

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-519760

(P2017-519760A)

(43) 公表日 平成29年7月20日 (2017.7.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 2 O	4 C O 6 5
A61K 31/4985 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 8 4
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 147 頁) 最終頁に続く		

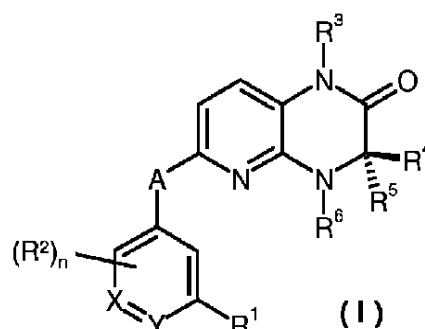
(21) 出願番号	特願2016-573534 (P2016-573534)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成27年6月15日 (2015.6.15)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月9日 (2017.2.9)		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/063278		ベルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開番号	W02015/193219	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開日	平成27年12月23日 (2015.12.23)		弁理士 小野 誠
(31) 優先権主張番号	14173045.7	(74) 代理人	100119253
(32) 優先日	平成26年6月18日 (2014.6.18)		弁理士 金山 賢教
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 B E T タンパク質を阻害するメタ位置換芳香族アミノ又はエーテル基を有する 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジノン類

(57) 【要約】

本発明は、B E T タンパク質阻害性の、特に、B R D 4 阻害性の、一般式 (I) [式中、A、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及び n は、本明細書中において示されている意味を有する] で表されるメタ位が置換されている芳香族アミノ又はエーテル基を有する 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジノン、特許請求されている化合物を含んでいる医薬、並びに、該医薬の、過剰増殖性疾患における、特に、腫瘍性疾患における、予防的使用及び治療的使用に関する。本発明は、さらに、ウイルス感染における、神経変性疾患における、炎症性疾患における、及び、アテローム硬化性疾患における、並びに、雄性妊性の抑制における、B E T タンパク質阻害薬の使用にも関する。

【化 1】

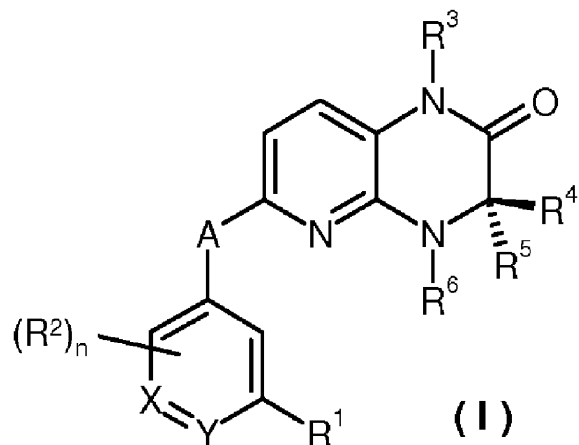


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



10

〔式中、

A は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-アルキル})-$ 又は $-\text{O}-$ であり；X は、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{CH}-$ 又は $-\text{CR}^2-$ であり；

20

Y は、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{CH}-$ 又は $-\text{CR}^2-$ であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^1 は、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキル}$ 、ハロ $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキル}$ 、シアノ、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 又は $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり；

又は、

フェニル（ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキル}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_4\text{-アルケニル}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_4\text{-アルキニル}$ 、ハロ $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルコキシ}$ 、ハロ $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキルチオ}$ 、ハロ $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキルチオ}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ で同じように若しくは異なるように 1 置換、2 置換若しくは 3 置換されている）であり；

30

又は、

オキサゾリン-2-イル（ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-アルキル}$ で同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている）であり；

R^2 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-アルキル}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_4\text{-アルケニル}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_4\text{-アルキニル}$ 、ハロ $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルコキシ}$ 、ハロ $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキルチオ}$ 、ハロ $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキルチオ}$ 、フェニル又はフェノキシ（ここで、フェニル及びフェノキシの中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-アルキル}$ 若しくは $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-アルコキシ}$ で同じように若しくは異なるように 1 置換、2 置換若しくは 3 置換されている）であり；及び、

40

n が 2 である場合、 R^2 は、同一であっても又は異なってもよく；

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^*- \text{S}(=\text{O})_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - ^**$ 又は $^* - \text{S}(=\text{O})_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - ^**$ であり、ここで、「*」は、 R^1 が結合しているフェニル環又は 6 員ヘテロアリール環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており；

50

R^3 は、メチルー又はエチルーであり；

R^4 は、水素又は $C_1 - C_3$ - アルキルであり；

R^5 は、水素又は $C_1 - C_3$ - アルキルであり；

又は、

R^4 と R^5 は、一緒に、 $C_2 - C_5$ - アルキレンであり；

R^6 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル（ここで、該 $C_1 - C_6$ - アルキルは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、フェニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル若しくは4～8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、その部分について、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_2 - C_4$ - アルキニル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ハロ
10
- $C_1 - C_4$ - アルキル若しくはハロ- $C_1 - C_4$ - アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル及び4～8員のヘテロシクロアルキルは、それらの部分について、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

$C_3 - C_8$ - シクロアルキル又は4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキル、ハロ- $C_1 - C_3$ - アルキル若しくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；
20

又は、

フェニル又は5～6員のヘテロアリール（ここで、これらは、置換されていないか、又は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ - アルキル若しくは4～8員のヘテロシクロアルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、その部分について、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキル若しくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

R^7 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル（ここで、該 $C_1 - C_6$ - アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、 $C_1 - C_3$ - アルキルアミノ、フェニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル
30
で1置換されており、その際、フェニルは、その部分について、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_2 - C_4$ - アルキニル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ハロ- $C_1 - C_4$ - アルキル若しくはハロ- $C_1 - C_4$ - アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル及び4～8員のヘテロシクロアルキルは、それらの部分について、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

ハロ- $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

又は、
40

$C_2 - C_4$ - アルケニル又は $C_2 - C_4$ - アルキニルであり；

又は、

$C_3 - C_8$ - シクロアルキル又は4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキル若しくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり、但し、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、 R^1 内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない；

R^8 は、水素、シアノ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル又は
50
- $C(=O)OR^{12}$ であり；

R^9 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル又は $C_3 - C_8$ - シクロアルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない $C_1 - C_3$ -アルキルであるか、又は、ヒドロキシル、オキソ、 $C_1 - C_3$ -アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている $C_1 - C_3$ -アルキルであるか、又は、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、その部分について、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ -アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、シクロプロピルメチル、 $C_1 - C_3$ -アルキルカルボニル若しくは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；及び、

R^{12} は、 $C_1 - C_6$ -アルキル又はフェニル- $C_1 - C_3$ -アルキルである]で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩。

【請求項2】

Aは、 $-NH-$ 又は $-N$ （メチル）-であり；

Xは、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり；

Yは、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり；

nは、0、1又は2であり；

R^1 は、 $C_1 - C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル、 $-S(=O)$

R^7 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ であり；

又は、

フェニル（ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_3$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ、トリフルオロメトキシ若しくは $-NR^{10}R^{11}$ で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されている）であり；

又は、

オキサゾリン-2-イル（ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ -アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

R^2 は、水素、ヒドロキシル、フッ素、塩素、シアノ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ又はフェノキシ（ここで、フェノキシの中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；及び、

nが2である場合、 R^2 は、同一であっても又は異なってもよく；

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - ^*^*$ 又は $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - ^*^*$ であり、ここで、「 * 」は、 R^1 が結合しているフェニル環又は6員ヘテロアリール環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「 $^*^*$ 」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており；

R^3 は、メチル又はエチルであり；

R^4 は、水素、メチル又はエチルであり；

R^5 は、水素、メチル又はエチルであり；

R^6 は、置換されていない $C_2 - C_5$ -アルキルであり；

又は、

メチル又はエチル（ここで、これらは、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ、フェニル又

10

20

30

40

50

は4～8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、その部分について、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_3 -アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、それらの部分について、置換されていないか、又は、メチルで1置換若しくは2置換されている)であり；

又は、

C_3-C_8 -シクロアルキル又は4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり；

又は、

フェニル又は5～6員のヘテロアリール（ここで、これらは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、メチル若しくは6員ヘテロシクロアルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該6員ヘテロシクロアルキルは、その部分について、置換されていないか、又は、メチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている)であり；

R^7 は、 C_1-C_6 -アルキル（ここで、該 C_1-C_6 -アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_1-C_3 -アルキルアミノ、フェニル若しくは4～8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、その部分について、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、その部分について、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり；

又は、

フルオロ- C_1-C_3 -アルキルであり；

又は、

C_3-C_4 -アルケニル又は C_3-C_4 -アルキニルであり；

又は、

C_3-C_8 -シクロアルキル又は4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり、但し、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、 R^1 内のスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない；

R^8 は、水素、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル又は $-C(=O)OR^{12}$ であり；

R^9 は、 (C_1-C_4) -アルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない C_1-C_3 -アルキルであるか、又は、ヒドロキシル若しくはオキソで1置換されている C_1-C_3 -アルキルであるか、又は、5～6員のヘテロシクロアルキル（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキルは、その部分について、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり；

又は、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル（ここで、該4～7員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、アセチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されて

いる)であり;及び、

$R^{1\ 2}$ は、 $C_1 - C_4$ -アルキル-又はベンジル-である;

請求項1に記載の一般式(I)で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩。

【請求項3】

Aは、 $-NH-$ であり;

Xは、 $-CH-$ であり;

Yは、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり;

nは、0又は1であり;

R^1 は、 $C_1 - C_2$ -アルキル-、フルオロ- $C_1 - C_2$ -アルキル-、 $-S(=O)$ 10

R^7 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ であり;
又は、

フェニル- (ここで、該フェニル-は、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル-、トリフルオロメチル-若しくはメトキシ-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

又は、

オキサゾリン-2-イル (ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、メチル-で1置換若しくは2置換されている)であり;

R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル-、メトキシ-、トリフルオロメトキシ-又はフェノキシ- (ここで、フェノキシ-の中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素若しくは塩素で1置換されている)であり; 20

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-^{**}$ であり、ここで、「 $*$ 」は、 R^1 が結合しているフェニル環又はピリジン環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「 $**$ 」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており;

R^3 は、メチル-であり;

R^4 は、メチル-又はエチル-であり;

R^5 は、水素であり;

R^6 は、 $(C_3 - C_5)$ -アルキルであり;

又は、 30

メチル- (ここで、該メチルは、フェニル-又は4~6員のヘテロシクロアルキル-で1置換されており、その際、フェニル-は、その部分について、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル-若しくはメトキシ-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、及び、該4~6員のヘテロシクロアルキル-は、その部分について、置換されていないか、又は、メチル-で1置換されている)であり;
又は、

$C_3 - C_8$ -シクロアルキル-又は4~6員のヘテロシクロアルキル- (ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ -アルキル-、フルオロ- $C_1 - C_3$ -アルキル-若しくは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり; 40

又は、

フェニル- (ここで、該フェニル-は、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

R^7 は、 $C_1 - C_4$ -アルキル- (ここで、該 $C_1 - C_4$ -アルキル-は、置換されていないか、又は、シアノ、フェニル-若しくは5~6員のヘテロシクロアルキル-で1置換されており、その際、フェニル-は、その部分について、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、メトキシ-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、及び、該5~6員のヘテロシクロアルキル-は、その部分について、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ -アルキル-で1置換されている)であ 50

り；

又は、

フルオロ-C₁-C₂-アルキルであり；

又は、

C₃-C₄-アルケニルであり；

又は、

C₃-C₆-シクロアルキル又は5～6員のヘテロシクロアルキルであり、但し、該5～6員のヘテロシクロアルキルは、R¹内のスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない；

R⁸は、水素、シアノ、C₁-C₃-アルキル又はC₁-C₃-アルコキシカルボニルであり；

R⁹は、C₁-C₃-アルキルであり；及び、

R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立して、水素又はC₁-C₃-アルキルであり；

又は、R¹⁰とR¹¹は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル（ここで、該4～7員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、オキソ、C₁-C₃-アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、アセチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている）である；

請求項1又は2に記載の一般式（I）で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩。

【請求項4】

Aは、-NH-であり；

Xは、-CH-であり；

Yは、-N-又は-CH-であり；

nは、0又は1であり；

R¹は、メチル、トリフルオロメチル、-S(=O)₂-R⁷又は-NR¹⁰R¹¹であり；

又は、

フェニル（ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシで1置換されている）であり；

R²は、水素、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ又はパラフルオロフェノキシであり；

又は、

R¹とR²は、一緒に、基*-S(=O)₂-CH₂-CH₂-**であり、ここで、「*」は、R¹が結合しているフェニル環又はピリジン環に対するR¹の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており；

R³は、メチルであり；

R⁴は、メチルであり；

R⁵は、水素であり；

R⁶は、イソプロピルであり；

又は、

シクロヘプチルであり；

又は、

テトラヒドロピラニル又はピペリジニル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている）であり；

又は、

フェニル（ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であ

り；

R^7 は、 C_1-C_3 -アルキル、トリフルオロメチル、アリル、 C_3-C_4 -シクロアルキルであるか、又は、テトラヒドロピラニルであり；及び、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクロアルキル（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで1置換されている）である；

請求項1～3のいずれかに記載の一般式（I）で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩。

【請求項5】

A は、 $-NH-$ であり；

X は、 $-CH-$ であり；

Y は、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり；

n は、0又は1であり；

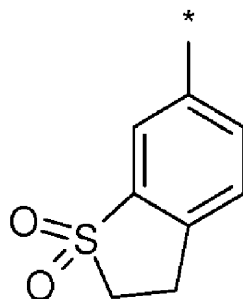
R^1 は、メチル、トリフルオロメチル、 $-S(=O)_2-R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ であるか、又は、パラシアノフェニルであり；

R^2 は、水素、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ又はパラフルオロフェノキシであり；

又は、

R^1 と R^2 は、それらが結合しているフェニル環と一緒に、

【化2】



（ここで、「*」は、当該分子の残りの部分に対する結合点を示している）であり；

R^3 は、メチルであり；

R^4 は、メチルであり；

R^5 は、水素であり；

R^6 は、イソプロピルであり；

又は、

シクロヘプチルであり；

又は、

テトラヒドロピラン-4-イル又はピペリジン-4-イル（ここで、ピペリジン-4-イルは、置換されていないか、又は、その窒素においてメチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている）であり；

又は、

フェニルであり；

R^7 は、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、アリル、シクロプロピル、シクロブチルであるか、又は、テトラヒドロピラン-4-イルであり；及び、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-メチルピペラジニルである；

請求項1～4のいずれかに記載の一般式（I）で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1～5 のいずれかに記載の一般式 (I) で表される化合物：

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

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

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

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

(3R) - 4-シクロヘプチル-1, 3-ジメチル-6 - { [3 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) - オン；

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

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

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

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

[(3 - { [(3R) - 1, 3-ジメチル-2-オキソ-4 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-イル] アミノ } フェニル) (メチル) オキシド- λ^6 -スルファニリデン] カルバミン酸エチル；

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

(3R) - 6 - { [5 - (シクロプロピルスルホニル) - 2-メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3-ジメチル-4 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) - オン；

(3R) - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2-メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3-ジメチル-4 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) - オン；

(3R) - 4-イソプロピル-6 - { [2 - メトキシ-5 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) - オン；

(3R) - 6 - { [5 - (シクロプロピルスルホニル) - 2-メトキシフェニル] アミノ } - 4-イソプロピル-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) - オン；

(3R) - 4-イソプロピル-6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2-メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラ

10

20

30

40

50

ジン-2 (1H) -オン;

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

3'- { [(3R)-1, 3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-イル] アミノ} ビフェニル-4-カルボニトリル;

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

(3R)-6- { [5-(イソプロピルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン;

(3R)-6- { [2-メトキシ-5-[(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン;

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

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

4- [(3R)-6- { [5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル;

4- [(3R)-6- { [2-メトキシ-5-(メチルスルホニル) フェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1H) -イル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル;

(3R)-6- { [5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン;

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

(3R)-6- { [5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-4-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル]-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン;

(3R)-4-[1-(2, 2-ジフルオロエチル) ピペリジン-4-イル]-6- { [5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン;

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

(3R)-6- { [5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-4-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-4-イル]-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン;

(3R)-6- { [5-(エチルスルホニル)-2-(4-フルオロフェノキシ) フェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン;

(3R)-6- { [5-(エチルスルホニル)-2-フェノキシフェニル] アミノ} -1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド

10

20

30

40

50

[2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン；

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

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

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

(3R) -6 - { [5-(エチルスルホニル) -2-(4-フルオロフェノキシ) フェニル] アミノ } -1, 3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン；

(3R) -6 - { [5-(イソプロピルスルホニル) -2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } -1, 3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン；

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

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

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

(3R) -1, 3-ジメチル-6 - [(2-メチルピリジン-4-イル) アミノ] -4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン；

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

(3R) -1, 3-ジメチル-6 - { [3-(S-メチルスルホンイミドイル) フェニル] アミノ } -4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン；

並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩。

【請求項 7】

医薬としての、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 8】

新生物性疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

医薬を製造するための、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 10】

新生物性疾患を予防及び／又は治療するための医薬を製造するための、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 11】

過増殖性疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 12】

ウイルス感染、神経変性疾患、炎症性疾患、アテローム硬化性疾患を予防及び／又は治療するための、並びに、雄性妊性の抑制における、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合

10

20

30

40

50

物の使用。

【請求項 1 3】

ウイルス感染、神経変性疾患、炎症性疾患、アテローム硬化性疾患を予防及び／又は治療するための医薬を製造するための、並びに、雄性妊性の抑制における医薬を製造するための、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 1 4】

1 種類以上のさらなる薬理学的活性物質と組み合わせられた、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 5】

過増殖性疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 1 4 に記載の組み合わせられた化合物。

【請求項 1 6】

新生物性疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 1 4 に記載の組み合わせられた化合物。

【請求項 1 7】

ウイルス感染、神経変性疾患、炎症性疾患、アテローム硬化性疾患を予防及び／又は治療するための、並びに、雄性妊性の抑制における、請求項 1 4 に記載の組み合わせられた化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、BETタンパク質阻害性の、特に、BRD4阻害性の、メタ位が置換されている芳香族アミノ又はエーテル基を有する3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジノン類、本発明による化合物を含んでいる医薬組成物、並びに、それらの、過剰増殖性疾患における、特に、新生物性疾患における、予防的使用及び治療的使用に関する。さらに、本発明は、ウイルス感染における、神経変性疾患における、炎症性疾患における、アテローム硬化性疾患における、及び、雄性妊性の抑制における、BETタンパク質阻害薬の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトBETファミリー（プロモドメイン及びエキストラC末端ドメインファミリー）は、2つの関連するプロモドメイン及び1つのエキストラ末端ドメインを含んでいる4つのメンバー（BRD2、BRD3、BRD4及びBRDT）を有する（Wu and Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145）。このプロモドメインは、アセチル化リシン残基を認識するタンパク質領域である。そのようなアセチル化リシンは、多くの場合、ヒストン（例えば、ヒストンH3又はヒストンH4）のN末端で見られ、そして、それらは、オープンクロマチン構造及び活性な遺伝子転写の特徴である（Kuo and Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626）。さらに、プロモドメインは、他のアセチル化タンパク質を認識することができる。例えば、BRD4は、RelAに結合して、NF-κBの刺激及び炎症遺伝子の転写活性をもたらす（Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387）。BRD4は、サイクリンT1にも結合し、そして、転写伸長に関して重要な活性複合体を形成する（Schroeder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099）。BRD2、BRD3及びBRD4のエキストラ末端ドメインは、クロマチンのモジュレーション及び遺伝子発現の調節に関与する幾つかのタンパク質と相互作用する（Rahman et al., Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652）。

【0003】

機構的には、BETタンパク質は、細胞増殖及び細胞周期において重要な役割を担って

10

20

30

40

50

いる。それらは、有糸分裂染色体と関連しており、このことは、後生的記憶における役割を示唆している (Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976)。

有糸分裂後の遺伝子転写の再活性化におけるBRD4の関与は、実証されている (Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304)。

BRD4は、転写伸長に必須であり、そして、CDK9とサイクリンT1で構成される伸長複合体P-TEFbを補充し、それによって、RNAポリメラーゼIIが活性化される (Yang et al., Mol. Cell, 2005, 19:535-545; Schroder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099)。その結果、細胞増殖に關与する遺伝子 (例えば、c-Myc、サイクリンD1、及び、オーロラB) の発現が刺激される (You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber et al., Nature, 2011, doi:10.1038)。BRD2は、アンドロゲン受容体の標的遺伝子の調節に關与する (Draker et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047)。BRD2及びBRD3は、過度にアセチル化されたクロマチン領域において転写された遺伝子に結合して、RNAポリメラーゼIIによる転写を促進する (LeRoy et al., Mol. Cell, 2008, 30:51-60)。

【0004】

さまざまな細胞系統において、BRD4をノックダウンさせるか又はアセチル化ヒストンとの相互作用を阻害することによって、G1が阻止される (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674)。BRD4がG1相で活性化される幾つかの遺伝子 (例えば、サイクリンD1及びD2) のプロモーター領域に結合することも示されている (Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048)。さらに、BRD4の阻害後に細胞増殖における必須因子であるc-Mycの発現が阻害されることが示された (Dawson et al., Nature, 2011, 478:529-533; Delmore et al., Cell, 2011, 146:1-14; Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674)。アンドロゲンによって調節される遺伝子の発現が阻害されること及び対応する調節領域にBRD2が結合することも実証されている (Draker et al., PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047)。

【0005】

BRD2とBRD4がノックアウトされたマウスは、胚形成期の早期に死亡する (Gyuris et al., Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789:413-421; Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802)。ヘテロ接合体BRD4マウスは、細胞増殖の低下を引き起こし得るさまざまな増殖欠陥を有する (Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802)。

【0006】

BETタンパク質は、さまざまなタイプの腫瘍において重要な役割を果たしている。BETタンパク質であるBRD3又はBRD4が、通常は精巣においてのみ発現されるタンパク質であるNUTと融合すると、NUT正中癌 (NUT midline carcinoma) と称される扁平上皮細胞癌の侵攻性形態を引き起こす (French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203:16-20)。

。この融合タンパク質は、細胞分化を妨げ、増殖を促進する (Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675)。それから誘導されたインビボモデルの増殖は、BRD4阻害薬によって阻害される (Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468:1067-1073)。急性骨髄性白血病細胞系統 (AML) における治療標的についてのスクリーニングによって、BRD4がこの腫瘍において重要な役割を果たしていることが示された (Zuber et al., Nature, 2011, 478, 524-528)。BRD4の発現が低下すると、細胞周期が選択的に阻止され、アポトーシスが引き起こされる。BRD4阻害薬による治療は、インビボにおいて、AML異種移植片の増殖を防止する。BRD4阻害薬を使用したさらなる実験は、BRD4がさまざまな血液腫瘍に関与していること、例えば、多発性骨髄腫 (Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904-917) 及びバーキットリンパ腫 (Mertiz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 16669-16674) に関与していることを示している。固形腫瘍 (例えば、肺癌) においても、BRD4は重要な役割を果たしている (Lockwood et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109, 19408-19413)。BRD4の上昇した発現は、多発性骨髄腫において検出されており、BRD4遺伝子の増幅も、多発性骨髄腫に罹患している患者において見出されている (Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904-917)。BRD4遺伝子を含むしているDNA領域の増幅は、原発性乳癌において検出された (Kadota et al., Cancer Res, 2009, 69:7357-7365)。BRD2についても、腫瘍における役割に関するのデータが存在している。B細胞においてBRD2を選択的に過剰発現するトランスジェニックマウスは、B細胞リンパ腫及び白血病を発症する (Greenwall et al., Blood, 2005, 103:1475-1484)。

