol) の溶液に対して、セシウムカルボネート (28.8 g、88.4 mmol) およびヨードメタン (4.1 mL、66.3 mmol) を加え、70℃まで2時間加熱する。反応混合液を濃縮し、残留物を酢酸エチル中に取り、水 (2 x 75 mL)、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し産物を得る。

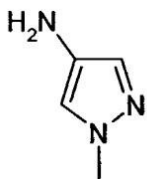
収率：53% (3 g、黄色固体)。LCMS：(方法A) 128.0 (M+H)、RT. 1.3 min、99.4% (max)、98.6% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【0283】

段階2 - IS08115 - 071

1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミン

【化80】



MC825\_\_SC06\_\_段階2に記載の方法を用いて合成。

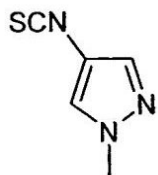
収率：100% (2 g、白色ゴム状固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 6.95 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)。

【0284】

段階3 - IS08115 - 072

4 - イソチオシアナト - 1 - メチル - 1H - ピラゾール

【化81】



MC825\_\_SC06\_\_段階3に記載の方法を用いて合成。

収率：70% (2 g、茶色ゴム状固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.93 50



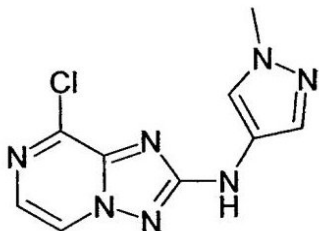
(s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)。

【 0 2 8 5 】

段階 4 - F S 0 8 1 1 5 - 0 7 4

( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 -  
メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アミン

【 化 8 2 】



10

M C 8 2 5 \_ S C 0 1 \_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

収率：40% (500mg、明茶色固体)。LCMS：(方法A) 250.0 (M+H)、RT 2.0min、95.9% (max)、98.5% (254nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.69 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 2.1min、95.6% (max)、98.7% (254nm)。

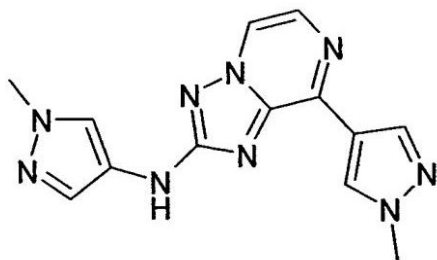
【 0 2 8 6 】

20

M C 8 2 5 \_ 0 3 4

( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン  
( “ C 2 6 ” )

【 化 8 3 】



30

M C 8 2 5 \_ 0 1 0 に記載のように合成。

収率：22% (65mg、黄色固体)。LCMS：(方法A) 296 (M+H)、RT 2.2min、98.69% (max)、98.55% (254nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.54 (s, 1H), 8.63 (t, J = 4.36 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 0.52 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.64 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 2.3min、97.66% (max)、98.48% (254nm)。

40

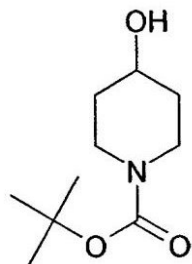
【 0 2 8 7 】

M C 8 2 5 \_ S C 1 5

段階 1 - I S 0 8 1 4 9 - 0 5 7

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - t e r t - ブチル - エステル

## 【化 8 4】



方法：0 の無水アルコール（100 mL）中の1-boc-4-ピペリドン（5 g、25.1 mmol）の溶液に対して、ホウ化水素ナトリウム（1.4 g、37.6 mmol）を加え、室温で2時間攪拌する。反応終了後（TLCによって測定）、反応混合液を冷水でクエンチし、濃縮する。残留物は酢酸エチル（75 mL）中に取り、水（2 × 75 mL）、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し産物を得る。収率：97%（4.9 g、白色固体）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： [ppm] 4.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 3H), 2.93-2.91 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28-1.19 (m, 2H)。

10

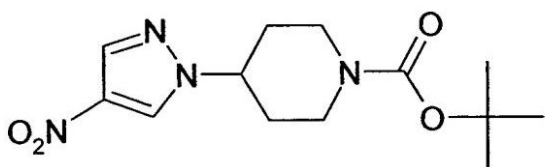
## 【0288】

段階2 - IS08149 - 058

4 - (4 - ニトロ - ピラゾール - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル

20

## 【化 8 5】



方法：0 の乾燥テトラヒドロフラン（150 mL）中の4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル-エステル（5.6 g、48.6 mmol）の溶液に対して、4-ニトロ-1H-ピラゾール（3.1 g、27.4 mmol）およびトリフェニルホスフィン（8.6 g、32.9 mmol）を加え、5分間攪拌し、ジ-tert-ブチル-アゾジカルボキシレート（8.2 g、35.6 mmol）を徐々に滴下し、反応混合液を室温に到達させ、16時間攪拌する。反応終了後（TLCによって測定）、反応混合液を濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、EA/PE勾配溶出）によって精製する。

30

収率：59%（4.8 g、明茶色固体）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： [ppm] 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

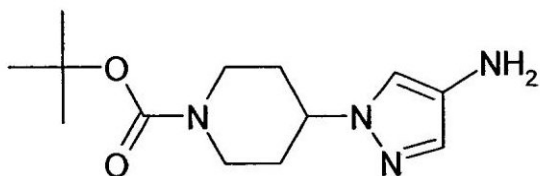
## 【0289】

40

段階3 - IS08115 - 078 - A

4 - (4 - アミノ - ピラゾール - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル

## 【化 8 6】



50

MC825\_\_SC06\_\_段階2に記載の方法を用いて合成。得られた産物は次の段階のために取る。

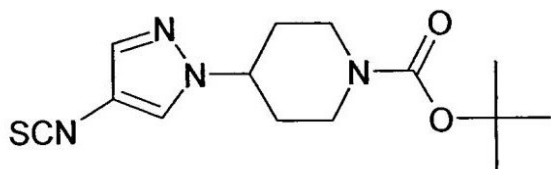
収率：100% (1.8 g、白色ゴム状固体)。

【0290】

段階4 - IS08115 - 078 - B

4 - (4 - イソチオシアナト - ピラゾール - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル

【化87】



10

MC825\_\_SC06\_\_段階3に記載の方法を用いて合成。

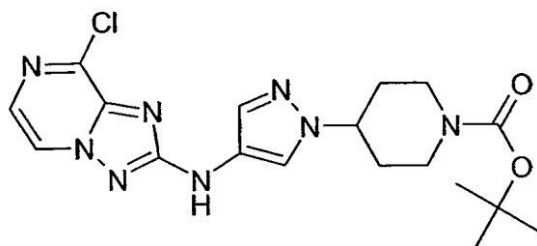
収率：70% (1.4 g、無色のガム状固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0291】

段階5 - IS08115 - 079

4 - [4 - (8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル アミノ) - ピラゾール - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル

【化88】



30

MC825\_\_SC01\_\_段階1に記載の方法を用いて合成。

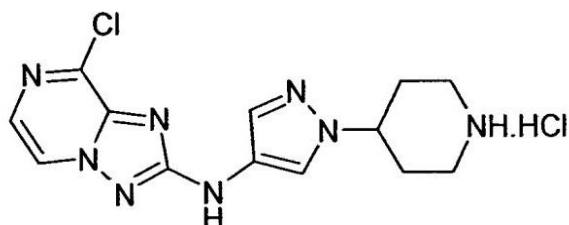
収率：73% (1 g、明茶色固体)。LCMS: (方法A) 419.3 (M+H)、RT 3.9 min、99.2% (max)、99.6% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.69 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0292】

段階6 - FS08115 - 085

(8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (1 - ピペリジン - 4 - イル) 1H - ピラゾール - 4 - イル) - アミンヒドロクロライド

【化89】



50

方法：0 の乾燥 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の 4 - [ 4 - ( 8 - クロロ - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - ピラゾール - 1 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル (100 mg、0.24 mmol) の溶液に対して、1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の HCl を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合液を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで粉碎し、ろ過して産物を得る。

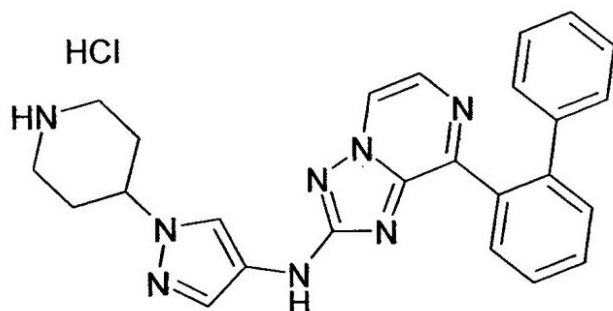
収率：17% (13 mg、明茶色固体)。LCMS：(方法 A) 319.0 (M+H)、RT. 1.7 min、96.7% (max)、97.8% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.77 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 4H)。HPLC：(方法 A) RT 1.7 min、97.0% (max)、97.1% (254 nm)。

【0293】

MC825\_\_019

( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アミン ) ヒドロクロライド ( “ C 2 7 ” )

【化90】



MC825\_\_SC15 段階 6 に報告のように、最終化合物をジオキサン中で HCl で Boc 基の脱保護後に得る。

収率：6% (25.5 mg、赤茶色固体)；LCMS：(方法 A) 437 (M+H)、RT. 3.1 min、93.70% (max)、93.41% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.43 (s, 1H), 8.95 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.36, 9.72 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.44 (d, J = 0.52 Hz, 1H), 7.16 (s, 3H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.36 Hz, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 4H)。HPLC：(方法 A) RT 3.1 min、94.47% (max)、92.20% (254 nm)。

【0294】

MC825\_\_035

[ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - アミンヒドロクロライド ( “ C 2 8 ” )

## 【化 9 1】



MC 8 2 5 \_\_ 0 1 0 に記載のように合成し、MC 8 2 5 \_\_ SC 1 5 段階 6 に報告のよう 10  
に、最終化合物をジオキサン中でHClでBOC基の脱保護後に得る。

収率：10% (47.8 mg、黄色固体)。LCMS：(方法A) 365.3 (M+H)、RT 1.9 min、94.67% (max)、97.57% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 9.54 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.20 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.64 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.62 (d, J = 2.28 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 2.32 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 7.96 Hz, 2H)；HPLC：(方法A) RT 1.9 min、93.73% (max)、95.79% (254 nm)。

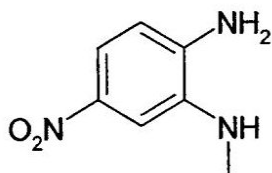
## 【0295】

MC 8 2 5 \_\_ SC 1 6

段階 1 - IS 0 8 1 1 5 - 0 7 0

N 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

## 【化 9 2】



方法：乾燥N, N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中の4-ニトロ-ベンゼン-1, 2-ジアミン(5 g、32.6 mmol)の溶液に対して、ヨードメタン(1.6 mL、26.1 mmol)および飽和ナトリウムカルボネート溶液(8 mL)を加え、室温で12時間撹拌する。反応混合液を高真空ポンプで濃縮し、酢酸エチル(75 mL)で希釈し、水(2 x 75 mL)、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、EA/PE勾配溶出)によって精製する。

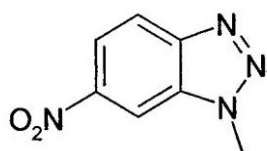
収率：55% (3 g、赤茶色固体)；LCMS：(方法A) 166.0 (M-H)、RT 3.9 min、98.5% (max)、98.1% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.71 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (br s, 3H), 2.94 (s, 3H)。 40

## 【0296】

段階 2 - IS 0 8 1 1 5 - 0 8 4

1 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【化 9 3】



方法： - 5 の HCl 水溶液 (5 M、20 mL) 中の N2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (1 g、6 mmol) の溶液に対して、亜硝酸ナトリウム (0.82 g、11.9 mmol) の水溶液を徐々に滴下し、反応混合液を室温に到達させ、12 時間攪拌する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液を水酸化アンモニウム (25%) の水溶液で pH 8 まで塩基性を変化させる。反応混合液を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、水 (2 × 50 mL)、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し産物を得る。

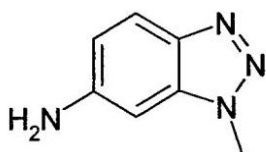
収率：94% (1 g、赤茶色固体)。LCMS：(方法 A) 179.0 (M + H)、RT . 2.4 min、98.0% (max)、98.4% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 4.45 (s, 3H)。

【0297】

段階 3 - IS08115 - 086 - A

3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イルアミン

【化 9 4】



MC825 \_\_ SC06 \_\_ 段階 2 に記載の方法を用いて合成。  
得られた産物は次の段階のために取った。

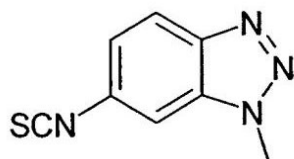
収率：96% (0.8 g、赤茶色固体)。

【0298】

段階 4 - IS08115 - 086 - B

6 - イソチオシアナト - 1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール

【化 9 5】



MC825 \_\_ SC06 \_\_ 段階 3 に記載の方法を用いて合成。

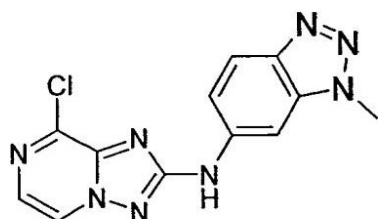
収率：70% (0.7 g、茶色固体)。LCMS：(方法 A) 191.0 (M + H)、RT . 3.7 min、98.6% (max)、98.1% (220 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.10-8.07 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 4.28 (s, 3H)。

【0299】

段階 5 - FS08115 - 087

(8 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - アミン

【化 9 6】



MC825 \_\_ SC01 \_\_ 段階 1 に記載の方法を用いて合成。

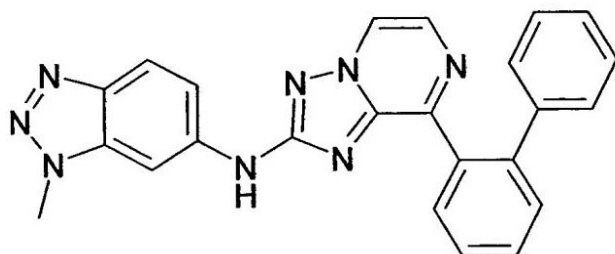
収率：47% (0.5 g、茶色固体)。LCMS：(方法A) 301.0 (M+H)、RT 2.7 min、97.2% (max)、97.1% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.62 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 2.9 min、96.8% (max)、96.5% (254 nm)。

【0300】

MC825\_\_015

8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - アミン (“C29”)

【化97】



MC825\_\_010に記載のように合成。

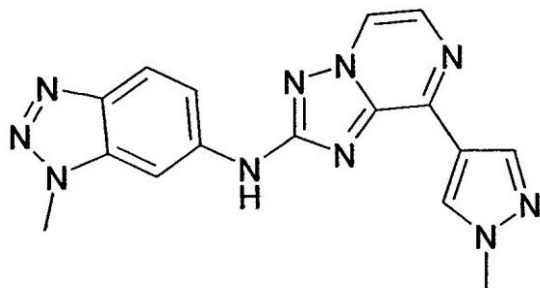
収率：26% (55 mg、淡茶色固体)。LCMS：(方法A) 419 (M+H)、RT 4.1 min、98.86% (max)、99.35% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.33 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.98, 4.36 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 0.48 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 7.77-7.77 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.04, 1.96 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 1.56 Hz, 5H), 4.23 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 4.1 min、98.48% (max)、99.00% (254 nm)。

【0301】

MC825\_\_036

(3 - メチル - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - [8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン (“C30”)

【化98】



MC825\_\_010に記載のように合成。

収率：52% (90 mg、淡茶色固体)。LCMS：(方法A) 347 (M+H)、RT 4.0 min、95.97% (max)、94.27% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.44 (s, 1H), 8.77 (t, J = 4.52 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 2.72 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.36, 9.02 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.01 (s, 3H)。HPLC：(方法A) RT 2.7 min、94.15% (max)、93.93% (254 nm)。

【0302】

10

20

30

40

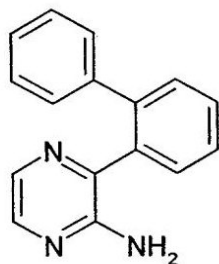
50

MC 8 2 5 \_ 0 0 5

段階 1 - IS 0 8 1 4 9 - 0 8 3

3 - ビフェニル - 2 - イルピラジン - 2 - イルアミン

【化 9 9】



10

方法：1, 4 - ジオキサン / 水 (9 : 1、20 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - クロロピラジン (1.0 g、7.7 mmol) の溶液に対して、ビフェニルボロン酸 (2.3 g、11.6 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4, 6 - トリイソプロピルビフェニル (0.22 g、0.46 mmol)、パラジウムアセテート (0.05 g、0.23 mmol) および炭酸カリウム (3.2 g、23.1 mmol) を加え、短時間脱気し、密封した チューブ中において 90 ° で 6 時間加熱する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液をセライトに通し、ジクロロメタン / メタノール (1 : 1、50 mL) で洗浄し、ろ液を濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH / DCM 勾配溶出) によって精製する。

20

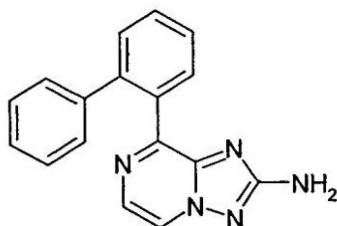
収率：52 % (1 g、明茶色固体)；LCMS：(方法 A) 248.3 (M + H)、RT 2.7 min、91.2 % (max)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 2H), 5.61 (br s, 2H)。

【0303】

段階 2 - IS 0 8 1 4 9 - 0 8 3

8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミン

【化 100】



30

方法：乾燥テトラヒドロフラン (25 mL) 中の 3 - ビフェニル - 2 - イルピラジン - 2 - イルアミン (1 g、4.04 mmol) の溶液に対して、エトキシカルボニルイソチオシアネート (0.63 g、4.85 mmol) を加え、50 °C まで 12 時間加熱する。反応混合液を濃縮し、エタノール / メタノール (1 : 1、50 mL) の混合液中に懸濁し、ヒドロキシルアミンヒドロクロライド (1.8 g、26.4 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.7 mL、15.8 mmol) を加え、80 °C まで 3 時間加熱する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液を濃縮し、残留物を水に取り、ジクロロメタン (30 mL) で抽出し、水 (2 × 30 mL)、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH / DCM 勾配溶出) によって精製する。

40

収率：72 % (0.8 g、明茶色固体)。LCMS：(方法 A) 288.3 (M + H)、RT 3.2 min、95.9 % (max)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.54 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.51

50



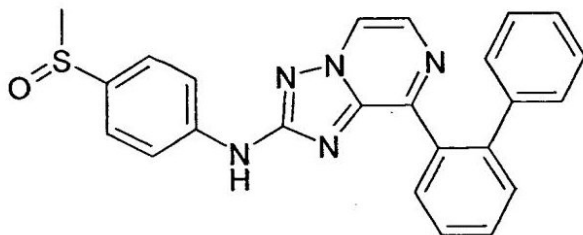
-7.47 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.34 (br s, 2H)。

【0304】

段階3 - IS08149 - 085

(8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - (4 - メタンスルフィニル - フェニル) - アミン (“C31”)

【化101】



10

方法：乾燥 t - ブタノール (5 mL) 中の 8 - ビフェニル - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミン (150 mg、0.52 mmol) の溶液に対して、1 - ブロモ - 4 - メタン - スルフィニル - ベンゼン (303 mg、0.078 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N - N - ジメチルアミノ) ビフェニル (20 mg、0.05 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (20 mg、0.02 mmol) およびナトリウムヘキサメチルジシリルアミド (1 M / THF) (0.8 mL、0.78 mmol) を加え、短時間脱気し、マイクロ波中で 150 で 1 時間照射する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液をセライトに通してろ過し、ジクロロメタン / メタノール (1 : 1、10 mL) で洗浄し、ろ液を濃縮し粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH / DCM 勾配溶出) によって精製する。収率：14% (32 mg、淡黄色固体)。LCMS：(方法 A) 426.0 (M + H)、RT. 3.8 min、93.0% (max)、93.3% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.21 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.66-7.83 (m, 5H), 7.18-7.70 (m, 5H), 2.66 (s, 3H)。

20

HPLC：(方法 A) RT 3.7 min、95.38% (max)、95.0% (254 nm)。

30

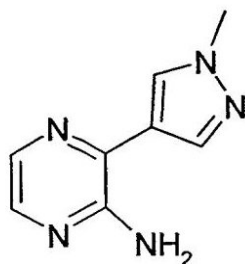
【0305】

MC825\_\_025

段階1 - IS08149 - 084

3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピラジン - 2 - イルアミン

【化102】



40

MC825\_\_005 段階1に記載の方法を用いて合成。

収率：68% (1.1 g, 明茶色固体)。LCMS：(方法 B) 176.0 (M + H), RT. 2.4 min, 93.6% (max), 94.9% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

【0306】

50

段階 2 - I S O 8 1 4 9 - 0 8 6

8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミン  
【化 1 0 3】



10

M C 8 2 5 \_\_ 0 0 5 \_\_ 段階 2 に記載の方法を用いて合成。

収率：44% (0.6 g、明茶色固体)。LCMS：(方法 A) 216.0 (M + H)、RT. 1.5 min、99.9% (max)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.45 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

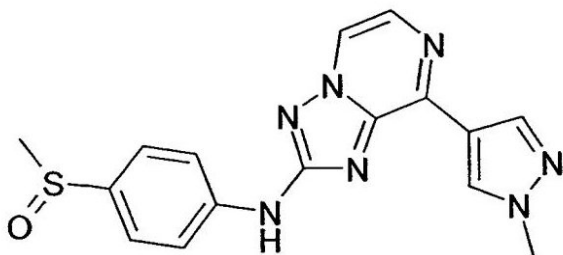
【0307】

段階 - 3

20

( 4 - メタンスルフィニル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 3 2 ” )

【化 1 0 4】



30

M C 8 2 5 \_\_ 0 0 5 \_\_ 段階 3 に記載の方法を用いて合成。

収率：14% (47 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法 A) 354 (M + H)、RT. 2.52 min、99.07% (max)。99.04% (254 nm)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.34 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.76 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。HPLC：(方法 A) RT 2.4 min、99.57% (max)、99.32% (254 nm)。

【0308】

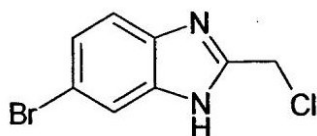
40

M C 8 2 5 \_\_ 0 2 2

段階 1 - I S O 8 3 9 1 - 0 5 4

6 - ブロモ - 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化 1 0 5】



方法：の溶液に対して無水アルコール (50 mL) 中の 4 - ブロモベンゼン - 1 , 2 -

50

ジアミン (3 g、16 mmol)、エチル - 2 - クロロアセトイミデートヒドロクロライド (5 g、32 mmol) を加え、室温で12時間撹拌する。反応終了後 (TLCによって測定)、反応混合液を真空下で濃縮する。残留物をジクロロメタン (60 mL) に取り、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EA/PE 勾配溶出) によって精製する。収率: 30% (1.2 g、淡茶色固体)。LCMS: (方法A) 246.0 (M+H)、RT 2.3 min、97.4% (max)、97.5% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H)。

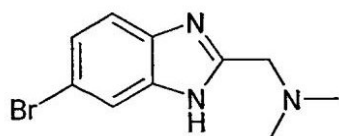
【0309】

10

段階2 - IS08391 - 055

(6 - ブロモ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ジメチルアミン

【化106】



方法: 乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 中の6 - ブロモ - 2 - クロロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール (1.2 g、4.8 mmol) の溶液に対して、ジメチルアミン (40%、5 mL) を加え、室温で2時間密封したチューブ中で撹拌する。反応終了後 (TLCによって測定)、反応混合液を真空下で濃縮する。残留物をジクロロメタン (30 mL) に取り、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して産物を得る。収率: 69% (0.85 g、茶色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 13.41 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.26 (s, 6H)。

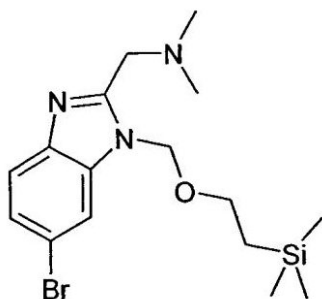
【0310】

20

段階3 - IS08391 - 056

[6 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル] - ジメチルアミン

【化107】



30

方法: 0 の乾燥N,N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の水素化ナトリウム (60%) (0.15 g、3.8 mmol) の懸濁液に対して、乾燥N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の(6 - ブロモ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ジメチルアミン (0.8 g、3.17 mmol) の溶液を加え、1時間撹拌する。(2 - (クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (5.4 mL、30.6 mmol) を加え、室温で30分間撹拌する。反応終了後 (TLCによって測定)、反応混合液を冷水でクエンチし、高真空で濃縮し、残留物を酢酸エチルに取り、水 (2 x 25 mL)、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH/DCM 勾配溶出) によって精製し、位置異性体の混合物を得る。収率: 49% (0.6 g、茶色ゴム状固体)。LCMS: (方法A) 38

40

50

4.0 (M+H)、RT. 4.5 min、85.3% (max)、88.7% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 7.86-7.80 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 0.84-0.80 (m, 2H), -0.10 (s, 9H)。

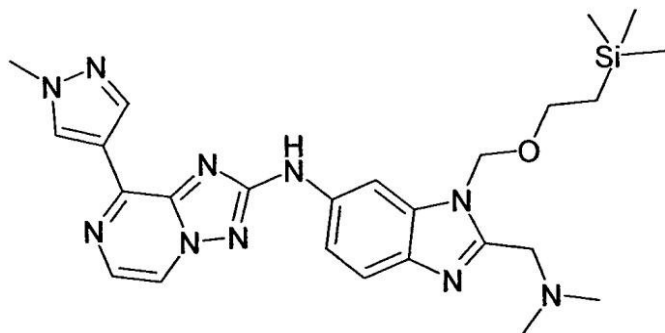
【0311】

段階4 - IS08555 - 005

[2 - ジメチルアミノメチル - 3 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン

【化108】

10



方法：乾燥 t - ブタノール (3 mL) 中の 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミン (50 mg、0.23 mmol) の溶液に対して、[6 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル] - ジメチルアミン (130 mg、0.35 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N - N - ジメチルアミノ) ピフェニル (9 mg、0.02 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (9 mg、0.09 mmol) およびナトリウムヘキサメチルジシリルアミド (1 M / THF) (0.47 mL、0.46 mmol) を加え、短時間脱気し、マイクロ波中 150 で 1 時間照射する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液をセライトを通してろ過し、ジクロロメタン / メタノール (1 : 1、10 mL) で洗浄し、前記ろ液を濃縮し粗産物を得る。前記粗産物 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH / DCM 勾配溶出) によって精製する。収率：21% (25 mg、淡茶色液体)。LCMS : (方法 A) 519.3 (M+H)、RT. 3.6、3.8 min、45.3、45.8% (max)。

20

30

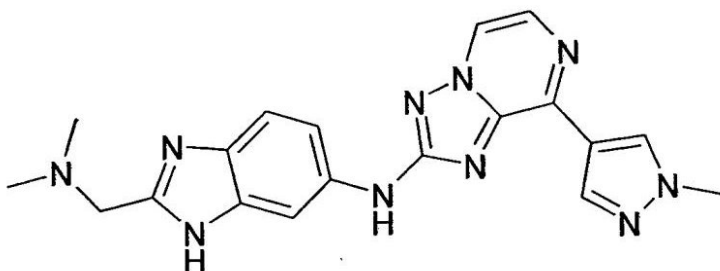
【0312】

段階5 - FS08555 - 008

(2 - ジメチルアミノメチル - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル] - アミン ( "C33" )

【化109】

40



方法：乾燥メタノール (3 mL) 中の 2 - ジメチルアミノメチル - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - [8 - (1 - メ

50

チル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル] - アミン ( 2 5 m g 、 0 . 2 4 m m o l ) の溶液に対して、メタノール ( 3 m L ) 中の H C l を加え、7 0 ° で 1 時間マイクロ波中で照射する。反応終了後 ( T L C によって測定 ) 、反応混合液 真空下で濃縮する。残留物をジクロロメタン ( 1 5 m L ) に取り、水、塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、M e O H / D C M 勾配溶出 ) によって精製する。収率 : 1 2 % ( 1 6 m g 、淡黄色固体 ) 。 L C M S : ( 方法 A ) 3 8 9 ( M + H ) 、 R T . 2 . 3 m i n 、 9 7 . 8 8 % ( m a x ) 、 9 9 . 0 0 % ( 2 5 4 n m ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : [ p p m ] 12.21 ( s , 1 H ) , 9.86 ( s , 1 H ) , 8.68 ( m , 2 H ) , 8 . 42 ( s , 1 H ) , 8.04 ( t , J = 4.32 H z , 2 H ) , 7.45-7.35 ( m , 2 H ) , 3.99 ( s , 3 H ) , 3.63 ( s , 2 H ) , 2.24 ( s , 6 H ) 。 H P L C : ( 方法 A ) R T 2 . 0 m i n 、 9 8 . 9 1 % ( m a x ) 、 9 9 . 1 9 % ( 2 5 4 n m ) 。

10

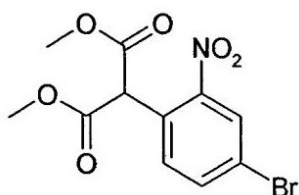
【 0 3 1 3 】

M C 8 2 5 \_ 0 4 3

段階 1 - I S 0 8 3 9 1 - 0 7 7

2 - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル ) - マロン酸ジメチルエステル

【 化 1 1 0 】



20

方法 : 0 の乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L ) 中の水素化ナトリウム ( 6 0 % ) ( 2 . 1 3 g 、 5 3 . 3 m m o l ) の懸濁液に対して、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 0 m L ) 中のマロン酸ジメチル ( 1 2 m L 、 1 0 4 . 2 m m o l ) の溶液を加える。反応混合液を 1 0 0 ° まで 2 0 分間加熱する。乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 0 m L ) 中の 2 , 5 - ジブロモニトロベンゼン ( 5 g 、 1 7 . 8 m m o l ) を室温で滴下し、1 0 0 ° で 3 時間加熱する。反応終了後 ( T L C によって測定 ) 、反応混合液を 0 ° まで冷やし、冷水でクエンチする。反応混合液を高真空で濃縮し、残留物を酢酸エチル ( 7 5 m L ) に取り、水 ( 2 × 7 5 m L ) 、塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、E A / P E 勾配溶出 ) によって精製する。収率 : 8 0 % ( 4 . 7 g 、明橙色固体 ) 。 L C M S : ( 方法 B ) 3 3 0 . 0 ( M - H ) 、 R T . 5 . 8 m i n 、 9 1 . 1 % ( m a x ) 、 9 0 . 8 % ( 2 5 4 n m ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : [ p p m ] 8.30 ( d , J = 2.16 H z , 1 H ) , 8.01 ( d d , J = 8.3 , 2.1 H z , 1 H ) , 7.50 ( d , J = 8.3 H z , 1 H ) , 5.49 ( s , 1 H ) , 3 . 69 ( s , 6 H ) 。

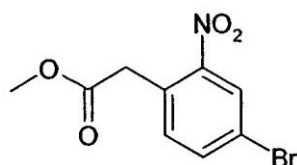
30

【 0 3 1 4 】

段階 2 - I S 0 8 3 9 1 - 0 7 9

4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

【 化 1 1 1 】



40

方法 : D M S O ( 1 0 m L ) 中の 2 - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル ) - マロン酸ジメチルエステル ( 4 . 7 g 、 1 4 . 2 m m o l ) の溶液に対して、塩化リチウム ( 1 . 2 g 、 2 8 . 4 m m o l ) および水 ( 0 . 3 m L ) を加え、1 0 0 ° まで 2 4 時間加熱する。反応終了後 ( T L C によって測定 ) 、反応混合液を高真空下で濃縮する。残留物を

50

ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水で、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濃縮して粗産物を得る。粗産物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EA/PE 勾配溶出) によって精製する。収率: 20% (0.8 g、明茶色固体)。LCMS: (方法 B) 274.0 (M-H)、RT: 5.8 min、94.0% (max)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] 8.28 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)。

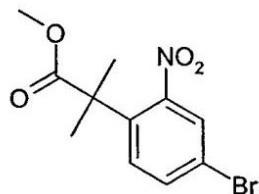
【0315】

段階3 - IS08391-082

2 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステル

【化112】

10



方法: 0 の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の水素化ナトリウム (60%) (0.28 g、7.22 mmol) の懸濁液に対して、4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル (0.8 g、2.9 mmol)、ヨードメタン (0.72 mL、11.5 mmol) および 18 - クラウン - 6 (0.8 g、0.3 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液を 0 まで冷やし、冷水でクエンチする。反応混合液を高真空で濃縮し、残留物を酢酸エチル (30 mL) に取り、水 (2 x 30 mL)、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濃縮して粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EA/PE 勾配溶出) によって精製する。収率: 91% (0.8 g、茶色油状物)。LCMS: (方法 B) 301.0 (M-H)、RT: 6.2 min、96.3% (max)、93.5% (254 nm)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] 8.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)。

20

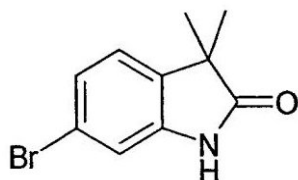
【0316】

段階4 - IS08391-083

6 - ブロモ - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

【化113】

30



方法: 氷酢酸 (10 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステル (0.6 g、1.96 mmol) の溶液に対して、鉄粉 (0.55 g、9.8 mmol) を加え、100 まで 2 時間加熱する。反応終了後 (TLC によって測定)、反応混合液を高真空で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、セライトに通す。前期ろ液を濃縮し、粗産物を得る。前記粗産物をカラムクロマトグラフィーによって精製する (シリカゲル、EA/PE 勾配溶出)。収率: 35% (210 mg、白色固体)。LCMS: (方法 B) 240.0 (M-H)、RT: 5.1 min、99.5% (max)、99.0% (254 nm)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] 10.45 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 1.22 (s, 6H)。

40

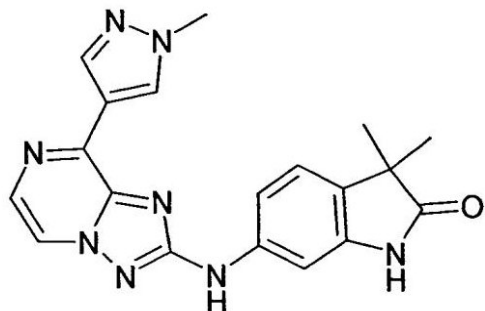
【0317】

段階5 - FS08391-085

50

3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1, 3 - ジヒドロ - イン  
ドール - 2 - オン ( “ C 3 4 ” )

【化 1 1 4】



10

MC 8 2 5 \_ 0 0 5 \_ 段階 3 に記載の方法を用いて合成。

収率：17% (15 mg、白色固体)。LCMS：(方法 A) 375.0 (M + H)、RT 3.1 min、98.3% (max)、99.4% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 10.37 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)。HPLC：(方法 A) RT 3.3 min、99.7% (max)、99.7% (254 nm)。

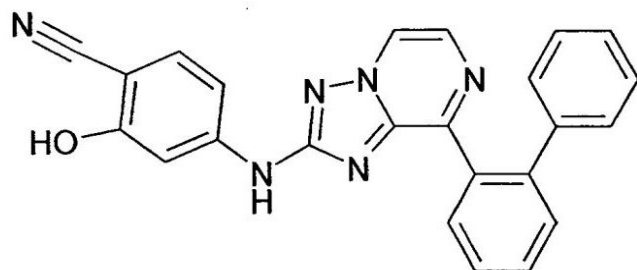
20

【0 3 1 8】

MC 8 2 5 \_ 0 4 4

4 - ( 8 - ビフェニル - 2 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ( “ C 3 5 ” )

【化 1 1 5】



30

MC 8 2 5 \_ 0 0 5 \_ 段階 3 に記載の方法を用いて合成。

収率：16% (22 mg、灰白色固体)。LCMS：(方法 A) 405.2 (M + H)、RT 4.4 min、99.5% (max)、97.3% (254 nm)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ppm] 8.16-8.13 (m, 1H), 7.79-7.65 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 6H), 6.95-6.93 (m, 1H)。HPLC：(方法 A) RT 4.4 min、97.4% (max)、96.1% (254 nm)。

40

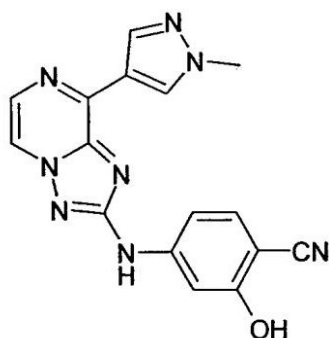
【0 3 1 9】

MC 8 2 5 \_ 0 4 5

段階 1 - FS 0 8 5 5 5 - 0 0 7

2 - ヒドロキシ - 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ベンゾニトリル ( “ C 3 6 ” )

## 【化 1 1 6】



10

MC 8 2 5 \_ 0 0 5 \_ 段階 3 に記載の方法を用いて合成。

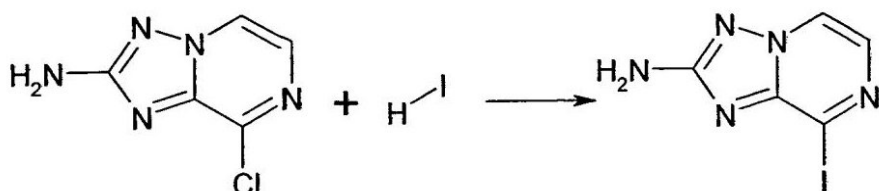
収率：5 % ( 6 m g、灰白色固体 )。LCMS：( 方法 A ) 3 3 3 . 2 ( M + H )、RT . 3 . 4 m i n、9 9 . 6 % ( m a x )、9 8 . 9 % ( 2 5 4 n m )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z, DMSO-d<sub>6</sub> )： [ p p m ] 11.04 ( s, 1H ), 10.44 ( s, 1H ), 8.71 ( d, J = 4.3 H z, 1H ), 8.68 ( s, 1H ), 8.41 ( s, 1H ), 8.10 ( d, J = 4.3 H z, 1H ), 7.57 ( d, J = 1.9 H z, 1H ), 7.51 ( d, J = 8.6 H z, 1H ), 7.20 ( d d, J = 8.6, 1.9 H z, 1H ), 3.99 ( s, 3H )。HPLC：( 方法 A ) RT 3 . 0 m i n、9 9 . 7 % ( m a x )、9 8 . 7 % ( 2 5 4 n m )。

## 【 0 3 2 0】

## 8 - ヨード - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロピラジン - 2 - イルアミンの合成

20

## 【化 1 1 7】



8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミン ( 5 . 5 0 0 g ; 3 2 . 4 3 m m o l ) を水中に懸濁し ( 4 0 . 0 m l )、次に H I ( 6 7 % , 2 1 . 8 5 5 m l ; 1 9 4 m m o l ) を加える。前記混合液を 5 0 で 1 6 時間攪拌し、HPLC によって測定する。

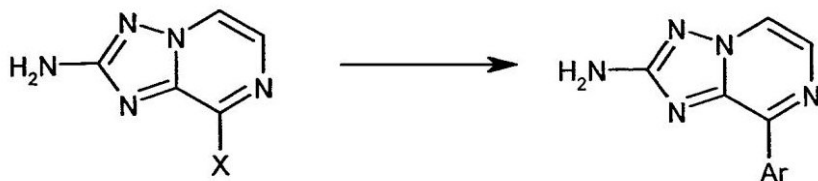
30

前記混合液を室温まで冷やし、水で希釈する。pH が 1 4 に達するまで N a O H を加えた後、結果として生じる懸濁液を 0 まで冷やし、すべての固体をろ別し、8 - ヨード - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミン ( 7 . 8 5 0 g ; 3 0 . 0 7 4 m m o l ) を黄色固体として得る。

## 【 0 3 2 1】

## 鈴木 - 宮浦カップリングのための基本手順 1

## 【化 1 1 8】



40

1 e q . 8 - ハロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロピラジン - 2 - イルアミン、1 . 1 e q ボロン酸 ( または対応ボロン酸エステル )、0 . 0 3 e q . パラジウム ( I I ) アセテート、0 . 0 6 e q . X - P h o s および 2 e q . 炭酸カリウムを、攪拌棒を有するマイクロ波チューブ中に得る。前期チューブを密閉し、排気しアルゴンで充填する。( 超音波照射下で混合液中にアルゴンを 1 0 分間吹き込むか、または排気しアルゴンで充填すること

50



によって短時間脱気された)アセトニトリルおよび水の混合液(2:1 v/v、4 mL / mmol)をシリンジによって窒素下に加える。前記チューブをマイクロ波照射下で適当な時間150 で加熱し、HPLC-MSによって測定する。完了時、前記混合液を酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグ上で過し、減圧下で蒸発させる。

粗産物をシリカ上に載せ、カラムクロマトグラフィーによって精製する。

#### 【0322】

#### Buchwald-Hartwig アミノ化のための基本手順 2

1 eq. のトリアゾロピラジン、1.1 eq. ハロゲンカップリング相手 および 0.03 eq. クロロ[2-ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ-イソプロピル-1,1'-ビフェニル[2-(2-アミノエチル)フェニル]Pd(II)(Brettphospho-PreCat)をスクリュキャップ付きまたはマイクロ波バイアル中においてtert-ブタノールに溶解させる(5 mL / mmol)。前記混合液を排気し窒素で充填することによって3回脱気し、次にLHMDS (THF中2 eq. 1.1 M)を加え、前記反応混合液を110 まで加熱し、HPLCによって測定する。完了時、前記混合液を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、セライト上で過す。溶媒を真空中で除去し、残留物をクロマトグラフィーまたはprep. HPLCによって精製する。

10

#### 【0323】

#### 芳香族求核置換のための基本手順 3

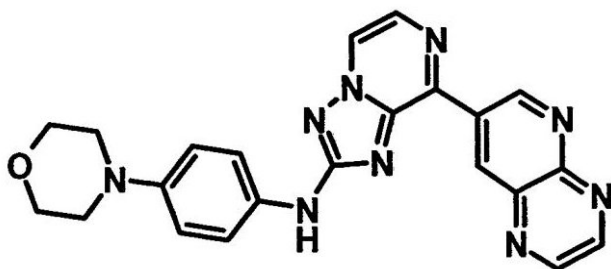
撹拌棒、1 eq. のトリアゾロピラジン、1.1 eq. の対応アミンおよび炭酸カリウム(2 eq)をマイクロ波バイアルに加える。N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL / mmol)を加え、前記懸濁液をマイクロ波中で180 で加熱する。前記反応をHPLCによって測定する。完了時、前記混合液を酢酸エチルで希釈し、セライト上で過し、濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィーまたはprep. HPLCによって精製する。

20

#### 【0324】

N-(4-モルホリノフェニル)-8-ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン("C37")

#### 【化119】



30

8-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミン、7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリド[2,3-b]ピラジン(1.1 eq)、パラジウム(II)アセテート(0.03 eq)、炭酸カリウム(3 eq)をアセトニトリルおよび水中で混和し懸濁する。前記懸濁液をN<sub>2</sub>で一掃し、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(0.1 eq)を加える。反応槽をN<sub>2</sub>下で密封し、マイクロ波照射で150 まで1時間加熱する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次の段階で使用する。

40

#### 【0325】

8-ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミン、4-(4-クロロ-フェニル)-モルホリン(1.1 eq)、クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ2'-4'-6'-トリ-イ-プロピル1,1'-ビフェニル]2-(2-アミノエチル)フェニル

50

) Pd (II) (0.25 eq)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル; Brett Phos (0.25 eq.) を混和し *t*-ブタノール中に懸濁する。前記懸濁液を N<sub>2</sub> で一掃し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、(3 eq; 20% (THF/エチルベンゼン中の Ca 1.06 M) 溶液) を加える。前記槽を N<sub>2</sub> 下で密封し、マイクロ波照射で 65℃ まで 2 時間、次に 110℃ まで 2 時間加熱する。前記混合液をろ過し濃縮する。prep. HPLC による精製によって表題の化合物を得る。

【0326】

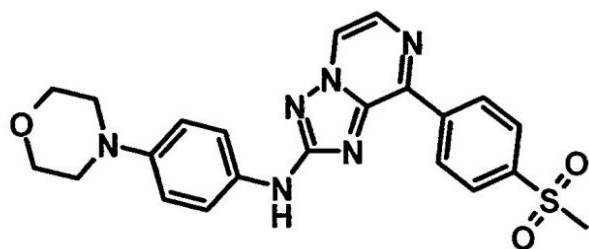
HPLC 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,76 min、観測 [M + H] = 426.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.98 - 9.92 (m, 2H), 9.24 - 9.16 (m, 2H), 9.06 - 9.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 - 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.10 - 3.04 (m, 4H)。

【0327】

8 - (4 - メチルスルフォニルフェニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - *a*] ピラジン - 2 - アミン ("C38")

【化120】



鈴木カップリングの 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロランを用いる "C37" と同様な合成。

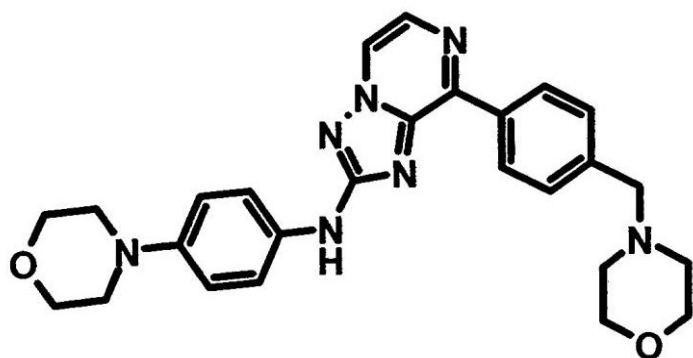
LCMS 純度 (方法 C) 100%、Rt : 1,84 min、観測 [M + H] = 451.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 9.86 - 9.82 (s, 1H), 8.98 - 8.92 (m, 3H), 8.29 - 8.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 5H), 3.08 - 3.02 (m, 3H)。

【0328】

8 - [4 - (モルホリノメチル)フェニル] - N - (4 - モルホリノフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - *a*] ピラジン - 2 - アミン ("C39")

【化121】



表題の化合物は、鈴木 - 宮浦カップリングにおけるカップリング相手として 4 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベン

ジル] - モルホリンおよび 8 - ヨード - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロピラジン - 2 - イルアミンを用いる基本手順 1 に従うことによって得られる。B u c h w a l d アミノ化は “ C 3 7 ” と同様に行う。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 3 5 m i n、観測 [ M + H ] = 4 7 2 . 2 ;

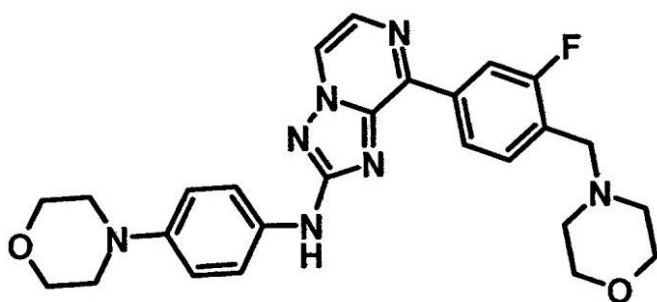
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.77 - 9.73 (s, 1H), 8.87 - 8.83 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.72 - 8.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.22 - 8.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 5H), 3.64 - 3.59 (m, 5H), 3.59 - 3.56 (s, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 4H)。

10

【 0 3 2 9 】

[ 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - アミン ( “ C 4 0 ” )

【 化 1 2 2 】



20

カップリング相手として 4 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジル ] - モルホリンおよび 8 - ヨード - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロピラジン - 2 - イルアミンを用いる基本手順 1、ならびに 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - モルホリンを用いる B u c h w a l d - H a r t w i g アミノ化の基本手順 2 に従うことによって、表題の化合物を固体として得る。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 2 m i n、観測 [ M + H ] = 4 9 0 . 2 ;

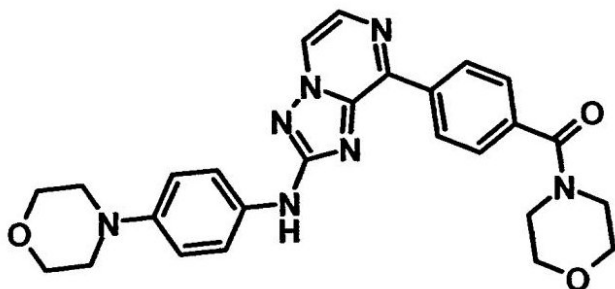
30

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.81 - 9.77 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.62 - 8.51 (m, 2H), 8.24 - 8.19 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 5H), 3.65 - 3.62 (s, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 4H), 3.08 - 3.03 (m, 4H), 2.48 - 2.42 (m, 4H)。

【 0 3 3 0 】

モルホリン - 4 - イル { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - メタノン ( “ C 4 1 ” )

【 化 1 2 3 】



40

基本手順 1 を用いてモルホリン - 4 - イル - [ 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 ) - フェニル ] - メタノンを 8 - ヨード - [

50

1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン - 2 - イルアミンと反応させ、次に基本手順 2 を用いてアミノ化を行う。

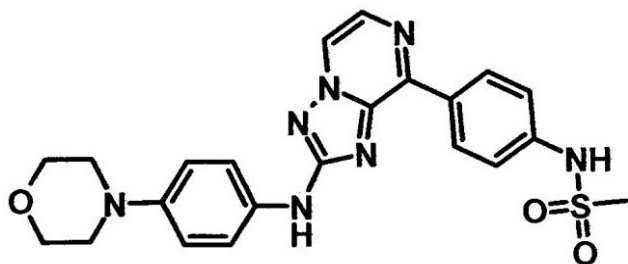
L C M S 純度 (方法 C) : 100 %、R t : 1, 71 min、観測 [M + H] = 486.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.83 - 9.79 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.26 - 8.21 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 4H), 3.08 - 3.02 (m, 4H)。

【0331】

N - { 4 - [ 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - メタンスルホンアミド ("C 4 2")

【化124】



基本手順 1 と同様に、N - [ 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 ) - フェニル ] - メタンスルホンアミドと 8 - ヨード - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン - 2 - イルアミンとを反応させることによって、N - [ 4 - ( 2 - アミノ - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン - 8 - イル ) - フェニル ] - メタンスルホンアミドが得られ、4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - モルホリンと反応させて表題の化合物を固体として得る。

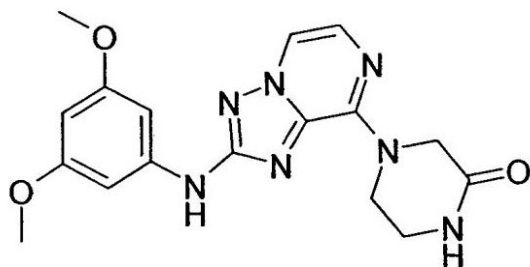
L C M S 純度 (方法 C) : 100 %、R t : 1, 80 min、観測 [M + H] = 466.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.77 - 9.72 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.15 - 3.08 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 4H)。

【0332】

4 - [ 2 - ( 3, 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 2 - オン ("C 4 3")

【化125】



基本手順 3 に従い、ピペラジン - 2 - オン (1.1 eq)、8 - クロロ - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ[1, 5-a] ピラジン - 2 - イルアミン (1 eq) を DMF に溶解し、マイクロ波中で 180 °C まで 1 時間加熱する。前記中間体を基本手順 3 に記載のアミノ化条件下で 1 - クロロ - 3, 5 - ジメトキシベンゼンと反応させ、表題の化合物を固体として得る。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 7 9 m i n、観測 [ M + H ] = 3 7 0 . 2 ;

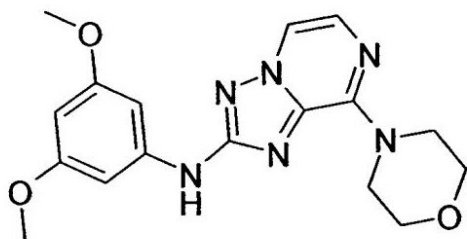
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.76 - 9.71 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.56 (s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (s, 6H)。

【 0 3 3 3 】

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ( 8 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミン ( " C 4 4 " )

【 化 1 2 6 】

10



“ C 4 3 ”と同様に、段階 1 における反応相手としてピペラジン - 2 - オンの代わりにモルホリンを用い、( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ( 8 - モルホリン - 4 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - アミンを合成する。

20

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 2 , 1 0 m i n、観測 [ M + H ] = 3 5 7 . 2 ;

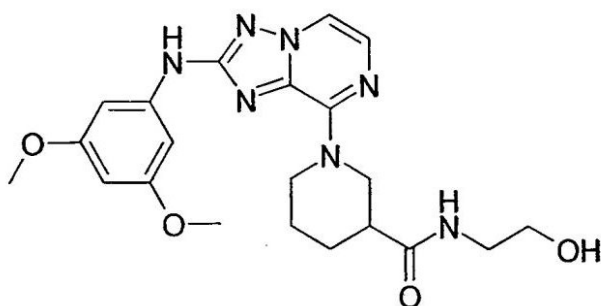
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.70 - 9.65 (s, 1H), 8.22 - 8.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.73 - 3.71 (s, 6H)。

【 0 3 3 4 】

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ( " C 4 5 " )

30

【 化 1 2 7 】



40

“ C 4 4 ”と同様に、最初の段階におけるモルホリンの代わりの求核試薬として N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミドを用い、表題の化合物を製造する。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 8 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 2 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.67 - 9.62 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.15 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.12 - 5.05 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.75 - 3

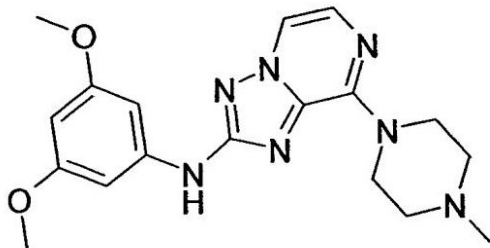
50

.70 (s, 6H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 5H), 1.77 - 1.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 3H)。

【 0 3 3 5 】

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 4 6 ” )

【 化 1 2 8 】



10

“ C 4 4 ”と同様に、最初の段階におけるモルホリンの代わりの求核試薬として N - メチルピペラジンをを用い、表題の化合物を製造する。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 6 m i n、観測 [ M + H ] = 3 7 0 . 2 ;

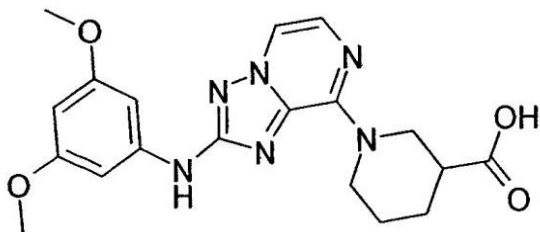
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.04 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 3.75 - 3.70 (s, 6H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.27 - 2.22 (s, 3H)。

20

【 0 3 3 6 】

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( “ C 4 7 ” )

【 化 1 2 9 】



30

“ C 4 4 ”と同様に、最初の段階におけるモルホリンの代わりの求核試薬としてピペリジン - 3 - カルボン酸を用い、表題の化合物を製造する。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 2 , 0 2 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 9 . 2 ;

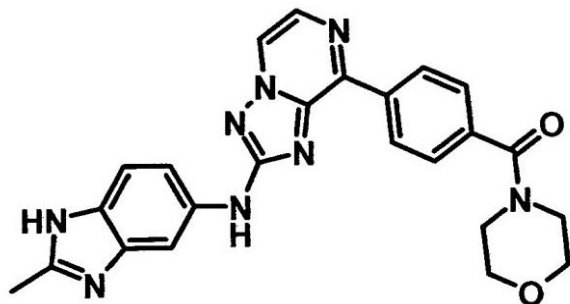
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.67 - 9.62 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.09 - 6.03 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (s, 6H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H)。

40

【 0 3 3 7 】

{ 4 - [ 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - フェニル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン ( “ C 4 8 ” )

## 【化 1 3 0】



10

[ 4 - ( 2 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) - フェニル ] - モルホリン - 4 - イル - メタノン ( “ C 4 1 ” 参照 , 5 - プロモ - 2 - メチル - 1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 1 . 1 e q . ) 、 クロロ [ 2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ ) - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' - 4 ' - 6 ' - トリ - i - プロピル 1 , 1 ' - ビフェニル ] 2 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ) Pd ( II ) ( 0 . 0 3 e q ) 、 2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ ) - 3 , 6 - ジメトキシ 2 ' - 4 ' - 6 ' - トリ - i - プロピル 1 , 1 ' - ビフェニル ( 0 . 0 3 e q ) を窒素下で乾燥 t - ブタノール中に溶解させ。次にリチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド、( THF / エチルベンゼン中の 3 e q . , 2 0 % ( C a 1 . 0 6 M ) 溶液 ) を加える。得られた混合液を 1 1 0 まで 1 時間加熱する。基本手順 3 に記載される処理によって S E M 保護中間体を得る。

20

## 【 0 3 3 8 】

( 4 - { 2 - [ 2 - メチル - 1 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル } - フェニル ) - モルホリン - 4 - イル - メタノンをエタノールに溶解させる。濃 H C l を加え、前記反応混合液を 6 5 まで 4 時間加熱し、L C M S によって測定する。完了時、前記混合液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液で中和し、相を分離し、水相を D C M で 3 回抽出する。混和した有機相を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ濃縮する。精製によって表題の化合物を固体として得る。

## 【 0 3 3 9 】

30

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 3 7 m i n 、観測 [ M + H ] = 4 5 5 . 2 ;

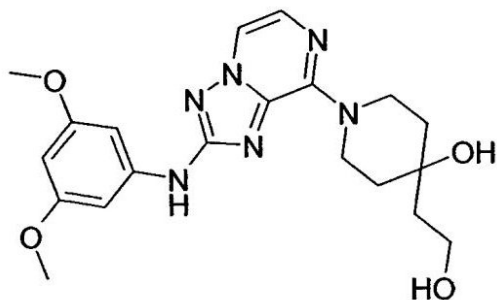
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 10.00 - 9.96 ( s, 1H ), 8.95 - 8.90 ( d, J = 4 . 2 Hz, 1H ), 8.86 - 8.80 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 8.28 - 8.23 ( d, J = 4.2 Hz, 1H ), 8.06 - 8.02 ( s, 1H ), 7.69 - 7.63 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 7.43 - 7.38 ( d, J = 6.8 Hz, 2H ), 3.66 - 3.62 ( bs, 8H ), 2.51 - 2.47 ( s, 4H )。

## 【 0 3 4 0 】

1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - オール ( “ C 4 9 ” )

40

## 【化 1 3 1】



50

“ C 4 4 ”と同様に、最初の段階におけるモルホリンの代わりに求核試薬として 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 4 - オールを用いて表題の化合物を製造する。

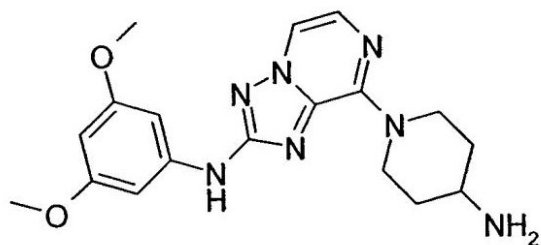
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 7 2 m i n、観測 [ M + H ] = 4 1 5 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.65 - 9.60 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.09 - 6.03 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (s, 6H), 3.62 - 3.52 (m, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 6H)。

【 0 3 4 1 】

[ 8 - ( 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - アミン ( “ C 5 0 ” )

【 化 1 3 2 】



“ C 4 4 ”と同様に、tert - ブチル - N - ( 4 - ピペリジル ) カルバマートを最初の段階におけるモルホリンの代わりに求核試薬として用いて表題の化合物を製造する。通常条件下で B o C - 保護基を開裂することによって [ 8 - ( 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - アミンを固体として得る。

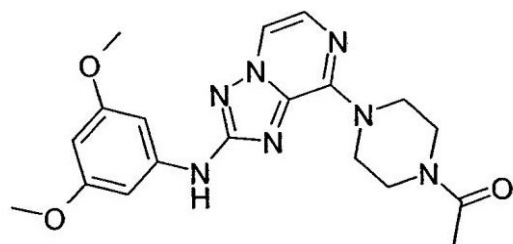
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 7 m i n、観測 [ M + H ] = 3 7 0 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.68 - 9.63 (s, 3H), 8.38 - 8.33 (s, 3H), 8.18 - 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 6.10 - 6.04 (m, 3H), 5.12 - 5.04 (d, J = 13.3 Hz, 6H), 3.26 - 3.14 (m, 8H), 2.56 - 2.51 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 1.54 - 1.40 (m, 6H)。

【 0 3 4 2 】

1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノン ( “ C 5 1 ” )

【 化 1 3 3 】



通常条件を用いて、( 前述のように合成された ) N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンをアセテートに変換する。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 9 0 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 8 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 8.18 - 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 6.10 - 6.04 (m, 3H), 5.12 - 5.04 (d, J = 13.3 Hz, 6H), 3.26 - 3.14 (m, 8H), 2.56 - 2.51 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 1.54 - 1.40 (m, 6H)。

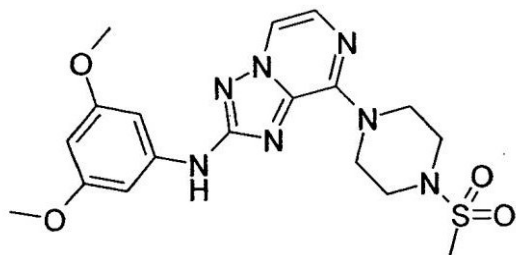


4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 5.77 - 5.73 (s, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (s, 6H), 3.64 - 3.58 (m, 3H), 2.09 - 2.05 (s, 3H)。

【 0 3 4 3 】

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 2 ” )

【 化 1 3 4 】



10

通常条件下で ( 前述のように合成された ) N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンを、塩化メタンスルホニルを用いた処理によってメシレートに変換した。

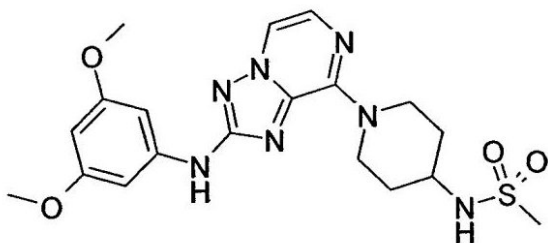
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 2 , 1 m i n、観測 [ M + H ] = 4 3 4 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 9.72 - 9.68 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.06 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.72 (s, 0H), 4.25 - 4.19 (m, 4H), 3.75 - 3.71 (s, 6H), 3.29 - 3.26 (m, 6H), 2.93 - 2.89 (s, 3H)。

【 0 3 4 4 】

N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペリジン - 4 - イル } - メタンスルホンアミド ( “ C 5 3 ” )

【 化 1 3 5 】



30

通常条件を用いて [ 8 - ( 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - アミンを表題の化合物に変換した。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 2 , 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 8 . 2 ;

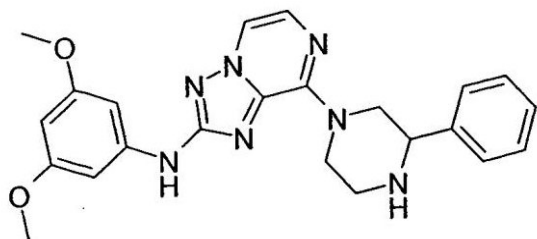
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.11 - 6.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.71 (s, 6H), 3.56 - 3.47 (s, 1H), 3.00 - 2.95 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H)。

【 0 3 4 5 】

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 3 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) -

50

[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 4 ” )  
【化 1 3 6】



基本手順 3 より、8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンと *tert* - ブチル - 3 - フェニルピペラジン - 1 - カルボキシレートとをカップリングさせた。前記中間体を分離し、基本手順 2 に従って 1 - クロロ - 3 , 5 - ジメトキシベンゼンとのBuchwald Hartwigアミノ化によって表題の化合物を固体として得た。

10

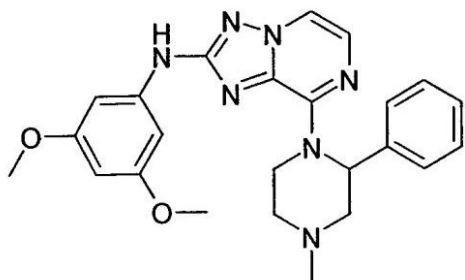
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 6 5 m i n、観測 [ M + H ] = 4 3 2 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 9.63 - 9.59 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.08 - 6.03 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H)。

20

【 0 3 4 6 】

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - [ 8 - ( 4 - メチル - 2 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 5 ” )  
【化 1 3 7】



30

基本手順 3 より、8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンと 1 - メチル - 3 - フェニル - ピペラジンとをカップリングさせる。前記中間体を分離し、基本手順 2 に従った 1 - クロロ - 3 , 5 - ジメトキシベンゼンとのBuchwald Hartwigアミノ化によって、表題の化合物を固体として得る。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 6 8 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 6 . 2 ;

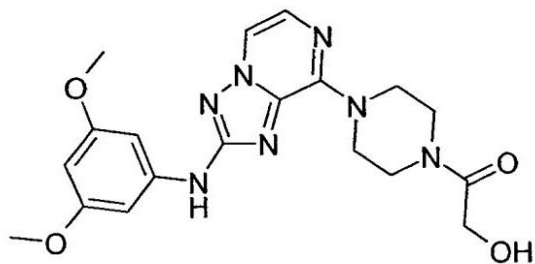
40

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 9.68 - 9.64 (s, 2H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 6.08 - 6.03 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (s, 12H), 2.87 - 2.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (s, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 2H)。

【 0 3 4 7 】

1 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - エタノン ( “ C 5 6 ” )

## 【化 1 3 8】



前述のように通常条件下で 3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - ( 8 - ピペラジン - 1 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル) - アミンを 2 - ヒドロキシ酢酸と反応させ、表題の化合物を固体として得る。

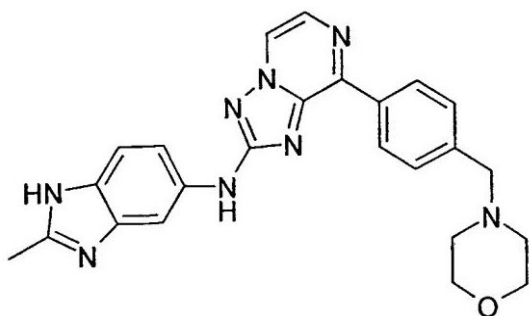
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1, 8 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 1 4 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.10 - 6.06 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 4H), 3.75 - 3.71 (s, 6H), 3.66 - 3.62 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H)。

## 【 0 3 4 8 】

( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 5 7 ” )

## 【化 1 3 9】



表題の化合物を “ C 4 9 ” と同様に、鈴木反応におけるカップリング相手として 4 - [ 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジル ] - モルホリンを用いて合成される。