【0007】

BETタンパク質は、ウイルス感染にも関与する。BRD4は、さまざまなパピローマウイルスのE2タンパク質に結合し、そして、潜伏感染した細胞におけるウイルスの生存にとって重要である (Wu et al., Genes Dev., 2006, 20:2383-2396; Vosa et al., J. Virol., 2006, 80:8909-8919)。カポジ肉腫に関与するヘルペスウイルスもまた、疾患の存続にとって重要であるさまざまなBETタンパク質と相互作用する (Viejo-Borbolla et al., J. Virol., 2005, 79:13618-13629; You et al., J. Virol., 2006, 80:8909-8919)。P-TEFbに結合することにより、BRD4は、HIV-1の複製においても重要な役割を果たしている (Bisgrove et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104:13690-13695)。BRD4阻害薬を用いて治療することによって、T細胞内におけるHIV-1ウイルスの休眠状態に治療不可能な病原巣が刺激される (Banerjee et al., J. Leukoc. Biol., 2012, 92, 1147-1154)。この再活性化は、AIDSを治療するための新たな治療法を可能にするであろう (Zinchenko et al., J. Leukoc. Biol., 2012, 92, 1127-1129)。ポリオーマウイルスのDNA複製におけるBRD4の決定的な役割も報告されている (Wang et al., PLoS Pathog., 2012, 8, doi:10.1371)。

【0008】

BETタンパク質は、さらに、炎症プロセスにも関与する。BRD2-低次形態マウスは、脂肪組織において炎症の低減を示す (Wang et al., Biochem. J., 2009, 425:71-83)。白色脂肪組織におけるマクロファージの浸潤もまた、BRD2-欠損マウスにおいて低減される (Wang et al., B

10

20

30

40

50

iochem. J., 2009, 425:71-83)。さらにまた、BRD4が炎症に関与する多くの遺伝子を調節することも示されている。LPS刺激性マクロファージにおいては、BRD4阻害薬は、炎症遺伝子（例えば、IL-1又はIL-6）の発現を防止する(Nicodeme et al., Nature, 2010, 468:1119-1123)。

【0009】

BETタンパク質は、ApoA1遺伝子の調節にも関与する(Mirguet et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967)。対応するタンパク質は、高密度リポタンパク質(HDL)の一部であり、これは、アテローム性動脈硬化症において重要な役割を果たしている(Smith, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30:151-155)。ApoA1発現の刺激を介して、BETタンパク質阻害薬は、コレステロールHDLの濃度を上昇させることが可能であり、従って、アテローム性動脈硬化症の治療に関して潜在的に有用であり得る(Mirguet et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967)。

【0010】

BETタンパク質BRDTは、減数分裂の間及び減数分裂の後で、重要ないくつかの遺伝子の発現の調節を介して、精子形成において必須の役割を果たしている(Shang et al., Development, 2007, 134:3507-3515; Matzuk et al., Cell, 2012, 150:673-684)。さらに、BRDTは、クロマチンの減数分裂後の構成にも関与している(Dhar et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:6387-6405)。マウスでのインビボ実験は、BRDTも阻害するBET阻害薬で治療することにより、精子産生が低減され、不妊になることを示している(Matzuk et al., Cell, 2012, 150:673-684)。

【0011】

これらの全ての研究は、BETタンパク質がさまざまな病理において極めて重要な役割を果たしていること、及び、雄性妊性においても極めて重要な役割を果たしていることを示している。従って、BETタンパク質とアセチル化タンパク質（特に、アセチル化ヒストンH4ペプチド）の間の相互作用を防止する強力で選択的な阻害薬を見いだすことは、望ましいであろう。これらの新規阻害薬は、インビボで、即ち、患者において、これらの相互作用の阻害を可能にする適切な薬物動態学的特性も持つべきである。

【0012】

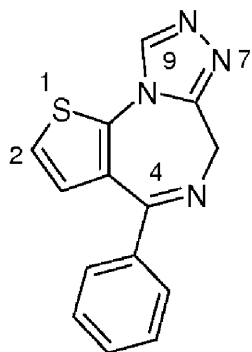
メタ位が置換されている芳香族アミノ又はエーテル基を有する3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジノン類が望ましい特性を有していること、即ち、それらが、BETタンパク質阻害作用、特にBRD4タンパク質阻害作用を示すことが、見出された。かくして、本発明による化合物は、過剰増殖性疾患における、特に、新生物性疾患における、予防的使用及び治療的使用に関して有用な活性化合物である。さらに、本発明による化合物は、ウイルス感染において、神経変性疾患において、炎症性疾患において、アテローム硬化性疾患において、及び、雄性妊性の抑制において、使用することができる。

【0013】

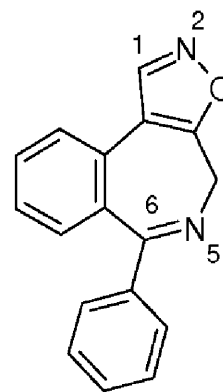
従来技術

従来技術の評価において適用される命名（「Advanced Chemical Development, Inc.」製の命名ソフトウェア「ACD Name batch, Version 12.01」により得られる命名）は、以下の図によって例証される：

【化 1】

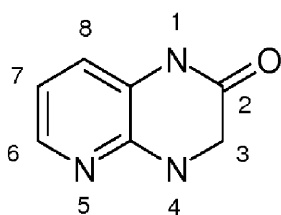


4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ
[4,3-a][1,4]ジアゼピン

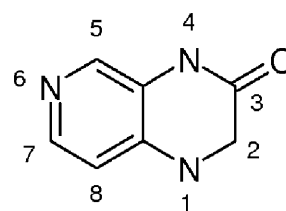


6-フェニル-4H-[1,2]イソキサゾロ
[5,4-d][2]ベンゾジアゼピン

10

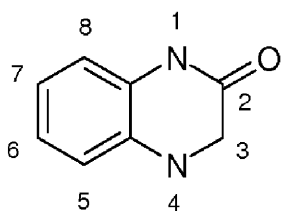


3,4-ジヒドロピリト[2,3-b]ピラジノン-2(1H)-オン

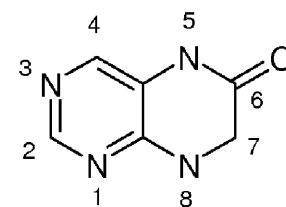


1,4-ジヒドロピリト[3,4-b]ピラジノン-3(2H)-オン

20



3,4-ジヒドロピリト[2,3-b]ピラジノン-2(1H)-オン



7,8-ジヒドロピラジノン-6(5H)-オン

30

【0014】

化学構造に基づくと、今日まで、極めて少ない種類のBRD4阻害薬しか記載されていない(Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55)。

【0015】

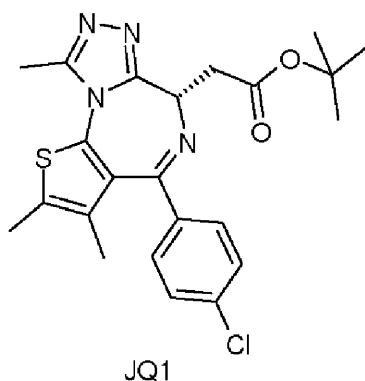
公表された最初のBRD4阻害薬は、ジアゼピン類であった。例えば、フェニルチエノトリアゾロー1,4-ジアゼピン類(4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン類)は、WO2009/084693(Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)の中に記載されており、及び、WO2011/143669(Dana Farber Cancer Institute)の中に化合物JQ1として記載されている。そのチエノ単位をベンゾ単位で置き換えることによって、活性を有する阻害薬がもたらされる(J. Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838; E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119)。さらに、4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン類、及び、縮合相手としてベンゾ単位ではなく代替的な環を有している関連する化合物が、WO2012/075456(Constellation Pharmaceuticals)において、総称的にクレームされているか、

40

50

又は、明示的に記載されている。

【化 2】



10

【0016】

BRD4阻害薬としてのアゼピン類は、最近、WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) の中に記載された。この出願は、6-置換4H-イソオキサゾロ[5,4-d][2]ベンゾアゼピン類及び4H-イソオキサゾロ[3,4-d][2]ベンゾアゼピン類（置換されていてもよいフェニルを6位に有する化合物を包含する）に関し、及び、さらに、ベンゾ部分ではない代替的なヘテロ環式縮合相手を有する類似体（例えば、チエノアゼピン類又はピリドアゼピン類）にも関する。記載されているBRD4阻害薬の別の構造的種類は、7-イソオキサゾロキノリン類及び関連するキノロン誘導体の構造的種類である (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967)。WO2011/054845 (GlaxoSmithKline) には、BRD4阻害薬として、さらなるベンゾジアゼピン類が記載されている。

20

【0017】

さらなるBRD4阻害薬も、該出願人によって、以下の出願に記載されている：

WO2013/030150 - 6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][4,3-a][1,4]ジアゼピン類；

WO2014/128111 - 4-置換ピロロジアゼピン類及び4-置換ピラゾロジアゼピン類；

30

WO2014/128070 - ピロロジアゼピン類及びピラゾロジアゼピン類；

WO2014/026997 - 2,3-ベンゾジアゼピン類；

WO2014/048945 - 5-アリアルトリアゾロアゼピン類；

WO2014/095774 - ジヒドロピリドピラジノン類；

WO2014/202578 - 2,3-ベンゾジアゼピン類；

WO2014/128067 - 二環式置換2,3-ベンゾジアゼピン類及びスピロ環式置換2,3-ベンゾジアゼピン類；

WO2015/004075 - ジヒドロキノキサリノン類及びジヒドロピリドピラジノン類；

40

及び、

WO2014/095775 - ジヒドロキノキサリノン類。

【0018】

出願WO2015/011084の出願人は、BRD4とボロ様キナーゼ1 (PLK-1) の二重阻害薬として、ジヒドロピリドピラジノン誘導体を開示している。

【0019】

本発明による化合物は、対照的に、メタ位が置換されている芳香族アミノ又はエーテル基を有する置換3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン誘導体であり、これは、上記で論じられているBRD4阻害薬の化学型と構造的にさまざまに異なっている。構造的に著しく異なっているので、本出願において特許請求されている化

50

合物もBRD4阻害作用を有するであろうということは、予期されるものではなかった。従って、本発明による化合物が、相当な構造的差異にもかかわらず良好な阻害作用を有するということは、驚くべきことである。

【0020】

いくつかの文書は、構造的に類似しているが完全に異なる作用機序を対象とし、場合により別の適応症も対象とする化合物を含んでいる。ジヒドロピリドピラジノン類及び関連する二環式系は、一連の特許出願の中に記載されている。

【0021】

WO2013/071217 (OSI Pharmaceuticals) には、キナーゼ類 (特に、RSK-1 及び RSK-2) の阻害薬として、医薬 (とりわけ、さまざまな新生物性疾患を治療するための医薬) として、主として、7, 8-ジヒドロプテリジン-6 (5H)-オン類、及び、さらに、1, 4-ジヒドロピリド [3, 4-b] ピラジン-3 (2H)-オン誘導体が開示されている。しかしながら、そこに開示されている化合物は、特にオキソ基に直接隣接する窒素原子 (ジヒドロプテリドン類におけるN-5、又は、ジヒドロピリド [3, 4-b] ピラジノン類におけるN-4) における必須の芳香族置換において、本発明による化合物とは異なっている。

【0022】

WO2010/085570 (Takeda Pharmaceutical Company) には、さまざまな疾患を治療するための医薬として、一連の二環式骨格及び三環式骨格に由来する (これは、3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン誘導体を包含する) ポリ-ADP-リボースポリメラーゼ (PARP) の阻害薬が記載されている。その中で開示されている代表的な化合物は、例えば、ジヒドロピリドピラジノン骨格のピリド部分に対する置換の種類及び位置によって、本発明の化合物とは異なっている。

【0023】

WO2006/005510 (Boehringer Ingelheim) には、過剰増殖性疾患を治療するためのPLK-1阻害薬として、1, 4-ジヒドロピリド [3, 4-b] ピラジン-3 (2H)-オン誘導体が記載されている。ピリド窒素の位置によって、その刊行物の中に開示されている物質と本発明の化合物は区別される。

【0024】

WO2008/117061 (Sterix Ltd) には、ステロイドスルファターゼ阻害薬として、とりわけ腫瘍の増殖を阻害するためのステロイドスルファターゼ阻害薬として、一連の二環式化学型が記載されている。

【0025】

US2006/0019961 (P. E. Mahaney et al.) には、さまざまな炎症性疾患、心血管疾患及び自己免疫疾患を治療するためのエストロゲン受容体のモジュレーターとして、置換3, 4-ジヒドロキノキサリン-2 (1H)-オン誘導体が記載されている。

【0026】

WO2006/050054、WO2007/134169 及び US2009/0264384 (Nuada LLC) には、とりわけ炎症性疾患を治療するための、腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) 及びホスホジエステラーゼのさまざまなイソ型の阻害薬として、一連の二環式化学型が記載されている。

【0027】

WO2012/088314 (Agios Pharmaceuticals) には、ピルビン酸キナーゼM2のモジュレーターとして、一連の二環式化学型が開示されている。

【0028】

WO2003/020722 及び WO2004/076454 (Boehringer Ingelheim) には、過剰増殖性疾患を治療するための特異的細胞周期キナーゼ

10

20

30

40

50

の阻害薬として、7, 8-ジヒドロプテリジン-6 (5H)-オン類が開示されている。

【0029】

WO2006/018182 (Boehringer Ingelheim) には、新生物性疾患を治療するための、とりわけさまざまな細胞増殖抑制剤と組み合わせられた、7, 8-ジヒドロプテリジン-6 (5H)-オンの医薬調製物が記載されている。

【0030】

WO2006/018185 (Boehringer Ingelheim) には、さまざまな新生物性疾患を治療するための、7, 8-ジヒドロプテリジン-6 (5H)-オンの使用が記載されている。

【0031】

WO2011/101369 (Boehringer Ingelheim)、WO2011/113293 (Jiangsu Hengrui Medicine)、WO2009/141575 (Chroma Therapeutics)、WO2009/071480 (Nerviano Medical Sciences)、並びに、さらに、WO2006/021378、WO2006/021379及びWO2006/021548 (同様に、Boehringer Ingelheim) には、過剰増殖性疾患を治療するためのPLK-1阻害薬として、7, 8-ジヒドロプテリジン-6 (5H)-オン誘導体が開示されている。

【0032】

US6,369,057 には、抗ウイルス活性化合物として、さまざまなキノキサリン誘導体及びキノキサリノン誘導体が記載されており； EP0657166 及びEP728481 には、該化合物と抗ウイルス作用を有するヌクレオシド又はプロテアーゼ阻害薬の組み合わせが記載されている。

【0033】

WO2007/022638 (Methylgene Inc.) には、極めて概括的に、数種類の化学型のHDAC阻害薬が開示されているが、開示されている実施例の化合物の構造は本発明の化合物と明白に異なっている。

【0034】

WO1999/050254 (Pfizer) には、抗血栓治療のためのセリンプロテアーゼ阻害薬として、一連の二環式化学型が記載されているが、これらの化合物は、置換基の種類及び位置によって、本発明による化合物とは明白に異なっている。

【0035】

C-6において芳香族アミノ基によって置換されており、そのフェニル基はパラアミド基によって置換されている、一部の3, 4-ジヒドロキノキサリン-2 (1H)-オン誘導体 (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン誘導体に対応する) は、「Chemical Abstracts」によって、“Chemical Library”物質として文献参照を伴わずに索引を付けられている [以下のものを参照されたい：4- { [(3R)-4-シクロペンチル-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] アミノ } -3-メトキシ-N- [2-メチル-1- (ピロリジン-1-イル) プロパン-2-イル] ベンズアミド、CAS Registry No. 1026451-60-4、N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -4- { [(3R)-4-シクロペンチル-1, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] アミノ } -3-メトキシベンズアミド、CAS Registry No. 1026961-36-3、4- { [(3R)-4-シクロヘキシル-1, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル] アミノ } -N- [1- (ジメチルアミノ) -2-メチルプロパン-2-イル] -3-メトキシベンズアミド、CAS Registry No. 1025882-57-8]。これらの化合物に関する治療的な使用は、これまで記載されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0036】

- 【特許文献1】国際特許出願公開第2009/084693号
 【特許文献2】国際特許出願公開第2011/143669号
 【特許文献3】国際特許出願公開第2012/075456号
 【特許文献4】国際特許出願公開第2012/075383号
 【特許文献5】国際特許出願公開第2011/054845号
 【特許文献6】国際特許出願公開第2013/030150号
 【特許文献7】国際特許出願公開第2014/128111号
 【特許文献8】国際特許出願公開第2014/128070号
 【特許文献9】国際特許出願公開第2014/026997号
 【特許文献10】国際特許出願公開第2014/048945号
 【特許文献11】国際特許出願公開第2014/095774号
 【特許文献12】国際特許出願公開第2014/202578号
 【特許文献13】国際特許出願公開第2014/128067号
 【特許文献14】国際特許出願公開第2015/004075号
 【特許文献15】国際特許出願公開第2014/095775号
 【特許文献16】国際特許出願公開第2015/011084号
 【特許文献17】国際特許出願公開第2013/071217号
 【特許文献18】国際特許出願公開第2010/085570号
 【特許文献19】国際特許出願公開第2006/005510号
 【特許文献20】国際特許出願公開第2008/117061号
 【特許文献21】米国特許出願公開第2006/0019961号
 【特許文献22】国際特許出願公開第2006/050054号
 【特許文献23】国際特許出願公開第2007/134169号
 【特許文献24】米国特許出願公開第2009/0264384号
 【特許文献25】国際特許出願公開第2012/088314号
 【特許文献26】国際特許出願公開第2003/020722号
 【特許文献27】国際特許出願公開第2004/076454号
 【特許文献28】国際特許出願公開第2006/018182号
 【特許文献29】国際特許出願公開第2006/018185号
 【特許文献30】国際特許出願公開第2011/101369号
 【特許文献31】国際特許出願公開第2011/113293号
 【特許文献32】国際特許出願公開第2009/141575号
 【特許文献33】国際特許出願公開第2009/071480号
 【特許文献34】国際特許出願公開第2006/021378号
 【特許文献35】国際特許出願公開第2006/021379号
 【特許文献36】国際特許出願公開第2006/021548号
 【特許文献37】米国特許第6,369,057号
 【特許文献38】欧州特許出願公開第0657166号
 【特許文献39】欧州特許出願公開第728481号
 【特許文献40】国際特許出願公開第2007/022638号
 【特許文献41】国際特許出願公開第1999/050254号

10

20

30

40

【非特許文献】

【0037】

- 【非特許文献1】Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55
 【非特許文献2】J. Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838
 【非特許文献3】E. Nicodeme et al., Nature 2010,

50

468, 1119

【非特許文献4】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0038】

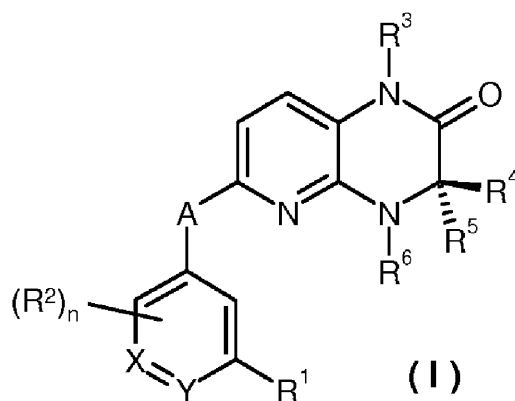
それにもかかわらず、疾患、特に、過増殖性疾患、極めて特に、新生物性疾患を予防及び治療するための活性化合物が、依然として、大いに求められている。

【課題を解決するための手段】

【0039】

一般式 (I)

【化3】



【0040】

〔式中、

Aは、-NH-、-N(C₁-C₃-アルキル)-又は-O-であり；Xは、-N-、-CH-又は-CR²-であり；Yは、-N-、-CH-又は-CR²-であり；

nは、0、1又は2であり；

R¹は、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル、ハロ-C₁-C₄-アルキル、シアノ、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)(=NR⁸)R⁹、-C(=O)R⁷又は-NR¹⁰R¹¹であり；

又は、

フェニル（ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニル、ハロ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルキルチオ、ハロ-C₁-C₄-アルキルチオ、-NR¹⁰R¹¹、-C(=O)OR¹²、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)R¹²、-S(=O)₂R¹²、-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

オキサゾリン-2-イル（ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

R²は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁-C₃-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₂-C₄-アルキニル、ハロ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルキルチオ、ハロ-C₁-C₄-アルキルチオ、フェニル又はフェノキシ（ここで、フェニル及びフェノキシの中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、C₁-C₃-アルキル及びC₁-C₃-アルコキシで同じように若

10

20

30

40

50

しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されている)であり;及び、

n が2である場合、 R^2 は、同一であっても又は異なってもよく;

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - ^* ^*$ 又は $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - ^* ^*$ であり、ここで、「 * 」は、 R^1 が結合しているフェニル環又は6員ヘテロアリール環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「 $^* ^*$ 」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており;

R^3 は、メチルー又はエチルーであり;

R^4 は、水素又は $C_1 - C_3$ ーアルキルであり;

R^5 は、水素又は $C_1 - C_3$ ーアルキルであり;

10

又は、

R^4 と R^5 は、一緒に、 $C_2 - C_5$ ーアルキレンであり;

R^6 は、 $C_1 - C_6$ ーアルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ ーアルキルは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ ーアルコキシー、フェニルー、 $C_3 - C_8$ ーシクロアルキルー若しくは4~8員のヘテロシクロアルキルーで1置換されており、その際、フェニルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ ーアルキル、 $C_2 - C_4$ ーアルケニル、 $C_2 - C_4$ ーアルキニル、 $C_1 - C_4$ ーアルコキシ、ハロー $C_1 - C_4$ ーアルキル若しくはハロー $C_1 - C_4$ ーアルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、 $C_3 - C_8$ ーシクロアルキルー又は4~8員のヘテロシクロアルキルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ ーアルキルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

20

又は、

$C_3 - C_8$ ーシクロアルキルー又は4~8員のヘテロシクロアルキルー(ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ ーアルキルー、ハロー $C_1 - C_3$ ーアルキルー若しくは $C_1 - C_4$ ーアルコキシカルボニルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

又は、

フェニル又は5~6員のヘテロアリールー(ここで、これらは、置換されていないか、又は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ ーアルキルー若しくは4~8員のヘテロシクロアルキルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該4~8員のヘテロシクロアルキルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ ーアルキルー若しくは $C_1 - C_4$ ーアルコキシカルボニルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

30

R^7 は、 $C_1 - C_6$ ーアルキルー(ここで、該 $C_1 - C_6$ ーアルキルーは、置換されていないか、又は、シアノ、 $C_1 - C_3$ ーアルコキシー、 $C_1 - C_3$ ーアルキルアミノー、フェニルー、 $C_3 - C_8$ ーシクロアルキルー若しくは4~8員のヘテロシクロアルキルーで1置換されており、その際、フェニルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ ーアルキルー、 $C_2 - C_4$ ーアルケニルー、 $C_2 - C_4$ ーアルキニルー、 $C_1 - C_4$ ーアルコキシー、ハロー $C_1 - C_4$ ーアルキルー若しくはハロー $C_1 - C_4$ ーアルコキシーで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、 $C_3 - C_8$ ーシクロアルキルー若しくは4~8員のヘテロシクロアルキルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ ーアルキルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

40

又は、

ハロー $C_1 - C_4$ ーアルキルーであり;

又は、

$C_2 - C_4$ ーアルケニルー又は $C_2 - C_4$ ーアルキニルーであり;