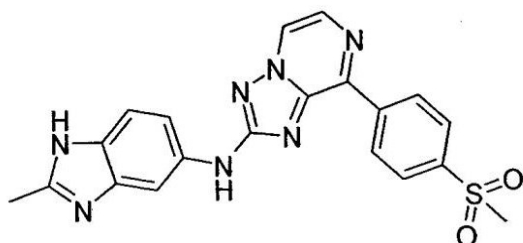
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1, 1 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 1 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.98 - 9.94 (s, 1H), 8.90 - 8.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.13 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 3.42 - 3.38 (s, 4H), 2.57 - 2.53 (s, 2H), 2.49 - 2.47 (s, 2H)。

## 【 0 3 4 9 】

[ 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 8 ” )

## 【化 1 4 0】



【 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミンは “ C 4 9 ” および “ C 3 8 ” と同様に合成される。 10

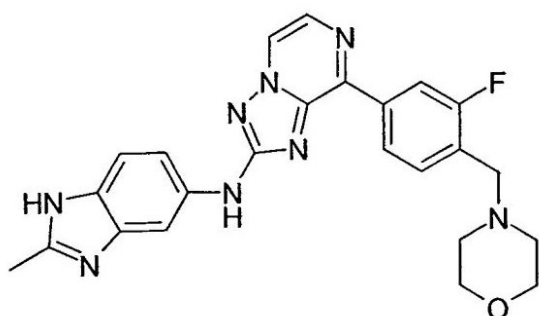
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 4 1 m i n 、 観測 [ M + H ] = 4 2 0 . 0 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.01 - 9.97 (s, 1H), 9.02 - 8.96 (m, 3H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (s, 3H), 2.49 - 2.46 (s, 3H)。

## 【 0 3 5 0】

【 8 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( “ C 5 9 ” ) 20

## 【化 1 4 1】



表題の化合物は、“ C 4 9 ” および “ C 3 8 ” と同様に合成される。

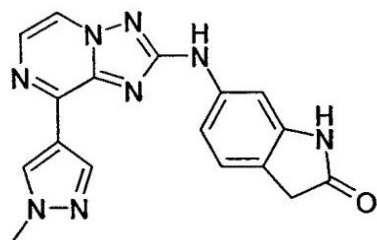
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 1 5 m i n 、 観測 [ M + H ] = 4 5 9 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.95 - 9.91 (s, 1H), 8.94 - 8.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 3.64 - 3.63 (s, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 4H), 2.49 - 2.47 (s, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 7H)。

## 【 0 3 5 1】

6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 0 ” ) 40

## 【化 1 4 2】



基本手順 2 より、前述のように合成される 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - 50

[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンを 6 - クロロ - オキシンドールと反応させる。

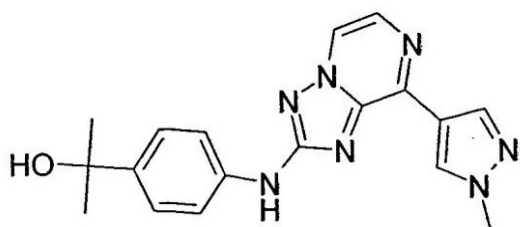
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 5 6 m i n 、 観測 [ M + H ] = 3 4 7 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.49 - 10.44 (s, 1H), 9.98 - 9.93 (s, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 2H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (s, 2H)。

【 0 3 5 2 】

2 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 6 1 ” )

【 化 1 4 3 】



基本手順 2 に記載の Buchwald Hartwig 条件下で、2 - ( 4 - プロモフェニル ) プロパン - 2 - オールと 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンとを反応させる。

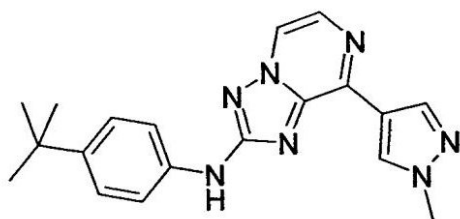
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 7 1 m i n 、 観測 [ M + H ] = 3 5 0 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.84 - 9.79 (s, 1H), 8.74 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.90 - 4.85 (s, 1H), 4.02 - 3.97 (s, 3H), 1.46 - 1.41 (s, 7H)。

【 0 3 5 3 】

( 4 - t e r t - ブチル - フェニル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 6 2 ” )

【 化 1 4 4 】



基本手順 2 より、前述のように 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンを 1 - プロモ - 4 - t e r t - ブチル - ベンゼンとカップリングさせる。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 2 , 4 6 m i n 、 観測 [ M + H ] = 3 4 8 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.81 - 9.76 (s, 1H), 8.72 - 8.63 (m, 2H), 8.42 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (s, 3H), 1.31 - 1.26 (s, 9H)。

## 【 0 3 5 4 】

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( " C 6 3 " )

## 【 化 1 4 5 】



10

基本手順 2 に従って 8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンを 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シクロプロパンカルボニトリルと反応させることによって表題の化合物を固体として得る。

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 % 、 R t : 2 , 0 0 m i n 、 観測 [ M + H ] = 3 5 7 . 1 ;

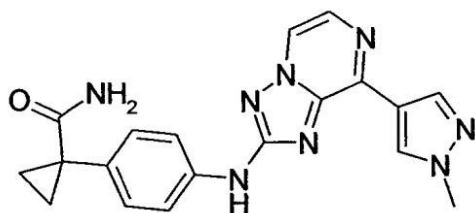
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 10.04 - 10.00 ( s, 1H ), 8.74 - 8.69 ( d, J = 4.3 Hz, 1H ), 8.68 - 8.64 ( s, 1H ), 8.41 - 8.37 ( d, J = 0.8 Hz, 1H ), 8.09 - 8.04 ( d, J = 4.3 Hz, 1H ), 7.78 - 7.72 ( d, J = 8.7 Hz, 2H ), 7.35 - 7.30 ( d, J = 8.7 Hz, 2H ), 4.01 - 3.97 ( s, 3H ), 1.72 - 1.65 ( m, 2H ), 1.47 - 1.41 ( m, 2H ).

20

## 【 0 3 5 5 】

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( " C 6 4 " )

## 【 化 1 4 6 】



30

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリルをメタノールを溶解し、次に炭酸カリウム ( 5 e q . ) 、 D M S O ( 3 . 5 e q ) および過酸化水素 ( 3 0 % 溶液、 5 . e q ) を加える。前記混合液を 5 時間攪拌し、L C M S M S によって測定する。D M S O ( 3 . 5 e q ) および過酸化水素 ( 3 0 % 溶液、 5 . e q ) を加え、前記混合液を室温で 1 6 時間攪拌する。前記混合液を濃縮し、粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製する。

40

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 7 0 m i n 、 観測 [ M + H ] = 3 7 5 . 1 ;

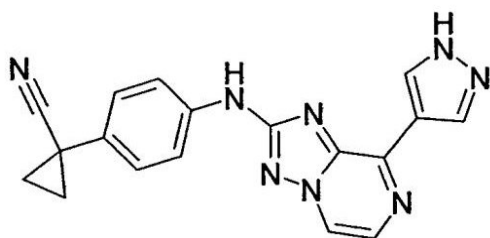
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 9.98 - 9.94 ( s, 1H ), 8.74 - 8.69 ( d, J = 4.3 Hz, 1H ), 8.68 - 8.64 ( s, 1H ), 8.41 - 8.37 ( d, J = 0.7 Hz, 1H ), 8.08 - 8.03 ( d, J = 4.3 Hz, 1H ), 7.74 - 7.69 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.36 - 7.30 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.01 - 6.97 ( s, 1H ), 6.05 - 6.01 ( s, 1H ), 4.01 - 3.97 ( s, 3H ), 1.35 - 1.28 ( m, 2H ), 0.97 - 0.90 ( m, 2H ).

## 【 0 3 5 6 】

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリル ( " C

50

6 5 ” )  
【化 1 4 7】



基本手順 1 を用いて最初に 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンを 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 H - ピラゾールに反応させ、次に基本手順 2 に従って 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シクロプロパンカルボニトリルと反応させる。

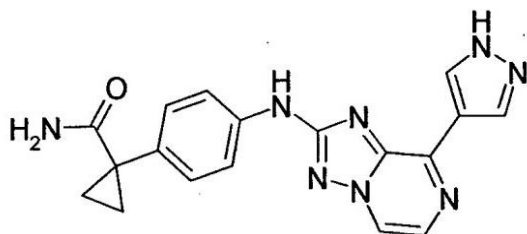
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 8 4 m i n、観測 [ M + H ] = 3 4 3 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 13.37 - 13.33 (s, 1H), 10.03 - 9.99 (s, 1H), 8.74 - 8.69 (m, 2H), 8.46 - 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H)。

【 0 3 5 7 】

1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸アミド ( “ C 6 6 ” )

【化 1 4 8】



“ C 6 4 ” と同様に 1 - { 4 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - フェニル } - シクロプロパンカルボニトリルを鹸化することによって表題の化合物を固体として得る。

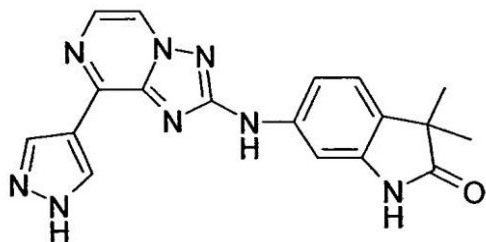
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 6 m i n、観測 [ M + H ] = 3 6 1 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 13.38 - 13.34 (s, 1H), 9.96 - 9.92 (s, 1H), 8.75 - 8.69 (m, 2H), 8.46 - 8.42 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (s, 1H), 6.06 - 6.02 (s, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H)。

【 0 3 5 8 】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 7 ” )

## 【化 1 4 9】



前述のように合成される 8 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンを、6 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンと基本手順 2 を用いる Buchwald Hartwig 条件下で反応させる。

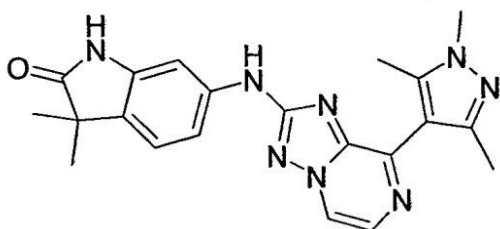
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 6 7 m i n 、 観測 [ M + H ] = 3 6 1 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 13.43 - 13.39 (s, 1H), 10.43 - 10.39 (s, 1H), 9.94 - 9.90 (s, 1H), 8.78 - 8.74 (s, 1H), 8.73 - 8.68 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.50 - 8.46 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.28 - 1.24 (s, 6H)。

## 【 0 3 5 9 】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 8 ” )

## 【化 1 5 0】



方法 1 に従って 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンと ( 1 , 3 , 5 - トリメチルピラゾール - 4 - イル ) ボロン酸との反応によって合成される 8 - ( 1 , 3 , 5 - トリメチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - アミンを、基本手順 2 を用いる Buchwald Hartwig 条件を用いて 6 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンとカップリングさせる。

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 6 9 m i n 、 観測 [ M + H ] = 4 1 9 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.36 - 10.31 (s, 1H), 9.83 - 9.78 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (s, 3H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

## 【 0 3 6 0 】

6 - [ 8 - ( 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 6 9 ” )



## 【化 1 5 1】



表題の化合物は“C 6 8”と同様に合成されるが、1, 3 - 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 ) - 1 H - ピラゾールをボロン酸として最初の鈴木反応に用いる。

10

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 9 0 m i n、観測 [ M + H ] = 3 8 9 . 2 ;

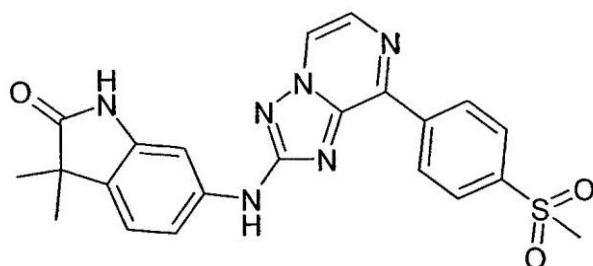
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 10.34 - 10.29 (s, 1H), 9.89 - 9.84 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 3.95 - 3.90 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (s, 6H)。

## 【 0 3 6 1】

6 - [ 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 0 ” )

20

## 【化 1 5 2】



30

前記のように合成された 8 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンを、基本手順 2 を用いる Buchwald Hartwig 条件下で 6 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンとカップリングさせる。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 9 5 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 9 . 0 ;

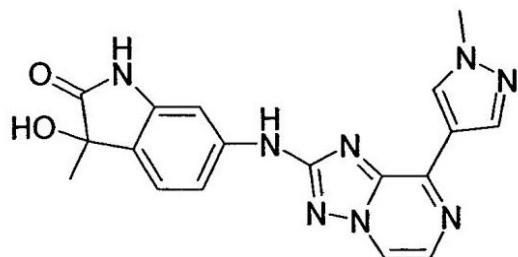
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 10.42 - 10.37 (s, 1H), 10.13 - 10.08 (s, 1H), 9.02 - 8.94 (m, 3H), 8.35 - 8.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (s, 3H), 1.27 - 1.25 (m, 6H)。

40

## 【 0 3 6 2】

3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 1 ” )

## 【化 1 5 3】



8 - ( 1 - メチルピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]  
ピラジン - 2 - アミンを、メチル臭化マグネシウムを 6 - ブロモ - イサチンに加えること  
によって得られる 6 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インド  
ール - 2 - オンと反応させ、表題の化合物を固体として得る。

10

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 1 m i n、観測 [ M + H ] = 3 7 7  
. 1 ;

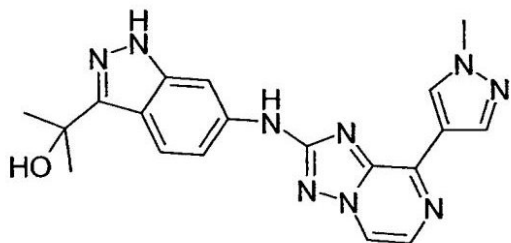
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 10.26 - 10.22 ( s, 1H), 9.98 - 9.94 ( s, 1H),  
8.70 - 8.64 ( m, 2H), 8.41 - 8.37 ( d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 ( d, J = 4.3 H  
z, 1H), 7.39 - 7.35 ( d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 ( m, 2H), 5.71 - 5.67 ( s, 1H  
) , 4.02 - 3.98 ( s, 3H), 1.38 - 1.34 ( s, 3H)。

## 【 0 3 6 3】

2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾ - ル - 3 - イル } - プ  
ロパン - 2 - オール ( “ C 7 2 ” )

20

## 【化 1 5 4】



30

2 - ( 6 - ブロモ - 1 H - インダゾ - ル - 3 - イル ) - プロパン - 2 - オールは、以下  
の順序から合成される：

## 【 0 3 6 4】

6 - ブロモ - 1 H - インド - ル - 2 , 3 - ジオンを、すべての固体が溶解するまで水中  
の水酸化ナトリウム ( 1 . 1 e q ) で 3 0 で処理する。少量の水に溶解した亜硝酸ナト  
リウム ( 1 . 1 e q ) をこの温度で徐々に加え、前記溶液をさらに 3 0 分間攪拌する。前  
記混合液を 0 で水中の硫酸溶液 ( 1 . 9 e q ) に徐々に加え、内部温度を 1 0 以下に  
維持する。この温度でさらに 2 0 分間の後、水中の塩化スズ ( I I ) および塩酸の混合物  
( 2 . 4 e q ) を徐々に加える。0 で 2 時間の攪拌の後、セライト上のろ過による処理  
、アセトンでの洗浄、真空中での溶媒の除去によって、中間体カルボン酸を得る。基本手  
順に従って 6 - ブロモ - 1 H - インダゾ - ル - 3 - カルボン酸を対応するメチルエステル  
に変換する。

40

## 【 0 3 6 5】

6 - ブロモ - 1 H - インダゾ - ル - 3 - カルボン酸 メチル エステルをメチル臭化マグ  
ネシウム ( 6 . 6 e q ) で 0 で処理し、次に徐々に室温まで温める。完了時、前記混合  
液は飽和塩化アンモニウムでクエンチし、粗物質をクロマトグラフィーによって精製する  
。

8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 ,  
5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンと 2 - ( 6 - ブロモ - 1 H - インダゾ - ル - 3 - イル

50

) - プロパン - 2 - オールを反応させることによって表題の化合物を固体として得る。

【 0 3 6 6 】

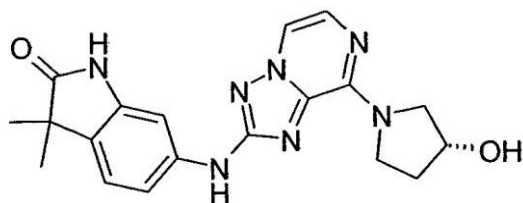
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 8 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 0 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 12.42 - 12.38 (s, 1H), 10.07 - 10.03 (s, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.44 - 8.40 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (s, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H), 1.61 - 1.57 (s, 6H)。

【 0 3 6 7 】

6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 7 3 " )

【 化 1 5 5 】



基本手順 3 に従って 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンと ( R ) - ピロリジン - 3 - オールを反応させることによって合成される ( R ) - 1 - ( 2 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) - ピロリジン - 3 - オールを、6 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンと Buchwald Hartwig 条件下で基本手順 2 を用いてカップリングさせる。

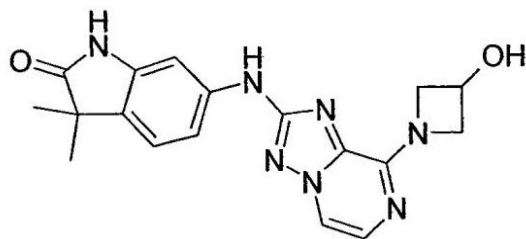
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 1 m i n、観測 [ M + H ] = 3 8 0 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.55 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (s, 5H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 3 6 8 】

6 - [ 8 - ( 3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 7 4 " )

【 化 1 5 6 】



基本手順 3 を用いて 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンのアゼチジン - 3 - オールとの求核置換によって得られる 1 - ( 2 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) - アゼチジン - 3 - オール、6 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンと基

10

20

30

40

50

本手順 2 に記載のアミノ化 条件下で反応させ、固体として表題の化合物を得る。

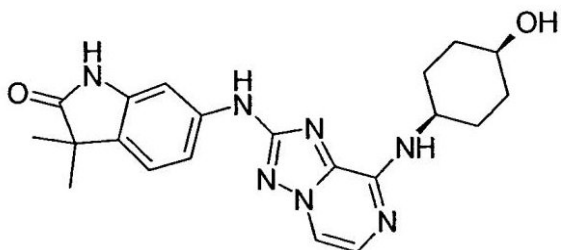
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 4 m i n、観測 [ M + H ] = 3 6 6 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.37 - 10.24 (s, 1H), 9.69 - 9.57 (s, 1H), 8.10 - 7.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (s, 1H), 1.27 - 1.18 (s, 6H)。

【 0 3 6 9 】

シス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 7 5 " )

【 化 1 5 7 】



表題の化合物は、求核置換におけるカップリング相手としてシス - 4 - アミノ - シクロヘキサノールを用いる " C 7 4 " に記載の方法を用いて得られる。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 0 8 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.31 - 10.17 (s, 1H), 9.60 - 9.44 (s, 1H), 8.06 - 7.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 3 7 0 】

トランス - 6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 7 6 " )

表題の化合物は、求核置換におけるカップリング相手としてトランス - 4 - アミノ - シクロヘキサノールを用いる " C 7 4 " に記載の方法を用いて得られる。

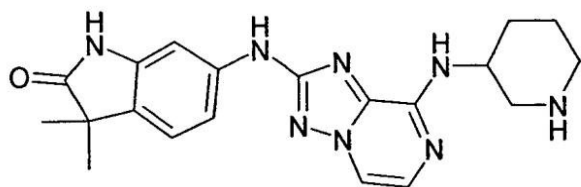
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 0 8 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.27 - 10.23 (s, 1H), 9.44 - 9.40 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (s, 1H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.23 - 1.21 (s, 6H)。

【 0 3 7 1 】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( " C 7 7 " )

## 【化 1 5 8】



アセトニトリルに溶解した 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンを 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - *tert* - ブチル - エステルおよび - N - エチルジイソプロピルアミンと一緒に 120 で 18 時間加熱する。分離した中間体を、基本手順 1 を用いて 6 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンと Buchwald Hartwig アミノ化することによって、通常条件下での B o C - 基の開裂後に 表題の化合物を得る。

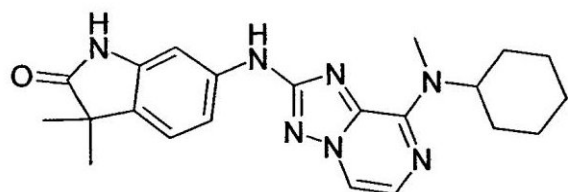
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 53 min、観測 [ M + H ] = 393 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.45 - 9.41 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.15 - 3.14 (s, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (s, 1H), 2.00 - 1.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

## 【 0 3 7 2】

6 - [ 8 - ( シクロヘキシル - メチル - アミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 8 ” )

## 【化 1 5 9】



表題の化合物 は求核置換における反応相手としてシクロヘキシル - メチル - アミンを用いる “ C 7 6 ” に記載の順序を用いて合成される。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 85 min、観測 [ M + H ] = 406 . 2。

## 【 0 3 7 3】

6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 7 9 ” )

## 【化 1 6 0】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 87 min、観測 [ M + H ] = 456

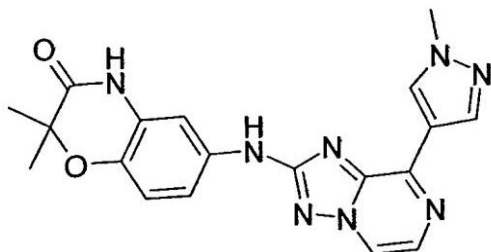
. 2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.55 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (s, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (d, J = 1.3 Hz, 6H)。

【 0 3 7 4 】

2 , 2 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( “ C 8 0 ” )

【 化 1 6 1 】



8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンを、基本的な条件下で 2 - アミノ - 4 - クロロフェノールと 2 - ブロモ - 2 - メチル - 臭化プロパノイルとの反応で得ることが可能な 6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンとを基本手順 2 を用いてカップリングさせ、表題の化合物が固体として得られる。

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 8 8 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 1 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.71 - 10.67 (s, 1H), 9.83 - 9.79 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 1.42 - 1.38 (s, 6H)。

【 0 3 7 5 】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 1 ” )

【 化 1 6 2 】



“ C 7 6 ” に記載されるものと同じ順序に従い、しかし第一段階において 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクタンを求核試薬として用い、表題の化合物が固体として得られる。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 2 m i n、観測 [ M + H ] = 4 0 6 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.61 - 9.56 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (d, J

10

20

30

40

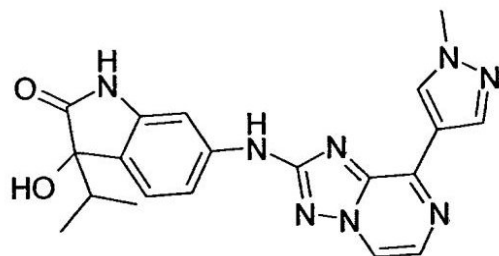
50

= 6.1 Hz, 2H), 4.59 - 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.20 - 4.15 (s, 2H), 3.91 - 3.86 (s, 2H), 3.20 - 3.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 3 7 6 】

3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 2 ” )

【 化 1 6 3 】



10

イソプロピル塩化マグネシウムを - 7 8 で T H F 中で 6 - プロモイサチンに加えることによって、通常の処理後に 6 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンが得られ、次に前記化合物は基本手順 2 を用いて 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ]

20

ピラジン - 2 - イルアミンと反応させ、表題の化合物が固体として得られる。  
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 7 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 0 5 . 2 ;

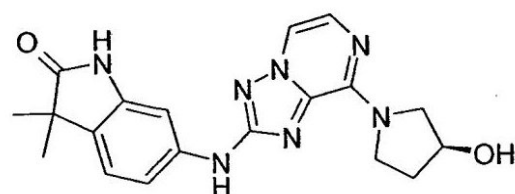
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.26 - 10.22 (s, 1H), 10.00 - 9.96 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.41 - 8.37 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.59 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.03 - 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.68 - 0.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【 0 3 7 7 】

6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 3 ” )

30

【 化 1 6 4 】



40

前記化合物は、求核試薬として ( S ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジンを用いる、6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンに記載の方法を用いて合成される。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 2 m i n、観測 [ M + H ] = 3 8 0 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.38 - 10.18 (s, 1H), 9.70 - 9.46 (s, 1H), 8.07 - 7.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.77 (s, 3H), 2.18

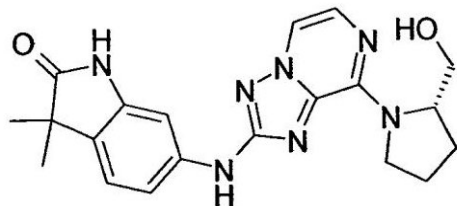
50

- 1.82 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (s, 6H)。

【 0 3 7 8 】

6 - [ 8 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]  
 トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジ  
 ヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 8 4 ” )

【 化 1 6 5 】



10

表題の化合物は、“ C 7 6 ”に記載される順序を用いて、求核置換における反応相手として ( S ) - ( + ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - ピロリジンを用いて合成される。

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 2 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 4 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.26 - 10.22 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (s, 1H), 3.94 - 3.90 (s, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

20

【 0 3 7 9 】

以下の化合物は、以下の順序の 1 つを用いることによって合成される：

順序 A：

8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンは D M F またはアセトニトリル中に溶解される。適当な塩基 ( 例えば、C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> または N - エチルジイソプロピルアミン ; 2 . 5 e q . ) および必要な求核試薬 ( 1 . 5 e q ) を加え、前記混合液は、通常の加熱またはマイクロ波照射によって D M F 中で 1 3 0 ( アセトニトリル中 ) または 1 8 0 まで加熱され、L C M S によって測定される。完了時、通常の処理 ( 例えば、セライト上のろ過ならびにクロマトグラフィーによる精製 ) によって、所望の 8 - 置換トリアゾロピラジンが得られる。

30

【 0 3 8 0 】

この中間体を、Buchwald-Hartwig条件下で、触媒としてクロロ [ 2 - ( ジシクロヘキシルホスフィノ ) - 3 , 6 - ジメトキシ 2 ' - 4 ' - 6 ' - トリ - i - プロピル 1 , 1 ' - ビフェニル ] 2 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ) P d ( I I ) ( 0 . 0 5 e q ) および塩基として L H M D S ( 2 e q . ) を有する t e r t - ブタノール中で、6 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンと 1 1 0 で反応させ、L C M S によって測定する。

40

p r e p . L C M S またはカラムクロマトグラフィーによる後処理および精製によって、所望の化合物が得られる。

いくつかの場合において、所望の産物を得るために追加の脱保護段階が必要である。

【 0 3 8 1 】

順序 B：

前述の方法によって得られる 6 - [ ( 8 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ) アミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - インドリン - 2 - オンを、D M F またはアセトニトリル中で所望の求核試薬 ( 1 . 5 e q )、または適当な塩基 ( 例えば、C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> または N - エチルジイソプロピルアミン ; 2 . 5 e q . ) と、通常の加熱またはマイクロ波照射によって 1 3 0 または 1 8 0 で反応させ、L C

50



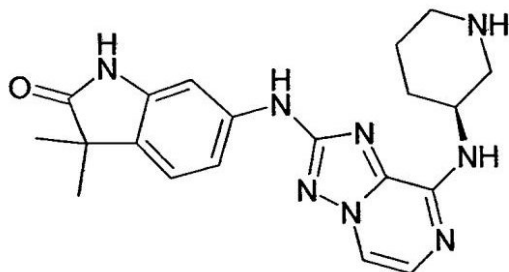
MSで測定する。prep-LCMSまたはカラムクロマトグラフィーによる後処理および精製によって、所望の化合物が得られる。

いくつかの場合において、所望の産物を得るために追加の脱保護段階が必要である。

【0382】

3,3-ジメチル-6-[8-((S)-ピペリジン-3-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(“C85”)

【化166】



10

LCMS純度(方法C): 100%、Rt: 1.42 min、観測[M+H] = 393.2;

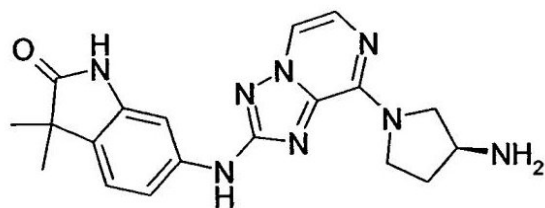
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.44 - 9.40 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (s, 2H), 8.04 - 7.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.36 - 3.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (s, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.24 - 1.21 (s, 6H)。

20

【0383】

6-[8-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(“C86”)

【化167】



30

LCMS純度(方法C): 100%、Rt: 1.30 min、観測[M+H] = 379.2;

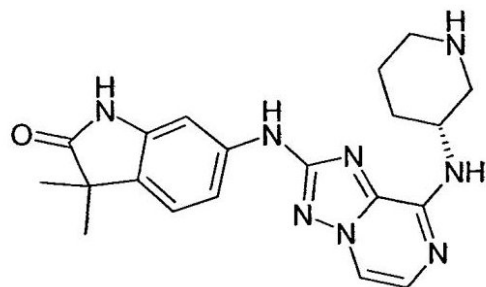
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.58 - 9.53 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (s, 6H)。

40

【0384】

3,3-ジメチル-6-[8-((R)-ピペリジン-3-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(“C87”)

## 【化 1 6 8】



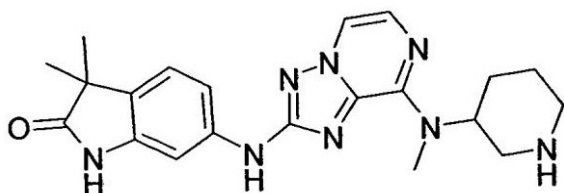
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,52 min、観測 [M + H] = 393.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.45 - 9.41 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (s, 2H), 8.03 - 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

## 【0385】

3,3-ジメチル-6-[8-(メチル-ピペリジン-3-イル-アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン (“C88”)

## 【化 1 6 9】



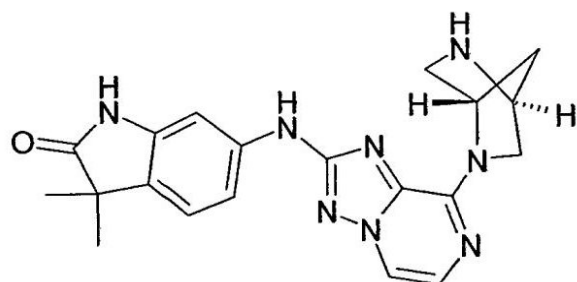
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,33 min、観測 [M + H] = 407.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.33 - 10.28 (s, 1H), 9.46 - 9.41 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (s, 2H), 7.98 - 7.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

## 【0386】

6-[(1S,4S)-8-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン (“C89”)

## 【化 1 7 0】



LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,51 min、観測 [M + H] = 437.2 ;

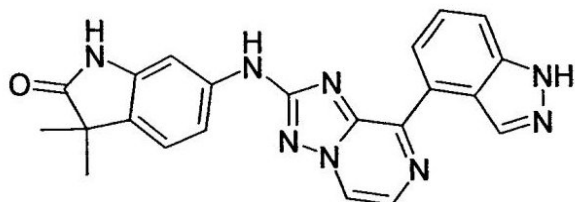
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.64 - 9.60 (s, 1H), 8.26 - 8.22 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 4.02 - 3.98 (s, 1H), 3.16 - 3.10 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.09 - 3.03 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.81 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 3 8 7 】

6 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 0 ” )

【 化 1 7 1 】

10



L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 9 2 m i n、観測 [ M + H ] = 4 1 1 . 1 ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 13.32 - 13.27 (s, 1H), 10.37 - 10.32 (s, 1H), 10.05 - 10.00 (s, 1H), 8.98 - 8.91 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 2H), 8.38 - 8.32 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.22 (s, 6H)。

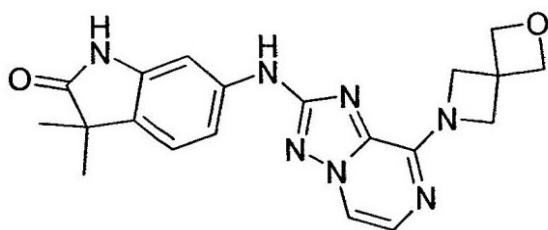
20

【 0 3 8 8 】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 3 ] ヘプト - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 1 ” )

【 化 1 7 2 】

30



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 2 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 2 . 2 ;

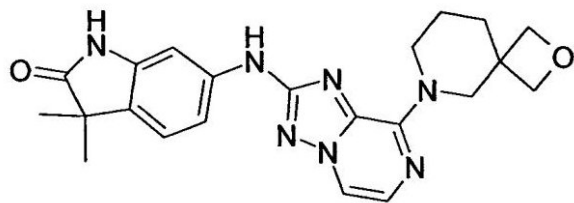
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.34 - 10.30 (s, 1H), 9.66 - 9.62 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 4.79 - 4.75 (s, 4H), 4.54 - 4.50 (s, 4H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

40

【 0 3 8 9 】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 2 ” )

## 【化 1 7 3】



L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 2 , 1 3 m i n、観測 [ M + H ] = 4 2 0 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 10.16 - 10.12 (s, 1H), 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.35 - 4.33 (s, 2H), 4.33 - 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