又は、

$C_3 - C_8$ ーシクロアルキルー又は4~8員のヘテロシクロアルキルー(ここで、これ

50

らは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル-若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり、但し、該4~8員のヘテロシクロアルキル-は、 R^1 内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない;

R^8 は、水素、シアノ、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_3-C_8 -シクロアルキル-又は $-C(=O)OR^{12}$ であり;

R^9 は、 C_1-C_6 -アルキル又は C_3-C_8 -シクロアルキルであり;

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない C_1-C_3 -アルキル-であるか、又は、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_3 -アルコキシ-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている C_1-C_3 -アルキル-であるか、又は、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-若しくは4~8員のヘテロシクロアルキル- (ここで、該4~8員のヘテロシクロアルキル-は、それに関する限り、置換されていないか、又は、(C_1-C_3)-アルキル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

又は、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4~8員のヘテロシクロアルキル- (ここで、該4~8員のヘテロシクロアルキル-は、置換されていないか、又は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、 C_3-C_6 -シクロアルキル-、シクロプロピルメチル-、 C_1-C_3 -アルキルカルボニル-若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;及び、

R^{12} は、 C_1-C_6 -アルキル-又はフェニル- C_1-C_3 -アルキル-である]で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩が、驚くべきことに、BRD4とアセチル化ヒストン4ペプチドの間の相互作用を阻害し、従って、癌細胞及び腫瘍細胞の増殖を阻害する、ということが分かった。

【発明を実施するための形態】

【0041】

好ましいのは、一般式(I)〔式中、

Aは、 $-NH-$ 又は $-N$ (メチル)-であり;

Xは、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり;

Yは、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり;

nは、0、1又は2であり;

R^1 は、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、 $-S(=O)_2$

R^7 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ であり;

又は、

フェニル- (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル-、トリフルオロメチル-、 C_1-C_3 -アルコキシ-、トリフルオロメトキシ-若しくは $-NR^{10}R^{11}$ で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されている)であり;

又は、

オキサゾリン-2-イル- (ここで、該オキサゾリン-2-イル-は、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

R^2 は、水素、ヒドロキシル、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、エチル-、メトキシ-、エトキシ-、トリフルオロメトキシ-又はフェノキシ- (ここで、フェノキシ-の中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル-若しくはメトキシ-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;及び、

nが2である場合、 R^2 は、同一であっても又は異なってもよく;

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - ^* ^*$ 又は $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - ^* ^*$ であり、ここで、「 * 」は、 R^1 が結合しているフェニル環又は6員ヘテロアリール環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「 $^* ^*$ 」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており；

R^3 は、メチルー又はエチルーであり；

R^4 は、水素、メチルー又はエチルーであり；

R^5 は、水素、メチルー又はエチルーであり；

R^6 は、置換されていない $C_2 - C_5$ - アルキルであり；

又は、

メチルー又はエチルー（ここで、これらは、 $C_1 - C_3$ - アルコキシー、フェニルー又は4～8員のヘテロシクロアルキルーで1置換されており、その際、フェニルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキルー若しくは $C_1 - C_3$ - アルコキシーで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルーで1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

$C_3 - C_8$ - シクロアルキルー又は4～8員のヘテロシクロアルキルー（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキルー、フルオロ- $C_1 - C_3$ - アルキルー若しくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

フェニル又は5～6員のヘテロアリールー（ここで、これらは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、メチルー若しくは6員ヘテロシクロアルキルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該6員ヘテロシクロアルキルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルー若しくは *tert*-ブトキシカルボニルーで1置換されている）であり；

R^7 は、 $C_1 - C_6$ - アルキルー（ここで、該 $C_1 - C_6$ - アルキルーは、置換されていないか、又は、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルコキシー、 $C_1 - C_3$ - アルキルアミノー、フェニルー若しくは4～8員のヘテロシクロアルキルーで1置換されており、その際、フェニルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキルー、 $C_1 - C_3$ - アルコキシーで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、($C_1 - C_3$) - アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

フルオロ- $C_1 - C_3$ - アルキルーであり；

又は、

$C_3 - C_4$ - アルケニルー又は $C_3 - C_4$ - アルキニルーであり；

又は、

$C_3 - C_8$ - シクロアルキルー又は4～8員のヘテロシクロアルキルー（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキルー若しくは $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルーで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり、但し、該4～8員のヘテロシクロアルキルーは、 R^1 内のスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない；

R^8 は、水素、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキルー、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルー又は $-C(=O)OR^{12}$ であり；

R^9 は、($C_1 - C_4$) - アルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない $C_1 - C_3$ - アルキルであるか、又は、ヒドロキシル若しくはオキソで1置換されている C_1

10

20

30

40

50

—C₃—アルキルであるか、又は、5～6員のヘテロシクロアルキル—（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、（C₁—C₃）—アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

R¹⁰とR¹¹は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル—（ここで、該4～7員のヘテロシクロアルキル—は、置換されていないか、又は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、C₁—C₃—アルキル—、フルオロ—C₁—C₃—アルキル—、シクロプロピル—、シクロプロピルメチル—、アセチル—若しくはtert—ブトキシカルボニル—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；及び、

10

R¹²は、C₁—C₄—アルキル—又はベンジル—である]

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

【0042】

特に好ましいのは、一般式（I）〔式中、

Aは、—NH—であり；

Xは、—CH—であり；

Yは、—N—又は—CH—であり；

nは、0又は1であり；

20

R¹は、C₁—C₂—アルキル—、フルオロ—C₁—C₂—アルキル—、—S（=O）

₂R⁷、—S（=O）（=NR⁸）R⁹又は—NR¹⁰R¹¹であり；

又は、

フェニル—（ここで、該フェニル—は、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル—、トリフルオロメチル—若しくはメトキシ—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

オキサゾリン—2—イル（ここで、該オキサゾリン—2—イルは、置換されていないか、又は、メチル—で1置換若しくは2置換されている）であり；

R²は、水素、フッ素、塩素、メチル—、メトキシ—、トリフルオロメトキシ—又はフェノキシ—（ここで、フェノキシ—の中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素若しくは塩素で1置換されている）であり；

30

又は、

R¹とR²は、一緒に、基*—S（=O）₂—CH₂—CH₂—**であり、ここで、「*」は、R¹が結合しているフェニル環又はピリジン環に対するR¹の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており；

R³は、メチル—であり；

R⁴は、メチル—又はエチル—であり；

R⁵は、水素であり；

R⁶は、（C₃—C₅）—アルキルであり；

40

又は、

メチル—（ここで、該メチルは、フェニル—又は4～6員のヘテロシクロアルキル—で1置換されており、その際、フェニル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル—若しくはメトキシ—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、及び、該4～6員のヘテロシクロアルキル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチル—で1置換されている）であり；

C₃—C₈—シクロアルキル—又は4～6員のヘテロシクロアルキル—（ここで、これらは、置換されていないか、又は、C₁—C₃—アルキル—、フルオロ—C₁—C₃—アルキル—若しくはC₁—C₄—アルコキシカルボニル—で同じように若しくは異なるよう

50

に 1 置換若しくは 2 置換されている) であり ;

又は、

フェニルー (ここで、該フェニルーは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチルーで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) であり ;

R^7 は、 $C_1 - C_4$ - アルキルー (ここで、該 $C_1 - C_4$ - アルキルーは、置換されていないか、又は、シアノ、フェニルー若しくは 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルーで 1 置換されており、その際、フェニルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチルー、メトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されており、及び、該 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルーは、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキルーで 1 置換されている) であり ;

又は、

フルオロ - $C_1 - C_2$ - アルキルーであり ;

又は、

$C_3 - C_4$ - アルケニルーであり ;

又は、

$C_3 - C_6$ - シクロアルキルー又は 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルーであり、但し、該 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルーは、 R^1 内のスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない ;

R^8 は、水素、シアノ、 $C_1 - C_3$ - アルキルー又は $C_1 - C_3$ - アルコキシカルボニルーであり ;

R^9 は、 $C_1 - C_3$ - アルキルーであり ; 及び、

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素又は $C_1 - C_3$ - アルキルーであり ;

又は、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルー (ここで、該 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルーは、置換されていないか、又は、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキルー、シクロプロピル、シクロプロピルメチルー、アセチルー若しくは *tert*-ブトキシカルボニルーで 1 置換されている) である ;

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

【0043】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、

A は、-NH- であり ;

X は、-CH- であり ;

Y は、-N- 又は -CH- であり ;

n は、0 又は 1 であり ;

R^1 は、メチルー、トリフルオロメチルー、 $-S(=O)_2 - R^7$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ であり ;

又は、

フェニルー (ここで、該フェニルーは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチルー、メトキシで 1 置換されている) であり ;

R^2 は、水素、メチルー、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ又はパラフルオロフェノキシであり ;

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - **$ であり、ここで、「*」は、 R^1 が結合しているフェニル環又はピリジン環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており ;

R^3 は、メチルーであり ;

R^4 は、メチルーであり ;

R⁵ は、水素であり；

R⁶ は、イソプロピルであり；

又は、

シクロヘプチルであり；

又は、

テトラヒドロピラニル又はピペリジニル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている）であり；

又は、

フェニル（ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

R⁷ は、C₁ - C₃ -アルキル、トリフルオロメチル、アリル、C₃ - C₄ -シクロアルキルであるか、又は、テトラヒドロピラニルであり；及び、

R¹⁰ と R¹¹ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクロアルキル（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、C₁ - C₃ -アルキルで1置換されている）である]

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

【0044】

特別に好ましいのは、一般式（I）〔式中、

Aは、-NH-であり；

Xは、-CH-であり；

Yは、-N-又は-CH-であり；

nは、0又は1であり；

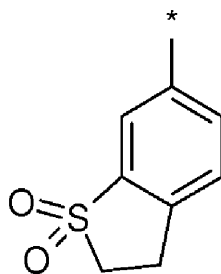
R¹ は、メチル、トリフルオロメチル、-S(=O)₂-R⁷、-NR¹⁰R¹¹であるか、又は、パラシアノフェニルであり；

R² は、水素、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ又はパラフルオロフェノキシであり；

又は、

R¹ と R² は、それらが結合しているフェニル環と一緒に、

【化4】



【0045】

（ここで、「*」は、当該分子の残りの部分に対する結合点を示している）であり；

R³ は、メチルであり；

R⁴ は、メチルであり；

R⁵ は、水素であり；

R⁶ は、イソプロピルであり；

又は、

シクロヘプチルであり；

又は、

テトラヒドロピラン-4-イル-又はピペリジン-4-イル-（ここで、ピペリジン-4-イル-は、置換されていないか、又は、その窒素においてメチル-、2, 2-ジフルオロエチル-、2, 2, 2-トリフルオロエチル-、3, 3, 3-トリフルオロプロピル-若しくはtert-ブトキシカルボニル-で1置換されている）であり；

又は、

フェニル-であり；

R⁷は、メチル-、エチル-、イソプロピル-、トリフルオロメチル-、アリル-、シクロプロピル-、シクロブチル-であるか、又は、テトラヒドロピラン-4-イル-であり；及び、

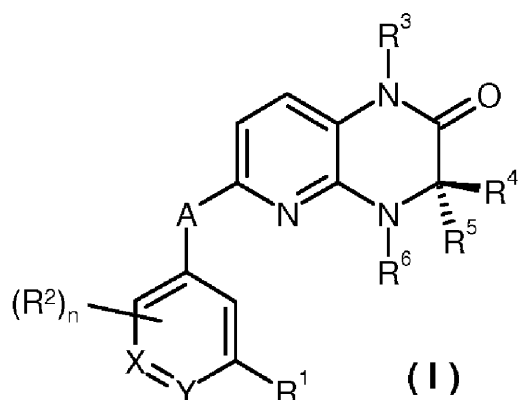
R¹⁰とR¹¹は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-メチルピペラジニル-である]

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

【0046】

本発明は、さらに、一般式（I）

【化5】



【0047】

〔式中、

Aは、-NH-、-N(C₁-C₃-アルキル)-又は-O-であり；

Xは、-N-、-CH-又は-CR²-であり；

Yは、-N-、-CH-又は-CR²-であり；

nは、0、1又は2であり；

R¹は、ハロゲン、シアノ、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)(=NR⁸)R⁹、-C(=O)R⁷又は-NR¹⁰R¹¹であり；

又は、

フェニル-（ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル-、C₂-C₄-アルケニル-、C₂-C₄-アルキニル-、ハロ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-、C₁-C₄-アルキルチオ-、ハロ-C₁-C₄-アルキルチオ-、-NR¹⁰R¹¹、-C(=O)OR¹²、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)R¹²、-S(=O)₂R¹²、-S(=O)₂NR¹⁰R¹¹で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されている）であり；

又は、

オキサゾリン-2-イル（ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

R²は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、C₁-C₃-アルキル-、C₂-C

C_4 －アルケニル－、 C_2 － C_4 －アルキニル－、ハロ－ C_1 － C_4 －アルキル－、 C_1 － C_4 －アルコキシ－、ハロ－ C_1 － C_4 －アルコキシ－、 C_1 － C_4 －アルキルチオ－又はハロ－ C_1 － C_4 －アルキルチオ－であり；及び、 n が2である場合、 R^2 は、同一であっても又は異なってもよく；

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - ^* ^*$ 又は $^* - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - ^* ^*$ であり、ここで、「 * 」は、 R^1 が結合しているフェニル環又は6員ヘテロアリール環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「 $^* ^*$ 」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており；

R^3 は、メチル－又はエチル－であり；

R^4 は、水素又は C_1 － C_3 －アルキルであり；

R^5 は、水素又は C_1 － C_3 －アルキルであり；

又は、

R^4 と R^5 は、一緒に、 C_2 － C_5 －アルキレンであり；

R^6 は、 C_1 － C_6 －アルキル（ここで、該 C_1 － C_6 －アルキルは、置換されていないか、又は、 C_1 － C_3 －アルコキシ－、フェニル－、 C_3 － C_8 －シクロアルキル－若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル－で1置換されており、その際、フェニル－は、それに関する限り、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 C_1 － C_4 －アルキル、 C_2 － C_4 －アルケニル、 C_2 － C_4 －アルキニル、 C_1 － C_4 －アルコキシ、ハロ－ C_1 － C_4 －アルキル若しくはハロ－ C_1 － C_4 －アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、 C_3 － C_8 －シクロアルキル－又は4～8員のヘテロシクロアルキル－は、それに関する限り、置換されていないか、又は、 C_1 － C_3 －アルキル－で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

C_3 － C_8 －シクロアルキル－又は4～8員のヘテロシクロアルキル－（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1 － C_3 －アルキル－若しくは C_1 － C_4 －アルコキシカルボニル－で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

フェニル又は5～6員のヘテロアリール－（ここで、これらは、置換されていないか、又は、ハロゲン、 C_1 － C_3 －アルキル－若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル－で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該4～8員のヘテロシクロアルキル－は、それに関する限り、置換されていないか、又は、 C_1 － C_3 －アルキル－若しくは C_1 － C_4 －アルコキシカルボニル－で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

R^7 は、 C_1 － C_6 －アルキル－（ここで、該 C_1 － C_6 －アルキル－は、置換されていないか、又は、シアノ、 C_1 － C_3 －アルコキシ－、 C_1 － C_3 －アルキルアミノ－、フェニル－、 C_3 － C_8 －シクロアルキル－若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル－で1置換されており、その際、フェニル－は、それに関する限り、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 C_1 － C_4 －アルキル－、 C_2 － C_4 －アルケニル－、 C_2 － C_4 －アルキニル－、 C_1 － C_4 －アルコキシ－、ハロ－ C_1 － C_4 －アルキル－若しくはハロ－ C_1 － C_4 －アルコキシ－で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、 C_3 － C_8 －シクロアルキル－若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル－は、それに関する限り、置換されていないか、又は、 C_1 － C_3 －アルキル－で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

ハロ－ C_1 － C_4 －アルキル－であり；

又は、

C_3 － C_8 －シクロアルキル－又は4～8員のヘテロシクロアルキル－（ここで、これ

10

20

30

40

50

らは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル-若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり、但し、該4~8員のヘテロシクロアルキル-は、 R^1 内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない;

R^8 は、シアノ、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_3-C_8 -シクロアルキル-又は $-C(=O)OR^{12}$ であり;

R^9 は、 C_1-C_6 -アルキル又は C_3-C_8 -シクロアルキルであり;

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない C_1-C_3 -アルキル-であるか、又は、ヒドロキシル、オキソ、 C_1-C_3 -アルコキシ-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている C_1-C_3 -アルキル-であるか、又は、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル若しくは4~8員のヘテロシクロアルキル- (ここで、該4~8員のヘテロシクロアルキル-は、それに関する限り、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

又は、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4~8員のヘテロシクロアルキル- (ここで、該4~8員のヘテロシクロアルキル-は、置換されていないか、又は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル-、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル-、 C_3-C_6 -シクロアルキル-、シクロプロピルメチル-、 C_1-C_3 -アルキルカルボニル-若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

R^{12} は、 C_1-C_6 -アルキル-又はフェニル- C_1-C_3 -アルキル-である]で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩にも関する。

【0048】

非常に興味深いのは、さらにまた、一般式 (I) [式中、

Aは、 $-NH-$ 又は $-N$ (メチル) -であり;

Xは、 $-N-$ 又は $-CH-$ であり;

Yは、 $-CH-$ であり;

nは、0、1又は2であり;

R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ であり;

又は、

フェニル- (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル-、トリフルオロメチル-、 C_1-C_3 -アルコキシ-、トリフルオロメトキシ-及び $-NR^{10}R^{11}$ で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されている)であり;

又は、

オキサゾリン-2-イル- (ここで、該オキサゾリン-2-イル-は、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル-で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

R^2 は、水素、ヒドロキシル、フッ素、塩素、シアノ、メチル-、メトキシ-、エチル-又はエトキシ-であり; 及び、nが2である場合、 R^2 は、同一であっても又は異なってもよく;

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-^{**}$ 又は $^*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-CH_2-^{**}$ であり、ここで、「*」は、 R^1 が結合しているフェニル環又は6員ヘテロアリアル環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており;

R^3 は、メチル-又はエチル-であり;

R^4 は、水素、メチル—又はエチル—であり；

R^5 は、水素、メチル—又はエチル—であり；

R^6 は、 $(C_2 - C_5)$ —アルキルであり；

又は、

メチル—又はエチル—（ここで、これらは、 $C_1 - C_3$ —アルコキシ—、フェニル—又は4～8員のヘテロシクロアルキル—で1置換されており、その際、フェニル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_1 - C_3$ —アルキル—若しくは $C_1 - C_3$ —アルコキシ—で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチル—で1置換若しくは2置換されている）であり；

10

又は、

$C_3 - C_8$ —シクロアルキル—又は4～8員のヘテロシクロアルキル—（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ —アルキル—若しくは $C_1 - C_4$ —アルコキシカルボニル—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

フェニル又は5～6員のヘテロアリール—（ここで、これらは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、メチル—若しくは6員ヘテロシクロアルキル—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該6員ヘテロシクロアルキル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチル—若しくはtert-ブトキシカルボニル—で1置換されている）であり；

20

R^7 は、 $C_1 - C_6$ —アルキル—（ここで、該 $C_1 - C_6$ —アルキル—は、置換されていないか、又は、シアノ、 $C_1 - C_3$ —アルコキシ—、 $C_1 - C_3$ —アルキルアミノ—、フェニル—若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル—で1置換されており、その際、フェニル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $C_1 - C_3$ —アルキル—、 $C_1 - C_3$ —アルコキシ—で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ —アルキル—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

30

又は、

フルオロ— $C_1 - C_3$ —アルキル—であり；

又は、

$C_3 - C_8$ —シクロアルキル—又は4～8員のヘテロシクロアルキル—（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ —アルキル—若しくは $C_1 - C_4$ —アルコキシカルボニル—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり、但し、該4～8員のヘテロシクロアルキル—は、 R^1 内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない；

R^8 は、シアノ、 $C_1 - C_4$ —アルキル—、 $C_3 - C_6$ —シクロアルキル—又は—C(=O)OR^{1 2}であり；

40

R^9 は、 $C_1 - C_4$ —アルキル—であり；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない $C_1 - C_3$ —アルキル—であるか、又は、ヒドロキシル若しくはオキソで1置換されている $C_1 - C_3$ —アルキル—であるか、又は、5～6員のヘテロシクロアルキル—（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ —アルキル—で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり；

又は、

R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル—（ここで、該4～7員のヘテロシクロアルキル—は、置換されていないか、又

50

は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、アセチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

R^{12} は、 C_1-C_4 -アルキル又はベンジルである]

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

【0049】

特に興味深いのは、さらにまた、一般式 (I) [式中、

Aは、 $-NH-$ であり;

Xは、 $-CH-$ であり;

Yは、 $-CH-$ であり;

nは、0又は1であり;

R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ 又は $-S(=O)(=NR^8)R^9$ であり;

又は、

フェニル(ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

又は、

オキサゾリン-2-イル(ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、メチルで1置換若しくは2置換されている)であり;

R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル又はメトキシであり;

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-^{**}$ であり、ここで、「 * 」は、 R^1 が結合しているフェニル環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「 ** 」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており;

R^3 は、メチルであり;

R^4 は、メチル又はエチルであり;

R^5 は、水素であり;

R^6 は、 C_3-C_5 -アルキルであり;

又は、

メチル(ここで、該メチルは、フェニル又は4~6員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、及び、該4~6員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルで1置換されている)であり;

又は、

C_3-C_8 -シクロアルキル又は4~6員のヘテロシクロアルキル(ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

又は、

フェニル(ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり;

R^7 は、 C_1-C_4 -アルキル(ここで、該 C_1-C_4 -アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、フェニル若しくは5~6員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、及び、該5~6員のヘテロシクロアルキルは、それに関する

10

20

30

40

50

る限り、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで1置換されている)であり；

又は、

C_3-C_8 -シクロアルキルであり；

R^8 は、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル又は C_1-C_3 -アルコキシカルボニルであり；

R^9 は、 C_1-C_3 -アルキルである]

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

【0050】

10

極めて特に興味深いのは、さらにまた、一般式 (I) [式中、

Aは、 $-NH-$ であり；

Xは、 $-CH-$ であり；

Yは、 $-CH-$ であり；

nは、0又は1であり；

R^1 は、 $-S(=O)_2-R^7$ 又は $-S(=O)(=NR^8)R^9$ であり；

又は、

フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシで1置換されている)であり；

R^2 は、水素、メチル又はメトキシであり；

20

又は、

R^1 と R^2 は、一緒に、基 $^*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-^{**}$ であり、ここで、「 * 」は、 R^1 が結合しているフェニル環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「 ** 」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示しており；

R^3 は、メチルであり；

R^4 は、メチルであり；

R^5 は、水素であり；

R^6 は、イソプロピルであり；

又は、

シクロヘプチルであり；

30

又は、

テトラヒドロピラニル又はピペリジニル (ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチルで1置換されている)であり；

又は、

フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり；

R^7 は、 C_1-C_3 -アルキル又はシクロプロピルであり；

R^8 は、 C_1-C_3 -アルコキシカルボニルであり；

R^9 は、 C_1-C_3 -アルキルである]

40

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

【0051】

特に興味深いのは、さらにまた、一般式 (I) [式中、

Aは、 $-NH-$ であり；

Xは、 $-CH-$ であり；

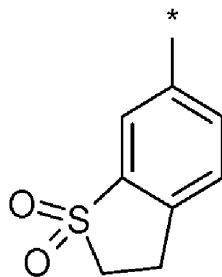
Yは、 $-CH-$ であり；

nは、0又は1であり；

R^1 は、 $-S(=O)_2-R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ であるか、又は、パラシアノフェニルであり；