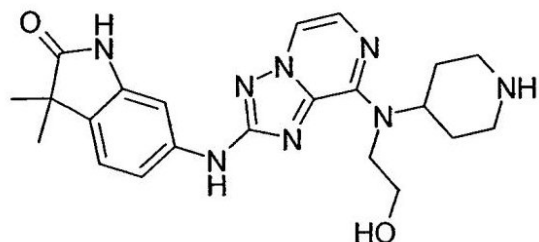
10

## 【 0 3 9 0】

6 - { 8 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イルアミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 3 ” )

## 【化 1 7 4】

20



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 3 7 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.68 - 9.64 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (s, 2H), 1.26 - 1.20 (s, 8H)。

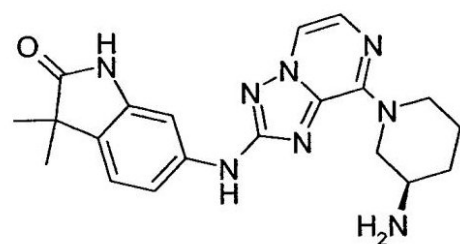
30

## 【 0 3 9 1】

6 - [ 8 - ( ( R ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 4 ” )

## 【化 1 7 5】

40



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 0 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 3 . 2 ;

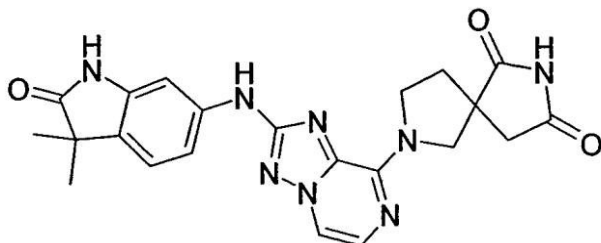
50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.67 - 9.63 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (dd,  $J = 12.6, 9.5$  Hz, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 3H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

【 0 3 9 2 】

7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 9 5 ” )

【 化 1 7 6 】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 1 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 7 . 2 ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 11.33 - 11.29 (s, 1H), 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.60 - 9.56 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (s, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

【 0 3 9 3 】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 3 - オキサ - 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 6 ” )

【 化 1 7 7 】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 7 1 m i n、観測 [ M + H ] = 4 0 6 . 2 ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.68 - 9.64 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.24 - 5.20 (s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

【 0 3 9 4 】

6 - [ 8 - ( トランス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 7 ” )

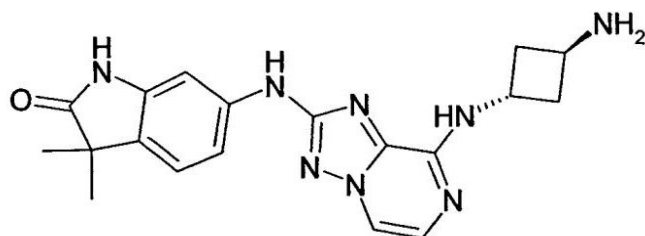
10

20

30

40

## 【化 1 7 8】



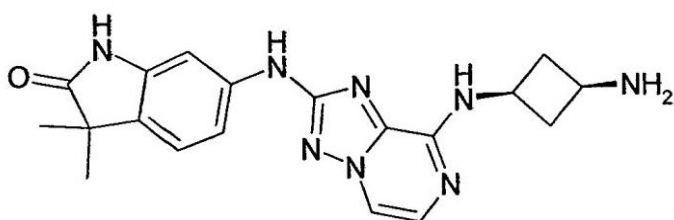
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,45 min、観測 [M + H] = 379.2。

10

## 【0395】

6 - [ 8 - ( シス - 3 - アミノ - シクロブチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 8 ” )

## 【化 1 7 9】



20

LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,46 min、観測 [M + H] = 379.2 ;

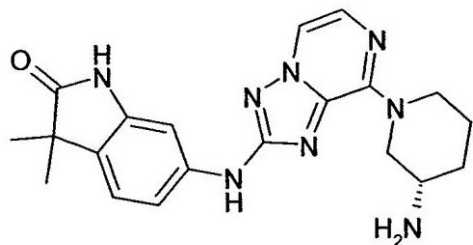
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.46 - 9.42 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (s, 2H), 8.01 - 7.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

## 【0396】

30

6 - [ 8 - ( ( S ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 9 9 ” )

## 【化 1 8 0】



40

LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : min、観測 [M + H] = 393.2 ;

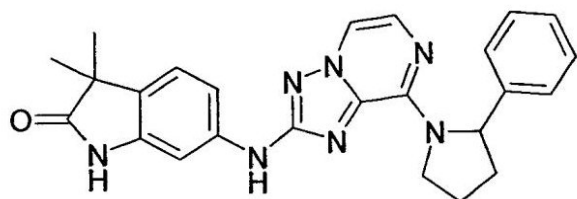
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.71 - 9.67 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.97 - 4.91 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (s, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

## 【0397】

50

3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 0 ” )

【化 1 8 1】



10

LCMS 純度 ( 方法 C ) : 100%、Rt : 2, 41 min、観測 [ M + H ] = 440.2 ;

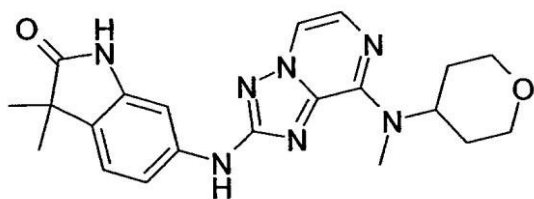
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.37 - 10.20 (s, 1H), 9.56 - 9.43 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.03 (m, 8H), 4.52 - 3.93 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.30 - 1.16 (d, J = 2.3 Hz, 6H)。

【 0 3 9 8 】

3, 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミノ ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 1 ” )

20

【化 1 8 2】



LCMS 純度 ( 方法 C ) : 100%、Rt : 1, 79 min、観測 [ M + H ] = 408.2 ;

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.58 - 9.53 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 5.48 - 5.37 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.29 (s, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (s, 6H)。

【 0 3 9 9 】

3 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ベンゼンスルホンアミド ( “ C 1 0 2 ” )

【化 1 8 3】

40



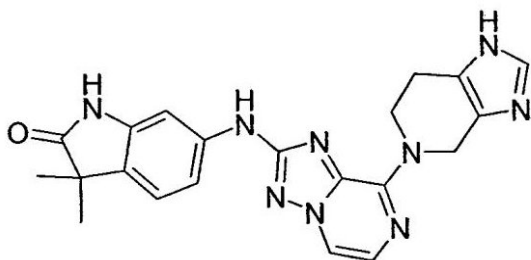
LCMS 純度 ( 方法 D ) : 100%、Rt : 1, 92 min、観測 [ M + H ] = 450.0。

【 0 4 0 0 】

3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4, 5 - c ]

50

】ピリジン - 5 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル  
アミノ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 3 ” )  
【化 1 8 4】



10

LCMS 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 6 7 m i n、観測 [ M + H ] = 416 . 2 ;

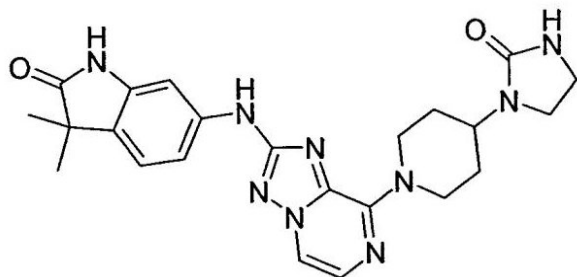
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.88 - 11.82 (m, 1H), 10.32 - 10.28 (s, 1H), 9.72 - 9.68 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 2H), 4.53 - 4.49 (s, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 3.21 - 3.16 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (s, 6H)。

【 0 4 0 1】

3 , 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ 4 - ( 2 - オキソ - - イミダゾリジン - 1 - イル ) - ピ  
ペリジン - 1 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルア  
ミノ } - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 4 ” )

20

【化 1 8 5】



30

LCMS 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 7 1 m i n、観測 [ M + H ] = 462 . 2 ;

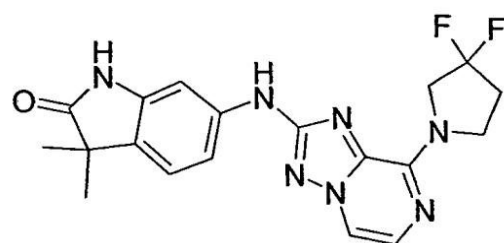
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.25 - 6.20 (s, 1H), 5.36 - 5.28 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 8H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 4 0 2】

6 - [ 8 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イ  
ンドール - 2 - オン ( “ C 1 0 5 ” )

40

【化 1 8 6】



50



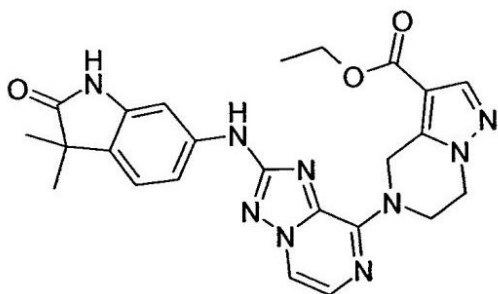
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 2, 0 min、観測 [M + H] = 400.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.33 - 10.28 (s, 1H), 9.66 - 9.61 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 2.67 - 2.50 (m, 5H), 1.26 - 1.21 (s, 6H)。

【0403】

5 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( “ C 1 0 6 ” )

【化 1 8 7】

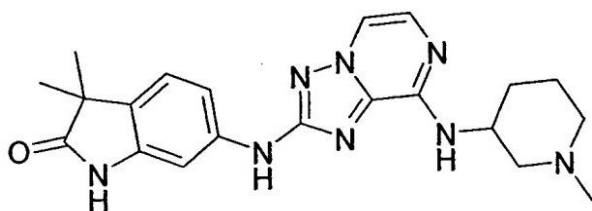


LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 2, 25 min、観測 [M + H] = 488.2。

【0404】

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 0 7 ” )

【化 1 8 8】



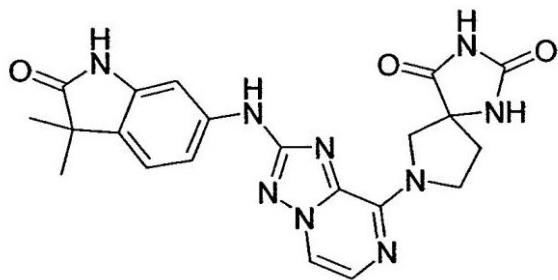
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1, 31 min、観測 [M + H] = 407.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.27 - 10.22 (s, 1H), 9.53 - 9.48 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (s, 1H), 3.20 - 3.15 (s, 1H), 2.76 - 2.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.21 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (s, 2H), 1.64 - 1.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

【0405】

7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 , 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 0 8 ” )

## 【化 1 8 9】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 7 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 8 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.89 - 10.84 (s, 1H), 10.30 - 10.25 (s, 1H), 9.61 - 9.56 (s, 1H), 8.51 - 8.46 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 4.13 - 4.08 (s, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

## 【 0 4 0 6 】

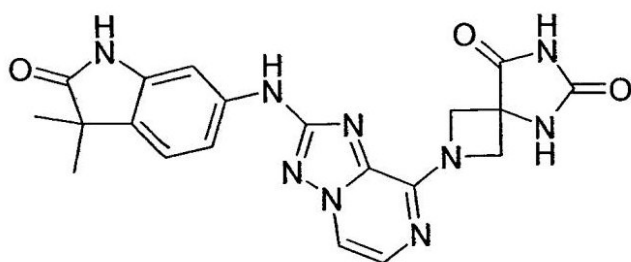
3 , 7 , 9 - トリアザスピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 6 , 8 - ジオンの合成 :

3 - オキソ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル ( 1 e q . ) およびシアン化カリウム ( 1 . 3 e q ) はエタノール中に溶解され、次に水中の炭酸アンモニウム ( 8 e q . ) を加える。前記混合液は 9 0 まで 2 時間加熱され、L C M S によって測定される。完了時、前記溶媒は真空中で除去される。残留物は水で希釈され、産物はろ別される。通常条件下での B o C - 脱保護によって、さらなる改変が可能な H C l - 塩として所望のヒダントインが得られる。

## 【 0 4 0 7 】

2 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 5 , 7 - トリアザ - スピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 , 8 - ジオン ( “ C 1 0 9 ” )

## 【化 1 9 0】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 4 9 m i n、観測 [ M + H ] = 4 3 4 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.90 - 10.85 (s, 1H), 10.32 - 10.27 (s, 1H), 9.70 - 9.65 (s, 1H), 8.63 - 8.58 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 4.66 - 4.61 (s, 2H), 4.46 - 4.41 (s, 2H), 1.24 - 1.19 (s, 6H)。

## 【 0 4 0 8 】

2 , 6 , 8 - トリアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 5 , 7 - ジオンの合成

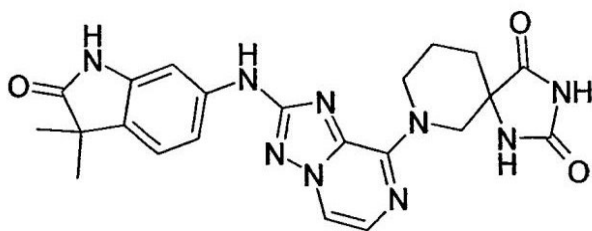
3 - オキソ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル ( 1 e q . ) およびシアン化カリウム ( 1 . 3 e q ) はエタノール中に溶解され、次に水中の炭酸アンモニウム ( 8 e q . ) を加える。前記混合液は 9 0 まで 1 9 時間加熱され、L C M S によって測定される。完了時、前記溶媒は真空中で除去される。残留物は水で希釈され、産物

はる別される。通常条件下での B o C - 脱保護によって、さらなる改変が可能な H C l - 塩として所望のヒダントインが得られる。

【 0 4 0 9 】

7 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 , 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 1 0 ” )

【 化 1 9 1 】



10

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 6 1 m i n 、 観測 [ M + H ] = 4 6 2 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.78 - 10.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 10.25 - 10.20 (s, 1H), 9.66 - 9.61 (s, 1H), 8.47 - 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (s, 2H), 7.28 - 7.07 (m, 7H), 5.05 - 4.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.80 (s, 1H), 4.21 - 4.16 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.25 - 1.20 (s, 6H).

20

【 0 4 1 0 】

2 , 4 , 9 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 , 3 - ジオンの合成

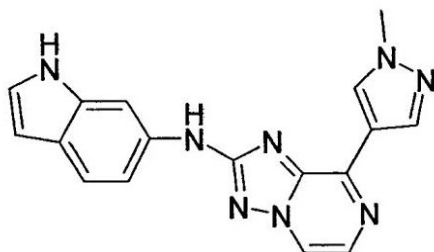
3 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - t e r t - ブチル - エステルおよびシアン化カリウム ( 1 . 3 e q ) は、エタノール中に溶解され、次に水中の炭酸アンモニウム ( 8 e q . ) を加える。前記混合液は 9 0 まで 2 時間加熱され、L C M S によって測定される。完了時、前記溶媒は真空中で除去される。残留物は水で希釈され、産物はる別される。通常条件下での B o C - 脱保護によって、さらなる改変が可能な H C l - 塩として所望のヒダントインが得られる。

30

【 0 4 1 1 】

1 H - インドール - 6 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 1 ” )

【 化 1 9 2 】



40

表題の化合物は、基本手順 2 を用いて 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンのアミノ化によって合成される。

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 % 、 R t : 1 , 9 1 m i n 、 観測 [ M + H ] = 3 3 1 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.99 - 10.94 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 9.76 - 9.72 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.48

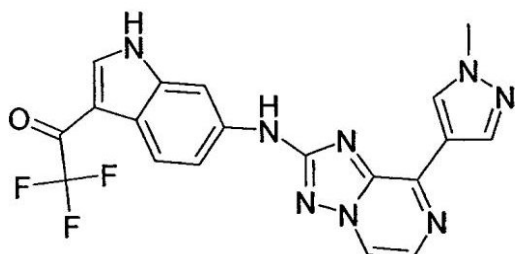
50

- 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H)。

【 0 4 1 2 】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - エタノン ( “ C 1 1 2 ” )

【 化 1 9 3 】



10

8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンを、 6 - ブロモ - 1 H - インドール ( 1 e q . ) を基本手順 2 に記載される条件下で D M F 中 1 2 0 ° で 1 時間 T F A ( 1 . 6 e q ) と反応させることによって得ることができる、 1 - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノンと反応させる。

20

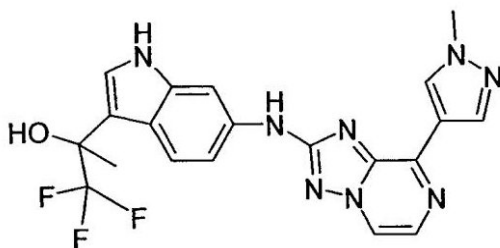
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 2, 1 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 2 7 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 12.65 - 12.61 (s, 1H), 10.12 - 10.08 (s, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.45 - 8.37 (m, 2H), 8.26 - 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H)。

【 0 4 1 3 】

1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - プロパン - 2 - オール ( “ C 1 1 3 ” )

【 化 1 9 4 】



30

1 - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノンを、 - 7 8 ° から室温までメチル塩化マグネシウムで処理すると、 2 - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オールを得られ、前期化合物は基本手順 2 に従って 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンとカップリングされる。

40

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1, 9 2 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 3 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.08 - 11.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.77 - 9.73 (s, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.26 - 6.22 (s, 1H), 4.02 - 3.98

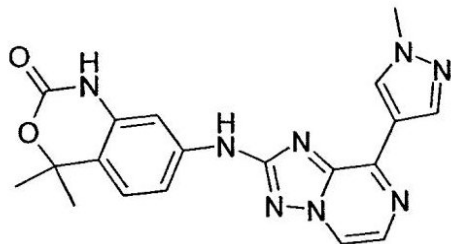
50

(s, 3H), 1.77 - 1.73 (s, 3H)。

【 0 4 1 4 】

4, 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] オキサジン - 2 - オン ( " C 1 1 4 " )

【 化 1 9 5 】



10

7 - ブロモ - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] オキサジン - 2 - オンは、T H Fにおける、2 - ( 2 - アミノ - 4 - ブロモ - フェニル ) - プロパン - 2 - オール ( 1 e q . ) と 1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( 2 e q ) の室温で 16 時間の反応によって得られる。基本手順 2 に従って、前記中間体は、分離され、8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンとカップリングされる。

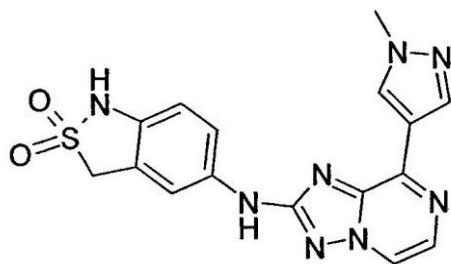
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1, 8 1 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 1 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 10.28 - 10.24 (s, 1H), 10.01 - 9.97 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 1.61 - 1.57 (s, 6H)。

【 0 4 1 5 】

( 2, 2 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソチアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( " C 1 1 5 " )

【 化 1 9 6 】



表題の化合物は、基本手順 2 を用いた 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミンのアミノ化によって合成される。

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1, 6 6 m i n、観測 [ M + H ] = 3 8 3 . 0 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 9.10 - 9.06 (s, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 2H), 8.37 - 8.33 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.28 - 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.96 (s, 3H), 3.73 - 3.69 (s, 2H)。

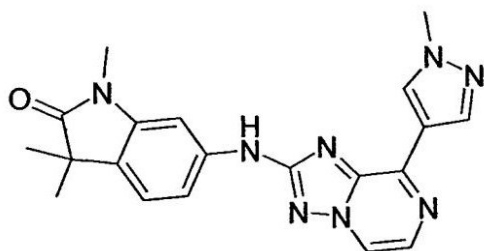
【 0 4 1 6 】

1, 3, 3 - トリメチル - 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1, 3 - ジヒドロ

50

- インドール - 2 - オン ( “ C 1 1 6 ” )

【化 1 9 7】



ヨウ化メチルおよびnブチルリチウムを用いた “ C 3 4 ” のメチル化は、表題の化合物を固体として与える。 10

L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 9 8 m i n、観測 [ M + H ] = 3 8 9 . 2 ;

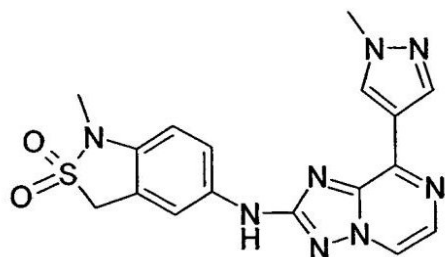
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 10.01 - 9.97 (s, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (s, 3H), 3.22 - 3.18 (s, 3H), 1.30 - 1.26 (s, 6H)。

【 0 4 1 7 】

( 1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソチアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミン ( “ C 1 1 7 ” )

20

【化 1 9 8】



( 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 1 6 - ベンゾ [ c ] イソチアゾール - 5 - イル ) - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イル ] - アミンは、Me I および N - ブチルリチウムを用いてメチル化される。 30

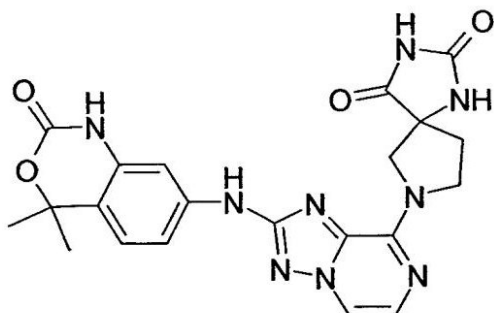
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 8 4 m i n、観測 [ M + H ] = 3 9 7 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 9.92 - 9.88 (s, 1H), 8.72 - 8.64 (m, 2H), 8.39 - 8.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.68 (s, 2H), 4.01 - 3.97 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (s, 3H)。 40

【 0 4 1 8 】

7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 1 , 3 , 7 - トリアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン ( “ C 1 1 8 ” )

## 【化 1 9 9】



10

中間体の合成は“C 1 1 4”および“C 1 0 8”において記載される。

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 0 m i n、観測 [ M + H ] = 4 6 4 . 1 ;

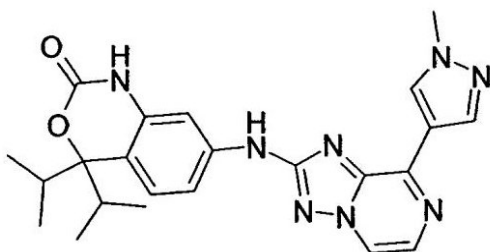
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.89 - 10.84 (s, 1H), 10.19 - 10.14 (s, 1H), 9.73 - 9.68 (s, 1H), 8.52 - 8.47 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (s, 6H), 1.10 - 1.01 (m, 6H)。

## 【 0 4 1 9 】

4 , 4 - ジ - イソプロピル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 1 9 ” )

20

## 【化 2 0 0】



30

表題の化合物は“C 1 1 4”と同様に合成される。

L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 2 , 1 4 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 7 . 1 ;

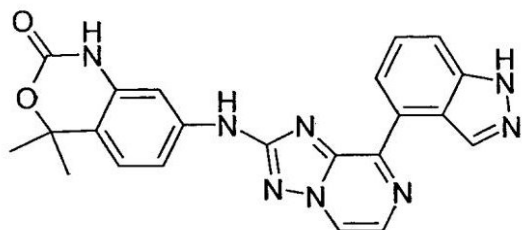
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.06 - 10.02 (s, 1H), 10.02 - 9.98 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.43 - 8.38 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.84 - 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

## 【 0 4 2 0 】

7 - [ 8 - ( 1 H - インダゾ - ル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - オン ( “ C 1 2 0 ” )

40

## 【化 2 0 1】



表題の化合物は“C 1 1 4”と同様に合成される。

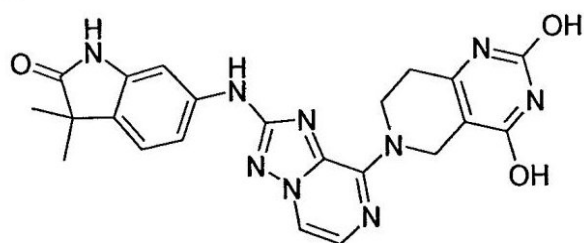
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1, 89 min、観測 [M + H] = 427.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 13.32 - 13.28 (s, 1H), 10.26 - 10.22 (s, 1H), 10.17 - 10.13 (s, 1H), 8.97 - 8.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 2H), 8.40 - 8.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.63 - 1.59 (s, 6H)。

## 【0 4 2 1】

6 - [ 8 - ( 2 , 4 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 1 ” )

## 【化 2 0 2】



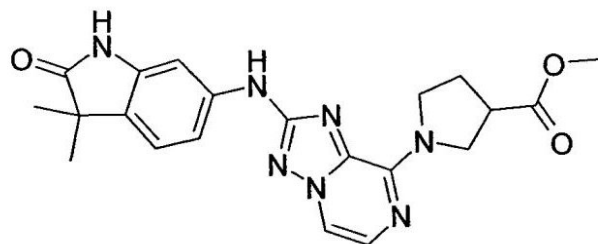
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1, 66 min、観測 [M + H] = 460.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.09 - 11.04 (s, 1H), 10.89 - 10.84 (s, 1H), 10.21 - 10.16 (s, 1H), 9.73 - 9.68 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.75 - 4.70 (s, 2H), 4.37 - 4.32 (s, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

## 【0 4 2 2】

1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル ( “ C 1 2 2 ” )

## 【化 2 0 3】



LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1, 64 min、観測 [M + H] = 422.2 ;

10

20

30

40

50

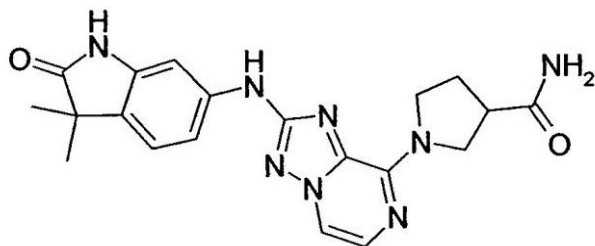


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.62 - 9.57 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (s, 1H), 4.11 - 4.06 (s, 1H), 4.01 - 3.96 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (s, 1H), 3.38 - 3.31 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 4 2 3 】

1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸 アミド ( “ C 1 2 3 ” )

【 化 2 0 4 】



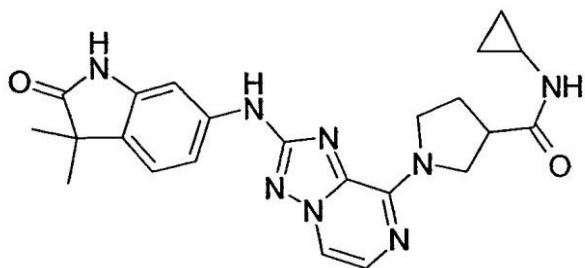
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 6 4 m i n、観測 [ M + H ] = 4 2 2 . 2 ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.62 - 9.57 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (s, 1H), 4.11 - 4.06 (s, 1H), 4.01 - 3.96 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (s, 1H), 3.38 - 3.31 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 4 2 4 】

1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルアミド ( “ C 1 2 4 ” )

【 化 2 0 5 】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 4 m i n、観測 [ M + H ] = 4 4 7 . 2 ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.55 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H)。

【 0 4 2 5 】

6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメ

10

20

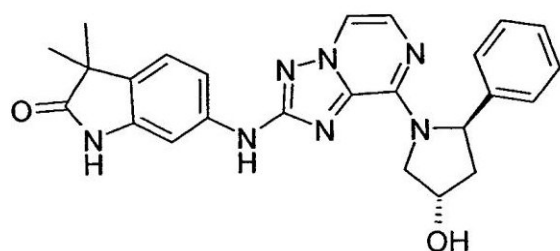
30

40

50

チル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 5 ” )

【化 2 0 6】



10

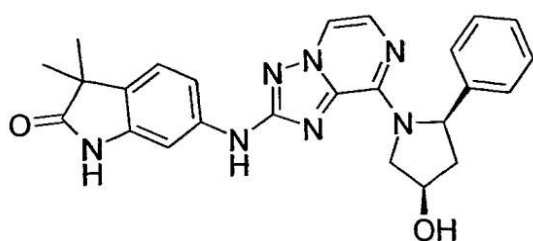
L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 8 7 m i n、観測 [ M + H ] = 4 5 6 . 2 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.31 - 10.26 (s, 1H), 9.59 - 9.54 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.10 (m, 8H), 5.11 - 5.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.26 - 1.21 (s, 6H)。

【 0 4 2 6】

6 - [ 8 - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 2 6 ” )

【化 2 0 7】



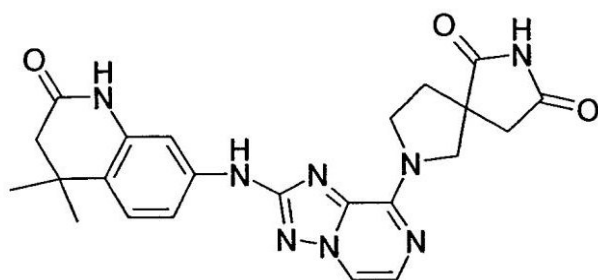
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 8 3 m i n、観測 [ M + H ] = 4 5 6 . 3 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.29 - 10.24 (s, 1H), 9.57 - 9.52 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 6H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.56 - 4.51 (s, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (s, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (s, 6H)。

【 0 4 2 7】

7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 1 , 3 - ジオン ( “ C 1 2 7 ” )

【化 2 0 8】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 5 6 m i n、観測 [ M + H ] = 4 6 1 . 2 ;

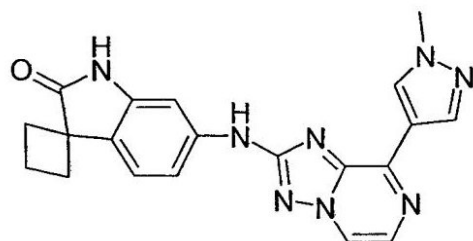
40

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 11.33 - 11.29 (s, 1H), 10.12 - 10.08 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (s, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 7H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (s, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 6H)。

【0428】

6'-[ [8-(1-メチルピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]スピロ[シクロブタン-1,3'-インドリン]-2'-オン(“C128”)

【化209】



10

LCMS純度(方法D): 100%、 $R_t$ : 1.91 min、観測  $[M+H] = 387.1$ ;

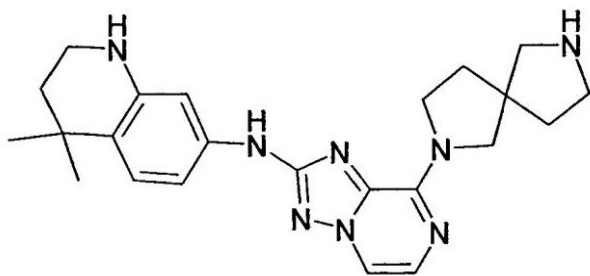
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.09 - 10.04 (s, 1H), 9.76 - 9.71 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 8.23 - 8.18 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (s, 3H), 3.13 - 3.08 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 4H), 2.15 - 1.95 (m, 3H)。

20

【0429】

[8-(2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-(4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-アミン(“C129”)

【化210】



30

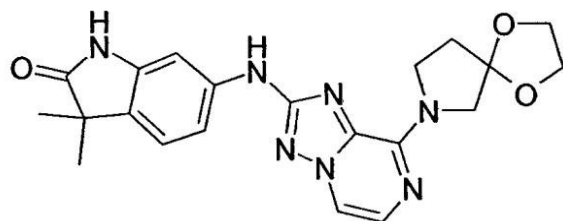
LCMS純度(方法C): 100%、 $R_t$ : 1.38 min、観測  $[M+H] = 419.2$ 。

【0430】

6-[8-(1,4-ジオキサ-7-アザ-スピロ[4.4]ノン-7-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(“C130”)

40

【化211】



50

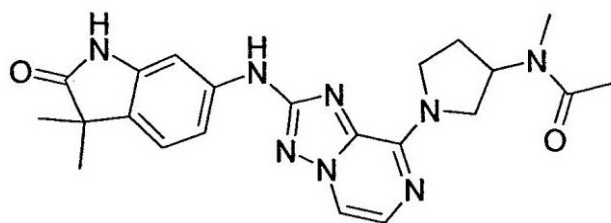
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,65 min、観測 [M + H] = 422.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.61 - 9.57 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 4H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

【0431】

N - { 1 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - ピロリジン - 3 - イル } - N - メチル - アセトアミド ( “ C 1 3 1 ” )

【化212】



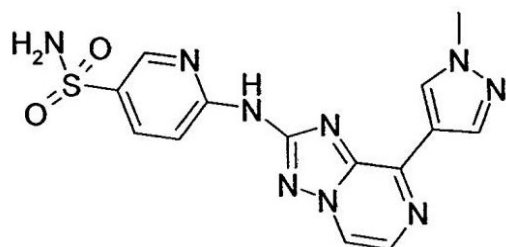
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,52 min、観測 [M + H] = 435.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.29 - 10.25 (s, 1H), 9.61 - 9.57 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (s, 2H), 3.81 - 3.77 (s, 2H), 3.20 - 3.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.91 (s, 2H), 2.80 - 2.76 (s, 1H), 2.23 - 2.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 5H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

【0432】

6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - ピリジン - 3 - スルホン酸アミド ( “ C 1 3 2 ” )

【化213】



LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,49 min、観測 [M + H] = 372.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.03 - 10.99 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.43 - 8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (s, 2H), 4.03 - 3.99 (s, 3H)。