50

R² は、水素、メチル又はメトキシであり；
 又は、
 R¹ と R² は、それらが結合しているフェニル環と一緒に、
 【化 6】



10

【0052】

(ここで、「*」は、当該分子の残りの部分に対する結合点を示している)
 であり；

R³ は、メチルであり；
 R⁴ は、メチルであり；
 R⁵ は、水素であり；
 R⁶ は、イソプロピルであり；

又は、

シクロヘプチルであり；

又は、

テトラヒドロピラン-4-イル又はN-メチルピペリジン-4-イルであり；

又は、

フェニルであり；

R⁷ は、メチル、イソプロピル又はシクロプロピル；

R⁸ は、エトキシカルボニルであり；

R⁹ は、メチルである]

で表される化合物並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩である。

30

【0053】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、A は、-NH-である] で表される化合物である。

【0054】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、A は、-O-である] で表される化合物である。

【0055】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、A は、-NH-であるか、又は、-N(C₁-C₃-アルキル)-である] で表される化合物である。

【0056】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、A は、-N(C₁-C₃-アルキル)-である] で表される化合物である。

40

【0057】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、A は、-NH-であるか、又は、-N(メチル)-である] で表される化合物である。

【0058】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、A は、-N(メチル)-である] で表される化合物である。

【0059】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、X は、-N-又は-CH-である] で表される化合物である。

50

【0060】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、Xは、 $-N-$ である] で表される化合物である。

【0061】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、Xは、 $-CH-$ である] で表される化合物である。

【0062】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、Yは、 $-N-$ 又は $-CH-$ である] で表される化合物である。

【0063】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、Yは、 $-N-$ である] で表される化合物である。

10

【0064】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、Yは、 $-CH-$ である] で表される化合物である。

【0065】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、Xは、 $-CH-$ であり、及び、Yは、 $-N-$ 又は $-CH-$ である] で表される化合物である。

【0066】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、Xは、 $-CH-$ であり、及び、Yは、 $-N-$ である] で表される化合物である。

【0067】

20

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、Xは、 $-CH-$ であり、及び、Yは、 $-CH-$ である] で表される化合物である。

【0068】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、nは、数0又は数1である] で表される化合物である。

【0069】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、nは、数0である] で表される化合物である。

【0070】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、nは、数1である] で表される化合物である。

【0071】

30

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 若しくは $-NR^{10}R^{11}$ であるか、又は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル、トリフルオロメチル、 C_1-C_3 -アルコキシ、トリフルオロメトキシ及び $-NR^{10}R^{11}$ で同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている) であるか、又は、オキサゾリン-2-イル (ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている) である] で表される化合物である。

【0072】

40

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 若しくは $-NR^{10}R^{11}$ であるか、又は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル、トリフルオロメチル、 C_1-C_3 -アルコキシ、トリフルオロメトキシ及び $-NR^{10}R^{11}$ で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されている) であるか、又は、オキサゾリン-2-イル (ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている) である] で表される化合物である。

【0073】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C

50

C_1-C_3 -アルキル、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ である] で表される化合物である。

【0074】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ である] で表される化合物である。

【0075】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル、トリフルオロメチル、 C_1-C_3 -アルコキシ、トリフルオロメトキシ若しくは $-NR^{10}R^{11}$ で同じように若しくは異なるように 1 置換、2 置換若しくは 3 置換されている) である] で表される化合物である。

10

【0076】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、オキサゾリン-2-イル (ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0077】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 C_1-C_2 -アルキル、フルオロ- C_1-C_2 -アルキル、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 若しくは $-NR^{10}R^{11}$ であるか、又は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) であるか、又は、オキサゾリン-2-イル (ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、メチルで 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

20

【0078】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ 若しくは $-S(=O)(=NR^8)R^9$ であるか、又は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) であるか、又は、オキサゾリン-2-イル (ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、メチルで 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

30

【0079】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 C_1-C_2 -アルキル、フルオロ- C_1-C_2 -アルキル、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ である] で表される化合物である。

【0080】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ 又は $-S(=O)(=NR^8)R^9$ である] で表される化合物である。

40

【0081】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0082】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、オキサゾリン-2-イル (ここで、該オキサゾリン-2-イルは、置換されていないか、又は、メチルで 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0083】

50

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ である] で表される化合物である。

【0084】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、メチルー、トリフルオロメチルー、 $-S(=O)_2-R^7$ 若しくは $-NR^{10}R^{11}$ であるか、又は、フェニルー（ここで、該フェニルーは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチルー、メトキシで1置換されている）である] で表される化合物である。

【0085】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2-R^7$ 若しくは $-S(=O)(=NR^8)R^9$ であるか、又は、フェニルー（ここで、該フェニルーは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチルー、メトキシで1置換されている）である] で表される化合物である。

10

【0086】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、メチルー、トリフルオロメチルー、 $-S(=O)_2-R^7$ 又は $-NR^{10}R^{11}$ である] で表される化合物である。

【0087】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2-R^7$ 又は $-S(=O)(=NR^8)R^9$ である] で表される化合物である。

【0088】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、フェニルー（ここで、該フェニルーは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチルー、メトキシで1置換されている）である] で表される化合物である。

20

【0089】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、メチルー、トリフルオロメチルー、 $-S(=O)_2-R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ であるか、又は、パラシアノフェニルーである] で表される化合物である。

【0090】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^9$ であるか、又は、パラシアノフェニルーである] で表される化合物である。

30

【0091】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2R^7$ である] で表される化合物である。

【0092】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-S(=O)_2-R^7$ （ここで、 R^7 は、 C_1-C_3 -アルキルー、トリフルオロメチルー、アリルー、 C_3-C_4 -シクロアルキルーであるか、又は、テトラヒドロピラニルーである）である] で表される化合物である。

【0093】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-NR^{10}R^{11}$ である] で表される化合物である。

40

【0094】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-NR^{10}R^{11}$ であり、ここで、 $-NR^{10}R^{11}$ は、5～6員のヘテロシクロアルキルー（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキルーは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルーで1置換されている）である] で表される化合物である。

【0095】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、 $-NR^{10}R^{11}$ であり、ここで、 $-NR^{10}R^{11}$ は、ペペリジニルー、ペペラジニルー又はモルホリニルー（ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチルーで1置換されている）である] で表され

50

る化合物である。

【0096】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 は、パラシアノフェニルである] で表される化合物である。

【0097】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素、ヒドロキシル、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、トリフルオロメトキシ又はフェノキシ (ここで、フェノキシの中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている) である] で表される化合物である。

10

【0098】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素、ヒドロキシル、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシ、エチル又はエトキシである] で表される化合物である。

【0099】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、 $C_1 - C_3$ -アルコキシである] で表される化合物である。

【0100】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、エトキシである] で表される化合物である。

20

【0101】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、ヒドロキシルである] で表される化合物である。

【0102】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、フッ素である] で表される化合物である。

【0103】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、塩素である] で表される化合物である。

【0104】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ又はフェノキシ (ここで、フェノキシの中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素若しくは塩素で1置換されている) である] で表される化合物である。

30

【0105】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル又はメトキシである] で表される化合物である。

【0106】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素、メチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシである] で表される化合物である。

【0107】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素、メチル又はメトキシである] で表される化合物である。

40

【0108】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、メトキシである] で表される化合物である。

【0109】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、トリフルオロメトキシである] で表される化合物である。

【0110】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、メチルである] で表される化合物

50

である。

【0111】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、フェノキシ（ここで、フェノキシの中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素若しくは塩素で1置換されている）である] で表される化合物である。

【0112】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素、メチル、メトキシ又はトリフルオロメトキシ、フェノキシ又はパラフルオロフェノキシである] で表される化合物である。

【0113】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、フェノキシ又はパラフルオロフェノキシである] で表される化合物である。

【0114】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、フェノキシである] で表される化合物である。

【0115】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、パラフルオロフェノキシである] で表される化合物である。

【0116】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^2 は、水素を表す] で表される化合物である。

【0117】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 と R^2 は、一緒に、基 $*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-*$ 又は $*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-CH_2-*$ (ここで、「*」は、 R^1 が結合しているフェニル環又は6員ヘテロアリール環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示している) である] で表される化合物である。

【0118】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 と R^2 は、一緒に、基 $*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-*$ (ここで、「*」は、 R^1 が結合しているフェニル環又はピリジン環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示している) である] で表される化合物である。

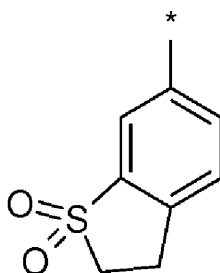
【0119】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 と R^2 は、一緒に、基 $*-S(=O)_2-CH_2-CH_2-*$ (ここで、「*」は、 R^1 が結合しているフェニル環に対する R^1 の結合点を示しており、及び、「**」は、この結合点に隣接している該環の炭素原子を示している) である] で表される化合物である。

【0120】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^1 と R^2 は、それらが結合しているフェニル環と一緒に、

【化7】



【0121】

10

20

30

40

50

(ここで、「*」は、当該分子の残りの部分に対する結合点を示している)
である]で表される化合物である。

【0122】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^3 は、メチル—又はエチル—である] で表される化合物である。

【0123】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^3 は、エチル—である] で表される化合物である。

【0124】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^3 は、メチル—である] で表される化合物である。 10

【0125】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^4 は、水素、メチル—又はエチル—である] で表される化合物である。

【0126】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^4 は、メチル—又はエチル—である] で表される化合物である。

【0127】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^4 は、エチル—である] で表される化合物である。 20

【0128】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^5 は、水素である] で表される化合物である。

【0129】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^4 は、メチル—である] で表される化合物である。

【0130】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^4 は、エチル—であり、及び、 R^5 は、水素である] で表される化合物である。

【0131】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、いずれの場合にも、 R^4 及び R^5 の一方の置換基はメチル—であり、及び、もう一方は水素であり、その結果、 R^4 、 R^5 及び R^4 と R^5 に結合している炭素原子から形成される立体中心に関してラセミ化合物となる] で表される化合物である。 30

【0132】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、いずれの場合にも、 R^4 及び R^5 の一方の置換基はメチル—であり、及び、もう一方は水素であり、その結果、 R^4 、 R^5 及び R^4 と R^5 に結合している炭素原子から形成される立体中心に関して (R) 形態が主成分である異性体混合物となる] で表される化合物である。

【0133】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^4 は、メチル—であり、及び、 R^5 は、水素である] で表される化合物である。 40

【0134】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^6 は、置換されていない C_2-C_5 -アルキル—であるか、又は、メチル—若しくはエチル—(ここで、これらは、 C_1-C_3 -アルコキシ—、フェニル—又は4~8員のヘテロシクロアルキル—で1置換されており、その際、フェニル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル—若しくは C_1-C_3 -アルコキシ—で同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4~8員のヘテロシクロアルキル—は、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチル—で1置換若しくは2置換されている)であるか、又は、 C_3-C_8 -シクロアルキル—若しくは4~ 50

8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であるか、又は、フェニル若しくは5～6員のヘテロアリール（ここで、これらは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、メチル若しくは6員ヘテロシクロアルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該6員ヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている）である〕で表される化合物である。

【0135】

好ましいのは、一般式（I）〔式中、 R^6 は、 C_2-C_5 -アルキルであるか、又は、メチル若しくはエチル（ここで、これらは、 C_1-C_3 -アルコキシ、フェニル若しくは4～8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_3 -アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルで1置換若しくは2置換されている）であるか、又は、 C_3-C_8 -シクロアルキル若しくは4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であるか、又は、フェニル若しくは5～6員のヘテロアリール（ここで、これらは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、メチル若しくは6員ヘテロシクロアルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、その際、該6員ヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている）である〕で表される化合物である。

【0136】

好ましいのは、一般式（I）〔式中、 R^6 は、置換されていない C_2-C_5 -アルキルである〕で表される化合物である。

【0137】

好ましいのは、一般式（I）〔式中、 R^6 は、メチル又はエチル（ここで、これらは、 C_1-C_3 -アルコキシ、フェニル又は4～8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4～8員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）である〕で表される化合物である。

【0138】

好ましいのは、一般式（I）〔式中、 R^6 は、 C_3-C_8 -シクロアルキル又は4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル若しくはフルオロ- C_1-C_3 -アルキル又は C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）である〕で表される化合物である。

【0139】

好ましいのは、一般式（I）〔式中、 R^6 は、 C_3-C_8 -シクロアルキル又は4～8員のヘテロシクロアルキル（ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）である〕で表される化合物である。

【0140】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^6 は、フェニル 又は 5～6 員のヘテロアリール (ここで、これらは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、メチル若しくは 6 員ヘテロシクロアルキルで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されており、その際、該 6 員ヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチル若しくは *tert*-ブトキシカルボニルで 1 置換されている) である] で表される化合物である。

【0141】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^6 は、置換されていない C_3-C_5 -アルキルであるか、又は、メチル (ここで、該メチルは、フェニル又は 4～6 員のヘテロシクロアルキルで 1 置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されており、及び、該 4～6 員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルで 1 置換されている) であるか、又は、 C_3-C_8 -シクロアルキル若しくは 4～6 員のヘテロシクロアルキル (ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) であるか、又は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチルで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

10

20

【0142】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^6 は、 C_3-C_5 -アルキルであるか、又は、メチル (ここで、該メチルは、フェニル又は 4～6 員のヘテロシクロアルキルで 1 置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されており、及び、該 4～6 員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルで 1 置換されている) であるか、又は、 C_3-C_8 -シクロアルキル若しくは 4～6 員のヘテロシクロアルキル (ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) であるか、又は、フェニル (ここで、該フェニルは、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチルで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

30

【0143】

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

【0144】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^6 は、メチル (ここで、該メチルは、フェニル又は 4～6 員のヘテロシクロアルキルで 1 置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル若しくはメトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されており、及び、該 4～6 員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、メチルで 1 置換されている) である] で表される化合物である。

40

【0145】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^6 は、 C_3-C_8 -シクロアルキル又は 4～6 員のヘテロシクロアルキル (ここで、これらは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル若しくは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0146】

50

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、C₃ - C₈ - シクロアルキル-又は 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル- (ここで、これらは、置換されていないか、又は、C₁ - C₃ - アルキル-若しくは C₁ - C₄ - アルコキシカルボニル-で同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0147】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、フェニル- (ここで、該フェニル-は、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチル-で同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0148】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、イソプロピル-であるか、又は、シクロヘプチル-であるか、又は、テトラヒドロピラニル-若しくはピペリジニル- (ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチル-、2, 2-ジフルオロエチル-、2, 2, 2-トリフルオロエチル-、3, 3, 3-トリフルオロプロピル-若しくは tert-ブトキシカルボニル-で 1 置換されている) であるか、又は、フェニル- (ここで、該フェニル-は、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチル-で同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0149】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、イソプロピル-であるか、又は、シクロヘプチル-であるか、又は、テトラヒドロピラニル-若しくはピペリジニル- (ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチル-で 1 置換されている) であるか、又は、フェニル- (ここで、該フェニル-は、置換されていないか、又は、フッ素、塩素若しくはメチル-で同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されている) である] で表される化合物である。

【0150】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、イソプロピル-である] で表される化合物である。

【0151】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、シクロヘプチル-である] で表される化合物である。

【0152】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、テトラヒドロピラニル-又はピペリジニル- (ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチル-、2, 2-ジフルオロエチル-、2, 2, 2-トリフルオロエチル-、3, 3, 3-トリフルオロプロピル-若しくは tert-ブトキシカルボニル-で 1 置換されている) である] で表される化合物である。

【0153】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、テトラヒドロピラニル-又はピペリジニル- (ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチル-で 1 置換されている) である] で表される化合物である。

【0154】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、イソプロピル-であるか、又は、シクロヘプチル-であるか、又は、テトラヒドロピラン-4-イル-若しくはピペリジン-4-イル- (ここで、ピペリジン-4-イル-は、置換されていないか、又は、その窒素においてメチル-、2, 2-ジフルオロエチル-、2, 2, 2-トリフルオロエチル-、3, 3, 3-トリフルオロプロピル-若しくは tert-ブトキシカルボニル-で 1 置換されている) であるか、又は、フェニル-である] で表される化合物である。

【0155】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、イソプロピル-であるか、又は、シクロヘプチル-であるか、又は、テトラヒドロピラン-4-イル-若しくは N-メチル

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-イルであるか、又は、フェニルである〕で表される化合物である。

【0156】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、テトラヒドロピラン-4-イル又はピペリジン-4-イル (ここで、ピペリジン-4-イルは、置換されていないか、又は、その窒素においてメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている) である] で表される化合物である。

【0157】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、テトラヒドロピラン-4-イル又はN-メチルピペリジン-4-イルである] で表される化合物である。

10

【0158】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、テトラヒドロピラン-4-イルである] で表される化合物である。

【0159】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、ピペリジン-4-イル (ここで、該ピペリジン-4-イルは、置換されていないか、又は、その窒素においてメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル若しくはtert-ブトキシカルボニルで1置換されている) である] で表される化合物である。

【0160】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、N-メチルピペリジン-4-イルである] で表される化合物である。

20

【0161】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁶ は、フェニルである] で表される化合物である。

【0162】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁷ は、C₁-C₆-アルキル (ここで、該C₁-C₆-アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、C₁-C₃-アルコキシ、C₁-C₃-アルキルアミノ、フェニル若しくは4~8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4~8員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている) であるか、又は、フルオロ-C₁-C₃-アルキルであるか、又は、C₃-C₄-アルケニル若しくはC₃-C₄-アルキニルであるか、又は、C₃-C₈-シクロアルキル若しくは4~8員のヘテロシクロアルキル (ここで、これらは、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキル若しくはC₁-C₄-アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている) であり、但し、該4~8員のヘテロシクロアルキルは、R¹ 内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない] で表される化合物である。

30

40

【0163】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、R⁷ は、C₁-C₆-アルキル (ここで、該C₁-C₆-アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、C₁-C₃-アルコキシ、C₁-C₃-アルキルアミノ、フェニル若しくは4~8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4~8員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換

50

されている)であるか、又は、フルオロ-C₁-C₃-アルキルであるか、又は、C₃-C₈-シクロアルキル若しくは4~8員のヘテロシクロアルキル(ここで、これらは、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキル若しくはC₁-C₄-アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり、但し、該4~8員のヘテロシクロアルキルは、R¹内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない]で表される化合物である。

【0164】

好ましいのは、一般式(I)[式中、R⁷は、C₁-C₆-アルキル(ここで、該C₁-C₆-アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、C₁-C₃-アルコキシ、C₁-C₃-アルキルアミノ、フェニル若しくは4~8員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-アルコキシで同じように若しくは異なるように1置換、2置換若しくは3置換されており、及び、該4~8員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)である]で表される化合物である。

10

【0165】

好ましいのは、一般式(I)[式中、R⁷は、フルオロ-C₁-C₃-アルキルである]で表される化合物である。

【0166】

好ましいのは、一般式(I)[式中、R⁷は、C₃-C₄-アルケニル又はC₃-C₄-アルキニルである]で表される化合物である。

20

【0167】

好ましいのは、一般式(I)[式中、R⁷は、C₃-C₈-シクロアルキル又は4~8員のヘテロシクロアルキル(ここで、これらは、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキル若しくはC₁-C₄-アルコキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)であり、但し、該4~8員のヘテロシクロアルキルは、R¹内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない]で表される化合物である。

【0168】

特に好ましいのは、一般式(I)[式中、R⁷は、C₁-C₄-アルキル(ここで、該C₁-C₄-アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、フェニル若しくは5~6員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、及び、該5~6員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキルで1置換されている)であるか、又は、フルオロ-C₁-C₂-アルキルであるか、又は、C₃-C₄-アルケニルであるか、又は、C₃-C₆-シクロアルキル若しくは5~6員のヘテロシクロアルキルであり、但し、該5~6員のヘテロシクロアルキルは、R¹内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない]で表される化合物である。

30

40

【0169】

特に好ましいのは、一般式(I)[式中、R⁷は、C₁-C₄-アルキル(ここで、該C₁-C₄-アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、フェニル若しくは5~6員のヘテロシクロアルキルで1置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されており、及び、該5~6員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、C₁-C₃-アルキルで1置換されている)であるか、又は、C₃-C₈-シクロアルキルである]で表される化合物である。

50

【0170】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_1-C_4 -アルキル (ここで、該 C_1-C_4 -アルキルは、置換されていないか、又は、シアノ、フェニル若しくは 5~6 員のヘテロシクロアルキルで 1 置換されており、その際、フェニルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシで同じように若しくは異なるように 1 置換若しくは 2 置換されており、及び、該 5~6 員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで 1 置換されている) である] で表される化合物である。

【0171】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、フルオロ- C_1-C_2 -アルキルである] で表される化合物である。 10

【0172】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_3-C_4 -アルケニルである] で表される化合物である。

【0173】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_3-C_6 -シクロアルキル又は 5~6 員のヘテロシクロアルキルであり、但し、該 5~6 員のヘテロシクロアルキルは、 R^1 内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない] で表される化合物である。

【0174】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_3-C_8 -シクロアルキルである] で表される化合物である。 20

【0175】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_3-C_6 -シクロアルキルである] で表される化合物である。

【0176】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、5~6 員のヘテロシクロアルキルであり、但し、該 5~6 員のヘテロシクロアルキルは、 R^1 内のカルボニル基又はスルホニル基に対して窒素原子を介して結合することはない] で表される化合物である。

【0177】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_1-C_3 -アルキル、トリフルオロメチル、アリル、 C_3-C_4 -シクロアルキルであるか、又は、テトラヒドロピラニルである] で表される化合物である。 30

【0178】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_1-C_3 -アルキルであるか、又は、シクロプロピルである] で表される化合物である。

【0179】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、 C_1-C_3 -アルキルである] で表される化合物である。

【0180】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、シクロプロピルである] で表される化合物である。 40

【0181】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、アリル、シクロプロピル、シクロブチルであるか、又は、テトラヒドロピラン-4-イルである] で表される化合物である。

【0182】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、メチル、イソプロピル又はシクロプロピルである] で表される化合物である。

【0183】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、メチルである] で表される化合物である。

【0184】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、イソプロピルである] で表される化合物である。

【0185】

特別に好ましいのは、さらにまた、一般式 (I) [式中、 R^7 は、メチル、エチル、イソプロピル又はトリフルオロメチルである] で表される化合物である。

【0186】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^7 は、シクロプロピル、シクロブチル又はテトラヒドロピラン-4-イルである] で表される化合物である。 10

【0187】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、水素、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル又は $-C(=O)OR^{1,2}$ である] で表される化合物である。

【0188】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル又は $-C(=O)OR^{1,2}$ である] で表される化合物である。

【0189】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、水素、シアノ又は $-C(=O)OR^{1,2}$ である] で表される化合物である。 20

【0190】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、シアノ又は $-C(=O)OR^{1,2}$ である] で表される化合物である。

【0191】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、 C_1-C_4 -アルキルである] で表される化合物である。

【0192】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、シアノである] で表される化合物である。 30

【0193】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、 $-C(=O)OR^{1,2}$ である] で表される化合物である。

【0194】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、水素、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル又は C_1-C_3 -アルコキシカルボニルである] で表される化合物である。

【0195】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、シアノ、 C_1-C_3 -アルキル又は C_1-C_3 -アルコキシカルボニルである] で表される化合物である。

【0196】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、水素又は C_1-C_3 -アルコキシカルボニルである] で表される化合物である。 40

【0197】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、 C_1-C_3 -アルコキシカルボニルである] で表される化合物である。

【0198】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、水素又はエトキシカルボニルである] で表される化合物である。

【0199】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、水素である] で表される化合物であ 50

る。

【0200】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、 $C_1 - C_3$ - アルキルである] で表される化合物である。