【0433】

8 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン ( “ C 1 3 3 ” )

10

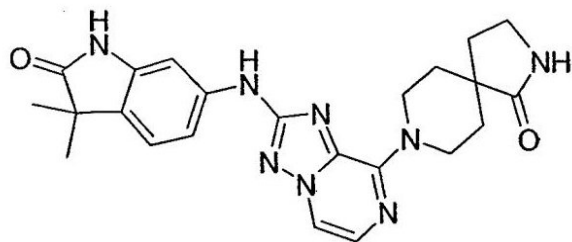
20

30

40

50

## 【化 2 1 4】



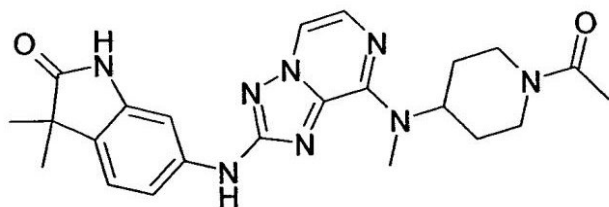
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,62 min、観測 [M + H] = 447.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.31 - 10.27 (s, 1H), 9.67 - 9.63 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

## 【0434】

6 - { 8 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 4 ” )

## 【化 2 1 5】



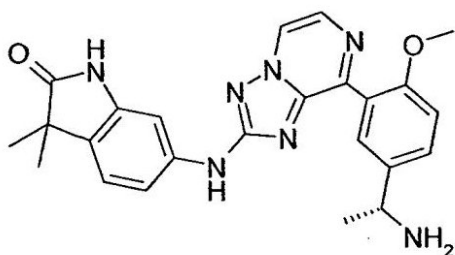
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,67 min、観測 [M + H] = 449.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.30 - 10.26 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.35 (s, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (s, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.64 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.27 - 1.21 (s, 7H)。

## 【0435】

6 - { 8 - [ 5 - ( ( R ) - 1 - アミノ - エチル ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 5 ” )

## 【化 2 1 6】



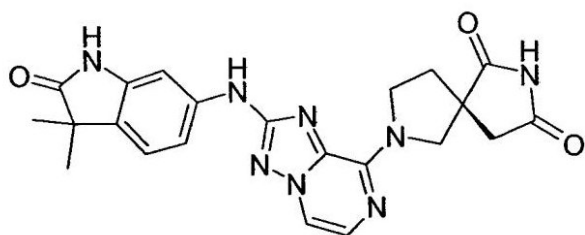
LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,49 min、観測 [M + H] = 444.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.33 - 10.29 (s, 1H), 9.90 - 9.86 (s, 1H), 8.91 - 8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 8.20 - 8.15 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (s, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 11H), 7.17 - 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (s, 3H), 3.19 - 3.15 (s, 4H), 1.57 - 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 - 1.20 (s, 6H)。

【0436】

(R) - 7 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 7 - ジアザ - スピロ [ 4.4 ] ノナン - 1, 3 - ジオン ( “ C 136 ” )

【化217】

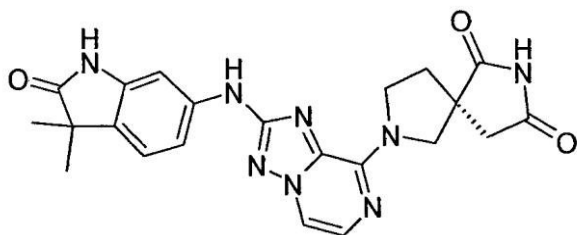


“C95”の単一のエナンチオマー；キラルLCMSクロマトグラフィーによる分離。絶対配置は未決定。

【0437】

(S) - 7 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 7 - ジアザ - スピロ [ 4.4 ] ノナン - 1, 3 - ジオン ( “ C 137 ” )

【化218】

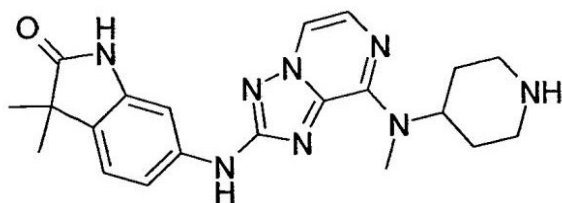


“C95”の単一のエナンチオマー；キラルLCMSクロマトグラフィーによる分離。絶対配置は未決定。

【0438】

3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 138 ” )

【化219】



LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,40 min、観測 [M + H] = 407.2 ;

10

20

30

40

50

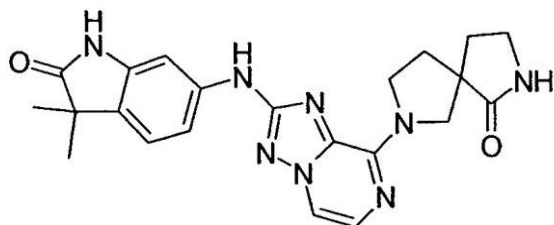
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 10.33 - 10.28 (s, 1H), 9.60 - 9.55 (s, 1H), 8.40 - 8.35 (s, 1H), 8.08 - 8.02 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.34 - 5.29 (s, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (d,  $J = 12.1$  Hz, 2H), 1.26 - 1.21 (s, 6H)。

【 0 4 3 9 】

6 - [ 8 - ( 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 3 9 ” )

【 化 2 2 0 】

10



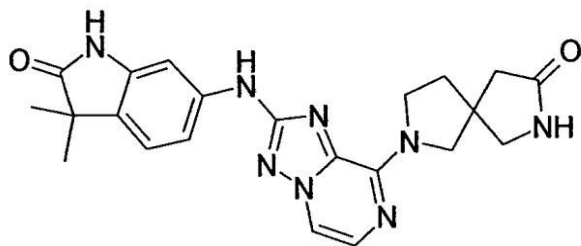
LCMS 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 6 0 m i n、観測 [ M + H ] = 433 . 2。

【 0 4 4 0 】

20

3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 8 - オキソ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 4 0 ” )

【 化 2 2 1 】



30

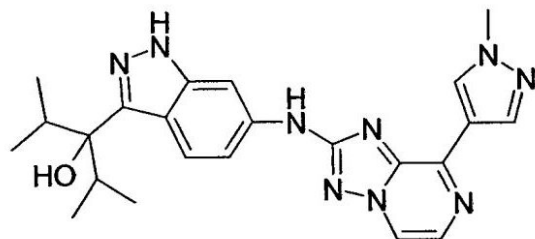
LCMS 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 4 5 m i n、観測 [ M + H ] = 433 . 2。

【 0 4 4 1 】

2 , 4 - ジメチル - 3 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - ペンタン - 3 - オール ( “ C 1 4 1 ” )

【 化 2 2 2 】

40



CMS 純度 ( 方法 C ) : 100 %、R t : 1 , 9 8 m i n、観測 [ M + H ] = 446 . 2 ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 12.53 - 12.49 (s, 1H), 10.02 - 9.98 (s, 1H)

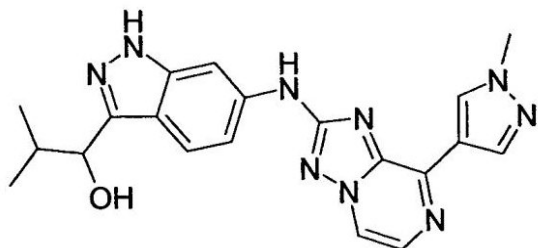
50

, 8.73 - 8.67 (m, 2H), 8.44 - 8.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (s, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.81 - 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

【 0 4 4 2 】

2 - メチル - 1 - { 6 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1 H - インダゾ - ル - 3 - イル } - プロパン - 1 - オール ( “ C 1 4 2 ” )

【 化 2 2 3 】



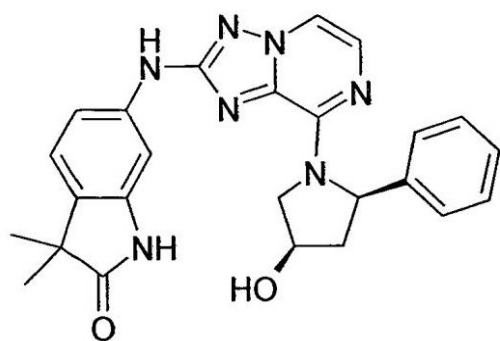
L C M S 純度 ( 方法 D ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 7 7 m i n、観測 [ M + H ] = 4 0 4 . 1 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 12.51 - 12.47 (s, 1H), 10.07 - 10.03 (s, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.44 - 8.40 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.04 - 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 - 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【 0 4 4 3 】

6 - [ 8 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( “ C 1 4 3 ” )

【 化 2 2 4 】



L C M S 純度 ( 方法 C ) : 1 0 0 %、R t : 1 , 8 2 m i n、観測 [ M + H ] = 4 5 6 . 2 ; ( シス異性体の混合物 ) ;

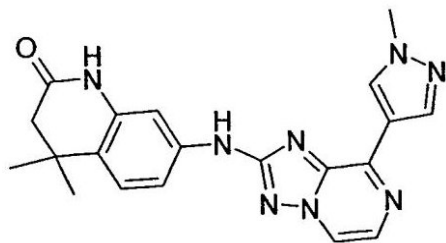
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.28 - 10.24 (s, 1H), 9.57 - 9.53 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 6H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 5.64 - 5.60 (s, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (s, 1H), 3.19 - 3.15 (s, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (d, J = 1.5 Hz, 6H)。

【 0 4 4 4 】

4 , 4 - ジメチル - 7 - [ 8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ( “ C 1 4 4 ” )



## 【化 2 2 5】



LCMS 純度 (方法 C) : 100%、Rt : 1,89 min、観測 [M + H]<sup>+</sup> = 389.2 ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 10.23 - 10.19 (s, 1H), 9.88 - 9.84 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.42 - 8.38 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (s, 2H), 2.11 - 2.07 (s, 1H), 1.25 - 1.21 (s, 6H)。

## 【0445】

以下の化合物は、上記の例と同様に得られた。

4 - [2 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 8 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチル - エステル ( " D 1 " ) ;

1 - [2 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸 アミド ( " D 2 " ) ;

(2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - [8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イル] - アミン ( " D 3 " ) ;

{ 1 - [2 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 - tert - ブチル - エステル ( " D 4 " ) 。

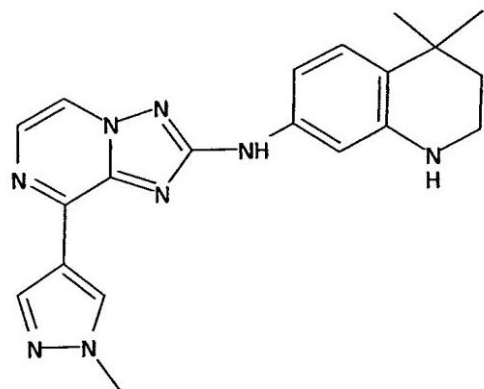
## 【0446】

以下の化合物は同様に得られた。

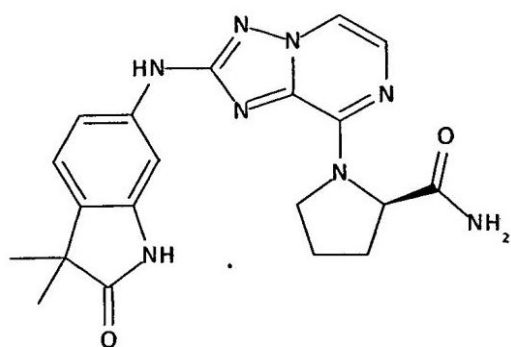
20

30

【化 2 2 6】



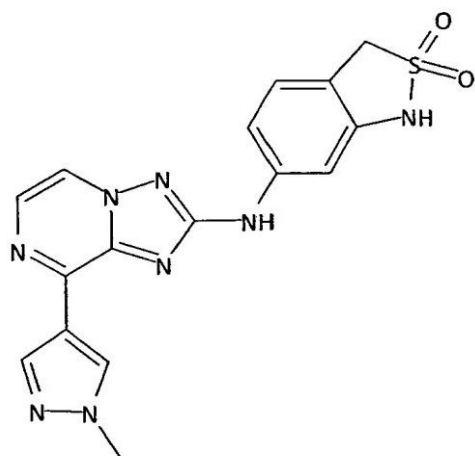
10



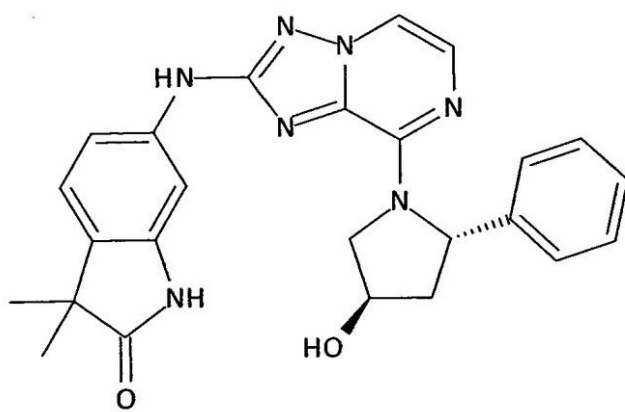
20

【 0 4 4 7 】

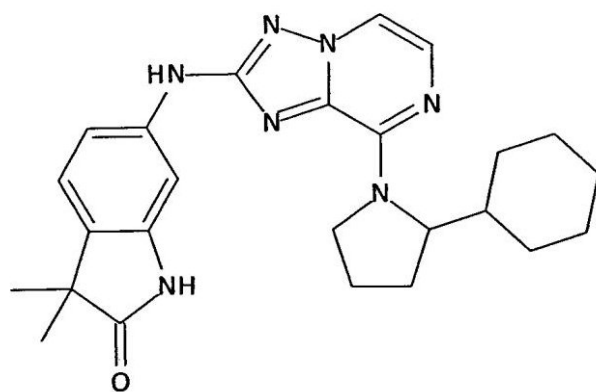
【化 2 2 7】



10



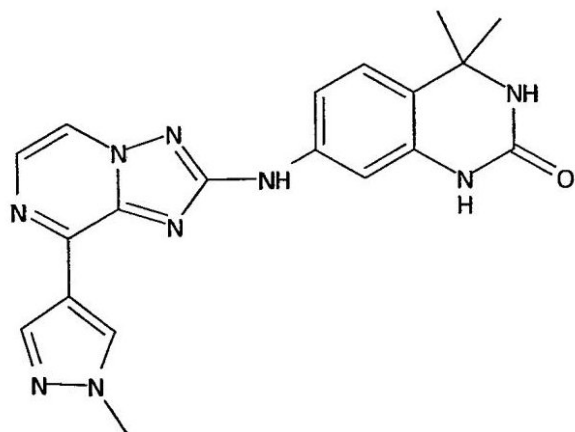
20



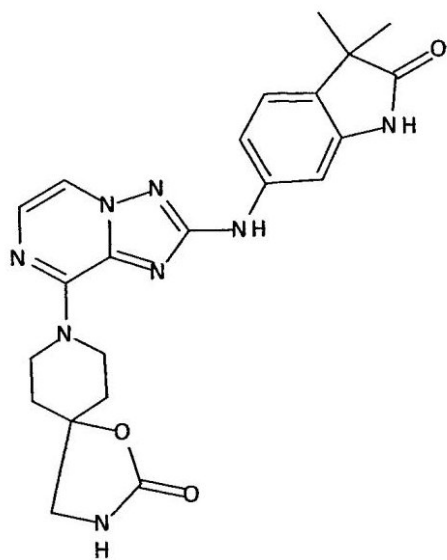
30

【 0 4 4 8 】

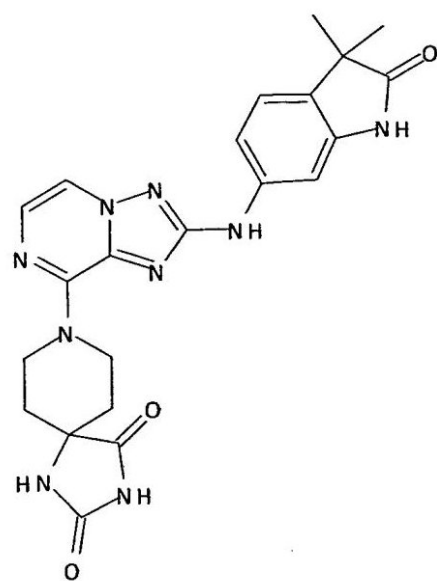
【化 2 2 8】



10



20

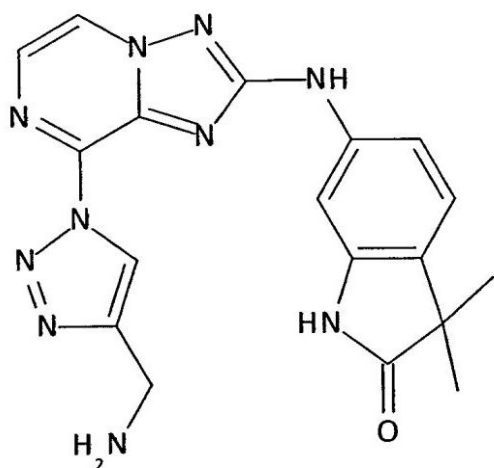


30

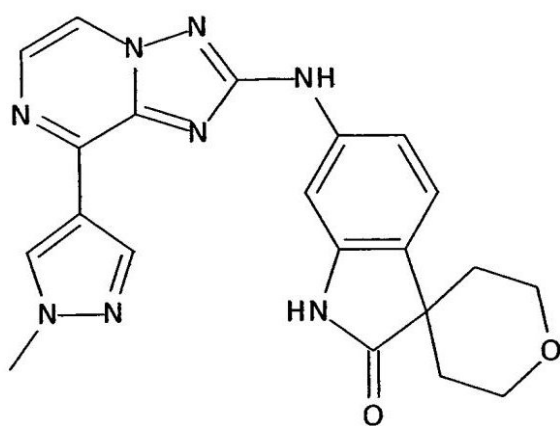
【 0 4 4 9】

40

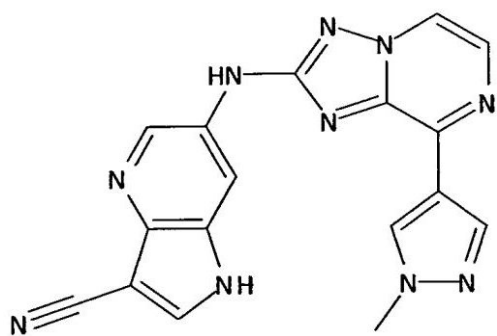
【化 2 2 9】



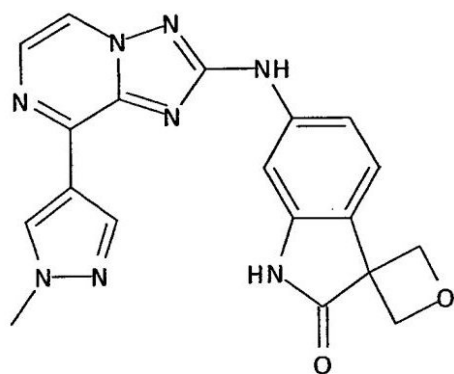
10



20



30

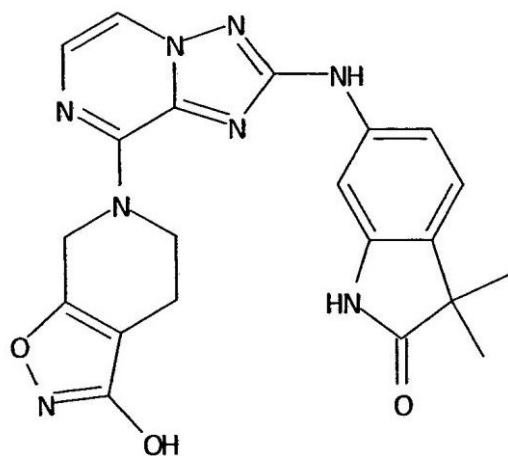


40

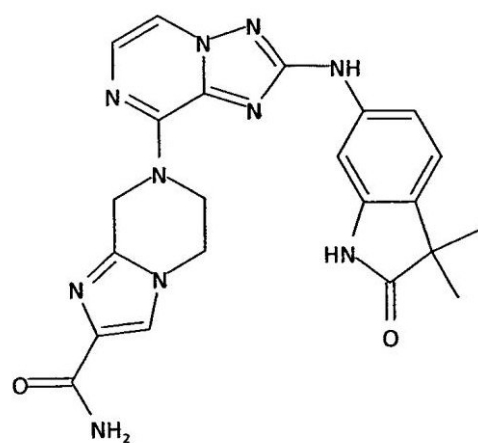
【 0 4 5 0】

50

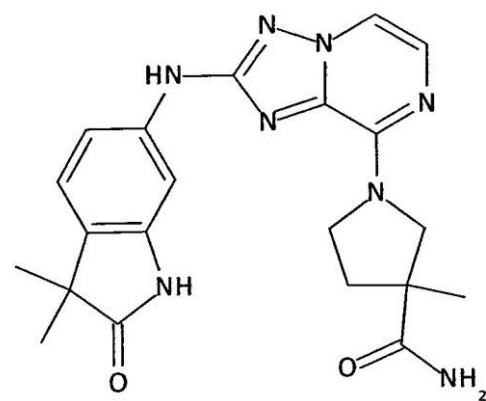
【化 2 3 0】



10



20

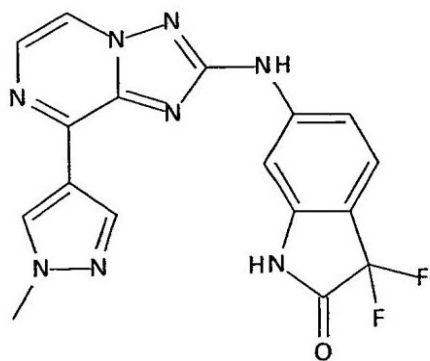


30

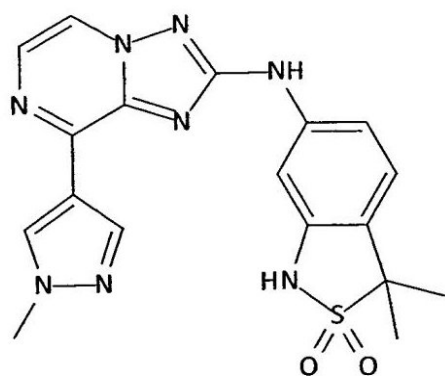
【 0 4 5 1】

40

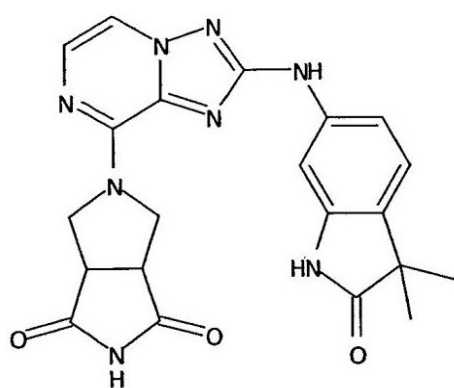
【化 2 3 1】



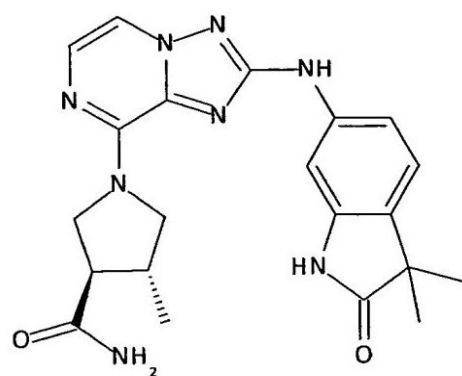
10



20



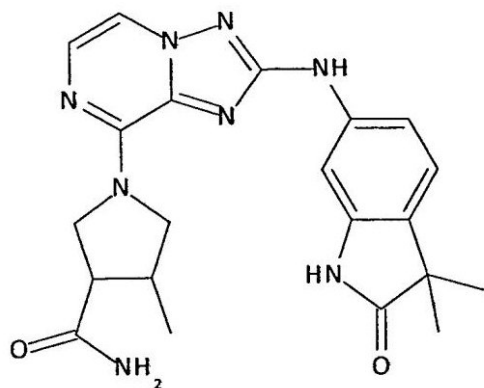
30



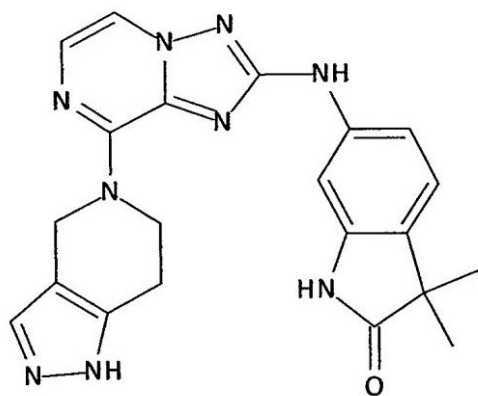
40

【 0 4 5 2】

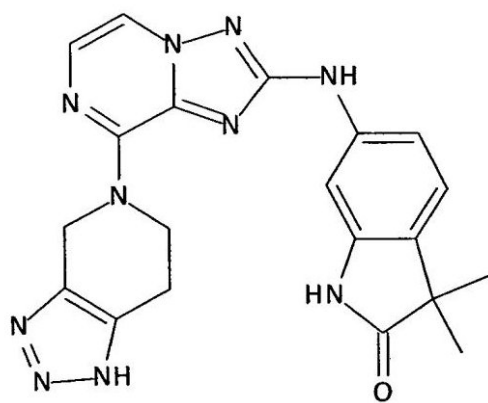
【化 2 3 2】



10



20

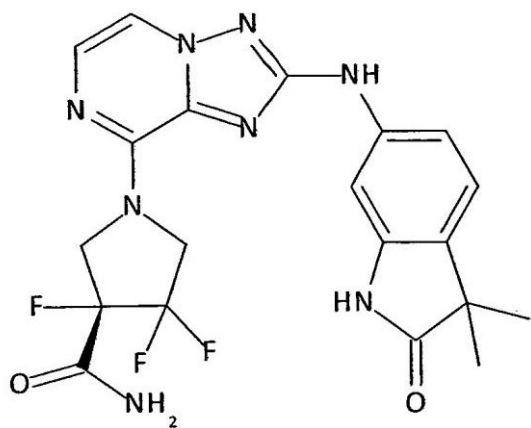


30

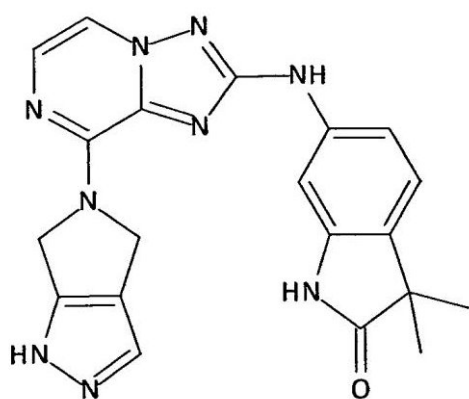
【 0 4 5 3 】



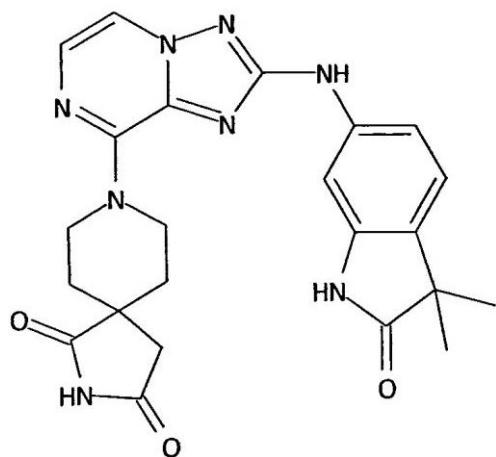
【化 2 3 3】



10



20

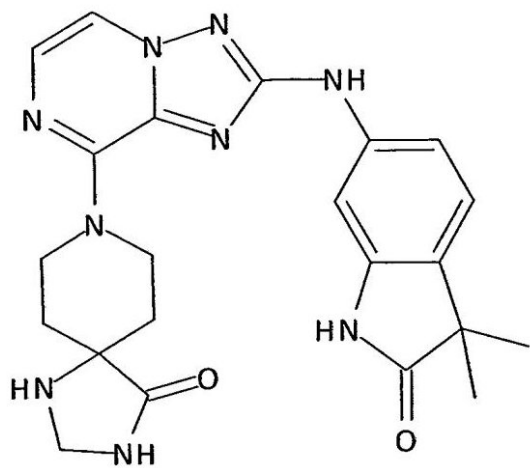


30

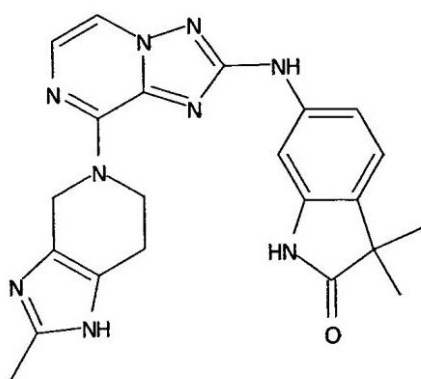
【 0 4 5 4 】

40

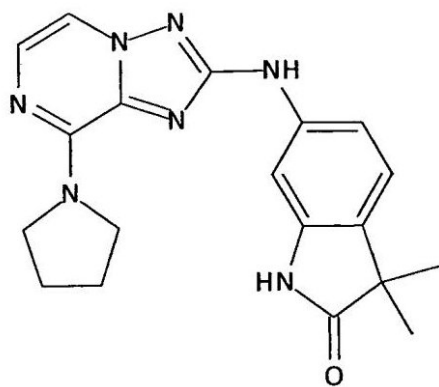
【化 2 3 4】



10



20

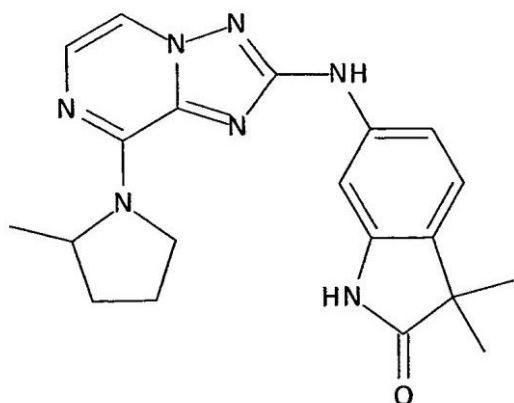


30

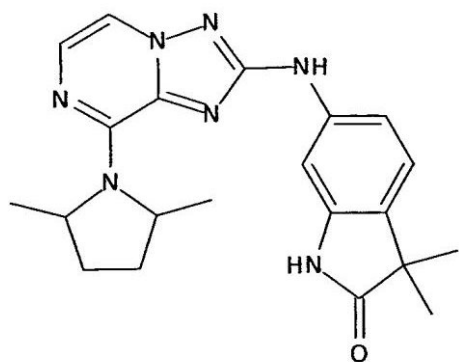
【 0 4 5 5】

40

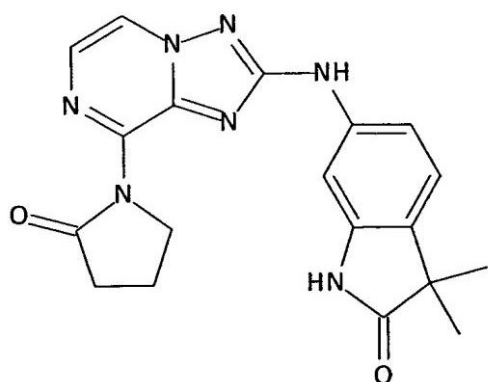
## 【化 2 3 5】



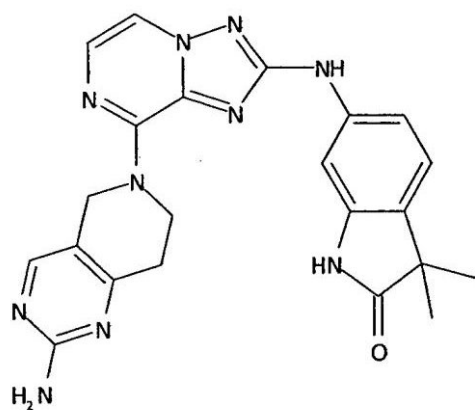
10



20



30



40

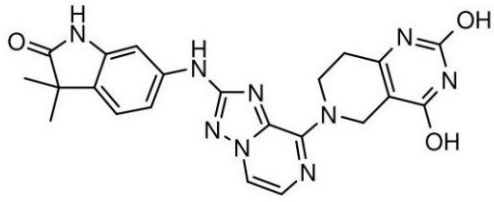
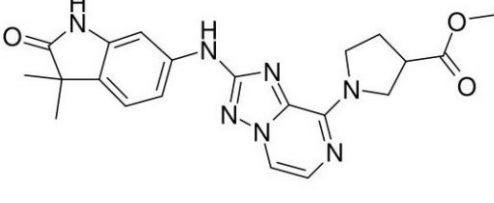
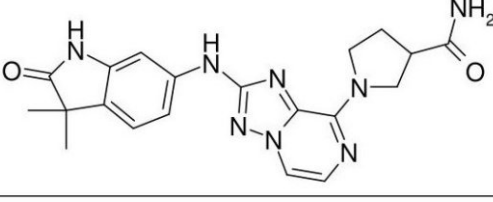
## 【 0 4 5 6】