【0201】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^8 は、エトキシカルボニルである] で表される化合物である。

【0202】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^9 は、 $C_1 - C_4$ - アルキルである] で表される化合物である。

10

【0203】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^9 は、 $C_1 - C_3$ - アルキルである] で表される化合物である。

【0204】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^9 は、 $C_1 - C_2$ - アルキルである] で表される化合物である。

【0205】

特別に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^9 は、メチルである] で表される化合物である。

【0206】

20

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない $C_1 - C_3$ - アルキルであるか、又は、ヒドロキシル若しくはオキソで1置換されている $C_1 - C_3$ - アルキルであるか、又は、5～6員のヘテロシクロアルキル（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）であり、又は、 R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル（ここで、該4～7員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル、フルオロ- $C_1 - C_3$ - アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、アセチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）である] で表される化合物である。

30

【0207】

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素であるか、又は、置換されていない $C_1 - C_3$ - アルキルであるか、又は、ヒドロキシル若しくはオキソで1置換されている $C_1 - C_3$ - アルキルであるか、又は、5～6員のヘテロシクロアルキル（ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキルは、それに関する限り、置換されていないか、又は、 $C_1 - C_3$ - アルキルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）である] で表される化合物である。

【0208】

40

好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル（ここで、該4～7員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、ヒドロキシル、フッ素、オキソ、 $C_1 - C_3$ - アルキル、フルオロ- $C_1 - C_3$ - アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、アセチル若しくはtert-ブトキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている）である] で表される化合物である。

【0209】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素又は $C_1 - C_3$ - アルキルであり、又は、 R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル（ここで、該4～7員のヘテロシ

50

クロアルキルは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル若しくはtert-ブトキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)である]で表される化合物である。

【0210】

特に好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素又は C_1-C_3 -アルキルである〕で表される化合物である。

【0211】

特に好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクロアルキル(ここで、該4～7員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキル、フルオロ- C_1-C_3 -アルキル若しくはtert-ブトキシカルボニルで同じように若しくは異なるように1置換若しくは2置換されている)である〕で表される化合物である。

10

【0212】

極めて特に好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクロアルキル(ここで、該5～6員のヘテロシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 C_1-C_3 -アルキルで1置換されている)である〕で表される化合物である。

【0213】

極めて特に好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル(ここで、これらは、置換されていないか、又は、メチルで1置換されている)である〕で表される化合物である。

20

【0214】

特別に好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{10} と R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-メチルピペラジニルである〕で表される化合物である。

【0215】

好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{12} は、 C_1-C_4 -アルキル又はベンジルである〕で表される化合物である。

【0216】

好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{12} は、 C_1-C_4 -アルキルである〕で表される化合物である。

30

【0217】

好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{12} は、ベンジルである〕で表される化合物である。

【0218】

好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{12} は、メチルである〕で表される化合物である。

【0219】

特に好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{12} は、 C_1-C_3 -アルキルである〕で表される化合物である。

40

【0220】

特に好ましいのは、一般式(I)〔式中、 R^{12} は、エチルである〕で表される化合物である。

【0221】

特に好ましいのは、一般式(I)〔式中、Aは、-NH-であり、Xは、-CH-であり、Yは、-CH-であり、nは、0又は1であり、 R^2 は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ又はフェノキシ(ここで、フェノキシの中に存在しているフェニルは、置換されていないか、又は、フッ素若しくは塩素で1置換されている)であり、並びに、 R^3 は、メチルであり、 R^4 は、メチルであり、及び、 R^5 は、水素である〕で表される化合物である。

50

【0222】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、Aは、-NH-であり、Xは、-CH-であり、Yは、-CH-であり、nは、0又は1であり、R²は、水素、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ又はパラフルオロフェノキシであり、R³は、メチルであり、R⁴は、メチルであり、及び、R⁵は、水素である]で表される化合物である。

【0223】

特に好ましいのは、一般式 (I) [式中、Aは、-NH-であり、Xは、-CH-であり、Yは、-CH-であり、nは、0又は1であり、R²は、水素、メチル又はメトキシであり、R³は、メチルであり、R⁴は、メチルであり、及び、R⁵は、水素である]で表される化合物である。

10

【0224】

ラジカルの特定の組合せ又は好ましい組合せの中で与えられているラジカルの特定の定義は、示されているラジカルの特定の組合せに関係なく、同様に、望ましい場合には、別の組合せのラジカルで置き換えられる。

【0225】

極めて特に好ましいのは、上記で記載されている好ましい範囲の2つ以上の組合せである。

【0226】

極めて特に好ましいのは、一般式 (I) で表される下記化合物である：

20

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

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

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

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

30

(3R)-4-シクロヘプチル-1, 3-ジメチル-6-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

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

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

40

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

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

[(3-{[(3R)-1, 3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}フェニル)(メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン]カルバミン

50

酸エチル；

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

(3R) - 6-{[5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

(3R) - 6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

(3R) - 4-イソプロピル-6-{[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

(3R) - 6-{[5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-4-イソプロピル-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

(3R) - 4-イソプロピル-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

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

3'-{[(3R)-1, 3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}ピフェニル-4-カルボニトリル；

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

(3R) - 6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

(3R) - 6-({2-メトキシ-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル }アミノ)-1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

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

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

4-[(3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル；

4-[(3R)-6-{[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル；

(3R) - 6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

(3R) - 6-{[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]

10

20

30

40

50

〕ピラジン-2 (1H) -オン；

(3R) - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

(3R) - 4 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

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

(3R) - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

(3R) - 6 - { [5 - (エチルスルホニル) - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

(3R) - 6 - { [5 - (エチルスルホニル) - 2 - フェノキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

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

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

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

(3R) - 6 - { [5 - (エチルスルホニル) - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

(3R) - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

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

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

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

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン；

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

(3R) - 1, 3 - ジメチル - 6 - { [3 - (S - メチルスルホンイミドイル) フェニ

10

20

30

40

50

ル] アミノ} - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリ
ド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン;

並びにそのジアステレオマー、ラセミ化合物、多形体及び生理学的に許容される塩。

【0227】

定義:

C₁ - C₆ - アルキル又はC₁ - C₆ - アルキル基は、直鎖又は分枝鎖の飽和一価炭化水素ラジカル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、1 - メチルブチル、1 - エチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、ネオペンチル、1, 1 - ジメチルプロピル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、1 - エチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル又は1, 2 - ジメチルブチルラジカルを意味するものと理解される。好ましくは、C₁ - C₆ - アルキル又はC₁ - C₆ - アルキル基は、C₁ - C₄ - アルキル、C₂ - C₄ - アルキル又はC₂ - C₅ - アルキル、特に好ましくは、C₁ - C₃ - アルキル、即ち、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルラジカルを意味するものと理解される。

10

【0228】

C₂ - C₅ - アルキレン又はC₂ - C₅ - アルキレン基は、直鎖又は分枝鎖の飽和二価炭化水素ラジカル、例えば、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、イソプロピレン、イソブチレン、sec - ブチレン、tert - ブチレン、イソペンチレン、2 - メチルブチレン、1 - メチルブチレン、1 - エチルプロピレン、1, 2 - ジメチルプロピレン、ネオペンチレン又は1, 1 - ジメチルプロピレンラジカルを意味するものと理解される。

20

【0229】

C₂ - C₄ - アルケニル又はC₂ - C₄ - アルケニル基は、1又は2のC = C二重結合を有している直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素ラジカル、例えば、エテニル、(E) - プロパー2 - エニル、(Z) - プロパー2 - エニル、アリル (プロパー1 - エニル)、アレニル、ブテン - 1 - イル又はブター1, 3 - ジエニルラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、エテニル及びアリルである。

30

【0230】

C₂ - C₄ - アルキニル又はC₂ - C₄ - アルキニル基は、1のC ≡ C三重結合を有している直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素ラジカル、例えば、エチニル、プロパルギル (プロパー1 - イニル) 又はブチン - 1 - イルラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、エチニル及びプロパルギルである。

【0231】

C₁ - C₄ - アルコキシ又はC₁ - C₄ - アルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖の飽和アルキルエーテルラジカル - O - アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロボキシ、イソプロボキシ又はtert - ブトキシラジカルを意味するものと理解される。好ましくは、C₁ - C₄ - アルコキシ又はC₁ - C₄ - アルコキシ基は、C₁ - C₃ - アルコキシ、特に好ましくは、メトキシ又はエトキシラジカルを意味するものと理解される。

40

【0232】

C₁ - C₄ - アルキルチオ又はC₁ - C₄ - アルキルチオ基は、直鎖又は分枝鎖の飽和アルキルチオエーテルラジカル - S - アルキル、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ又はtert - ブチルチオラジカルを意味するものと理解される。好ましくは、C₁ - C₄ - アルキルチオ又はC₁ - C₄ - アルキルチオ基は、C₁ - C₃ - アルキルチオ、さらに好ましくは、メチルチオ及びエチルチオラジカルを意味するものと理解される。

【0233】

C₁ - C₃ - アルキルアミノ又はC₁ - C₃ - アルキルアミノ基は、上記で定義され

50

ている1～3個の炭素原子を有する1又は2のアルキル置換基（ここで、該アルキル置換基は、互いに独立して選択される）を有しているアミノラジカルを意味するものと理解される。（ C_1-C_3 ）-アルキルアミノは、例えば、1～3個の炭素原子を有するモノアルキルアミノラジカルであるか、又は、それぞれアルキル置換基1つ当たり1～3個の炭素原子を有するジアルキルアミノラジカルである。例として、以下のものを挙げるができる：

メチルアミノ、エチルアミノ、 n -プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、 N ， N -ジメチルアミノ、 N ， N -ジエチルアミノ、 N -エチル- N -メチルアミノ、 N -メチル- N - n -プロピルアミノ、及び、 N -イソプロピル- N - n -プロピルアミノ。

10

【0234】

ヘテロ原子は、 $-O-$ 、 $NH-$ 、 $=N-$ 又は $-S-$ （これは、その酸化された形態である $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ 、並びに、 $-S(=O)_2-$ から誘導されるスルホキシミン- $S(=O)(=NH)-$ を包含する）を意味するものと理解される。該ヘテロ原子- $NH-$ は、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルキルカルボニル、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニル又は $-S(=O)_2-C_1-C_3$ -アルキルで置換されていてもよい。上記スルホキシミンの $=NH$ は、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルキルカルボニル、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。好ましいのは、酸素原子及び窒素原子である。

【0235】

20

オキソ又はオキソ置換基は、二重に結合している酸素原子（ $=O$ ）を意味するもの理解される。オキソは、適切な原子価の原子（例えば、飽和炭素原子又は硫黄）に結合することができる。好ましいのは、炭素に結合してカルボニル基を形成することである。好ましいのは、さらにまた、2個の二重に結合した酸素原子が硫黄に結合してスルホニル基- $(S=O)_2-$ を形成することである。

【0236】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味するものと理解される。

【0237】

フェニル環における場合による置換基であるフッ素、塩素、臭素又はヨウ素は、オルト位、メタ位又はパラ位に存在し得る。好ましいのは、フッ素及び塩素である。好ましい位置は、メタ位及びパラ位である。

30

【0238】

ハロ- C_1-C_4 -アルキルラジカルは、少なくとも1のハロゲン置換基、好ましくは、少なくとも1のフッ素置換基を有している、 C_1-C_4 -アルキルラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、フルオロ- C_1-C_3 -アルキルラジカル、例えば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2，2，2-トリフルオロエチル及びペンタフルオロエチルである。特に好ましいのは、過フッ素化アルキルラジカル、例えば、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルである。

【0239】

フェニル- C_1-C_3 -アルキルは、置換されていてもよいフェニルラジカル及び C_1-C_3 -アルキル基で構成されていてその C_1-C_3 -アルキル基を介して当該分子の残りの部分に結合している基を意味するものと理解される。好ましいのは、ベンジルである。

40

【0240】

ハロ- C_1-C_4 -アルコキシラジカルは、少なくとも1のハロゲン置換基、好ましくは少なくとも1のフッ素置換基を有している、 C_1-C_4 -アルコキシラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、フルオロ- C_1-C_3 -アルコキシラジカル、例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ又は2，2，2-トリフルオロエトキシラジカルである。

【0241】

50

ハロー-C₁-C₄-アルキルチオラジカルは、少なくとも1のハロゲン置換基、好ましくは少なくとも1のフッ素置換基を有している、C₁-C₄-アルキルチオラジカルを意味するものと理解される。好ましいのは、フルオロ-C₁-C₃-アルキルチオラジカル、特に、トリフルオロメチルチオである。

【0242】

C₁-C₃-アルキルカルボニルラジカルは、C₁-C₃-アルキル-C(=O)基を意味するものと理解される。好ましいのは、アセチル-及びプロパノイル-である。

【0243】

C₁-C₄-アルコキシカルボニルラジカルは、C₁-C₄-アルコキシ-C(=O)-基を意味するものと理解される。好ましいのは、メトキシカルボニル-、エトキシカルボニル-及びtert-ブトキシカルボニル-である。

10

【0244】

C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキルラジカルは、C₁-C₄-アルコキシ-で置換されているC₁-C₄-アルキルラジカル、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル及びエトキシエチルを意味するものと理解される。

【0245】

アリールは、炭素原子から形成された、3、5又は7の共役二重結合を有している不飽和の完全共役系、例えば、フェニル、ナフチル又はフェナントリルを意味するものと理解される。好ましいのは、フェニルである。

【0246】

ヘテロアリール-は、芳香族性共役環系を有していて、少なくとも1個で且つ最大5個までの上記で定義されているヘテロ原子を含んでいる環系を意味するものと理解される。

20

【0247】

これらの環系は、5個、6個若しくは7個の環原子を有し得るか、又は、縮合環系若しくはベンゾ縮合環系の場合、5員環系と6員環系の組合せ、5員環系と5員環系の組合せ、若しくは、6員環系と6員環系の組み合わせを有し得る。挙げることができる例は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾピリジニルなどの環系、又は、ベンゾオキサジニルなどの環系である。好ましいのは、5～6員の単環式ヘテロアリール、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルである。

30

【0248】

C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₈-シクロアルキル及びC₅-C₈-シクロアルキルは、炭素原子のみから形成された、それぞれ、3～6個、3～8個及び5～8個の原子を有している、飽和単環式環系を意味するものと理解される。その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルである。

40

【0249】

C₄-C₆-シクロアルケニル、C₄-C₈-シクロアルケニル及びC₅-C₈-シクロアルケニルは、炭素原子のみから形成された、それぞれ、4～6個、4～8個及び5～8個の原子を有している、一不飽和又は多不飽和の単環式非芳香族環系を意味するものと理解される。その例は、シクロブテン-1-イル-、シクロペンテン-1-イル-、シクロヘキセン-2-イル-、シクロヘキセン-1-イル-及びシクロオクタ-2, 5-ジエニル-である。

【0250】

50

ヘテロシクロアルキルは、上記で定義されている 1～3 個のヘテロ原子を任意に組み合わせられて有している、4～8 員の飽和単環式環系を意味するものと理解される。好ましいのは、4～7 員のヘテロシクロアルキル基であり、特に好ましいのは、5～6 員のヘテロシクロアルキル基である。その例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、アゼチジニル、アゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びピペラジニルなどがある。

【0251】

ヘテロシクロアルケニルは、上記で定義されている 1～3 個のヘテロ原子を任意に組み合わせられて有している、4～8 員の一不飽和又は多不飽和の単環式非芳香族環系を意味するものと理解される。好ましいのは、4～7 員のヘテロシクロアルケニル基であり、特に好ましいのは、5～6 員のヘテロシクロアルケニル基である。その例としては、4H-ピラニル、2H-ピラニル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロリル、[1, 3] ジオキソリル、4H-[1, 3, 4] チアジアジニル、2, 5-ジヒドロフラニル、2, 3-ジヒドロフラニル、2, 5-ジヒドロチオフエニル、2, 3-ジヒドロチオフエニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル及び 4H-[1, 4] チアジニルなどがある。

【0252】

本発明による化合物は、一般式 (I) に包含され且つ以下に記載されている化合物が、既に塩、溶媒和物及び該塩の溶媒和物になっていない限りにおいて、一般式 (I) で表される化合物とそれらの塩、溶媒和物及び該塩の溶媒和物、以下に記載されている一般式で表され、一般式 (I) に包含される化合物とそれらの塩、溶媒和物及び該塩の溶媒和物、並びに、一般式 (I) に包含され且つ実施例として以下に記載されている化合物とそれらの塩、溶媒和物及び該塩の溶媒和物である。

【0253】

本発明は、さらに、本発明による化合物の塩の使用も包含するものと考えられる。

【0254】

本発明に関連して、好ましい塩は、本発明の化合物の生理学的に許容される塩である。しかしながら、本発明は、それら自体は製薬用途には適していないが、例えば本発明による化合物の単離及び精製に関して使用することが可能な塩も、包含する。

【0255】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩としては、鉱酸、カルボン酸及びスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸及び安息香酸の塩などがある。

【0256】

本発明は、さらに、本発明の化合物の可能な全ての結晶形態及び多形形態も提供し、ここで、該多形体は、単一の多形体として存在し得るか、又は、全ての濃度範囲にある複数の多形体の混合物として存在し得る。

【0257】

本発明は、さらに、少なくとも 1 種類以上のさらなる活性化合物と一緒に本発明による化合物を含んでいる医薬、特に、新生物性疾患を予防及び／又は治療するための医薬にも関する。

【0258】

本発明に関連して、溶媒和物は、溶媒分子と配位することによって固体又は液体の状態にある錯体を形成する、本発明の化合物のそのような形態として記載される。水和物は、当該配位が水と生じている、溶媒和物の特定の形態である。本発明に関連して、好ましい溶媒和物は、水和物である。

【0259】

本発明による化合物は、それらの構造に応じて、種々の立体異性体形態で、即ち、立体配置的な異性体の形態で、又は、場合により、立体配座的な異性体としても、存在するこ

10

20

30

40

50

とができる。本発明による化合物は、 R^4 と R^5 が結合している炭素原子（C-3）に、不斉中心を有し得る。従って、本発明による化合物は、純粋なエナンチオマーの形態、ラセミ化合物の形態をとり得るか、又は、式（I）に記載されている置換基のうちの1つ以上がさらなる不斉要素（例えば、キラル炭素原子）を含んでいる場合は、ジアステレオマーの形態、又は、それらの混合物の形態をとり得る。従って、本発明は、ジアステレオマー及びそれらの個々の混合物も包含する。純粋な立体異性体は、そのような混合物から、既知方法で単離することができる；このためには、好ましくは、クロマトグラフィープロセスが使用され、特に、キラル相又はアキラル相におけるHPLCクロマトグラフィーが使用される。

【0260】

一般に、本発明によるエナンチオマーは、異なった程度に標的タンパク質を阻害し、そして、調べられた癌細胞系統において異なった活性を有している。より活性が高いエナンチオマーが好ましく、これは、多くの場合、 R^4 と R^5 に結合している炭素原子によって表される不斉中心が（R）立体配置を有しているエナンチオマーである。

【0261】

本発明は、さらに、本発明による（3R）配置の化合物とそれらの（3S）エナンチオマーのエナンチオマー混合物、特に、（3R）形態が優位を占めている対応するラセミ化合物及びエナンチオマー混合物も提供する。

【0262】

本発明の化合物が互変異性体形態で存在し得る場合、本発明は、全ての互変異性体形態を包含する。

【0263】

本発明は、本発明の化合物の適切な全ての同位体変種も包含する。本発明の化合物の同位体変種は、本発明の化合物の中の少なくとも1個の原子が、原子番号は同じであるが通常又は主に天然で生じる原子量とは異なる原子量を有する別の原子に交換されている化合物を意味するものと理解される。本発明による化合物の中に組み入れることが可能な同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の同位体、例えば、 ^2H （重水素）、 ^3H （三重水素）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 及び ^{131}I である。本発明の化合物の特定の同位体変種、特に、1種類以上の放射性同位体がその中に組み入れられているものは、例えば、体内における活性化合物の分布又は作用機序についての試験に関して、有益であり得る。特に、 ^3H 同位体又は ^{14}C 同位体で標識された化合物は、調製及び検出が比較的容易であるため、この目的に適している。さらに、同位体（例えば、重水素）を組み入れると、当該化合物の代謝安定性が増大する結果として、特定の治療利点（例えば、体内における半減期の延長、又は、必要とされる活性薬量の低減）がもたらされ得る。従って、本発明による化合物のそのような改変は、場合により、本発明による好ましい実施形態も構成し得る。本発明による化合物の同位体変種は、当業者には既知の調製方法によって、例えば、以下に記載されている方法及び実施例において記載されている方法によって、個々の試薬及び／又は出発化合物の対応する同位体改変を用いて、調製することができる。

【0264】

本発明の化合物は、全身的に及び／又は局所的に、作用し得る。この目的のために、それらは、適切な方法で、例えば、経口的に、非経口的に、経肺的に、経鼻的に、舌下に、舌に、頬内に、直腸内に、真皮に、経皮的に、結膜に若しくは経耳的に投与することが可能であり、又は、インプラント若しくはステントとして投与することが可能である。

【0265】

本発明による化合物は、これらの投与経路に対して適している投与形態で投与することができる。

【0266】

経口投与に適している投与形態は、本発明による化合物を迅速に放出することが可能な

10

20

30

40

50

全ての投与形態である。ここで、本発明による化合物は、例えば、錠剤（非被覆錠剤、又は、被覆錠剤、例えば、本発明による化合物の放出を制御する腸溶性被膜又は徐溶解性被膜又は不溶性被膜でコーティングされた被覆錠剤）の中に、口腔内で迅速に崩壊する錠剤の中で、フィルム／ウエハの中で、フィルム／凍結乾燥物の中で、カプセル剤（例えば、硬ゼラチンカプセル剤又は軟ゼラチンカプセル剤）の中で、糖衣錠の中で、顆粒剤の中で、ペレット剤の中で、散剤の中で、エマルション剤の中で、懸濁液剤の中で、エーロゾル剤の中で、又は、溶液剤の中で、結晶形態、非晶質形態及び／又は溶解した形態で存在し得る。

【0267】

非経口投与は、吸収段階を回避することができる（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内又は腰椎内）、又は、吸収を含むことができる（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮又は腹腔内）。非経口投与に適している投与形態としては、溶液、懸濁液、エマルション、凍結乾燥物又は無菌粉末の形態にある注射用調製物及び注入用調製物などがある。

【0268】

その他の投与経路に関して、適している投与形態は、例えば、以下のものである： 吸入用医薬形態（例えば、粉末吸入器、噴霧器）、点鼻薬、鼻内溶液又は鼻内スプレー；舌投与用、舌下投与用又は口腔内投与用の錠剤、フィルム／ウエハ、又は、カプセル剤、坐剤、耳用調製物又は眼用調製物、腔用カプセル剤、水性懸濁液剤（ローション剤、振盪合剤）、親油性懸濁液剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮療法システム（例えば、パッチ剤）、ミルク剤、ペースト剤、泡剤、散粉性粉剤、インプラント、又は、ステント。

【0269】

本発明の化合物は、上記投与形態に変換させることができる。これは、当業者には自体既知の方法で、不活性な無毒性の製薬上適切な補助剤と混合させることによって、実施することができる。これらの補助剤としては、以下のものを挙げることができる： 担体（例えば、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤及び分散剤又は湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成ポリマー及び天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸）、着色剤（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄）、並びに、矯味及び／又は矯臭剤。

【0270】

本発明は、さらに、本発明による化合物を典型的には1種類以上の不活性で無毒性の製薬上適切な賦形剤と一緒に含んでいる医薬、及び、上記目的のためのそれらの使用も提供する。