以下の化合物は同様に得られた。

## 【 0 4 5 7】

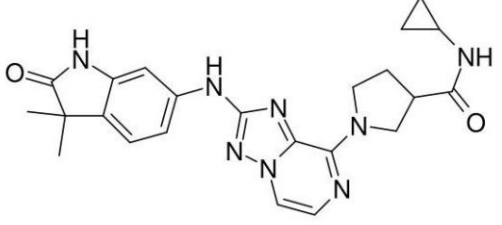
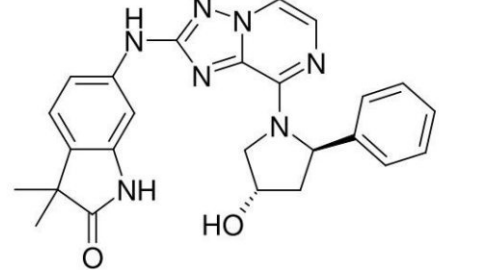
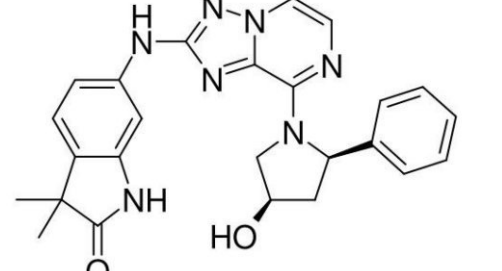
50

【表 3 - 1】

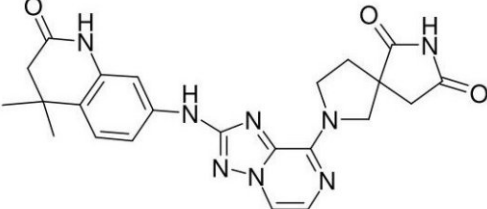
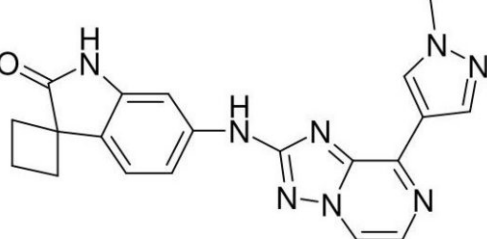
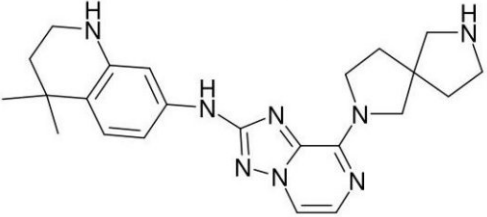
nr.	名称／構造	LCMS ; NMR
E1	<p>6-〔8-(2,4-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-5H-ピロド〔4,3-d〕ピリミジン-6-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-2-イルアミノ〕-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.688 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 460.2 m/z;</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.07 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.4, 1H), 7.58 (d, J=4.4, 1H), 7.33 (d, J=1.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.34 (t, J=5.8, 2H), 2.61 (t, J=5.8, 2H), 1.23 (s, 6H)</p>
E2	<p>1-〔2-(3,3-ジメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-8-イル〕-ピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.636 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 422.2 m/z;</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.98 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.24 - 3.86 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)</p>
E3	<p>1-〔2-(3,3-ジメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピラジン-8-イル〕-ピロリジン-3-カルボン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.463 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 407.2 m/z.</p>

【 0 4 5 8 】

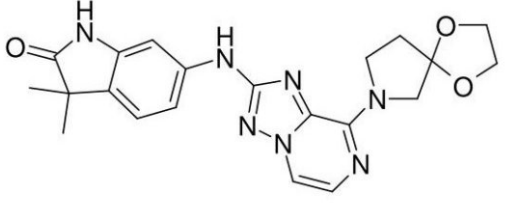
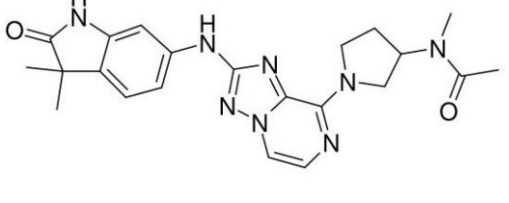
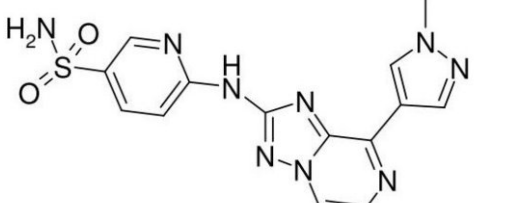
【表 3 - 2】

E4	<p>1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - ピロリジン-3-カルボン酸シクロプロピルアミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.569 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 447.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.95 (d, J=4.4, 1H), 7.47 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.23 - 3.99 (m, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.00 (p, J=7.7, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.40 (m, 2H).</p>
E5	<p>6 - [8 - ((2R, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-フェニル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.87 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 456.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.4, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, J=4.3, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.08 (d, J=3.6, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E6	<p>6 - [8 - ((2R, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-フェニル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.84 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 456.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.4, 1H), 7.37 (d, J=4.5, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.45 (p, J=5.5, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>

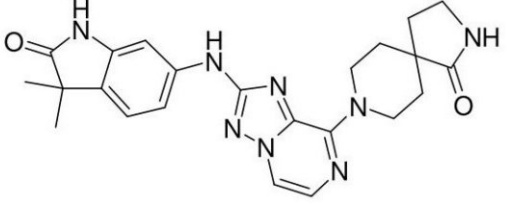
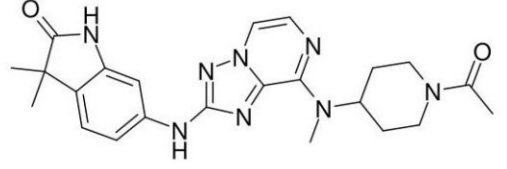
【表 3 - 3】

E7	<p>7- [2- (4, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノナン-1, 3-ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.593 min, 観測 [M+H] = 461.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.31 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 8H).</p>
E8	<p>6'- [ [8- (1-メチルピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] アミノ] スピロ [シクロブタン-1, 3'-インドリン] -2'-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.906 min, 観測 [M+H] = 397.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.46 (d, J=8.1, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.32 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H).</p>
E9	<p>[8- (2, 7-ジアザースピロ [4. 4] ノン-2-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] - (4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) -アミン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.373 min, 観測 [M+H] = 419.3 m/z; X</p>

【表 3 - 4】

E10	<p>6- [8- (1, 4-ジオキサー7-アザースピロ [4. 4] ノン-7-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.652 min, 観測 [M+H] = 422.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.00 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.07 (q, J=5.3, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 7H), 2.16 (t, J=7.3, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E11	<p>N- {1- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -ピロリジン-3-イル} -N-メチル-アセトアミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.554 min, 観測 [M+H] = 435.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.49 (t, J=3.9, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E12	<p>6- [8- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -ピリジン-3-スルホン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.485 min, 観測 [M+H] = 372.1 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.01 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.3, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.21 (dd, J=8.9, 2.5, 1H), 8.14 (d, J=4.4, 1H), 7.39 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).</p>

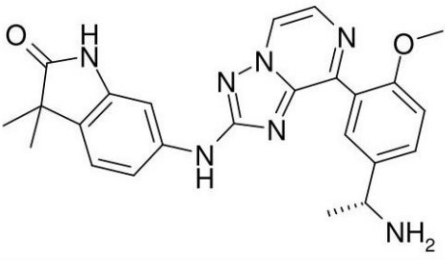
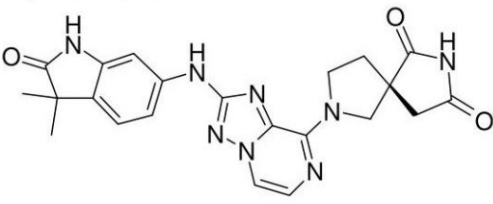
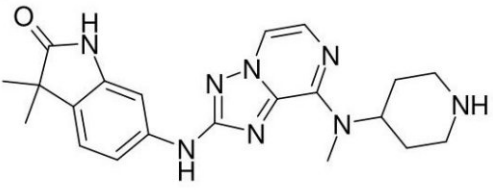
【表 3 - 5】

E13	<p>8 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.622 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 447.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.3, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.23 (t, J=6.8, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E14	<p>6 - { 8 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.674 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 449.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.03 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>

【 0 4 6 2 】

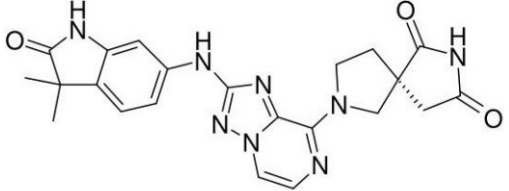
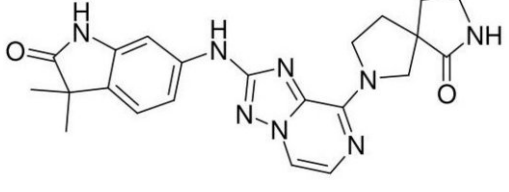
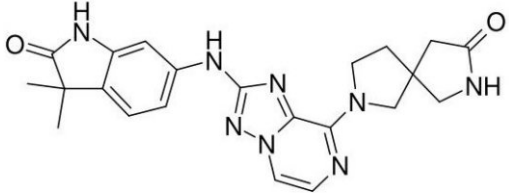


【表 3 - 6】

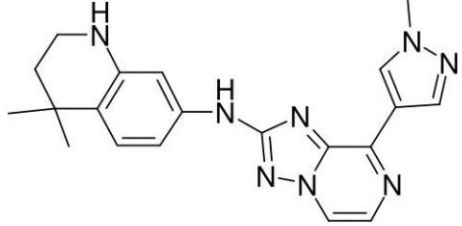
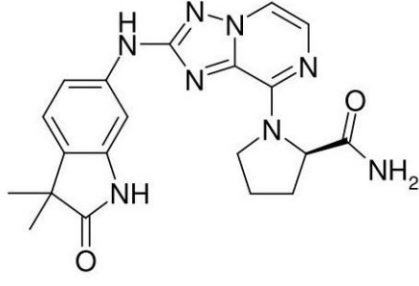
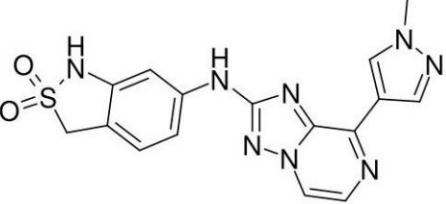
E15	<p>6 - { 8 - [ 5 - ( (R) - 1 - アミノ - エチル) - 2 - メトキシ - フェニル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.443 min, 観測 [M+H] = 444.2 m/z;</p> <p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.88 (d, J=4.3, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 3H), 8.18 (d, J=4.3, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 2.4, 1H), 7.61 - 7.60 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 7.14 (d, J=7.9, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.8, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>	10
E16	<p>(R) - 7 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 7 - ジアザ - スピロ [ 4. 4 ] ノナン - 1, 3 - ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.642 min, 観測 [M+H] = 447.2 m/z;</p> <p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.30 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.28 - 3.88 (m, 4H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>	20
E17	<p>3, 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.407 min, 観測 [M+H] = 407.2 m/z;</p> <p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.21 (d, J=2.0, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.31 (t, J=11.7, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 5H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>	30

【 0 4 6 3 】

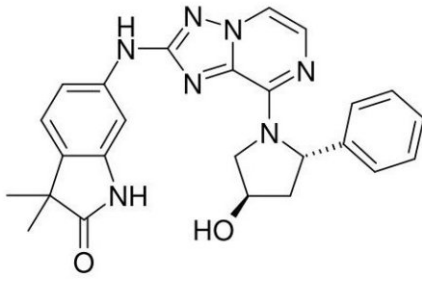
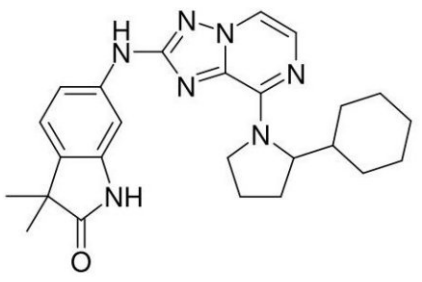
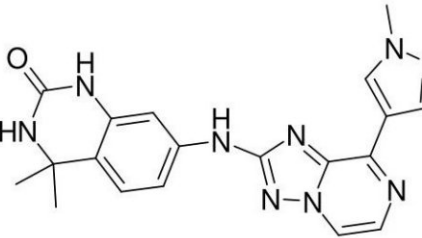
【表 3 - 7】

E18	<p>(S) - 7 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノナン - 1, 3 - ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.647 min, 観測 [M+H] = 447.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.30 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.1, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.28 - 3.85 (m, 4H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E19	<p>3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (6 - オキソ - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.65 min, 観測 [M+H] = 433.1 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.26 - 3.82 (m, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E20	<p>3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (8 - オキソ - 2, 7 - ジアザースピロ [4. 4] ノン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.478 min, 観測 [M+H] = 433.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.4, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.20 - 3.74 (m, 4H), 3.26 (d, J=4.7, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>

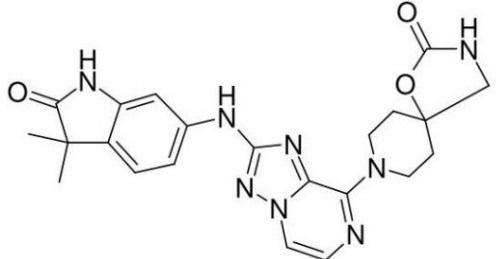
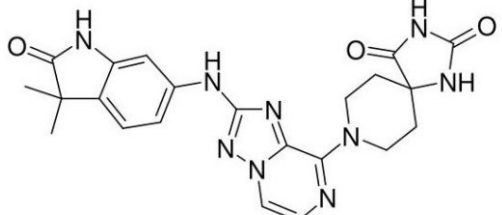
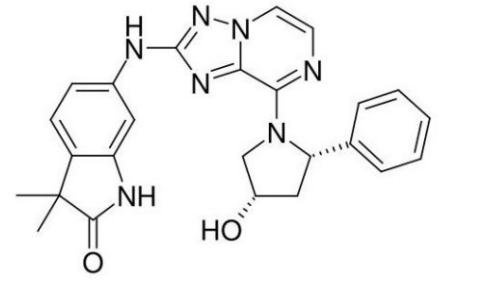
【表 3 - 8】

E21	<p>(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) - [8- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジシン-2-イル] -アミン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.649 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 375.3 m/z</p>
E22	<p>(R) - 1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジシン-8-イル] -ピロリジン-2-カルボン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.521 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 407.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.19 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.47 (d, J=4.4, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.24 - 3.88 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E23	<p>(2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2,1,6-ベンゾ [c] イソチアゾール-6-イル) - [8- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジシン-2-イル] -アミン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.679 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 383.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.51 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.69 (d, J=4.3, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.3, 1H), 7.43 (d, J=2.0, 1H), 7.27 (dd, J=8.3, 2.1, 1H), 7.22 (d, J=8.3, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).</p>

【表 3 - 9】

E24	<p>6-〔8-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-フェニルピロリジン-1-イル)-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イルアミノ〕-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.87 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 456.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J=4.3, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (q, J=4.3, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E25	<p>6-〔8-(2-シクロヘキシルピロリジン-1-イル)-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イルアミノ〕-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.307 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 446.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.4, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 5H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.15 - 1.01 (m, 5H).</p>
E26	<p>4, 4-ジメチル-7-〔8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イルアミノ〕-3, 4-ジヒドロ-1H-キノザリン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.739 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 390.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.82 (s, 1H), 9.23 - 9.21 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.3, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).</p>

【表 3 - 1 0】

E27	<p>8-〔2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) -〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-8-イル〕-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.636 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 449.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.3, 1H), 7.55 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E28	<p>8-〔2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) -〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-8-イル〕-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.607 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 462.2 m/z.</p>
E29	<p>6-〔8- ( (2S, 4S) -4-ヒドロキシ-2-フェニル-ピロリジン-1-イル) -〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イルアミノ〕-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.594 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 433.1 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.36 (d, J=4.4, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.75 - 5.51 (m, 1H), 4.98 (d, J=3.7, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 6H).</p>

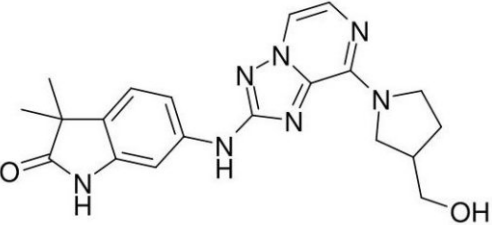
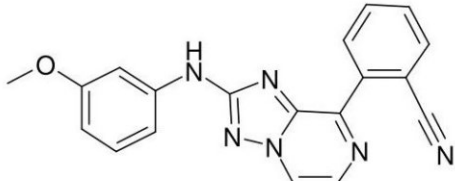
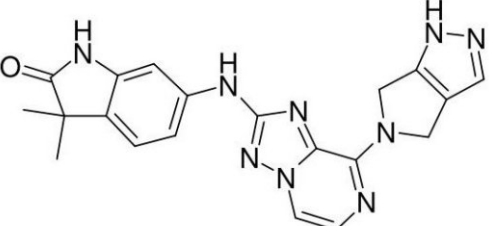
10

20

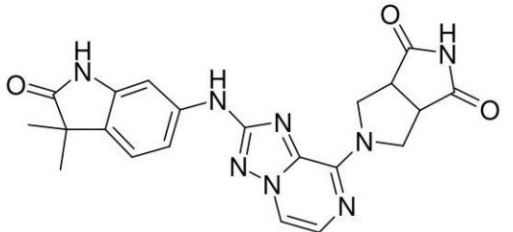
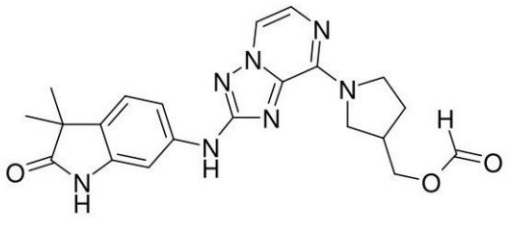
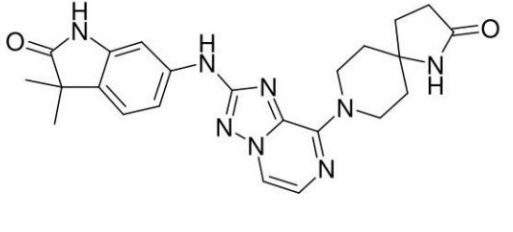
30

40

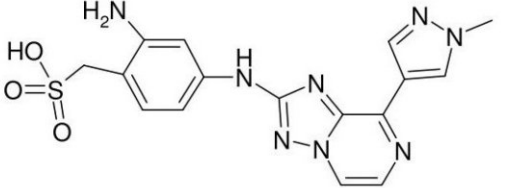
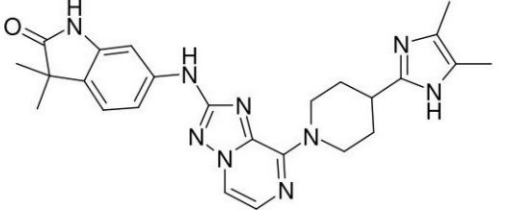
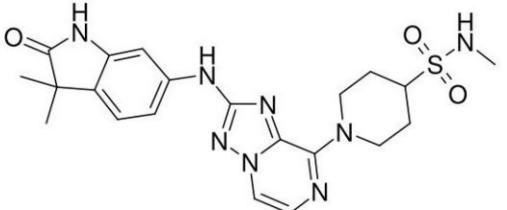
【表 3 - 1 1】

E30	<p>6- [8- (3-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.439 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 394.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 - 10.24 (m, 1H), 9.61 - 9.55 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.15 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.61 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 6H).</p>
E31	<p>2- [2- (3-メトキシフェニルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -ベンゾニトリル</p> 	<p>LCMS : (方法A) Rt: 4.2 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 343 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.10 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 10.7, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 10.6, 1.1 Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.54-6.50 (m, 1H), 3.31 (s, 3H).</p>
E32	<p>6- [8- (4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.604 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 402.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 13.54 - 11.99 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.4, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=1.9, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 2.1, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 5.02 (s, 4H), 1.23 (s, 6H).</p>

【表 3 - 1 2】

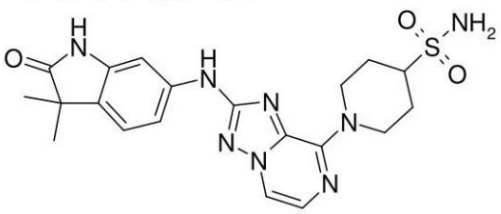
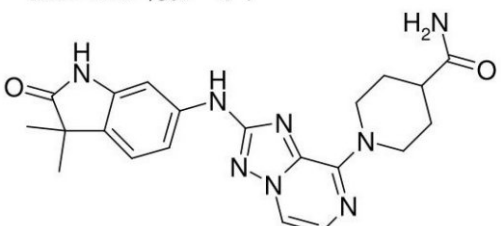
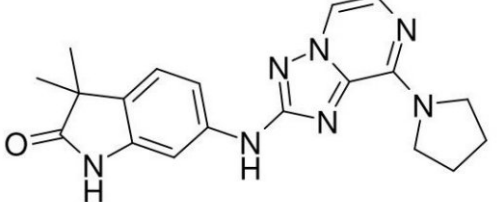
E33	<p>5 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 1, 3 - ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.594 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 433.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.36 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.4, 1H), 7.55 (d, J=4.4, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.23 (d, J=2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.0, 1H), 4.68 (d, J=11.7, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E34	<p>ギ酸 1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピロリジン - 3 - イルメチルエステル</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.685 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 422.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.4, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.30 - 3.97 (m, 4H), 3.77 (d, J=87.5, 2H), 2.68 (p, J=7.2, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E35	<p>8 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - 1, 8 - ジアザ - スピロ [4. 5] デカン - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.654 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 447.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.3, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.93 (t, J=8.0, 2H), 1.69 (t, J=5.8, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>

【表 3 - 1 3】

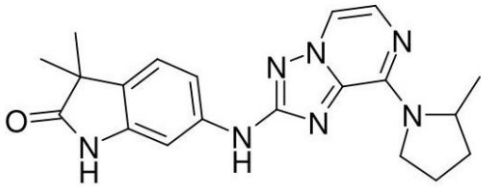
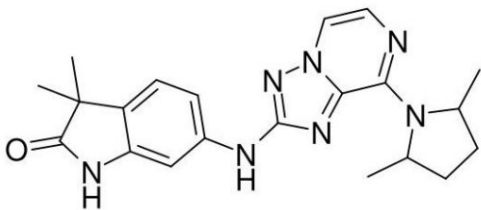
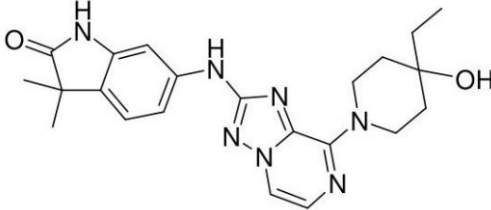
E36	<p>{ 2-アミノ-4-[8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -フェニル } -メタンスルホン酸</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1235 min, 観測 [M+H] = m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, J=4.3, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.3, 1H), 7.91 (d, J=2.3, 1H), 7.64 (dd, J=8.4, 2.3, 1H), 7.33 (d, J=8.4, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 5H).</p>
E37	<p>6-{8-[4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ}-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.624 min, 観測 [M+H] = 472.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 13.15 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.13 (d, J=4.4, 1H), 7.58 (d, J=4.3, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.26 (d, J=13.4, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E38	<p>1-[2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-ピペリジン-4-スルホン酸メチルアミド</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.713 min, 観測 [M+H] = 471.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.56 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 6.95 (q, J=4.8, 1H), 5.33 - 5.21 (m, 2H), 3.43 (tt, J=11.9, 3.8, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.62 (d, J=4.8, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.65 (qd, J=12.5, 4.2, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>



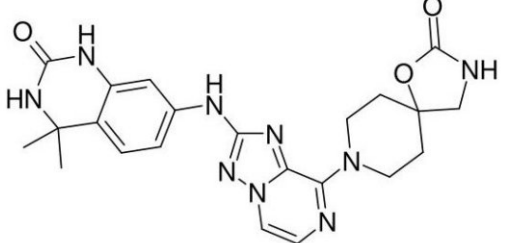
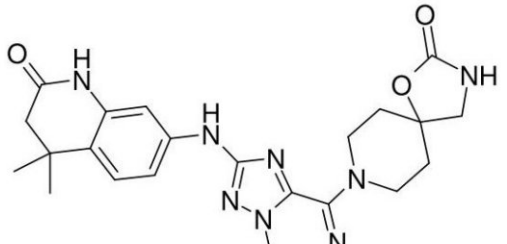
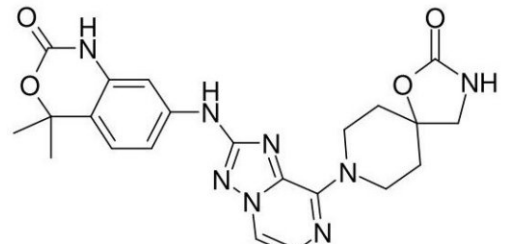
【表 3 - 1 4】

E39	<p>1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 4 - スルホン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.623 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 457.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.56 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 3.22 (tt, J=11.9, 3.8, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.67 (qd, J=12.6, 4.2, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E40	<p>1 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.534 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 421.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.4, 1H), 7.54 (d, J=4.4, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.45 (tt, J=11.5, 3.9, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E41	<p>3, 3 - ジメチル - 6 - (8 - ピロリジン - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.567 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 364.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.92 (d, J=4.4, 1H), 7.46 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=1.9, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.03 - 3.77 (m, 4H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>

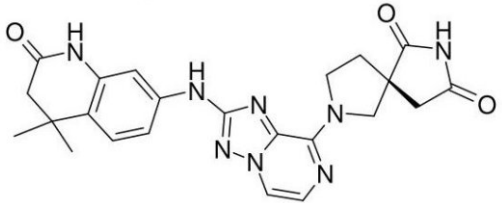
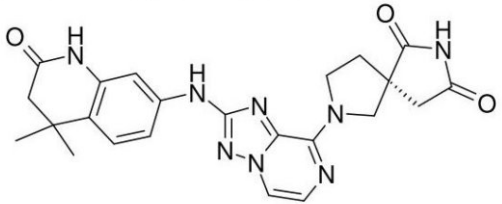
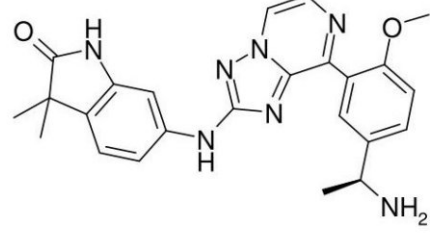
【表 3 - 1 5】

E42	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(2-メチル-ピロリジン-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.681 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 378.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=2.0, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.3, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E43	<p>6-[8-(2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.931 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 392.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E44	<p>6-[8-(4-エチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.701 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 422.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.04 (d, J=4.3, 1H), 7.51 (d, J=4.3, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.42 (q, J=7.4, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.86 (t, J=7.5, 3H).</p>

【表 3 - 1 6】

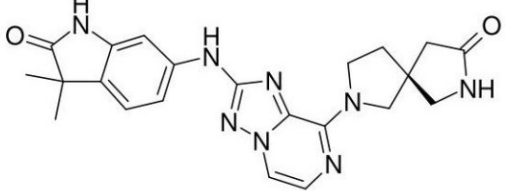
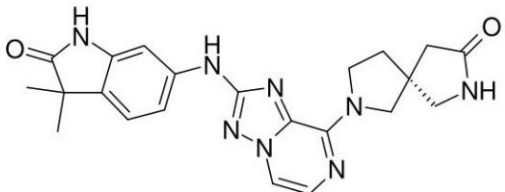
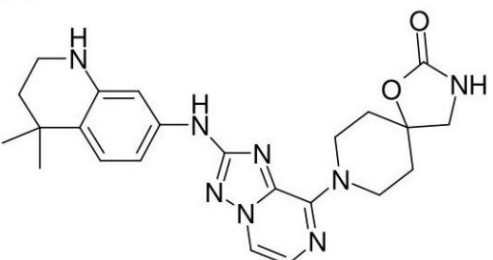
E45	<p>4, 4-ジメチル-7-[8-(2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]dec-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 4-ジヒドロ-1H-キノゾリン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.572 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 464.3 m/z.</p>
E46	<p>4, 4-ジメチル-7-[8-(2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]dec-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.702 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 463.2 m/z.</p>
E47	<p>4, 4-ジメチル-7-[8-(2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]dec-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1, 3]オキサジン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.64 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 465.2 m/z.</p>

【表 3 - 17】

E48	<p>(R) - 7 - [ 2 - ( 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 7 - ジアザースピロ [ 4. 4 ] ノナン - 1, 3 - ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.593 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 461.2 m/z.</p>
E49	<p>(S) - 7 - [ 2 - ( 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 7 - ジアザースピロ [ 4. 4 ] ノナン - 1, 3 - ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.593 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 461.2 m/z.</p>
E50	<p>6 - { 8 - [ 5 - ( (S) - 1 - アミノ - エチル ) - 2 - メトキシフェニル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.433 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 444.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.89 (d, J=4.3, 1H), 8.41 (s, 3H), 8.18 (d, J=4.4, 1H), 7.67 (dd, J=8.7, 2.4, 1H), 7.60 (d, J=2.4, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.8, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>

【 0 4 7 4 】

【表 3 - 1 8】

E51	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-( (R)-8-オキソ-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.533 min, 観測 [M+H] = 433.2 m/z.</p>
E52	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-( (S)-8-オキソ-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.533 min, 観測 [M+H] = 433.2 m/z.</p>
E53	<p>8-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.542 min, 観測 [M+H] = 449.2 m/z.</p>

【 0 4 7 5 】

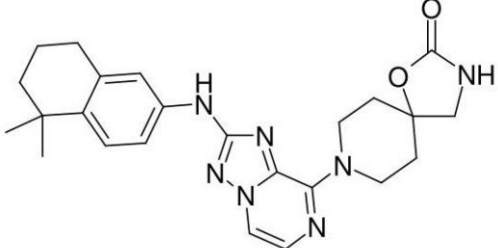
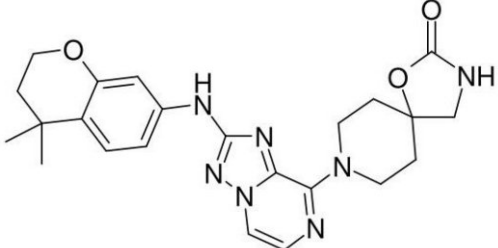
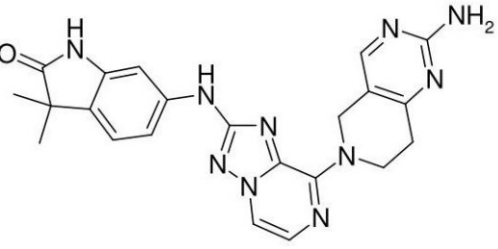
10

20

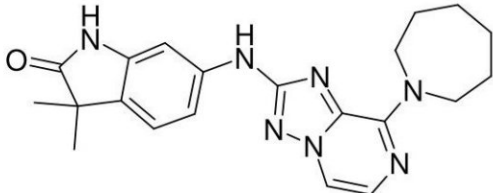
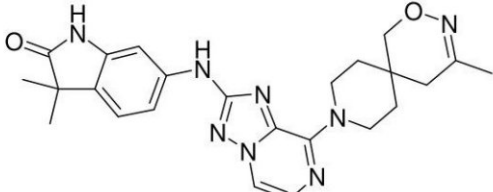
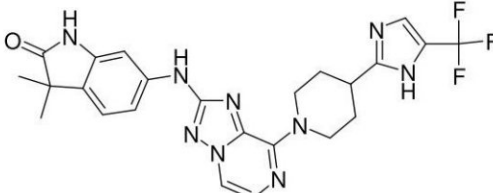
30

40

【表 3 - 19】

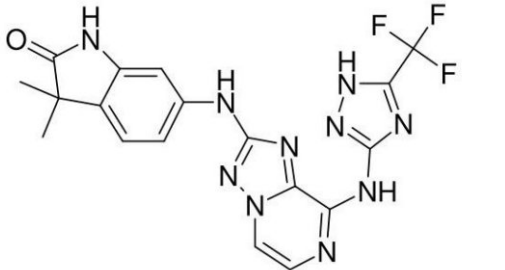
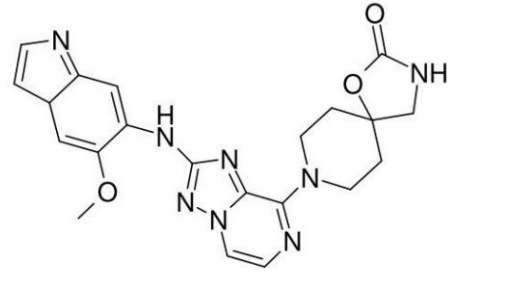
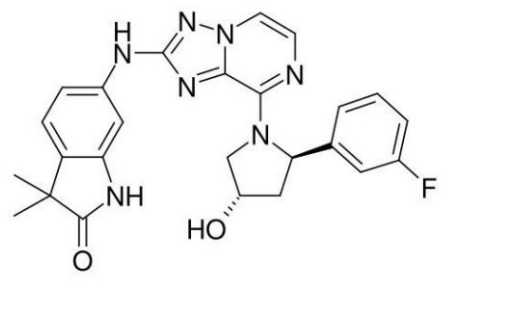
E54	<p>8 - [2 - (5, 5-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.253 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 448.3 m/z.</p>
E55	<p>8 - [2 - (4, 4-ジメチルクロマン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.029 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 450.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.54 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.3, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.5, 1H), 7.14 (d, J=2.3, 1H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.3, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.31 - 3.30 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).</p>
E56	<p>6 - [8 - (2-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.644 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 443.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.58 (d, J=4.4, 1H), 7.32 (d, J=1.9, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.48 (t, J=5.9, 2H), 2.82 (t, J=6.0, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>