【0271】

本発明による化合物は、当業者には自体既知の方法で、医薬製剤において慣習的な賦形剤を用いて活性化合物を所望の投与形態に変換することによって製剤して、医薬調製物にされる。

【0272】

使用される賦形剤は、例えば、担体物質、増量剤、崩壊剤、結合剤、保湿剤、滑剤、吸収剤及び吸着剤、希釈剤、溶媒、共溶媒、乳化剤、可溶化剤、矯味剤、着色剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、浸透圧を変えるための塩類又は緩衝液などであり得る。以下のものを参照すべきである： Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)。

【0273】

該医薬製剤は、固体形態で、例えば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、坐剤、カプセル剤、経皮システムの形態で、存在し得るか、又は、半固体形態で、例えば、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、坐剤、エマルション剤の形態で、存在し得るか、又は、液体形態で、例えば、溶液剤、チンキ剤、懸濁液剤若しくはエマルション剤の形態で、存在し得る。

【0274】

本発明に関連して、補助剤は、例えば、塩類、糖類（単糖類、二糖類、三糖類、オリゴ糖類及び／又は多糖類）、タンパク質類、アミノ酸類、ペプチド類、脂肪類、蠟類、油類、炭化水素類及びそれらの誘導体であることができ、そして、該補助剤は、天然起源のものであり得るか、又は、合成的な手段若しくは部分合成的な手段によって得ることができる。

【0275】

経口投与（oral administration）又は経口投与（peroral administration）に関して有用な形態は、特に、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、パステル剤、懸濁液液、エマルション剤又は溶液剤である。

10

【0276】

非経口投与に関して有用な形態は、特に、懸濁液剤、エマルション剤、及び、とりわけ、溶液剤である。

【0277】

本発明による化合物は、過増殖性疾患、例えば、乾癬、ケロイド及び皮膚に影響を与える別の過形成を予防及び／又は治療するのに適しており、並びに、良性前立腺肥大症（BPH）、固形腫瘍及び血液腫瘍を予防及び／又は治療するのに適している。

【0278】

本発明に従って治療することが可能な固形腫瘍は、例えば、胸部、気道、脳、生殖器官、胃腸管、尿生殖路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺、骨及び結合組織の腫瘍、並びに、これらの腫瘍の転移である。

20

【0279】

治療することが可能な血液腫瘍は、例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫又は白血病である。

【0280】

治療することが可能な乳癌は、例えば、陽性ホルモン受容体状態の乳癌、陰性ホルモン受容体状態の乳癌、Her-2陽性乳癌、ホルモン受容体及びHer-2陰性乳癌、BRCA関連乳癌及び炎症性乳癌である。

【0281】

治療することが可能な気道の腫瘍は、例えば、非小細胞気管支癌及び小細胞気管支癌である。

30

【0282】

治療することが可能な脳腫瘍は、例えば、神経膠腫、膠芽細胞腫、星状細胞腫、髄膜腫及び髄芽細胞腫である。

【0283】

治療することが可能な雄性生殖器の腫瘍は、例えば、前立腺癌、悪性精巣上体腫瘍、悪性精巣腫瘍及び陰茎癌である。

【0284】

治療することが可能な雌性生殖器の腫瘍は、例えば、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、陰癌及び外陰部癌である。

40

【0285】

治療することが可能な胃腸管の腫瘍は、例えば、結腸直腸癌、肛門癌、胃癌、膵臓癌、食道癌、胆嚢癌、小腸癌、唾液腺癌、神経内分泌腫瘍及び胃腸間質腫瘍である。

【0286】

治療することが可能な尿生殖路の腫瘍は、例えば、膀胱癌、腎細胞癌及び腎盂及び下部尿路の癌である。

【0287】

治療することが可能な眼の腫瘍は、例えば、網膜芽腫及び眼球内黒色腫である。

【0288】

治療することが可能な肝臓の腫瘍は、例えば、肝臓細胞癌及び胆管細胞癌である。

50

【0289】

治療することが可能な皮膚の腫瘍は、例えば、悪性黒色腫、基底細胞腫、棘細胞癌、カポジ肉腫及びメルケル細胞癌である。

【0290】

治療することが可能な頭頸部の腫瘍は、例えば、喉頭癌、咽頭及び口腔の癌である。

【0291】

治療することが可能な肉腫は、例えば、軟組織肉腫及び骨肉腫である。

【0292】

治療することが可能なリンパ腫は、例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、皮膚リンパ腫、中枢神経系のリンパ腫及びAIDS関連リンパ腫である。

10

【0293】

治療することが可能な白血病は、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病及び有毛細胞白血病である。

【0294】

有利には、本発明による化合物は、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、子宮頸癌、乳癌（特に、ホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌又はBRCA関連乳癌）、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫及び別の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌及び結腸直腸癌を予防及び／又は治療するために使用することができる。

【0295】

20

本発明による化合物は、有利には、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、乳癌（特に、エストロゲン受容体α陰性乳癌）、黒色腫又は多発性骨髄腫を予防及び／又は治療するために使用することができる。

【0296】

本発明による化合物は、さらにまた、良性過剰増殖性疾患（例えば、子宮内膜症、平滑筋腫及び良性前立腺過形成）を予防及び／又は治療するのにも適している。

【0297】

本発明による化合物は、さらにまた、全身性炎症性疾患（特に、LPS誘導性内毒素ショック及び／又は細菌誘導性敗血症）を予防及び／又は治療するのにも適している。

【0298】

30

本発明による化合物は、さらにまた、炎症又は自己免疫疾患、例えば、以下のものを、予防及び／又は治療するのにも適している：

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う肺疾患：あらゆる原因の慢性閉塞性肺疾患、特に、気管支喘息；様々な原因の気管支炎；全ての形態の拘束性肺疾患、特にアレルギー性肺肺炎；全ての形態の肺水腫、特に、毒性肺水腫；サルコイドーシス及び肉芽腫症、特に、ベック病；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴うリウマチ疾患／自己免疫疾患／関節疾患：全ての形態のリウマチ疾患、特に、リウマチ性関節炎、急性リウマチ熱、リウマチ性多発性筋痛；反応性関節炎；別の原因の炎症軟組織疾患；変形性関節疾患の場合における関節症状（関節症：arthritis）；外傷性関節炎；あらゆる原因の膠原病、例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スティール症候群、フェルティ症候群；

- ・ 炎症性及び／又は増殖性プロセスを伴うアレルギー：全ての形態のアレルギー反応、例えば、血管性浮腫、枯草熱、昆虫の刺傷、薬物や血液製剤や造影剤などに対するアレルギー反応、アナフィラキシーショック、蕁麻疹、接触性皮膚炎；

- ・ 脈管の炎症（脈管炎）：結節性汎動脈炎、側頭動脈炎、結節性紅斑；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う皮膚疾患：アトピー性皮膚炎；乾癬；毛孔性紅色糠疹；種々の病毒（例えば、放射線、化学物質、火傷など）によって誘発される紅斑疾患；水泡性皮膚病；苔癬様疾患；掻痒症；脂漏性湿疹；酒さ；尋常性天疱瘡；多形滲出性紅斑；龟头炎；外陰炎；脱毛、例えば、円形脱毛症；皮膚T細胞リ

40

50

ンパ腫；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う腎臓疾患：ネフローゼ症候群；全ての腎炎；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う肝臓疾患：急性肝細胞壊死（acute hepatic disintegration）；種々の原因による急性肝炎、例えば、ウイルス性、毒性、薬物誘導性の急性肝炎；慢性攻撃性及び／又は慢性間欠性肝炎；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う胃腸疾患：限局性腸炎（クローン病）；潰瘍性大腸炎；胃炎；逆流性食道炎；別の原因による胃腸炎、例えば、常在スプルー；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う直腸肛門疾患：肛門湿疹；裂傷；痔核；特発性直腸炎；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う眼疾患：アレルギー性角膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎；結膜炎；眼瞼炎；視神経炎；脈絡膜炎；交感性眼炎；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う耳鼻咽喉疾患：アレルギー性鼻炎、枯草熱；外耳炎、例えば、接触湿疹、感染などに起因する外耳炎；中耳炎；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う神経疾患：脳水腫、特に、腫瘍関連性脳水腫；多発性硬化症；急性脳脊髄炎；髄膜炎；種々の形態の痙攣、例えば、ウェスト症候群；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う血液疾患：先天性溶血性貧血；特発性血小板減少症；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う腫瘍性疾患：急性リンパ性白血病；悪性リンパ腫；リンパ肉芽腫症；リンパ肉腫；広範囲の転移、特に、乳癌、気管支癌及び前立腺癌の場合；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う内分泌障害：内分泌性眼窩疾患（endocrine orbitopathy）；甲状腺クリーゼ；亜急性甲状腺炎；橋本甲状腺炎；バセドウ疾患；

- ・ 臓器及び組織移植、移植片対宿主病；

- ・ 重症ショック、例えば、アナフィラキシーショック、全身性炎症反応症候群（SIRS）；

- ・ 以下の場合における補充療法：先天性原発性腎機能不全、例えば、先天性副腎性器症候群；後天性原発性腎機能不全、例えば、アジソン疾患、自己免疫性副腎炎、例えば、感染後腫瘍、転移など；先天性二次性腎機能不全、例えば、先天性下垂体機能低下症；後天性二次性腎機能不全、例えば、感染後、腫瘍など；

- ・ 炎症性、アレルギー性及び／又は増殖性プロセスを伴う嘔吐、例えば、細胞増殖抑制剤によって誘発された嘔吐の場合における5-HT₃拮抗薬との組合せにおいて；

- ・ 炎症に起因する疼痛、例えば、腰痛。

【0299】

本発明による化合物は、さらにまた、ウイルス性疾患（例えば、パピローマウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタインバーウイルス、B型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスにより起因する感染）を治療するのにも適している。

【0300】

本発明による化合物は、さらにまた、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、末梢血管疾患、心血管疾患、狭心症、虚血、脳卒中、心筋梗塞、血管形成再狭窄、高血圧、血栓症、肥満症、内毒素血症を治療するのにも適している。

【0301】

本発明による化合物は、さらにまた、神経変性疾患（例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病及びパーキンソン病）を治療するのにも適している。

【0302】

10

20

30

40

50

これらの疾患は、ヒトにおいて充分に特徴付けが成されており、さらに、別の哺乳動物においても存在している。

【0303】

本発明は、さらに、医薬としての、特に、腫瘍性疾患を予防及び／又は治療するための医薬としての、本発明による化合物の使用も提供する。

【0304】

本発明は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、子宮頸癌、乳癌（特に、ホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌又はBRCA関連乳癌）、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫及び別の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌及び結腸直腸癌を予防及び／又は治療するための本発明による化合物の使用も提供する。

10

【0305】

本発明は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、乳癌（特に、エストロゲン受容体 α 陰性乳癌）、黒色腫又は多発性骨髄腫を予防及び／又は治療するための本発明による化合物の使用にも関する。

【0306】

本発明は、さらに、医薬を製造するための本発明による化合物の使用も提供する。

【0307】

本発明は、さらに、腫瘍性疾患を予防及び／又は治療するための医薬を製造するための本発明による化合物の使用も提供する。

20

【0308】

本出願は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、子宮頸癌、乳癌（特に、ホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌又はBRCA関連乳癌）、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫及び別の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌及び結腸直腸癌を予防及び／又は治療するための医薬を製造するための本発明による化合物の使用も提供する。

【0309】

本発明は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、乳癌（特に、エストロゲン受容体 α 陰性乳癌）、黒色腫又は多発性骨髄腫を予防及び治療するための医薬を製造するための本発明による化合物の使用も提供する。

30

【0310】

本発明は、さらに、腫瘍性疾患を予防及び／又は治療するための本発明による化合物の使用も提供する。

【0311】

本発明は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、子宮頸癌、乳癌（特に、ホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌又はBRCA関連乳癌）、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫及び別の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌及び結腸直腸癌を予防及び／又は治療するための本発明による化合物の使用も提供する。

40

【0312】

本発明は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、乳癌（特に、エストロゲン受容体 α 陰性乳癌）、黒色腫又は多発性骨髄腫を予防及び／又は治療するための本発明による化合物の使用にも関する。

【0313】

本発明は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、子宮頸癌、乳癌（特に、ホルモン受容体陰性乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌又はBRCA関連乳癌）、膵臓癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫及び別の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌及び結腸直腸癌を予防及び／又は治療するための本発明による化合物のうちの1種類を含んでいる錠剤の形態にある医薬製剤も提供する。

50

【0314】

本発明は、さらに、白血病（特に、急性骨髄性白血病）、前立腺癌（特に、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌）、乳癌（特に、エストロゲン受容体 α 陰性乳癌）、黒色腫又は多発性骨髄腫を予防及び／又は治療するための本発明による化合物のうちの1種類を含んでいる錠剤の形態にある医薬製剤も提供する。

【0315】

本発明は、さらに、増殖性プロセスを伴う疾患を治療するための本発明による化合物の使用も提供する。

【0316】

本発明は、さらに、良性過形成、炎症性疾患、自己免疫疾患、敗血症、ウイルス感染、血管疾患及び神経変性疾患を治療するための本発明による化合物の使用も提供する。

10

【0317】

本発明の化合物は、それだけで使用し得るか、又は、必要に応じて、1種類以上の別の薬理学的活性物質と組合せて使用し得る（但し、それは、その組合せが、望ましくなく且つ許容できない副作用をもたらすことがない場合である）。従って、本発明は、さらに、本発明による化合物及び1種類以上のさらなる活性化合物を含有する医薬、特に、上記で挙げた疾患を予防及び／又は治療するための医薬も提供する。

【0318】

例えば、本発明による化合物は、癌を治療するための化学的及び生物学的な既知抗増殖性物質、化学的及び生物学的な既知細胞増殖抑制性物質又は化学的及び生物学的な既知細胞毒性物質と組み合わせることが可能である。本発明による化合物と、癌を治療するために一般的に使用される別の物質との組合せ、又は、放射線治療との組合せが、特に、適している。

20

【0319】

組合せに適した活性化合物の例示的な、しかし、網羅的ではないリストは、以下のとおりである：

酢酸アピラテロン、アブラキサン、アコルビフェン、アクティミューン、アクチノマイシンD（ダクチノマイシン）、アフアチニブ、アフィニタック、アフィニトール、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン（*alphaferone*）、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム（*aloprim*）、アロキシ、アルファラジン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミノプテリン、アミホスチン、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメット、アパチニブ、アラネスプ（*aranesp*）、アルグラビン、三酸化ヒ素、アロマシン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、L-アスパラギナーゼ、アタメスタン、アトラセンタン、アバスチン、アキシチニブ、5-アザシチジン、アザチオプリン、BCG又はタイスBCG、ベンダムスチン、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、ビカルタミド、硫酸ブレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブスルファン、カバジタキセル、カルシトニン、キャンパス、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、カソデックス、CCI-779、CDC-501、セジラニブ、セフェゾン（*cefesone*）、セレブレックス（*celebrex*）、セルモロイキン、セルビジン（*cerubidine*）、セジラニブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コラスパセ（*colaspase*）、コパンリシブ（*copanlisib*）、コリキサ、クリスナトール（*crisnatol*）、クリゾチニブ、シクロホスファミド、酢酸シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノキソーム、デカドロン、リン酸デカドロン（*decadron phosphate*）、デシタビン、デガレリクス、デレストロゲン（*delestrogen*）、デニロイキンジフチトクス、デポメドロール、デスロレリン、デクスラゾキサ、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、2'，2'-ジフルオロデオキシシチジン、DN-101、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルビシン（アドリアマイシン）、ドロナビノール、dSLIM

30

40

50

、デュタステリド、DW-166HC、エドテカリン (edotecarin)、エフロ
 ールニチン、エリガード、エリテック (elitek)、エレンス (ellence)、
 エメンド (emend)、エンザルタミド、エピルビシン、エポエチン-アルファ、エポ
 ゲン (epogen)、エポチロンとその誘導体、エプタプラチン (eptaplatin)、
 エルガミゾール (ergamisol)、エルロチニブ、エリスローヒドロキシノ
 ニルアデニン、エストレース (estrace)、エストラジオール、リン酸エストラム
 スチンナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール (ethyol)、エチドロ
 ン酸、エトポホス (etopophos)、エトポシド、エベロリムス、エキサテカン (exatecan)、
 エキセメスタン、ファドロゾール、ファルストン (farston)
)、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フリグラスチム (fligrastim)、
 フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5-フルオロデオキ
 シウリジン-リン酸、5-フルオロウラシル (5-FU)、フルオキシメステロン、フル
 タミド、ホロチン、ホルメスタン、ホステアビン (fosteabine)、ホテムスチ
 ン、フルベストラント、ガンマガード、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グ
 リベック、グリアデル、ゴセレリン、ゴシポール、グラニセトロン塩酸塩、ヘキサメチル
 メラミン、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ホルミウム-166-DOTMP、ハイ
 カムチン、ハイドロコートン、エリトローヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシ尿素、
 カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、
 イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イニバリブ、インターフェロン-アルファ
 、インターフェロン-アルファ-2、インターフェロン-アルファ-2 α 、インターフェ
 ロン-アルファ-2 β 、インターフェロン-アルファ-n1、インターフェロン-アルフ
 ザ-n3、インターフェロン-ベータ、インターフェロン-ガンマ-1 α 、インターロイ
 キン-2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、イキサベピロン、キーホールリンペ
 ットヘモシアニン、カイトリル、ランレオチド、ラパチニブ、ラソフォキシフェン、レナ
 リドミド、硫酸レンチナン、レスタウルチニブ、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロ
 リド、酢酸ロイプロリド、レバミソール、フォリン酸カルシウム塩、レボトロイド、レボ
 キシル、ライブラ (libra)、リボソームMTP-PE、ロムスチン、ロナファルニ
 ブ、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲス
 テロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6-メルカプトプリン、メスナ
 、メトトレキサート、メトビックス (metvix)、ミルテホシン、ミノサイクリン、
 ミノドロネート、ミプロキシフェン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、
 モドレナル、MS-209、MX-6、マイオセツト (myocet)、ナファレリン、
 ネダプラチン、ネララビン、ネモルビシン (nemorubicin)、ネオバスタット
 (neovastat)、ネラチニブ、ニューラスト (neulasta)、ニューメガ
 (neumega)、ニューボジェン、ニロチニブ、ニルタミド、ニムスチン、ノラトレ
 キセド (nolatrexed)、ノルバデックス、NSC-631570、オバトクラ
 クス (obatoclax)、オブリメルセン、OCT-43、オクトレオチド、オラパ
 リブ、オンダンセトロン塩酸塩、オンコーTCS、オラブレド (orapred)、オシ
 デム (osidem)、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロロン酸二ナトリウム
 、パゾパニブ、ペジアブレド (pediapred)、ペグアスバラガーゼ、ペガシス、
 ペメトレキセド、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸、ピシバ
 ニール、ピロカルピン塩酸塩、ピラルビシン、プレリキサホル、プリカマイシン、PN-
 401、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムスチン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、
 プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、QS-21、クアゼパム、R-1589、
 ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ランピルナス (ranpirnas)、RDEA1
 19、レビフ (rebif)、レゴラフェニブ、13-シス-レチノイン酸、エチドロ
 ン酸レニウム-186、リツキシマブ、ロフェロン-A、ロミデプシン、ロムルチド、ルキ
 ソリチニブ、サラジェン、サリノマイシン、サンドスタチン、サルグラモスチム、サトラ
 プラチン、セメキサチニブ (semaxatinib)、セムスチン、セオカルシトール
 (seocalcitol)、シプロイセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソル・

10

20

30

40

50

メドロール、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム-89、スニチニブ、シンスロイド、T-138067、タモキシフェン、タムスロシン、タルセバ、タソネルミン、タストラクトン、タキソプレキシン (taxoprexin)、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド、サリドマイド、チモシンアルファー1、チオグアニン、チオテパ、甲状腺刺激ホルモン、チアゾルフィン (thiazorufin)、チルドロン酸、ティピファニブ、チラパザミン、TLK-286、トセラニブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ (trastuzumab)、テオスルファン (teosulphan)、トランスMID-107R、トレチノイン、トレキサール (trexall)、トリメチルメラミン、トリメトレキサート、酢酸トリプトレリン、パモ酸トリプトレリン、トロホスファミド、UFT、ウリジン、バルルビシン、バルスポダル (valspodar)、バンデタニブ、バプレオチド (vapreotide)、バタラニブ、ベムラフェニブ (vemurafinib)、ベルテポルフィン、ベスナリノン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン (vinflumine)、ビノレルビン、ビルリジン、ビスモデギブ、ゼローダ、Z-100、ジネカルド (zinecard)、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン、ゾレドロン酸。

10

【0320】

より特定のには、本発明による化合物は、抗体、例えば、アフリバーセプト、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシムマブ (brentuximab)、カツマキソマブ、セツキシマブ、デノスマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブ、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、ベルツズマブ、リツキシマブ、トシツムマブ又はラツズマブと、組合せることが可能であり、及び、さらに、組み換えタンパク質と組合せることも可能である。

20

【0321】

より特定のには、本発明による化合物は、血管形成に対する治療、例えば、ベバシズマブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、セジラニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、レナリドミド、コパンリシブ (copanlisib) 又は、サリドマイドと、組合せることが可能である。

【0322】

抗ホルモン薬及びステロイド代謝酵素阻害薬との組合せは、それらの副作用プロフィールが望ましいので、特に適している。

30

【0323】

P-TEFb阻害薬及びCDK9阻害薬との組合せも、相乗効果が存在し得るので、同様に、特に適している。

【0324】

一般に、本発明による化合物と細胞増殖抑制作用又は細胞毒性作用を有する別の作用剤との組合せを用いて、以下の目的を遂行し得る：

- ・ 個々の活性成分を用いた処置と比較して、腫瘍の成長の遅延、その寸法の低減、又は、さらに、その完全な排除において、改善された効力；
- ・ 単独療法の場合と比較して、少ない投与量で化学療法薬を使用する可能性；
- ・ 個別投与と比較して、副作用が少ない、より耐容性のある治療の可能性；
- ・ より広い範囲の腫瘍性疾患を処置する可能性；
- ・ 当該治療に対するより高い応答率の達成；
- ・ 現在の標準的な治療法と比較して、患者のより長い生存時間。

40

【0325】

本発明による化合物は、さらに、放射線療法及び／又は外科的介入と組合せて使用することも可能である。

【0326】

本発明による化合物の調製

本明細書の記載において、

50

NMRシグナルは、それらの個々の認識可能な多重度又はそれらの組み合わせを付けて報告されている。これに関連して、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、q i = 五重線、s p = 七重線、m = 多重線、b = 広幅シグナル。組み合わせられた多重度を有しているシグナルは、例えば、d d = 二重線の二重線として、報告されている。化学シフト δ は、p p m (百万分率) で与えられている。

【表 1】

ACN	アセトニトリル	
Ex	実施例	
(+)-BINAP	(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル (CAS 76189-55-4)	10
(±)-BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル(ラセミ, CAS 98327-87-8)	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
CHAPS	3-{ジメチル[3-(4-{5, 9, 16-トリヒドロキシ-2, 15-ジメチルテトラシクロ-[8.7.0.02, 7.011, 15]ヘプタデカン-14-イル)ペンタンアミド]プロピル}-アザニウミル}プロパン-1-スルホネート	
DAD	ダイオードアレイ検出器	
dba	ジベンジリデンアセトン	20
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	
FCS	ウシ胎仔血清	
HATU	(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	30
HEPES	2-{4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ヒドロペラジニル}エタンスルホン酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
KOtBu	カリウム -tert-ブトキシド	
LCMS	液体クロマトグラフィー連結質量分析	
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー	
RT	室温	
T3P	2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6-トリオキシド	40
TBTU	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)ビスジメチルアミノメチリウムフルオロボレート	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
Xanthphos	4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン	