【表 3 - 2 0】

E57	6 - (8 - アゼパン - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン 	LCMS : (方法D) Rt: 1.793 min, 観測 [M+H] <sup>+</sup> = 392.2 m/z.
E58	3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (4 - メチル - 2 - オキサ - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5. 5] undec - 3 - en - 9 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン 	LCMS : (方法D) Rt: 1.616 min, 観測 [M+H] <sup>+</sup> = 461.3 m/z; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 4H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).
E59	3, 3 - ジメチル - 6 - {8 - [4 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ} - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン 	LCMS : (方法D) Rt: 1.816 min, 観測 [M+H] <sup>+</sup> = 512.2 m/z; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 12.40 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.3, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.10 (tt, J=11.6, 3.9, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

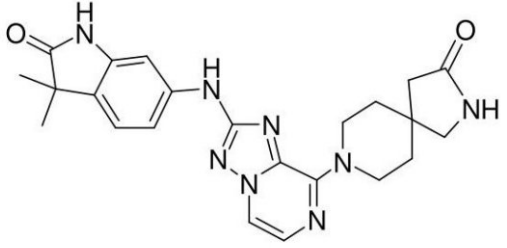
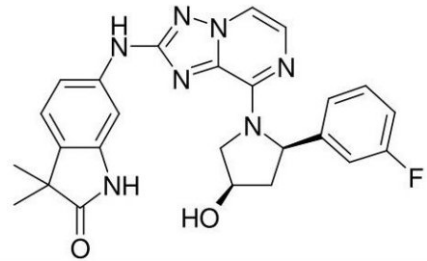
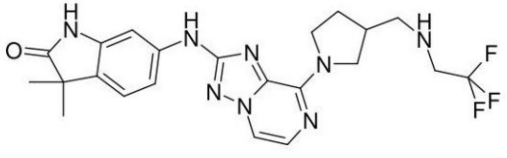
【 0 4 7 7 】

【表 3 - 2 1】

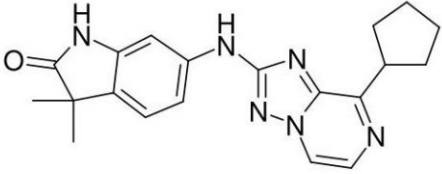
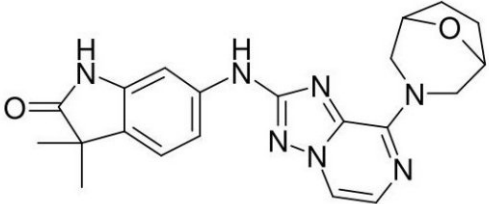
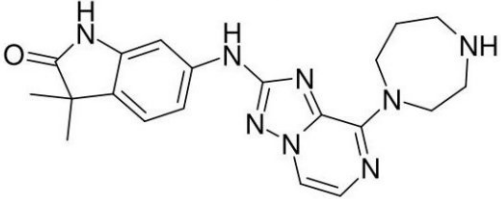
E60	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(5-トリフルオロメチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.922 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 445.2 m/z.</p>
E61	<p>8-[2-(5-メトキシ-3aH-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.852 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 435.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.88 - 10.84 (m, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 8.12 (d, J=4.3, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J=4.3, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (t, J=2.7, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.34 - 6.30 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 4H).</p>
E62	<p>6-{8-[ (2R, 4S) -2-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ}-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.944 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 474.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.02 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.89 (d, J=4.4, 1H), 7.38 (d, J=4.4, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 5.74 (t, J=7.4, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.26 (s, 6H).</p>



【表 3 - 2 2】

E63	<p>8 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-3-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.687 min, 観測 [M+H] = 447.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.3, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.28 (d, J=1.9, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.67 (t, J=5.6, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E64	<p>6 - {8 - [(2R, 4R) - 2 - (3-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.913 min, 観測 [M+H] = 474.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.4, 1H), 7.39 (d, J=4.5, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 6.92 (td, J=8.5, 2.6, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.14 - 4.80 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.34 - 4.08 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E65	<p>3, 3-ジメチル-6 - (8 - {3 - [(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ) - メチル] - ピロリジン-1-イル} - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) - 1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.551 min, 観測 [M+H] = 475.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.46 (d, J=4.4, 1H), 7.28 (d, J=1.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.21 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.74 (m, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>

【表 3 - 2 3】

E66	<p>6 - (8 - シクロペンチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.155 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 363.2 m/z.</p>
E67	<p>3, 3 - ジメチル - 6 - [8 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3. 2. 1] オクト - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.873 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 406.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (d, J=4.4, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.79 (d, J=12.9, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E68	<p>6 - (8 - [1, 4] ジアゼパネ - 1 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.604 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 393.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.06 (d, J=4.3, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=4.3, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.06 (p, J=6.2, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>

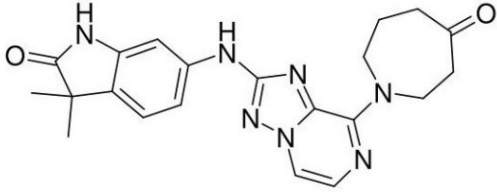
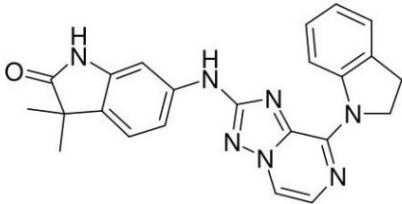
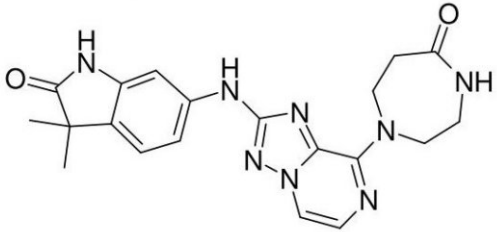
10

20

30

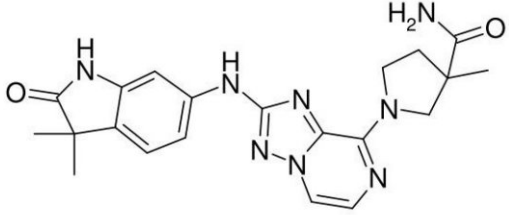
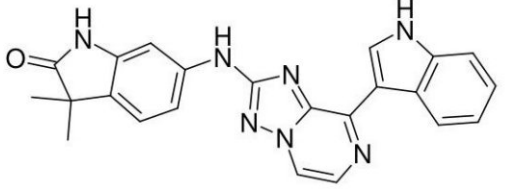
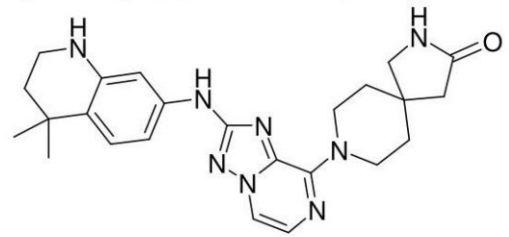
40

【表 3 - 2 5】

E72	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(4-オキソ-アゼパン-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.707 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 406.2 m/z.</p>
E73	<p>6-[8-(2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.386 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 412.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.0, 1H), 8.25 (d, J=4.3, 1H), 7.70 (d, J=4.3, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 4.88 (t, J=8.6, 2H), 3.27 (t, J=8.5, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E74	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(5-オキソ-[1, 4]ジアゼパン-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.634 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 407.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.3, 1H), 7.65 (t, J=5.5, 1H), 7.57 (d, J=4.3, 1H), 7.30 (d, J=1.9, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 4H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>

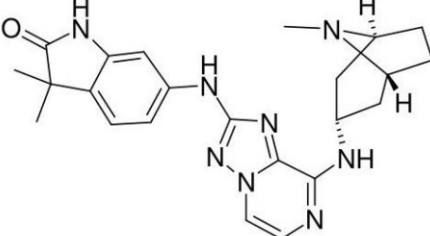
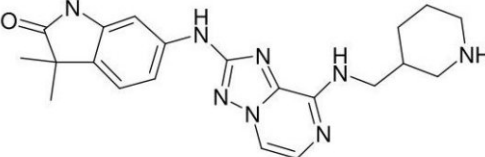
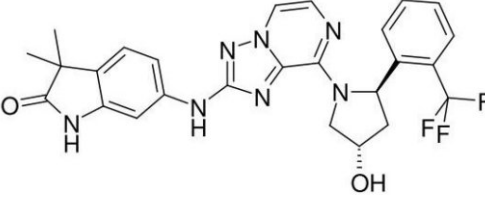
【 0 4 8 2 】

【表 3 - 2 6】

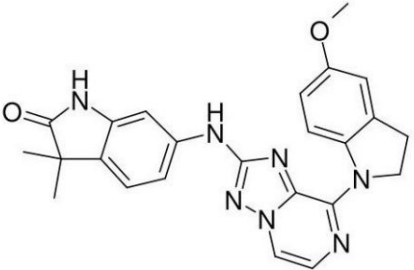
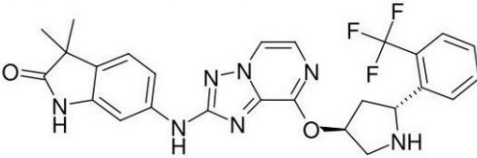
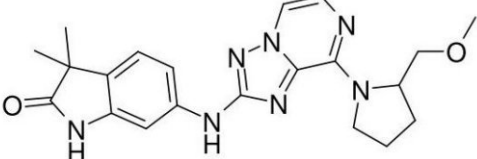
E75	<p>1 - [2 - (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 3-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.022 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 421.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.4, 1H), 7.46 (d, J=4.4, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.41 - 3.65 (m, 4H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E76	<p>6 - [8 - (1H-インドール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.17 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 410.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.86 (d, J=2.9, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.8, 1H), 8.71 (d, J=7.4, 1.4, 1H), 8.57 (d, J=4.3, 1H), 8.13 (d, J=4.3, 1H), 7.55 (d, J=8.2, 1H), 7.38 (d, J=2.0, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 4H), 1.25 (s, 6H).</p>
E77	<p>8 - [2 - (4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] - 2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デカン-3-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.531 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 447.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.20 (s, 1H), 8.03 (d, J=4.3, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J=4.3, 1H), 6.97 (d, J=8.3, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.66 (t, J=5.6, 4H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).</p>

【 0 4 8 3 】

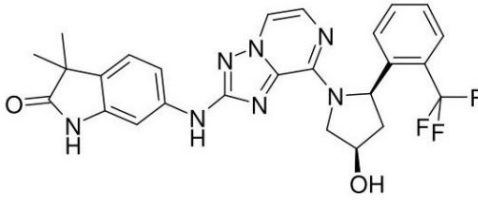
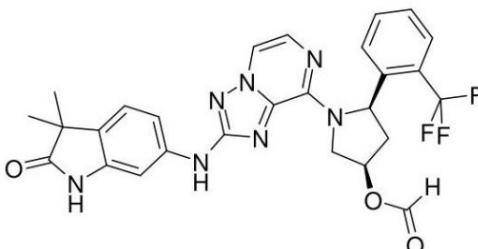
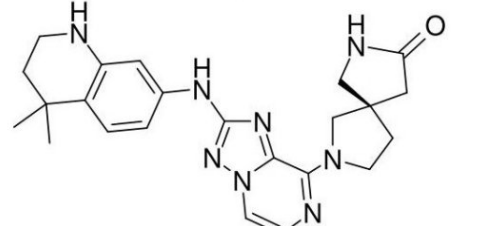
【表 3 - 2 7】

E78	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(1R, 3R, 5S)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3. 2. 1]オクト-3-イルアミノ]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ}-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.563 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 433.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.5, 1H), 7.50 (d, J=4.5, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E79	<p>3, 3-ジメチル-6-{8-[ (ピペリジン-3-イルメチル) -アミノ] -[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ}-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.462 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 407.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.13 (d, J=11.2, 1H), 8.99 - 8.40 (m, 2H), 8.08 (d, J=5.0, 1H), 7.41 (d, J=5.0, 1H), 7.34 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 2.85 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.37 - 1.11 (m, 7H).</p>
E80	<p>6-{8-[ (2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロリジン-1-イル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ}-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.265 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 524.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.28 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.69 (d, J=7.8, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.5, 1H), 7.32 (d, J=2.0, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.1, 1H), 5.72 (t, J=7.9, 1H), 4.65 (d, J=11.3, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>

【表 3 - 2 8】

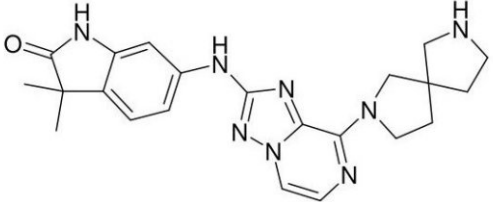
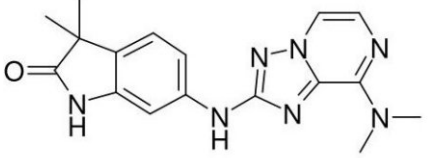
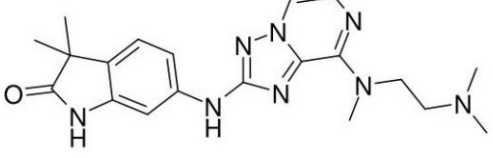
E81	<p>6- [8- (5-メトキシ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.351 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 442.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.9, 1H), 8.16 (d, J=4.3, 1H), 7.65 (d, J=4.3, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 6.93 (d, J=2.7, 1H), 6.77 (dd, J=8.9, 2.8, 1H), 4.88 (t, J=8.5, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (t, J=8.5, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E82	<p>3, 3-ジメチル-6- {8- [ (3S, 5R) -5- (2-トリフルオロメチルフェニル) -ピロリジン-3-イルオキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.783 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 524.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.5, 1H), 8.01 (d, J=7.9, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J=4.5, 1H), 7.45 (t, J=7.6, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.0, 1H), 7.17 (d, J=8.0, 1H), 5.72 - 5.67 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 3.63 (dd, J=11.9, 5.2, 1H), 3.21 (dd, J=11.7, 2.7, 1H), 2.42 (dd, J=13.8, 6.6, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E83	<p>6- [8- (2-メトキシメチルピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] - 3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.868 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 408.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.50 (d, J=4.4, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.4, 1H), 4.97 - 4.77 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (dd, J=9.2, 3.5, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.13 - 1.89 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>

【表 3 - 2 9】

E84	<p>6- {8- [(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピロリジン-1-イル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ} -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.27 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 524.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.3, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.0, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 5.71 - 5.63 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 1.82 (dt, J=12.9, 4.8, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E85	<p>ギ酸 (3R, 5R)-1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピロリジン-3-イル エステル</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.165 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 552.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (t, J=8.4, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.6, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 5.74 - 5.68 (m, 1H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 4.37 (dd, J=11.7, 5.7, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.23 (s, 6H).</p>
E86	<p>(S)-7-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル]-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-3-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.489 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 433.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.15 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J=4.4, 1H), 6.96 (d, J=8.2, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.13 - 3.83 (m, 4H), 3.25 (d, J=2.9, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.28 (d, J=2.7, 2H), 2.01 (td, J=6.9, 1.7, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).</p>



【表 3 - 3 0】

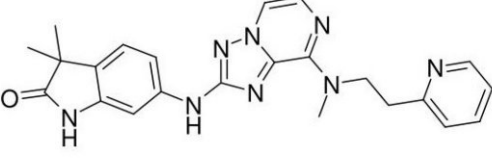
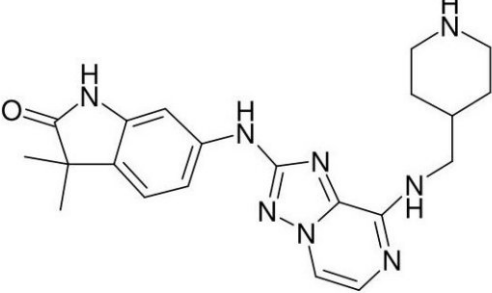
E87	<p>6 - [ 8 - ( 2, 7 - ジアザースピロ [ 4. 4 ] ノン - 2 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.4 min, 観測 [M+H] = 419.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.41 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.4, 1H), 7.48 (d, J=4.4, 1H), 7.34 (d, J=1.9, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.20 - 3.78 (m, 4H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E88	<p>6 - ( 8 - ジメチルアミノ - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.663 min, 観測 [M+H] = 338.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.3, 1H), 7.51 (d, J=4.4, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.44 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).</p>
E89	<p>6 - { 8 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.416 min, 観測 [M+H] = 395.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.3, 1H), 7.50 (d, J=4.3, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.0, 1H), 4.16 (t, J=6.7, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.56 (t, J=6.7, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).</p>

10

20


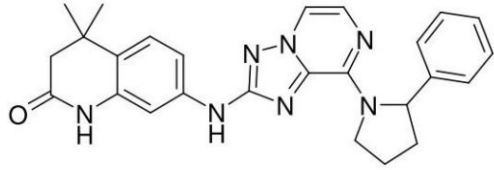
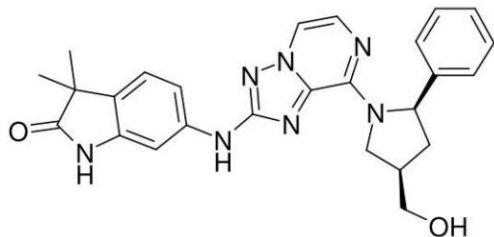
30

【表 3 - 3 1】

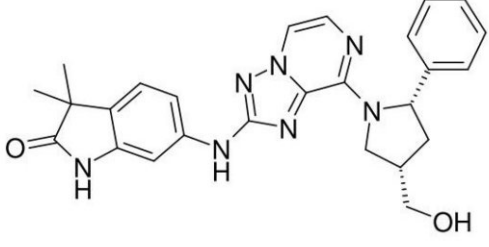
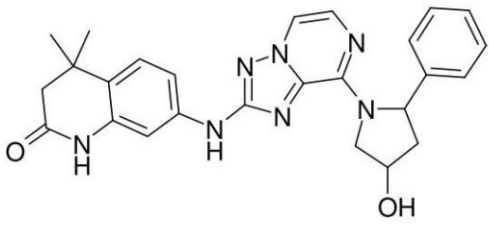
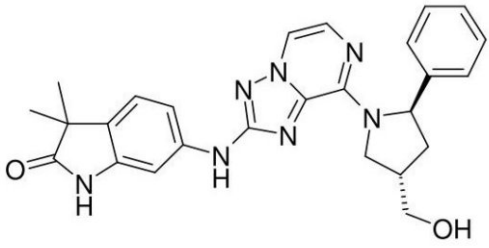
E90	<p>3, 3-ジメチル-6- { 8- [メチル- (2-ピリジン-2-イルエチル) -アミノ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ } -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.496 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 429.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 7.99 (d, J=4.3, 1H), 7.64 (td, J=7.6, 1.9, 1H), 7.51 (d, J=4.3, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.9, 1H), 4.40 (t, J=7.4, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E91	<p>3, 3-ジメチル-6- { 8- [ (ピペリジン-4-イルメチル) -アミノ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ } -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.42 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 407.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.17 - 8.22 (m, 3H), 8.06 (d, J=4.9, 1H), 7.42 (d, J=4.9, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.33 - 3.18 (m, 2H), 2.89 - 2.68 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>

【 0 4 8 8 】

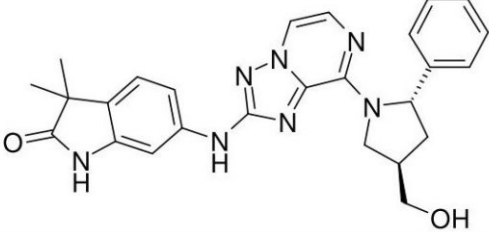
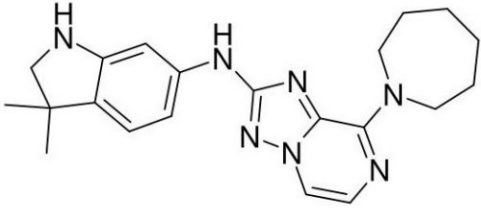
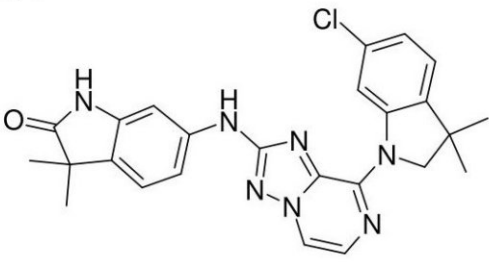
【表 3 - 3 2】

E92	<p>6 - (8 - ジエチルアミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.013 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 366.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.96 (d, J=4.3, 1H), 7.50 (d, J=4.3, 1H), 7.28 (d, J=2.0, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.96 (q, J=6.9, 4H), 1.28 - 1.17 (m, 12H).</p>
E93	<p>4, 4 - ジメチル - 7 - [8 - (2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.23 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 454.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.11 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.03 (m, 8H), 4.33 (t, J=5.1, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.21 (d, J=5.6, 6H), 1.06 (t, J=7.0, 1H).</p>
E94	<p>6 - [8 - ( (シス2) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - ピロリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミノ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.902 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 470.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 5H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.67 (t, J=5.1, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.06 (t, J=7.0, 1H).</p>

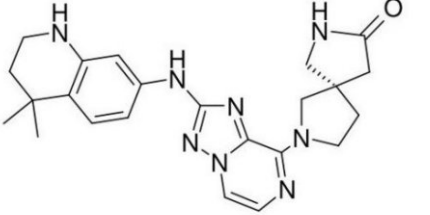
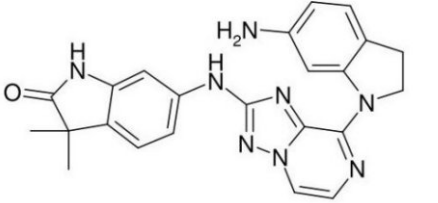
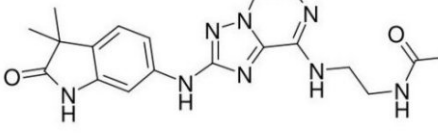
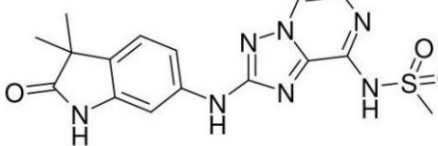
【表 3 - 3 3】

E95	<p>6- [8- ( (シス1) -4-ヒドロキシメチル-2-フェニル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.902 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 470.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 8.31 - 8.20 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 5.65 - 5.53 (s, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (s, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 6H).</p>
E96	<p>7- [8- (4-ヒドロキシ-2-フェニル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.003 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 470.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.12 (s, 1H), 9.56 - 9.50 (m, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 8H), 5.60 (s, 1H), 5.06 (d, J=3.7, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).</p>
E97	<p>6- [8- ( (トランス1) -4-ヒドロキシメチル-2-フェニル-ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.902 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 470.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 7.03 - 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.63 (m, 2H), 6.17 - 5.84 (s, 1H), 4.51 - 4.32 (s, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.28 - 2.04 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (s, 1H), 1.20 - 1.17 (d, J = 3.2 Hz, 6H).</p>

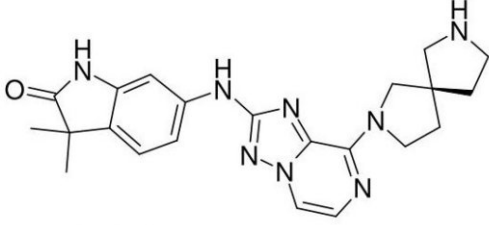
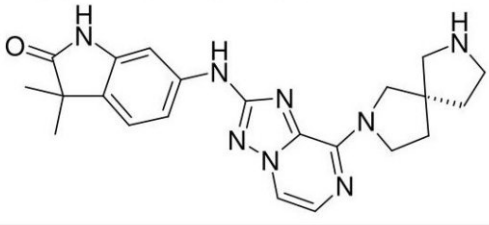
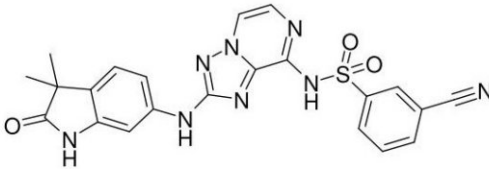
【表 3 - 3 4】

E98	<p>6-〔8-((トランス2)-4-ヒドロキシメチル-2-フェニル-ピロリジン-1-イル)-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イルアミノ〕-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.902 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 470.2 m/z;</p>
E99	<p>(8-アゼパン-1-イル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イル)-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-アミン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.529 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 378.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.48 (s, 2H), 10.02 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.6, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J=4.6, 1H), 7.35 (d, J=8.4, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.34 (s, 6H).</p>
E100	<p>6-〔8-(6-クロロ-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イルアミノ〕-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.685 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 474.2 m/z.</p>

【表 3 - 3 5】

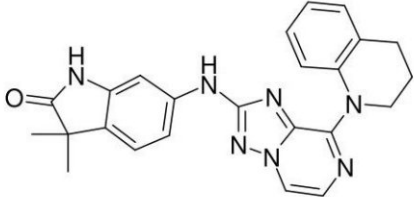
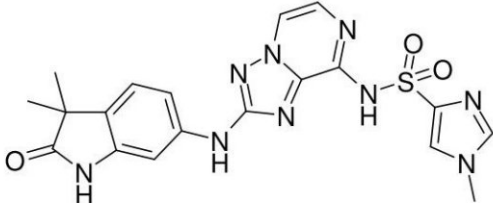
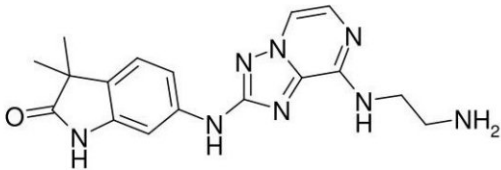
E101	<p>(R) - 7 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 3 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.463 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 433.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.15 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.4, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J=4.4, 1H), 6.96 (d, J=8.3, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).</p>
E102	<p>6 - [ 8 - ( 6 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.686 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 427.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.69 - 9.89 (m, 4H), 9.75 (s, 1H), 8.45 (d, J=1.9, 1H), 8.33 (d, J=4.3, 1H), 7.70 (d, J=4.3, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 7.00 (dd, J=7.8, 2.0, 1H), 4.95 (t, J=8.6, 2H), 3.30 (t, J=8.6, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E103	<p>N - { 2 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イルアミノ ] - エチル } - アセトアミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.51 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 395.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.99 (t, J=5.7, 1H), 7.95 (d, J=4.5, 1H), 7.44 (d, J=4.5, 1H), 7.30 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.26 (t, J=5.7, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.53 (q, J=6.2, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E104	<p>N - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - メタンサルホンアミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.576 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 388 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.30 - 10.69 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.79 - 6.80 (m, 5H), 3.64 - 2.83 (m, 3H), 1.23 (s, 6H).</p>

【表 3 - 3 6】

E105	6-[(S)-8-(2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	LCMS : (方法D) Rt: 1.397 min, 観測 [M+H] = 419.2 m/z.
		10
E106	6-[(R)-8-(2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	LCMS : (方法D) Rt: 1.399 min, 観測 [M+H] = 419.3 m/z.
		20
E107	3-シアノ-N-[2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル]-ベンゼンスルホンアミド	LCMS : (方法C) Rt: 1.812 (UV) min, 観測 [M+H] = m/z; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.0, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.9, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 1.22 (s, 6H).
		30

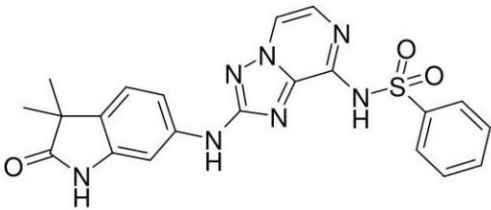
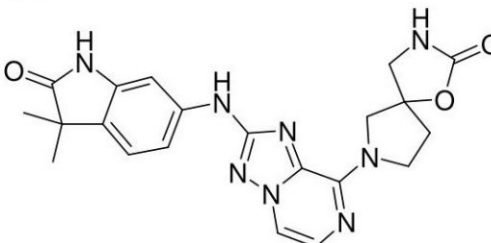
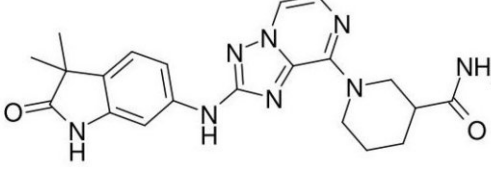
【 0 4 9 3 】

【表 3 - 3 7】

E108	<p>6 - [ 8 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.226 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 426.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.39 (d, J=4.3, 1H), 7.67 (d, J=4.3, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (dd, J=7.5, 1.4, 1H), 7.10 (d, J=8.0, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 2.83 (t, J=6.6, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>
E109	<p>1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシン - 8 - イル ] - アミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.512 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 454 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).</p>
E110	<p>6 - [ 8 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.404 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 353.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.5, 1H), 7.45 (d, J=4.5, 1H), 7.36 (t, J=5.7, 1H), 7.29 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.23 (d, J=2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 3.61 (q, J=6.0, 2H), 2.96 (t, J=6.2, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>

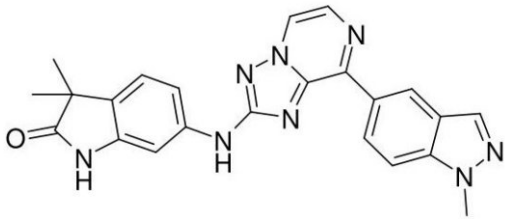
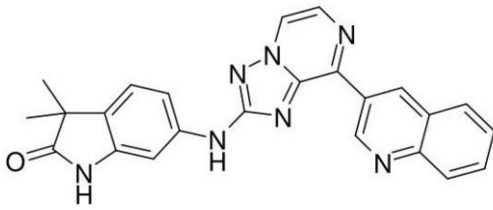
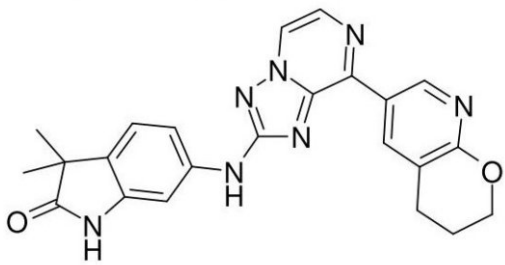


【 0 4 9 5 】

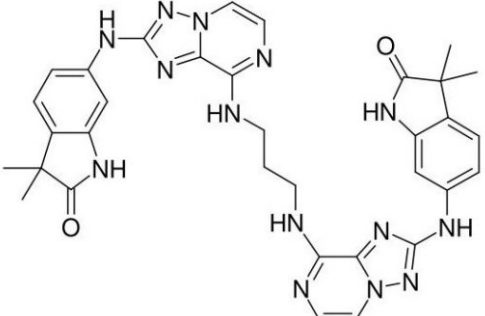
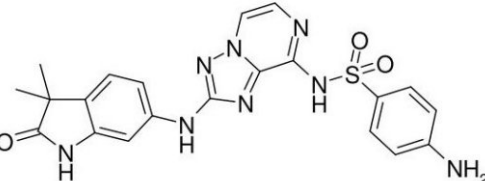
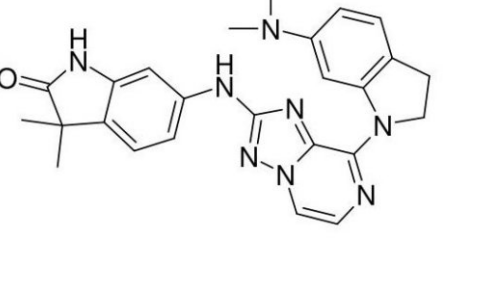
E111	<p>N-〔2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) -〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジシン-8-イル〕-ベンゼンスルホンアミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.828 min, 観測 [M+H] = 450 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.12 - 7.88 (m, 3H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.32 - 7.06 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E112	<p>3, 3-ジメチル-6-〔8- (2-オキソ-1-オキサ-3, 7-ジアザ-スピロ〔4. 4〕ノン-7-イル) -〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジシン-2-イルアミノ〕-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.068 min, 観測 [M+H] = 425.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.37 - 9.34 (m, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.70 (dd, J=9.0, 1.6, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.21 (d, J=4.2, 1H), 7.82 (d, J=9.0, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p>
E113	<p>1-〔2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) -〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピラジシン-8-イル〕-ピペリジン-3-カルボン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.685 min, 観測 [M+H] = 421.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.3, 1H), 7.54 (d, J=4.3, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, J=2.0, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.22 (d, J=13.6, 1H), 5.11 (d, J=13.1, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.41 (tt, J=11.3, 3.8, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>

40

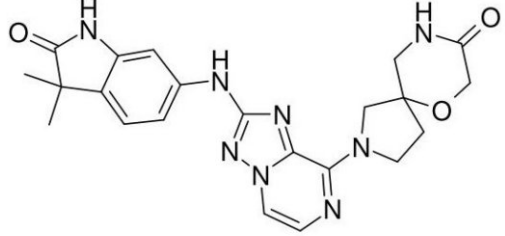
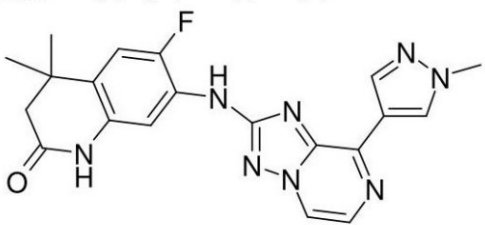
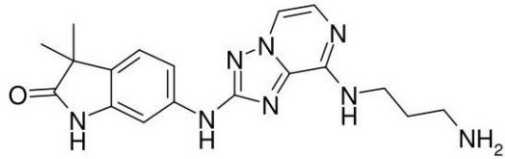
【表 3 - 3 9】

E114	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.068 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 425.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.37 - 9.34 (m, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.70 (dd, J=9.0, 1.6, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.21 (d, J=4.2, 1H), 7.82 (d, J=9.0, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p>
E115	<p>3, 3-ジメチル-6-(8-キノリン-3-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.115 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 422.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.35 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.05 (d, J=2.2, 1H), 9.65 (d, J=2.2, 1H), 8.95 (d, J=4.2, 1H), 8.32 (d, J=4.2, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.38 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.33 (d, J=1.9, 1H), 7.23 (d, J=8.0, 1H), 1.25 (s, 6H).</p>
E116	<p>6-[8-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.953 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 428.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.37 (d, J=2.4, 1H), 8.81 (d, J=4.2, 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.18 (d, J=4.2, 1H), 7.33 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.29 (d, J=2.0, 1H), 7.20 (d, J=8.1, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 2H), 2.92 (t, J=6.4, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).</p>

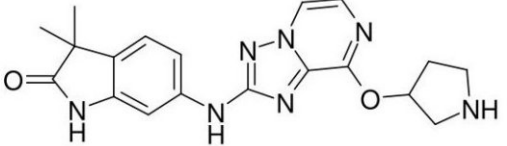
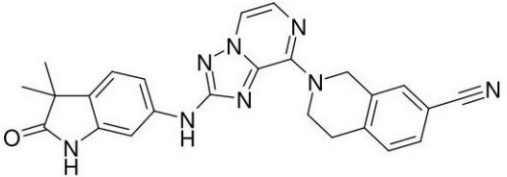
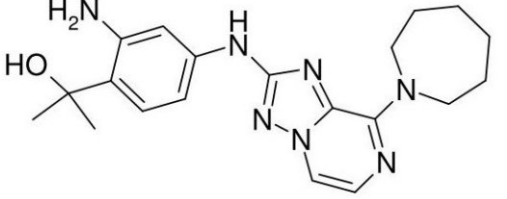
【表 3 - 4 0】

E117	<p>6-[[8-[3-[[2-[(3,3-ジメチル-2-オキソ-インドリン-6-イル)アミノ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル]アミノ]プロピルアミノ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-3,3-ジメチル-インドリン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.766 min, 観測 [M+H] = 659.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.25 (s, 2H), 9.45 (s, 2H), 7.93 (d, J=4.5, 2H), 7.50 (t, J=6.1, 2H), 7.48 (d, J=4.5, 2H), 7.31 (dd, J=8.1, 2.0, 2H), 7.20 (d, J=2.0, 2H), 7.14 (d, J=8.1, 2H), 3.58 (q, J=6.4, 4H), 1.94 (p, J=6.5, 2H), 1.23 (s, 12H).</p>
E118	<p>4-アミノ-N-[2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル]-ベンゼンスルホンアミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.619 min, 観測 [M+H] = 465 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11.80 (s, 1H), 7.40 - 7.09 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 8.23 - 7.79 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 6.62 - 6.55 (m, 2H).</p>
E119	<p>6-[8-(6-ジメチルアミノ-2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.79 min, 観測 [M+H] = 455.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.3, 1H), 7.98 (d, J=2.3, 1H), 7.69 (d, J=4.3, 1H), 7.34 (d, J=2.0, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 7.08 (d, J=8.2, 1H), 6.37 (dd, J=8.2, 2.4, 1H), 4.84 (t, J=8.3, 2H), 3.13 (t, J=8.3, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).</p>

【表 3 - 4 1】

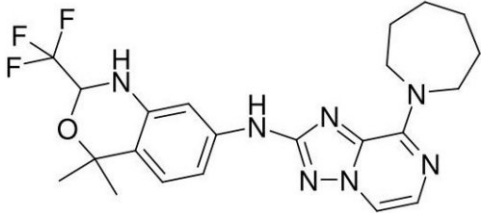
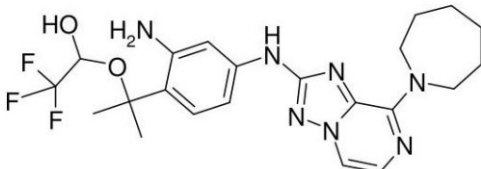
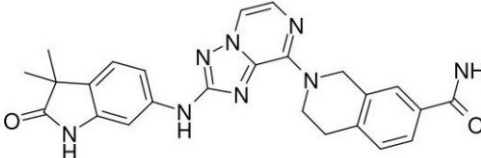
E120	<p>2-[2-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル]-6-オキサ-2,9-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-8-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.48 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 449.2 m/z.</p>
E121	<p>6-フルオロ-4,4-ジメチル-7-[8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.94 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 407.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.3, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J=4.3, 1H), 7.66 (d, J=7.6, 1H), 7.17 (d, J=11.9, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E122	<p>6-[8-(3-アミノプロピルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.35 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 367.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.37 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.95 (d, J=4.5, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J=4.5, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.0, 1H), 3.55 (t, J=6.6, 2H), 2.82 (t, J=7.1, 2H), 1.87 (p, J=6.8, 2H), 1.22 (s, 6H).</p>

【表 3 - 4 2】

E123	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(ピロリジン-3-イルオキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.328 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 380.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.5, 1H), 7.60 (d, J=4.5, 1H), 7.24 (d, J=1.9, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 3.34 (dd, J=12.8, 5.5, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E124	<p>2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリル</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.268 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 451.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.3, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.64 (dd, J=7.4, 1.3, 1H), 7.59 (d, J=4.4, 1H), 7.41 (d, J=7.9, 1H), 7.31 (d, J=1.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.51 (t, J=5.9, 2H), 3.07 (t, J=5.9, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E125	<p>2-[2-アミノ-4-(8-アゼパン-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-フェニル]-プロパン-2-オール</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.442 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 382.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.18 (s, 1H), 7.93 (d, J=4.3, 1H), 7.47 (d, J=4.3, 1H), 6.89 (d, J=8.3, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 6H).</p>

【 0 4 9 9 】

【表 3 - 4 3】

E126	<p>(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-(4, 4-ジメチル-2-トリフルオロメチル-1, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1, 3]オキサジン-7-イル)-アミン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.585 min, 観測 [M+H] = 480.3 m/z; X</p>
E127	<p>1-{1-[2-アミノ-4-(8-アゼパン-1-イル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-フェニル]-1-メチル-エトキシ}-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 2.1 min, 観測 [M+H] = 462.2 m/z.</p>
E128	<p>2-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-カルボン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.832 min, 観測 [M+H] = 469.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.4, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.9, 1H), 7.58 (d, J=4.4, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>

【 0 5 0 0 】

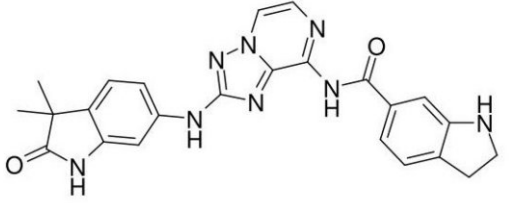
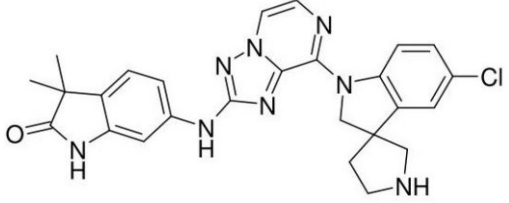
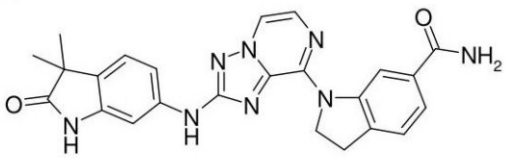
10

20

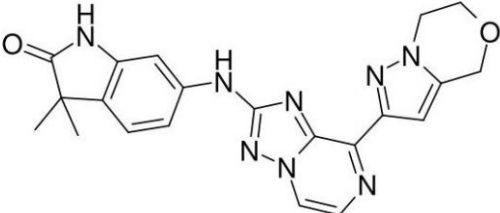
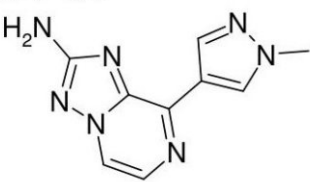
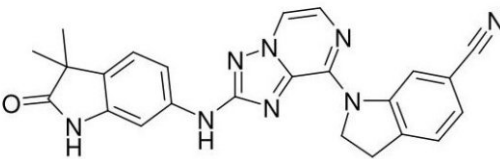
30

40

【表 3 - 4 4】

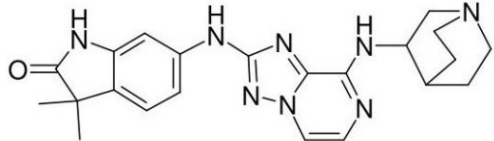
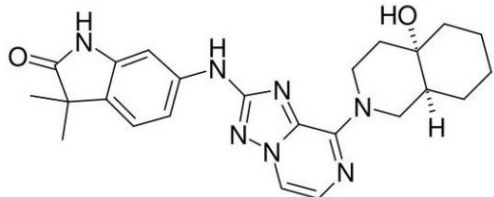
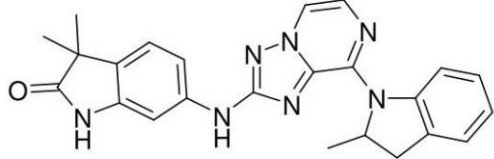
E129	<p>2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-アミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.446 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 455.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.78 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.76 (d, J=4.4, 1H), 7.93 (d, J=4.4, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 7.11 (d, J=1.3, 1H), 3.50 (t, J=8.6, 2H), 3.00 (t, J=8.6, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E130	<p>6-[8-(5-クロロスピロ[インドール-3, 3'-ピロリジン]-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.091 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 501.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.8, 1H), 7.48 (d, J=4.9, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.4, 1H), 4.50 - 3.77 (m, 4H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.21 (s, 6H).</p>
E131	<p>1-[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸アミド</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.911 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 455.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.29 (d, J=4.3, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (dd, J=7.7, 1.4, 1H), 7.36 (d, J=2.0, 1H), 7.33 (d, J=7.7, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 4.90 (t, J=8.6, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>

【表 3 - 4 5】

E132	<p>6 - [ 8 - ( 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5, 1 - c ] [ 1, 4 ] オキサジン - 2 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.761 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 417.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.79 (d, J=4.3, 1H), 8.12 (d, J=4.2, 1H), 7.37 (d, J=2.0, 1H), 7.29 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.18 (d, J=8.1, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.27 (t, J=5.3, 2H), 4.15 (t, J=5.2, 2H), 1.24 (s, 6H).</p>
E133	<p>8 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1133 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 216.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.3, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J=4.3, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).</p>
E134	<p>1 - [ 2 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イルアミノ ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.394 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 437.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.34 (d, J=4.3, 1H), 7.80 (d, J=4.4, 1H), 7.49 (d, J=7.4, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 1.5, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.15 (d, J=8.1, 1H), 4.93 (t, J=8.7, 2H), 3.37 (t, J=8.6, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>

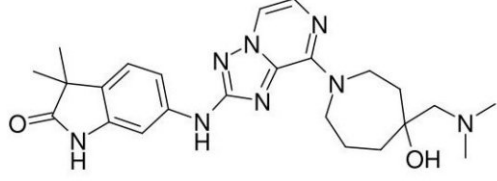
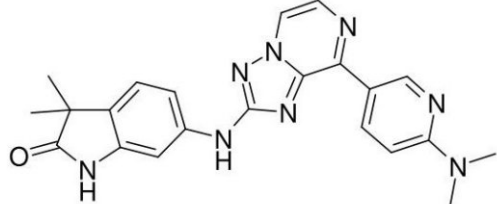
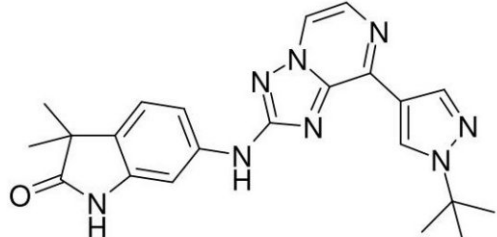


【表 3 - 4 6】

E135	<p>6 - [ 8 - ( 1 - アザービスクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクトー 3 - イルアミノ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.428 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 419.2 m/z; X</p>
E136	<p>6 - [ 8 - ( ( 4 a S , 8 a S ) - 4 a - ヒドロキシ - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシン - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.958 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 448.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.29 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.01 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.3, 1H), 7.26 (d, J=1.9, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.13 (d, J=8.1, 1H), 4.78 - 4.54 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.92 - 3.65 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.74 - 1.46 (m, 6H), 1.41 - 1.24 (m, 4H), 1.22 (s, 6H).</p>
E137	<p>3 , 3 - ジメチル - 6 - [ 8 - ( 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシン - 2 - イルアミノ ] - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.574 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 426.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.34 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 8.27 (d, J=4.3, 1H), 7.72 (d, J=4.3, 1H), 7.34 (d, J=2.0, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 7.00 (td, J=7.4, 1.0, 1H), 6.03 - 5.95 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.2, 3H), 1.23 (s, 6H).</p>

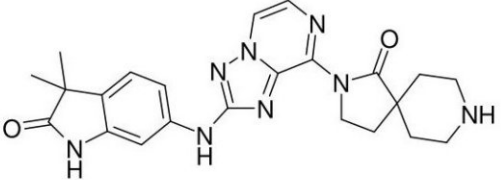
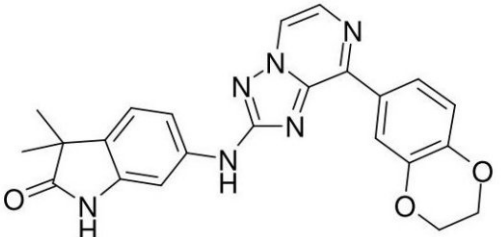
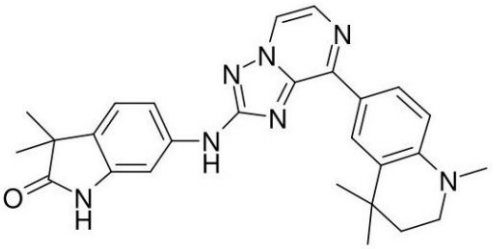
【 0 5 0 3 】

【表 3 - 4 7】

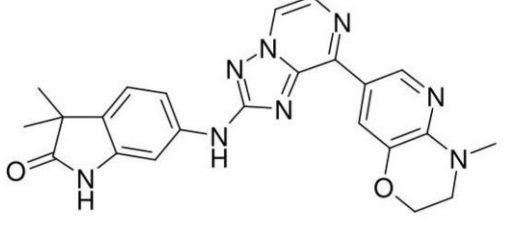
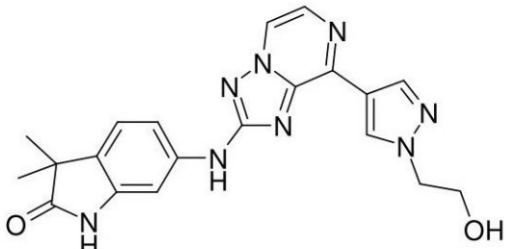
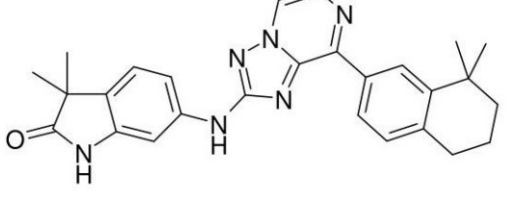
E138	<p>6 - [ 8 - ( 4 - ジメチルアミノメチル - 4 - ヒドロキシ - アゼパシ - 1 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシ - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.371 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 465.3 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.95 (d, J=4.3, 1H), 7.49 (d, J=4.3, 1H), 7.32 (d, J=2.0, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.12 (d, J=8.1, 1H), 4.57 - 4.17 (m, 3H), 3.86 - 3.65 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.64 (m, 4H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.22 (s, 6H).</p>
E139	<p>6 - [ 8 - ( 6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシ - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.557 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 415.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.51 (d, J=2.4, 1H), 8.76 (dd, J=9.1, 2.4, 1H), 8.69 (d, J=4.3, 1H), 8.11 (d, J=4.3, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.0, 1H), 3.16 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).</p>
E140	<p>6 - [ 8 - ( 1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジシ - 2 - イルアミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.05 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 417.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.34 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J=4.3, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 7.32 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.19 (d, J=8.0, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.24 (s, 6H).</p>

【 0 5 0 4 】

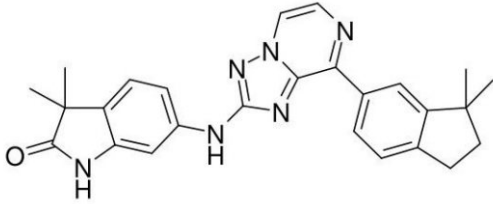
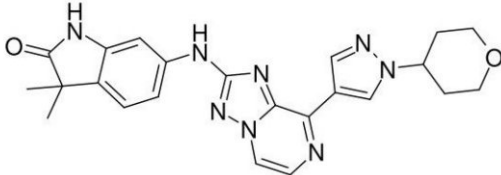
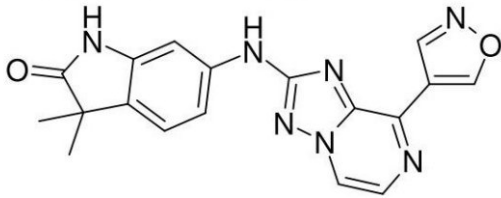
【表 3 - 4 8】

E141	<p>2- [2- (3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-1-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.274 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 447.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.78 (d, J=4.3, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.3, 1H), 7.29 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.26 (d, J=2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 4.03 (t, J=6.9, 2H), 3.12 (dt, J=12.7, 4.2, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.22 (t, J=6.9, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).</p>
E142	<p>6- [8- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.172 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 429.1 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.2, 1H), 8.33 (d, J=2.1, 1H), 8.29 (dd, J=8.6, 2.1, 1H), 8.15 (d, J=4.3, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.5, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 1.24 (s, 6H).</p>
E143	<p>3, 3-ジメチル-6- [8- (1, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ] -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.549 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 468.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.2, 1H), 8.60 (d, J=4.2, 1H), 8.57 (dd, J=8.8, 2.2, 1H), 8.08 (d, J=4.2, 1H), 7.45 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.26 (d, J=2.0, 1H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 6.72 (d, J=8.9, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).</p>

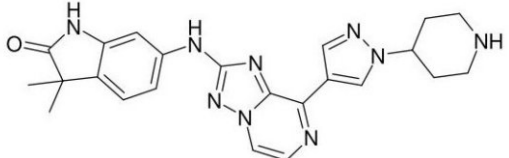
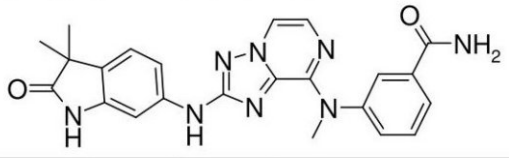
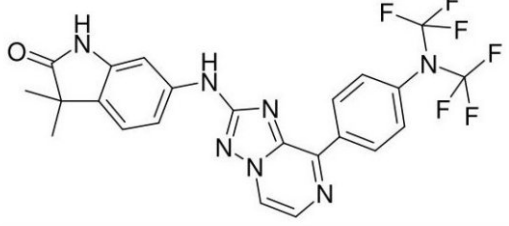
【表 3 - 4 9】

E144	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-7-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.817 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 443.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.17 (d, J=2.0, 1H), 8.69 (d, J=4.2, 1H), 8.16 (d, J=2.0, 1H), 8.10 (d, J=4.2, 1H), 7.33 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.25 (d, J=2.0, 1H), 7.19 (d, J=8.1, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.57 (t, J=4.6, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).</p>
E145	<p>6-{8-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ}-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.623 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 405.1 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.3, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.3, 1H), 7.39 (d, J=2.0, 1H), 7.30 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.19 (d, J=8.1, 1H), 5.01 (t, J=5.2, 1H), 4.30 (t, J=5.4, 2H), 3.82 (q, J=5.4, 2H), 1.24 (s, 6H).</p>
E146	<p>6-[8-(8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.777 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 453.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.77 (d, J=1.8, 1H), 8.47 (dd, J=8.1, 1.8, 1H), 8.20 (d, J=4.2, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.1, 1H), 2.83 (t, J=6.3, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).</p>

【表 3 - 5 0】

E147	<p>6 - [ 8 - ( 3, 3 - ジメチルインダ - 5 - イル ) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ] - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.676 min, 観測 [M+H] = 439.2 m/z;  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.2, 1H), 8.66 (dd, J=7.9, 1.7, 1H), 8.45 (d, J=1.6, 1H), 8.20 (d, J=4.2, 1H), 7.42 (d, J=7.9, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.30 (d, J=2.0, 1H), 7.18 (d, J=8.1, 1H), 2.96 (t, J=7.2, 2H), 1.97 (t, J=7.2, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).</p>
E148	<p>3, 3 - ジメチル - 6 - { 8 - [ 1 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ } - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.891 min, 観測 [M+H] = 445.2 m/z.</p>
E149	<p>6 - ( 8 - イソキサゾール - 4 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 3, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.691 min, 観測 [M+H] = 362.2 m/z.</p>

【表 3 - 5 1】

E150	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(1-ピペリジン-4-イル1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.608 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 444.2 m/z.</p>
E151	<p>3-{[2-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-メチルアミノ}-ベンズアミド</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 1.714 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 443.2 m/z.</p>
E152	<p>6-{8-[4-(ビス(トリフルオロメチル)アミノ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ}-3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法C) Rt: 2.679 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 522.1 m/z.</p>

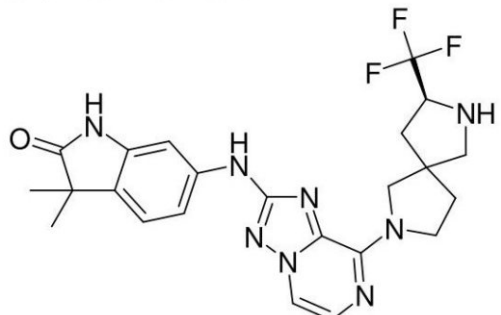
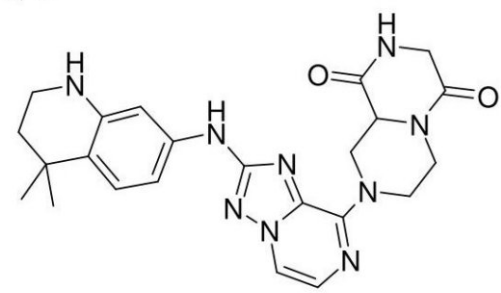
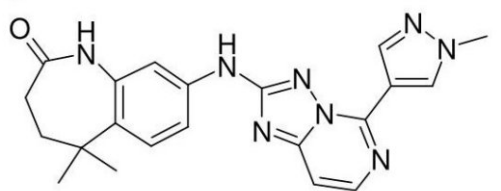
【 0 5 0 8 】

10

20

30

【表 3 - 5 2】

E153	<p>3, 3-ジメチル-6-[8-(<i>(S)</i>-8-トリフルオロメチル-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.497 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 487.2 m/z.</p>
E154	<p>8-[2-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル]-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-1, 4-ジオン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.560 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 462.3 m/z.</p>
E155	<p>5, 5-ジメチル-8-[5-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-2-イルアミノ]-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b]アゼピン-2-オン</p> 	<p>LCMS : (方法D) Rt: 1.938 min, 観測 [M+H]<sup>+</sup> = 403.2 m/z.</p>

## 薬理試験データ

表 1 式 I で表されるいくつかの代表的な化合物の Syk および G C N 2 阻害  
【 0 5 0 9 】

10

20

30

40

【表 4 - 1】

化合物番号	I C <sub>50</sub> SYK (酵素ア ッセイ)	I C <sub>50</sub> GCN2 (酵素ア ッセイ)	化合物番号	I C <sub>50</sub> SYK (酵素ア ッセイ)	I C <sub>50</sub> GCN2 (酵素アッ セイ)
"C1"	C		"C75"	AA	
"C2"	B	C	"C76"	B	
"C3"	B		"C77"	AA	
"C4"			"C78"	B	C
"C5"	A		"C79"	B	
"C6"	B	B	"C80"	A	C
"C7"	B		"C81"	AA	C
"C8"	C	C	"C82"	A	B
"C9"			"C83"	A	C
"C10"			"C84"	A	C
"C11"	B		"C85"	AA	C

10

【 0 5 1 0 】

【表 4 - 2】

"C12"	A	C	"C86"	B	C
"C13"	C		"C87"	A	
"C14"	C	B	"C88"	B	C
"C15"	C		"C89"	B	
"C16"	B	C	"C90"	AA	
"C17"	B		"C91"	AA	C
"C18"	B	C	"C92"	AA	
"C19"			"C93"	B	
"C20"	B		"C94"	AA	C
"C21"	B	C	"C95"	AA	C
"C22"			"C96"	A	
"C23"	B	C	"C97"	B	
"C24"	C		"C98"	AA	
"C25"			"C99"	AA	C
"C26"	B	C	"C100"	B	
"C27"			"C101"	A	C
"C28"	C	B	"C102"	AA	
"C29"	A	C	"C103"	AA	C
"C30"	B	B	"C104"	B	C

20

30

40

【 0 5 1 1 】



【表 4 - 3】

"C31"	C		"C105"	AA	C
"C32"	B	C	"C106"	B	
"C33"	A	B	"C107"	B	
"C34"	AA	C	"C108"	AA	C
"C35"	C		"C109"	A	
"C36"	B	B	"C110"	B	
"C37"			"C111"	A	B
"C38"	A	B	"C112"	B	C
"C39"			"C113"	AA	B
"C40"			"C114"	AA	B
"C41"	C	C	"C115"	A	C
"C42"	B		"C116"		
"C43"	B	C	"C117"	A	B

10

【 0 5 1 2 】

【表 4 - 4】

20

"C44"			"C118"	AA	C
"C45"	C	C	"C119"	A	C
"C46"	B		"C120"	AA	B
"C47"			"C121"		
"C48"	C	B	"C122"		
"C49"	B	C	"C123"		
"C50"	B	C	"C124"		
"C51"	C	C	"C125"		
"C52"			"C126"		
"C53"	B		"C127"		
"C54"	C		"C128"		
"C55"	B	C	"C129"		
"C56"	B	C	"C130"		
"C57"	C	B	"C131"		
"C58"	B	B	"C132"		
"C59"	C	B	"C133"		
"C60"	B	B	"C134"		

30

40

【 0 5 1 3 】

【表 4 - 5】

"C61"	A	B	"C135"		
"C62"	A		"C136"		
"C63"	A	B	"C137"		
"C64"	B	B	"C138"		
"C65"	A	C	"C139"		
"C66"	A	C	"C140"		
"C67"	AA	B	"C141"	AA	B
"C68"	B		"C142"	A	B
"C69"	A	B	"C143"	A	
"C70"	A	B	"C144"	AA	B
"C71"	A	B	"D1"	C	
"C72"	AA	B	"D2"	B	

10

【 0 5 1 4 】

【表 4 - 6】

"C73"	A	C	"D3"		
"C74"	A	C			
"E1"	AA		"E11"	B	
"E2"	AA		"E12"		
"E3"	AA		"E13"	AA	
"E4"	A		"E14"	A	
"E5"	A		"E15"		
"E6"	A		"E16"	AA	
"E7"	AA		"E17"	A	
"E8"	AA		"E18"	AA	
"E9"	AA		"E19"	A	
"E10"	A		"E20"	AA	
"E21"	AA		"E31"	AA	
"E22"	B		"E32"	AA	
"E23"	A		"E33"	A	
"E24"	C		"E34"	A	
"E25"			"E35"	AA	
"E26"	AA		"E36"	A	

20

30

40

【 0 5 1 5 】

【表 4 - 7】

"E27"	AA		"E37"	A	
"E28"	AA		"E38"	A	
"E29"	C		"E39"	AA	
"E30"	C		"E40"	AA	
"E41"	AA		"E51"		
"E42"	AA		"E52"	A	
"E43"	AA		"E53"	AA	
"E44"	AA		"E54"	AA	
"E45"	AA		"E55"	AA	
"E46"	AA		"E56"	AA	
"E47"	AA		"E57"	AA	
"E48"	AA		"E58"	A	
"E49"	AA		"E59"	AA	

10

【 0 5 1 6 】

【表 4 - 8】

20

"E50"			"E60"	B	
"E61"	C		"E71"	A	
"E62"	B		"E72"	AA	
"E63"	AA		"E73"	AA	
"E64"	B		"E74"	AA	
"E65"	A		"E75"	AA	
"E66"	B		"E76"	AA	
"E67"	AA		"E77"	AA	
"E68"	AA		"E78"	A	
"E69"	AA		"E79"	B	
"E70"	AA		"E80"		
"E81"	AA		"E91"	AA	
"E82"	C		"E92"	AA	
"E83"	B		"E93"	B	
"E84"			"E94"		
"E85"	C		"E95"	AA	
"E86"	A		"E96"	B	

30

40

【 0 5 1 7 】

【表 4 - 9】

"E87"	AA		"E97"	B	
"E88"	AA		"E98"	A	
"E89"	B		"E99"	AA	
"E90"	B		"E100"	B	
"E101"	AA		"E111"	B	
"E102"	AA		"E112"	AA	
"E103"	B		"E113"	AA	
"E104"	C		"E114"	AA	
"E105"	AA		"E115"	AA	
"E106"	AA		"E116"	AA	
"E107"			"E117"	C	
"E108"	B		"E118"	C	
"E109"			"E119"	A	
"E110"	B		"E120"	B	
"E121"	B		"E131"	AA	

10

20

【 0 5 1 8 】

【表 4 - 10】

"E122"	B		"E132"	B	
"E123"	C		"E133"		
"E124"	AA		"E134"	AA	
"E125"	AA		"E135"	AA	
"E126"	AA		"E136"	AA	
"E127"	B		"E137"	AA	
"E128"	AA		"E138"	A	
"E129"	B		"E139"	AA	
"E130"	B		"E140"	AA	
"E141"	A		"E150"	AA	
"E142"	AA		"E151"	B	
"E143"	A		"E152"	C	
"E144"	AA		"E153"	AA	
"E145"	AA		"E154"	AA	
"E146"	B		"E155"	AA	
"E147"					
"E148"	AA				
"E149"	AA				

30

40

IC : <0.1  $\mu$ M = AA; 0.1- 0.3  $\mu$ M = A;0.3 - 3  $\mu$ M = B; 3-50  $\mu$ M = C

【 0 5 1 9 】

以下の例は医薬に関する：

例 A：注射バイアル

50

3 Lの再蒸留水中の式 I で表される 100 g の活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムの溶液を、2 N 塩酸を使用して pH 6.5 に調節し、濾過滅菌し、注射バイアルに移し、滅菌状態で凍結乾燥させ、かつ滅菌状態で密封する。各注射バイアルは 5 mg の活性成分を含む。

【0520】

例 B：坐剤

式 I で表される 20 g の活性成分と 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターの混合物を溶かし、鋳型に流し込み、冷ます。各坐剤は 20 mg の活性成分を含む。

【0521】

10

例 C：溶液

940 ml の再蒸留水中において、式 I で表される 1 g の活性成分、9.38 g の  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから溶液を調製する。pH は 6.8 に調節し、溶液を 1 L に調製し、照射によって滅菌する。該溶液は点眼液の形態として使用することができる。

【0522】

例 D：軟膏

式 I で表される 500 mg の活性成分を、無菌状態で 99.5 g のワセリンと混合する。

【0523】

20

例 E：錠剤

式 I で表される 1 kg の活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を従来の様式で圧縮し、各錠剤が 10 mg の活性成分を含むかかる方法で錠剤を得る。

【0524】

例 F：糖衣錠

錠剤を例 E と類似的に圧縮し、続いて従来の様式でスクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガントおよび色素の衣でコーティングする。

【0525】

例 G：カプセル

30

式 I で表される 2 kg の活性成分を従来の様式で、各カプセルが 20 mg の活性成分を含むかかる方法で、ハードゼラチンカプセルに導入する。

【0526】

例 H：アンプル

60 L の再蒸留水中の式 I で表される 1 kg の活性成分の溶液を濾過滅菌しアンプルに移し、滅菌状態で凍結乾燥し、かつ滅菌状態で密封する。各アンプルは 10 mg の活性成分を含む。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
		C 0 7 D	519/00 3 0 1
		C 0 7 D	519/00 3 1 1

- (72)発明者 ドイッチ, カール  
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、ディーブルガー シュトラーセ 2 1 4 ア  
ー
- (72)発明者 クーン, ダニエル  
ドイツ連邦共和国 6 4 3 8 0 ロスドルフ、タウヌスシュトラーセ 2 6
- (72)発明者 ロス, タチアナ  
ドイツ連邦共和国 6 5 7 6 0 エッシュボルン、タヌウスブリック 1 3
- (72)発明者 ブルクドルフ, ラルス  
ドイツ連邦共和国 6 0 3 8 9 フランクフルト アム マイン、 ガーベルスベルガーシュトラ  
ーセ 2 1

## 合議体

審判長 瀬良 聡機

審判官 齊藤 真由美

審判官 関 美祝

- (56)参考文献 国際公開第2012/025186(WO, A1)  
国際公開第2011/086098(WO, A1)  
国際公開第2011/092272(WO, A1)

国際公開第2011/086099(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

CAPLUS, REGISTRY(STN)