【0327】

本発明による一般式 (I) で表される化合物の調製に関する一般的な説明

本発明による一般式 (I) で表される化合物を調製するために使用される一般的な方法について、スキーム 1、スキーム 2、スキーム 3 及びスキーム 4 を参照して、以下に記載する。

【0328】

上記スキームに記載されている合成順序に加えて、有機化学の当業者の一般的な知識に従い、本発明による一般式 (I) で表される化合物を合成するための別の合成経路を採用することもできる。下記スキームにおいて示されている合成段階の順序は、拘束力を有するものではなく、以下に示されているさまざまなスキームに由来する合成段階を場合により組み合わせ、新しい合成順序を形成することができる。さらに、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 の相互変換は、示されている合成段階の前又は後で、実施することができる。そのような変換の例は、保護基の導入若しくは除去、官能基の還元若しくは酸化、還元的アミノ化、ハロゲン化、金属化、金属が触媒するカップリング反応、置換反応又は当業者には知られているさらなる反応である。これらの反応は、置換基のさらなる変換を可能とする官能基を導入する変換を包含する。適切な保護基とそれらを導入する方法及び除去する方法は、当業者にはよく知られている（例えば、以下のものを参照されたい： T. W. Greene and P. G. M. Wuts in: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999）。さらに、当業者には知られている方法において、中間体の後処理を実施することなく、2つ以上の反応段階を合することも可能である（例えば、「ワンポット」反応と称される反応において）。

【0329】

互いに異なる置換基 R^4 及び R^5 が存在している一般式 (I) で表される化合物及び以下に記載されているその前駆物質は、キラルであり、そして、エナンチオマー混合物（例えば、ラセミ化合物）として存在し得るか、又は、純粋なエナンチオマーとして存在し得る。記載されているエナンチオマー混合物は、当業者にはよく知られている分離方法によって、例えば、キラル固定相における分取 HPLC によって、当該エナンチオマーに分離させることができる。

【0330】

スキーム 1 は、3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジン ((II)、CAS-No. 62476-56-6) のような単純なピリジン誘導体からの、式 (VII) で表される中間体の調製について例証している。この目的のために、式 (III) [式中、 R^4 及び R^5 は、一般式 (I) において定義されているとおりであり、及び、PG は、保護基（例えば、Boc、Cbz、又は、Fmoc）を表す] で表される窒素原子が保護されているアミノ酸を適切なアミノピリジン誘導体（例えば、3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジン ((II)、CAS-No. 62476-56-6)）と反応させる。ここで、当業者には知られているカップリング試薬（例えば、TBTU、HATU、又は、DCC）を使用する。該カルボン酸のアミドへの変換については、「“Compendium of Organic Synthetic Methods”, volume I-VI (Wiley Interscience)」又は「“The Practice of Peptide Synthesis”, Bodansky (Springer Verlag)」などの参考書に、概括的に記載されている。式 (III) で表される化合物は、当業者には知られており、そして、市販されている。次いで、得られた式 (IV) で表される化合物を、当該アミンにおける保護基 PG を適切な方法で除去することによって、式 (V) で表される化合物に変換させる。この目的に関して適している多くの方法が知られており、そして、それは、標準的な参考文献の中に見出すことができる（例えば、以下のものを参照されたい： T. W. Greene and P. G. M. Wuts in: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999）。 R^6 ラジカル（これは、一般式 (I) に関して定義されているとおりである）を導入することによる式 (VI) で表される化合物のさらなる変換は、好ましくは、当業者には知られている還元的ア

ミノ化によって実施することができる（代表的な方法に関しては、例えば、以下のものを参照されたい： US 2010/105906 A1）。ここで、第1級アミン（V）（遊離塩基として、又は、塩の形態にある）を、 R^6 を導入するのに適しているアルデヒド又はケトンとその場で反応させて、イミンを生成させ、それを、次いで、適切な還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）を添加することによって、式（VI）で表される第2級アミンに変換させる。式（VI）で表されるその第2級アミンを、環化に付して、式（VII）で表されるジヒドロピリドピラジノンに変換させることができる。この目的のために、式（VI）で表される化合物を、適切な塩基（例えば、トリアルキルアミン、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はN, N-ジシクロヘキシルメチルアミン）の存在下、高温下で、反応させることができる（以下のものも参照されたい： WO 2010/96426 A2、実施例16）。その後の、式（VIII）で表される化合物を生成させるためのアルキル化は、当業者には既知の条件下において、適切な塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、 R^3-LG 〔ここで、 R^3 は、一般式（I）において定義されているとおりであり、LGは、脱離基（好ましくは、ヨウ素）である〕と反応させることによって、実施することができる。

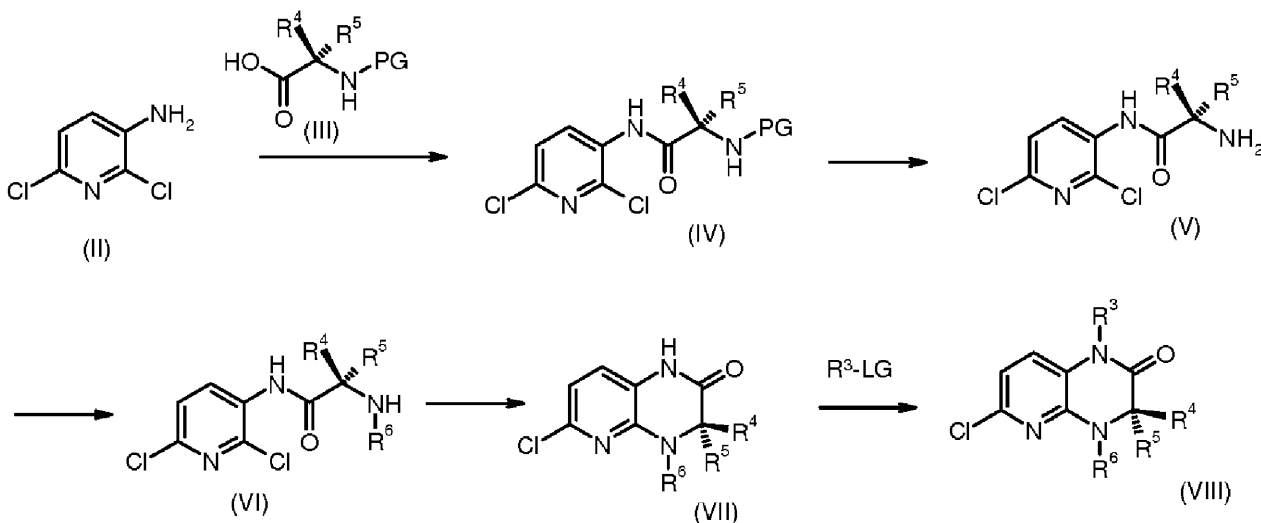
10

【0331】

スキーム1： 3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジン（II）からの式（VIII）で表される中間体の合成

【化8】

20



30

【0332】

式（VIIIa）〔式中、 R^6 は、一般式（I）における R^6 の定義のように、置換されていてもよいフェニルである〕で表される中間体の調製については、スキーム2に記載されている。

【0333】

3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジン（II）、CAS No. 62476-56-6を、式（IX）〔式中、 R^4 及び R^5 は、一般式（I）に関して定義されているとおりであり、LG及びLG'は、それぞれ、互いに独立して、脱離基（好ましくは、塩素又は臭素）である〕で表される化合物、例えば、2-ブロモプロピオニルブロミド（CAS 563-76-8）と、反応させる。これは、当業者には既知の条件下において、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン又はTHF）を使用し、塩基（例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン）を添加して、変換させることによって実施する。該塩基は、溶媒として使用することも可能である。これにより、式（X）で表される化合物が生成される。これらの中間体（X）を式 R^6-NH_2 〔式中、 R^6 は、一般式（I）における R^6 の定義のように、置換されていてもよいフェニルである〕で表されるアニリンと反応させて、式（XI）で表される化合物を生成させる。この反応は、高温下、さまざまな溶媒（例えば、トルエン又はアセトニトリル）の中で、塩

40

50

基（例えば、炭酸カリウム、N，N-ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン）を添加して、実施することができる（Org. Lett. (2008), 10, S. 2905 ff, S. P. Marsden et al.）。式（VIIa）〔式中、R⁶′は、一般式（I）におけるR⁶の定義のように、置換されていてもよいフェニルである〕で表されるジヒドロピリドピラジノンは、式（XI）で表される化合物を、溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、又は、ジメチルスルホキシド）の中で、高温下、適切な塩基（例えば、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン又は炭酸カリウム）の存在下で環化させることによって、得られる（以下のものも参照されたい： WO2010/96426A2、実施例16）。式（VIIa）で表されるこれらの中間体から、スキーム1及びスキーム3に従って、式（I）〔式中、R⁶′は、一般式（I）におけるR⁶の定義のように、置換されていてもよいフェニルである〕で表される本発明の対応する化合物を調製することができる。これにより、R⁴とR⁵が互いに異なっている場合は、式（I）で表される当該化合物がラセミ化合物として得られる。これらは、当業者にはよく知られている分離方法によって、例えば、キラル固定相における分取HPLCによって、当該エナンチオマーに分離させることができる。

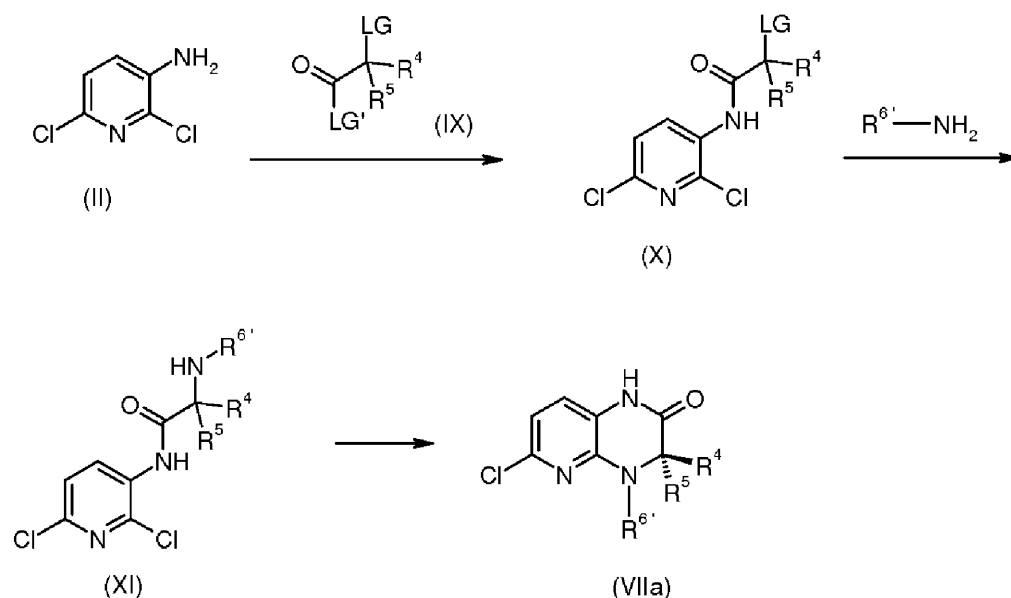
10

【0334】

スキーム2： 3-アミノ-2，6-ジクロロピリジン（II）からの式（VIIa）で表される中間体の調製

【化9】

20



30

【0335】

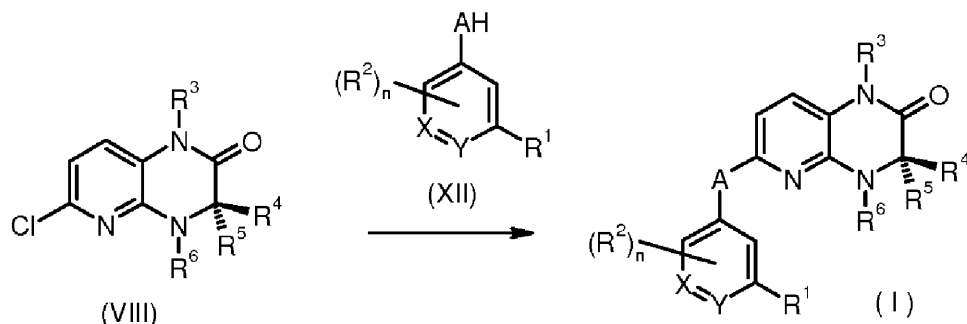
本発明による式（I）で表される化合物は、スキーム3に準じて調製する。ここで、式（VII）で表される化合物を、Buchwald及びHartwigに従うパラジウムが触媒するカップリング反応において、式（XII）〔式中、A、X、Y、R¹、R²及びnは、一般式（I）における定義と同様に定義される〕で表される化合物と直接反応させて、本発明による式（I）で表される化合物を生成させることができる（例えば、「K. Malagu et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (2009), vol 19, pp 5950-53」、「P. Fernandez et al. WO2011/101644」；さらに、実験セクションに記載されている合成方法も参照されたい）。

40

【0336】

スキーム3： 式（VII）及び式（XII）で表される化合物からの式（I）で表される本発明化合物の調製

【化 10】



10

【0337】

式(XII)で表される化合物は、一部の例では市販されており、又は、それら自体若しくはそれらを調製するのに適している方法は、当業者には知られている。

【0338】

例えば、それらは、適切な置換を有している式(XIII)で表される市販されているアリールチオール(例えば、4-メトキシチオフェノール(CAS 696-63-9))を、塩基(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくは炭酸カリウム、トリエチルアミン、又は、水素化ナトリウム)を添加して、例えば、ハロゲン化アルキル R^7-Hal 〔ここで、 R^7 は、一般式(I)における定義と同様に定義される〕、例えば、ヨードメタン、ブロモエタン、ブロモプロパン、2-ブロモプロパン、シクロプロピルブロミド又はそれらのさらなる同族体と、反応させることによって、得ることができる(例えば、以下と同様に実施する: G. Delogu, Tetrahedron Asym., (2001), Vol 12, pp. 3313-17; G. Capozzi et al., J. Org. Chem., (2002), vol. 67, pp. 2019-26)。一部のアリールチオール類は、対応するスルホニルクロリドから、還元剤(例えば、トリフェニルホスフィン)を添加することによって、その場で得ることも可能である(E. V. Bellale, Synthesis (2009), Vol 19, pp. 3211-13)。

20

【0339】

この場合、式(XIV)〔式中、X、Y、 R^2 、 R^7 及びnは、一般式(I)における定義と同様に定義される〕で表される化合物が得られる。一般式(XV)〔式中、X、Y、 R^2 、 R^7 及びnは、一般式(I)における定義と同様に定義される〕で表される化合物は、式(XIV)で表される化合物の硫黄原子を、適切な試薬(例えば、ペルオキソ硫酸カリウム(Oxone(登録商標)、CAS 70693-62-8)、メタクロロ過安息香酸、又は、過酸化水素)を用いて、酸化することによって得ることができる(例えば、以下と同様に実施する: J. M. Zapico, Org. Biomol. Chem., (2011), vol 9, pp. 4587-99)。

30

【0340】

一般式(XIIa)〔式中、AHは、 NH_2 であり、及び、X、Y、 R^2 、 R^7 及びnは、一般式(I)において定義されているとおりである〕で表される化合物を調製するために、水素と適切な触媒を使用して、又は、還元剤として鉄、亜鉛若しくは二塩化スズを使用して、化合物(XV)〔ここで、ラジカル R^2 は、ニトロ基である〕の当業者には知られている還元を実施する。水素を用いて還元するのに適している触媒は、例えば、パラジウム若しくは白金(これらは、さまざまな不均一支持体(例えば、活性炭、酸化アルミニウム又は別の標準的な支持体)上に固定されていてもよい)であるか、又は、例えば、ラネーニッケルである。該ニトロ基は、金属又は金属塩を用いて還元するが、多くの場合、酸(例えば、塩酸、酢酸又は塩化アンモニウム)を添加する。 R^2 基がニトロ基ではない場合、これは、当業者には知られている条件下で、式(XV)で表される化合物をニトロ化することによって、導入することが可能である。この目的のために、式(XV)で表される化合物を硫酸又はトリフルオロ酢酸などの酸に溶解させることができ、そして、硝

40

50

酸を添加することによって、式 (X V I) [式中、X、Y、 R^2 、 R^7 及び n は、一般式 (I) において定義されているとおりである] で表される化合物に変換させることができる。次いで、これらを、記載されているようにして、式 (X I I a) で表される化合物に変換させることができる。

【0341】

一般式 (X I I) [式中、A は、対応する一般式 (I) における $-N(C_1-C_3\text{-アルキル})-$ である] で表される化合物は、式 (X I I a) で表される化合物を適切なアルデヒド (例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド又はプロピオンアルデヒド) 及び還元剤 (例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウム) との当業者には概して知られている反応に付すか、又は、水素と適切な触媒 (例えば、活性炭担持パラジウム) を用いて還元することによって、得ることができる。

10

【0342】

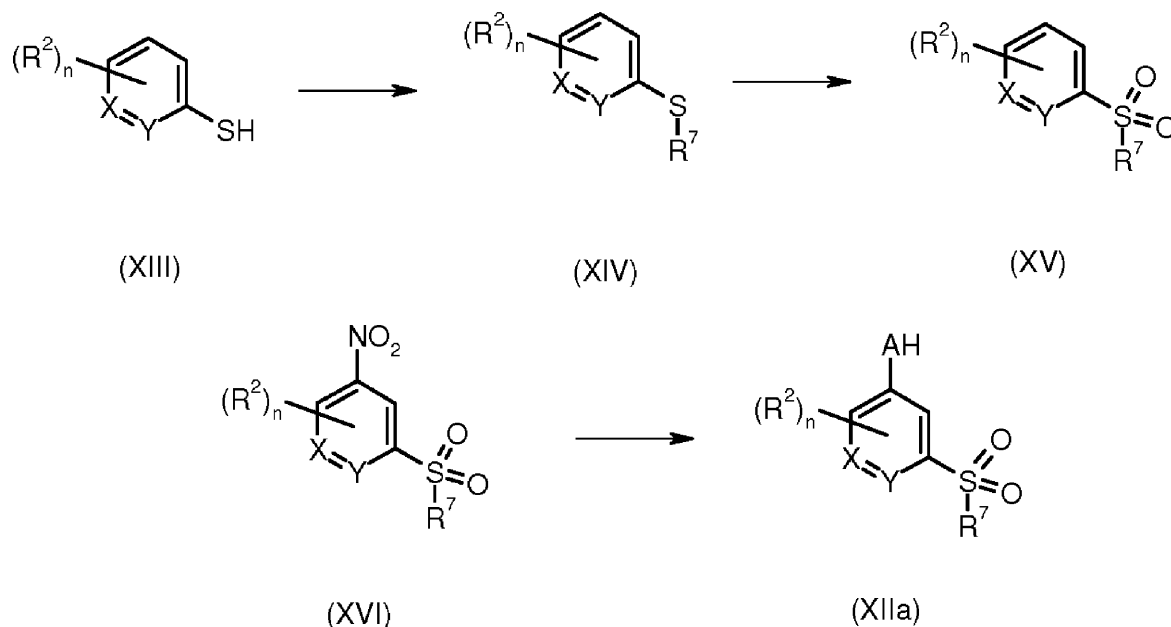
一般式 (X I I) [式中、A は、対応する一般式 (I) における $-O-$ である] で表される化合物は、式 (X I I a) で表される化合物を、例えば、酸水溶液中で亜硝酸ナトリウムとの、当業者には概して知られている反応に付し、その後、銅触媒と一緒に加熱することによって、得ることができる。この反応は、概して、当業者には、Sandmeyer 反応として知られている。

【0343】

スキーム 4: 式 (X V I) で表される化合物からの式 (X I I a) で表される中間体の調製

20

【化 1 1】



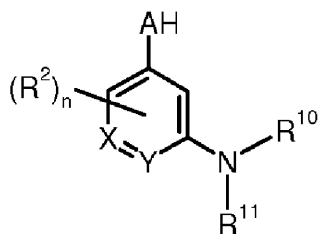
30

【0344】

一般式 (X V I I) [式中、A、X、Y、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 及び n は、一般式 (I) において定義されているとおりである] で表されるアミンは、当業者には知られており、多くの場合、市販されているか、若しくは、文献中において知られており、又は、当業者にはよく知られている方法で得ることができる。

40

【化 1 2】



(XVII)

【実施例】

10

【0345】

実施例

下記実施例は、本発明による化合物の調製について記載しているが、本発明はそれら実施例に限定されるものではない。

【0346】

最初に、本発明の化合物を調製するために優先的に最終的に用いられる中間体の調製について記載されている。

【0347】

IUPAC名は、「Advanced Chemical Development, Inc.」製の命名用のソフトウェア「ACD Name batch, Version 12.01」を用いて作成し、そして、必要に応じて、例えば、ドイツ語命名法に適合させた。

20

【0348】

塩形態の化学量論

本明細書中の以下に記載されている本発明の合成中間体及び実施例の場合、対応する塩基又は酸の塩の形態で特定されている任意の化合物は、一般に、個々の調製方法及び／又は精製方法によって得られた、正確な化学量論的な組成が未知の塩である。従って、より詳細に特定されていない限り、名称及び構造式に付加されている語、例えば、「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」、又は、「x HCl」、「x CF₃COOH」、「x Na⁺」などは、そのような塩の場合において化学量論的な意味で理解されるべきではなく、単に、その中に存在している塩形成成分に関する記述的特質を有しているのみである。

30

【0349】

このことは、合成中間体又は実施例又はそれらの塩が記載されている調製方法及び／又は精製方法によって化学量論的な組成（定義されているタイプである場合）が不明な溶媒和物（例えば、水和物）の形態で得られた場合にも、同様に当てはまる。

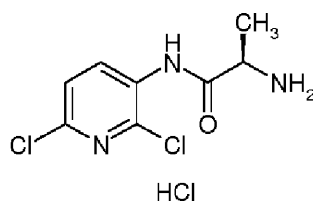
【0350】

中間体の調製中間体 1：

N-(2, 6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミド塩酸塩

40

【化 1 3】



【0351】

50 g の 3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジン (CAS 62476-56-6) と 56.3 g の D-ボク-アニリンを 400 mL のピリジンに溶解させた溶液に、0℃で

50

、T 3 Pの50%強度溶液（酢酸エチル中）886 mLをゆっくりと添加した。その混合物を0℃で4時間攪拌し、及び、室温で16時間攪拌した。その混合物を氷-水に添加し、その溶液がアルカリ性になるまで、炭酸カリウムを注意深く添加した。その反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾燥させた。これにより、73 gの{(2R)-1-[(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}カルバミン酸tert-ブチルが得られた。これを取って370 mLのジオキサンの中に入れ、室温で、89 mLの濃塩酸を添加した。その混合物を室温で90分間攪拌し、1000 mLの酢酸エチルを添加し、そのpHを水酸化ナトリウムを用いて調節してアルカリ性とした。その懸濁液をデカントし、相を分離し、その有機相を蒸発乾燥させた。その残渣を取ってジエチルエーテルの中に入れ、260 mLの1N HCl（ジエチルエーテル中の溶液）を添加した。その混合物を0℃まで冷却し、その沈澱物を吸引濾過した。その沈澱物を少量のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥キャビネットの中で乾燥させた。これにより、45.6 gのN-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミド塩酸塩が得られた。

10

【0352】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.50 (d, 3H); 4.23 (bq, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); (8.42 bs, 1H); 10.58 (s, 1H)。

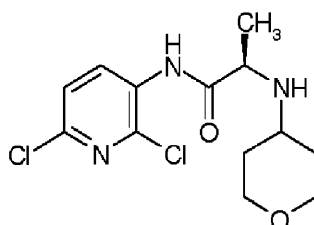
20

【0353】

中間体2:

N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-N2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-D-アラニンアミド

【化14】



30

【0354】

20 gの中間体1と9.6 gのテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを1.07 Lのジクロロメタンに懸濁させた懸濁液に、0℃で、12.1 gの酢酸ナトリウム及び47 gのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加した。その混合物を、室温まで昇温させながら、16時間攪拌した。その反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の中に注意深く注ぎ入れ、攪拌した。相を分離し、その水相をジクロロメタンで1回抽出した。その有機相を合して硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 勾配）で精製した。これにより、15 gのN-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-N2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-D-アラニンアミドが得られた。

40

【0355】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.57 (m, 2H); 1.44 (d, 3H); 1.84 (dq, 1H); 1.95 (dq, 1H); 2.63-2.82 (m, 1H); 3.38 (td, 1H); 3.45 (q, 1H); 3.91-4.08 (m, 2H); 7.28 (d, 1H); 8.84 (d, 1H)。

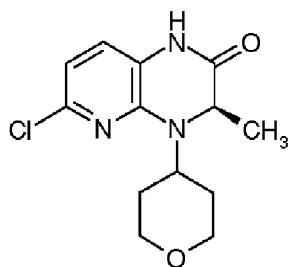
【0356】

中間体3:

(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

50

【化 1 5】



【0357】

10

7.8 g の中間体 2 と 31.7 mL の N, N-ジイソプロピルエチルアミンを 170 mL の DMF に溶解させた溶液を 4 つの個別の密閉された圧力容器の中に分けて入れ、これらを 175 °C の浴温度で 10 時間加熱した。室温まで冷却した後、それらの溶液を再度合し、酢酸エチルで稀釈し、半飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール 勾配）で精製した。これにより、4.1 g の (3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

【0358】

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.32 (d, 3H) ; 1.65 (d, 1H) ; 1.82 (dq, 1H) ; 1.98 (dq, 1H) ; 2.07 (d, 1H) ; 3.57 (qd, 2H) ; 4.03-4.12 (m, 2H) ; 4.25 (q, 1H) ; 4.55 (tt, 1H) ; 6.65 (d, 1H) ; 6.92 (d, 1H) ; 8.92 (s, 1H)。

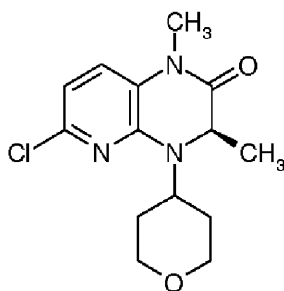
【0359】

中間体 4 :

(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン

【化 1 6】

30



【0360】

40

3.2 g の中間体 3 と 647 mg の水素化ナトリウム（ホワイトオイル中 60 %）と 1.01 mL のヨウ化メチルを 137 mL の DMF に溶解させた溶液を室温で 16 時間攪拌した。その反応物を水の中に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。その有機相を合して飽和塩化アンモニウム溶液及び半飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。これにより、2.8 g の (3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

【0361】

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.24 (d, 3H) ; 1.66 (dq, 1H) ; 1.82 (dq, 1H) ; 1.97 (qd, 1H) ; 2.06 (dq, 1H) ; 3.32 (s, 3H) ; 3.57 (tdd, 2H) ; 4.01-4.13 (m, 2H) ; 4.32 (q, 1H) ; 4.55 (tt, 1H) ; 6.70 (d, 1H) ; 7.01

(d, 1H)。

【0362】

キラルHPLC：Rt = 5.92分、(97% ee)

機器：Waters Alliance 2695； カラム：Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4.6mm； 移動相：ヘキサン／2-プロパノール 70：30； 流量 1mL／分； 温度：25℃； 注入：5 μ L (1mg/mL エタノール／メタノール、1：1)； DAD 996走査：280nm。

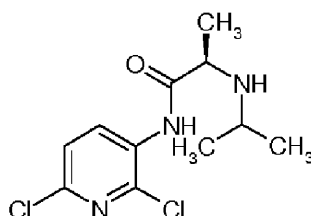
【0363】

中間体5：

N²-(1-メチルエチル)-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミド

10

【化17】



【0364】

20

中間体2の調製と同様にして、N²-(1-メチルエチル)-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドを、0℃で、40mLのジクロロメタンの中の0.5gの中間体1と0.27mLのアセトンと303mgの酢酸ナトリウムと1.18gのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムから調製した。これにより、420mgのN²-(1-メチルエチル)-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドが得られた。これは、次の段階の合成において直接使用した。

【0365】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： δ = 1.02 (d, 3H)；1.05 (d, 3H)；1.27 (d, 3H)；2.77 (sp, 1H)；3.30 (q, 1H)；7.58 (d, 1H)；8.67 (d, 1H)。

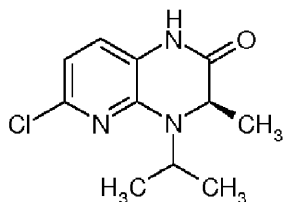
30

【0366】

中間体6：

(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(プロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化18】



40

【0367】

中間体3の合成と同様にして、(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(プロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、40mLのDMFの中の420mgの中間体5と2.1mLのN,N-ジイソプロピルエチルアミンから、それらを170℃の浴温度で72時間加熱することによって調製した。これにより、320mgの(3R)-6-クロロ-3-メチル-4-(プロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

【0368】

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)： δ = 1.16 (d, 3H)；1.24

50

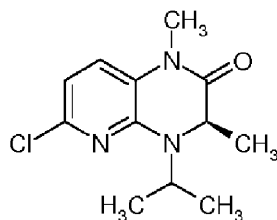
(d, 3H); 1.27 (d, 3H); 4.16 (q, 1H); 4.43 (sp, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.56 (s, 1H)。

【0369】

中間体7:

(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(プロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化19】



10

【0370】

中間体4の調製と同様にして、(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(プロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、20mLのDMFの中の320mgの中間体6と80mgの水素化ナトリウム(ホワイトオイル中60%)と0.13mLのヨウ化メチルから調製した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 2:1)で精製して、280mgの(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(プロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

20

【0371】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.12 (d, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 3.22 (s, 3H); 4.32 (q, 1H); 4.47 (sp, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.31 (d, 1H)。

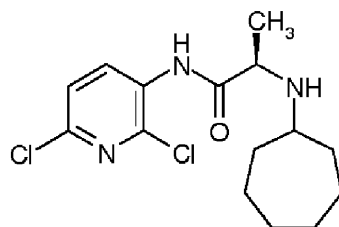
【0372】

中間体8:

N²-シクロヘプチル-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミド

30

【化20】



【0373】

中間体2の調製と同様にして、N²-シクロヘプチル-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドを、0℃で、80mLのジクロロメタンの中の1.5gの中間体1と809mgのシクロヘプタノンと909mgの酢酸ナトリウムと3.5gのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムから調製した。これにより、1.4gのN²-シクロヘプチル-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドが得られた。

40

【0374】

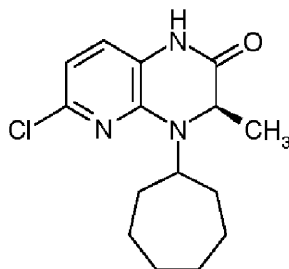
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.26 (d, 3H); 1.29-1.42 (m, 4H); 1.42-1.55 (m, 4H); 1.55-1.69 (m, 3H); 1.75-1.88 (m, 2H); 2.56-2.67 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.68 (d, 1H)。

50

【0375】

中間体9：

(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン
【化21】



10

【0376】

中間体3の合成と同様にして、(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、70 mLのDMFの中の1.4 gの中間体8と5.77 mLのN,N-ジイソプロピルエチルアミンから、それらを浴温度170℃で72時間加熱することによって調製した。これにより、1.18 gの(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

20

【0377】

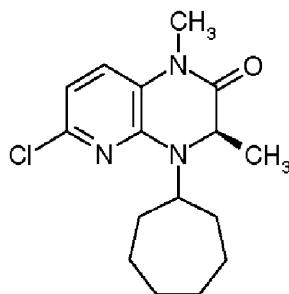
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.16 (d, 3H) ; 1.37-1.63 (m, 6H) ; 1.63-2.00 (m, 6H) ; 3.96-4.09 (m, 1H) ; 4.17 (q, 1H) ; 6.64 (d, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 10.57 (s, 1H)。

【0378】

中間体10：

(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化22】



30

【0379】

中間体4の調製と同様にして、(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、50 mLのDMFの中の1.18 gの中間体9と241 mgの水素化ナトリウム（ホワイトオイル中60%）と0.38 mLのヨウ化メチルから調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル 3：1）で精製して、1.11 gの(3R)-6-クロロ-4-シクロヘプチル-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

40

【0380】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.13 (d, 3H) ; 1.38-1.63 (m, 6H) ; 1.63-1.84 (m, 4H) ; 1.83-2.03 (m, 2H) ; 3.21 (s, 3H) ; 4.00-4.14 (m, 1H) ; 4.32 (q, 1H)

50

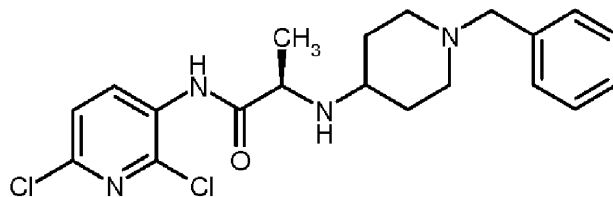
); 6.75 (d, 1H); 7.29 (d, 1H)。

【0381】

中間体11:

N²-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミド

【化23】



10

【0382】

10 g の中間体1と8.89 g の1-ベンジルピペリドン (CAS 3612-20-2) を100 mL のジクロロメタンに溶解させた溶液を、室温で、18.2 g のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムと混合させた。16時間経過した後、その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の上に注意深く注ぎ、相を分離し、その水相をジクロロメタンで抽出した。その有機相を合して硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル 勾配) で精製した。これにより、15.1 g のN²-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-D-アラニンアミドが得られた。

20

【0383】

¹H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ = 1.17 (bs, 1H), 1.37-1.52 (m, 5H), 1.86 (d, 1H), 1.91-2.04 (m, 3H), 2.48 (bs, 1H), 2.83-2.88 (m, 2H), 3.38 (q, 1H), 3.51 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 8.82 (d, 1H), 10.4 (bs, 1H)。

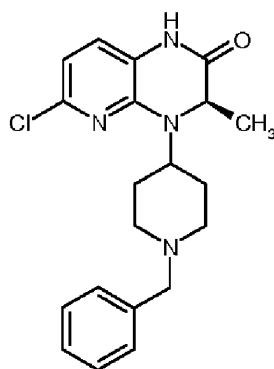
【0384】

中間体12:

(3R)-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-クロロ-3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

30

【化24】



40

【0385】

15.1 g の中間体11と32.3 mL のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを277 mL のDMAに溶解させた溶液を、しっかりと密閉した容器の中で、浴温度170°Cで48時間攪拌した。冷却後、その混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を合して減圧下で濃縮した。トルエンを添加し、その混合物を、再度、減圧下で完全に濃縮した。その残渣をヘプタン/水混合物の中で攪拌し、その沈澱物を吸引濾過し、次いで、トルエンを蒸留することによって乾燥させた。これにより、13.8 g の(3R)-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-クロロ-3-メチル-3,4-ジ

50

ヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オンが得られた。

【0386】

^1H NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 1.27 (d, 3H), 1.54–1.81 (m, 3H), 1.86–2.26 (m, 3H), 2.90–3.05 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.22–4.39 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.25–7.32 (m, 5H), 8.72 (bs, 1H)。

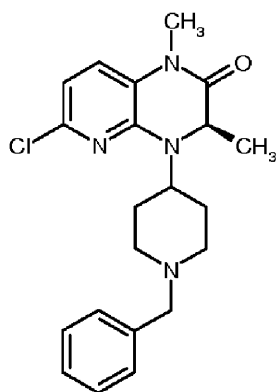
【0387】

中間体 13 :

(R) - 4 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 6-クロロ-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン

10

【化25】



20

【0388】

13.1 g の中間体 12 を 131 mL の DMF に溶解させた溶液を、0 °C で、2.08 mg の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60 %) と少量ずつ混合させた。その混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、再度、0 °C まで冷却し、2.28 mL のヨウ化メチルを添加した。約 10 分間経過した後、その混合物を、アルゴン雰囲気下、氷-水に素早く添加し、その沈澱物を吸引濾過し、ヘプタンで洗浄した。これにより、12.7 g の (R) - 4 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 6-クロロ-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オンが得られた。

30

【0389】

^1H NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 1.19 (d, 3H), 1.57–1.79 (m, 2H + H_2O), 1.92 (bq, 1H), 2.04–2.22 (m, 3H), 2.96 (bs, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.30–4.35 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.31–7.37 (m, 5H)。

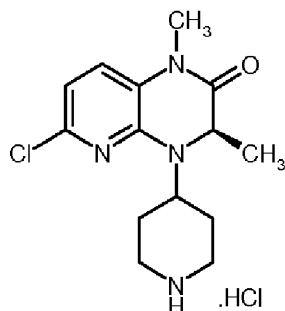
【0390】

中間体 14 :

(3R) - 6-クロロ-1, 3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン塩酸塩

40

【化 2 6】



10

【0391】

12. 2 g の中間体 13 と 4. 46 mL の 1-クロロエチルカルボクロリデート (CAS 50893-53-3) を 131 mL の 1, 2-ジクロロエタンに溶解させた溶液を、環流しながら 4 時間加熱した。その混合物を完全に濃縮し、酢酸エチル／ヘプタン (1 : 1) の中に入れた。この溶液をシリカゲルで濾過し、最初にヘプタンで洗浄し、次いで、酢酸エチルで洗浄した。溶離した残渣をメタノール中で加熱し、再度濃縮した。これにより、8. 2 g の (3R)-6-クロロ-1, 3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン塩酸塩が得られた。

【0392】

20

^1H NMR (400 MHz, 25 °C, DMSO-d₆) : δ = 1. 22 (d, 3 H), 1. 94–2. 01 (m, 1 H), 2. 13 (dq, 1 H), 2. 23–2. 37 (m, 2 H), 3. 16 (tt, 2 H), 3. 30 (s, 3 H), 3. 43–3. 53 (m, 2 H), 4. 28 (q, 1 H), 4. 39 (tt, 1 H), 6. 80 (d, 1 H), 7. 07–7. 21 (m, 1 H), 7. 32 (d, 1 H)。

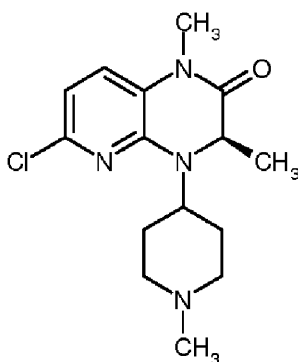
【0393】

中間体 15 :

(3R)-6-クロロ-1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン

【化 2 7】

30



40

【0394】

8. 2 g の中間体 14 を 77. 1 mL のメタノールに溶解させた溶液を、室温で、最初に 77. 1 mL のホルムアルデヒド溶液 (水中 7 %) と混合させ、次いで、2. 19 g のシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び 3. 49 g の酢酸と混合させた。その混合物を 16 時間攪拌し、次いで、2 N 水酸化ナトリウム溶液を添加した。その反応溶液を酢酸エチルで抽出し、その有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン／酢酸エチル (1 : 1) で出発し、酢酸エチル／トリエチルアミン／メタノール (92 : 5 : 3) までの勾配) で精製した。これにより、6. 7 g の (3R)-6-クロロ-1, 3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得

50

られた。

【0395】

^1H NMR (400 MHz, 25°C , CDCl_3) : $\delta = 1.20$ (d, 3H), 1.62 – 1.68 (m, 1H), 1.75 (dq, 1H), 1.95 (dq, 1H), 2.07 – 2.21 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.94 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.25 – 4.35 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.97 (d, 1H)。

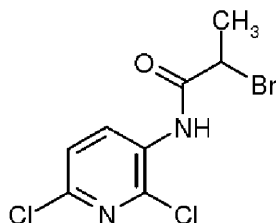
【0396】

中間体16：

2-ブロモ-N-(2, 6-ジクロロピリジン-3-イル)プロパンアミド

10

【化28】



【0397】

8.5 gの3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジン (CAS 62476-56-6) を200 mLのTHFと12.7 mLのピリジンに溶解させた溶液に、室温で、20.3 gの2-ブロモプロピオニルブロミド (CAS 563-76-8)をゆっくりと添加した。その混合物を室温で72時間攪拌した。次いで、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で完全に濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製した。これにより、8.2 gの2-ブロモ-N-(2, 6-ジクロロピリジン-3-イル)プロパンアミドが得られた。

20

【0398】

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.76$ (d, 3H) ; 4.94 (q, 1H) ; 7.60 (d, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 10.17 (s, 1H)

30

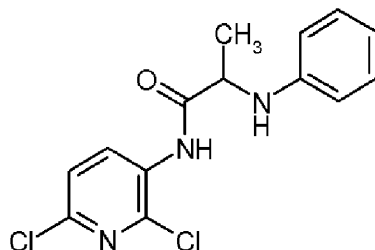
。

【0399】

中間体17：

N-(2, 6-ジクロロピリジン-3-イル)-N2-フェニルアラニンアミド

【化29】



40

【0400】

2.7 gの中間体16と759 mgのアニリンを27 mLのトルエンと2.7 mLのジイソプロピルエチルアミンに溶解させた溶液を 140°C で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で完全に濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製した。これにより、さらなる反応に対して十分に純粋な3.1 gのN-(2, 6-ジクロロピリジン-3-イル)-N2-フェニルアラニンアミドが得られた。

【0401】

50

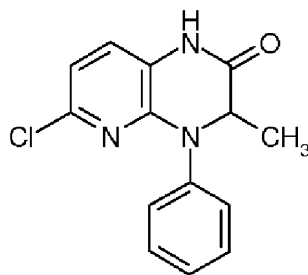
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.44 (d, 3H) ; 4.12 (q, 1H) ; 6.11 (d, 1H) ; 6.64 (d, 2H) ; 6.99 (t, 1H) ; 7.10 (t, 2H) ; 7.56 (d, 1H) ; 8.29 (d, 1H) ; 9.79 (s, 1H)。

【0402】

中間体 18 :

6-クロロ-3-メチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H) -オン

【化30】



10

【0403】

中間体 3 の合成と同様にして、6-クロロ-3-メチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H) -オンを、10 mL の DMF 中の 1.8 g の中間体 17 と 12.3 mL の N,N-ジシクロヘキシルメチルアミンから、それらを浴温度 170 °C で 18 時間加熱することによって調製した。これにより、350 mg の 6-クロロ-3-メチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H) -オンが得られた。

20

【0404】

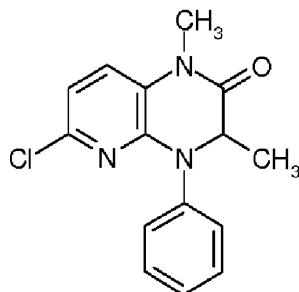
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.29 (d, 3H) ; 4.48 (q, 1H) ; 6.84 (d, 1H) ; 7.17 (d, 1H) ; 7.22 (t, 1H) ; 7.33 (d, 2H) ; 7.41 (t, 2H) ; 10.82 (s, 1H)。

【0405】

中間体 19 :

6-クロロ-1,3-ジメチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H) -オン

【化31】



40

【0406】

中間体 4 の調製と同様にして、6-クロロ-1,3-ジメチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H) -オンを、9 mL の DMF 中の 500 mg の中間体 18 (2 回の反応によって得られたもの) と 120 mg の水素化ナトリウム (ホワイトオイル中 60%) と 0.171 mL のヨウ化メチルから調製した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 勾配) に付して、380 mg の 6-クロロ-1,3-ジメチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H) -オンが得られた。

【0407】

50

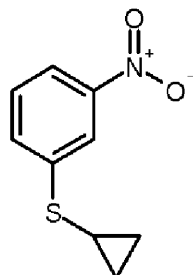
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.29$ (d, 3H) ; 3.32 (s, 3H) ; 4.60 (q, 1H) ; 6.96 (d, 1H) ; 7.21 (t, 1H) ; 7.33 (d, 2H) ; 7.41 (t, 2H) ; 7.50 (d, 1H)。

【0408】

中間体 20 :

シクロプロピル 3-ニトロフェニルスルフィド

【化 3 2】



10

【0409】

10.0 g の 3-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを 100 mL のトルエンに溶解させた溶液に、合計で 35.5 g のトリフェニルホスフィンを少量ずつ添加した。添加が完了次第、室温で攪拌を 2 時間続けた。次いで、その混合物を 100 mL の N,N-ジメチルホルムアミドで希釈し、29.4 g の炭酸セシウム及び 16.4 g のシクロプロピルブロミドを添加し、その混合物を環流しながら 36 時間加熱した。室温まで冷却した後、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を合して硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 10% 酢酸エチル含有量になるまでの勾配）で精製した。これにより、5.12 g のシクロプロピル 3-ニトロフェニルスルフィドが得られた。

20

【0410】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25°C, CDCl₃) : $\delta = 0.71-0.78$ (m, 2H) ; 1.16-1.23 (m, 2H) ; 2.21-2.28 (m, 1H) ; 7.44 (t, 1H) ; 7.62 (ddd, 1H) ; 7.96 (ddd, 1H) ; 8.22 (t, 1H)。

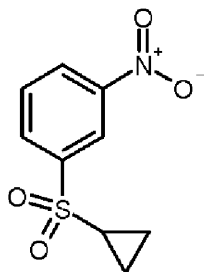
30

【0411】

中間体 21 :

シクロプロピル 3-ニトロフェニルスルホン

【化 3 3】



40

【0412】

5.12 g の中間体 20 を 50 mL のアセトンと 5.1 mL の水と 5.1 mL のメタノールに溶解させた溶液に、0-5°C で、合計で 20.15 g のペルオキシ硫酸カリウム（Oxone（登録商標）、CAS 70693-62-8）を少量ずつ添加し、次いで、その混合物を室温で 72 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、固体を濾過し、その沈澱物を酢酸エチルで洗浄した。その有機相を合して減圧下で濃縮乾燥させ、その残渣を取って酢酸エチルの中に入れた。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をジエチ

50

ルエーテルを用いて摩砕し、吸引濾過した。これにより、2.17 g のシクロプロピル 3-ニトロフェニルスルホンが得られた。

【0413】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 1.09–1.18 (m, 2 H) ; 1.40–1.48 (m, 2 H) ; 2.49–2.57 (m, 1 H) ; 7.82 (t, 1 H) ; 8.25 (bd, 1 H) ; 8.51 (ddd, 1 H) ; 8.76 (t, 1 H) 。

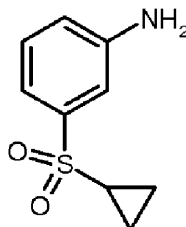
【0414】

中間体 22 :

3-(シクロプロピルスルホニル) アニリン

10

【化34】



【0415】

2.17 g の中間体 21 と 2.67 g の鉄粉を 25 mL のエタノールと 6.8 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液に懸濁させた懸濁液を環流温度で 5 時間攪拌した。その混合物をケイ藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。水を添加し、その有機溶媒を減圧下で除去した。残った水溶液を酢酸エチルで 3 回抽出し、その有機相を合して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をジエチルエーテルを用いて摩砕し、吸引濾過した。これにより、1.43 g の 3-(シクロプロピルスルホニル) アニリンが得られた。

20

【0416】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 0.98–1.07 (m, 2 H) ; 1.30–1.37 (m, 2 H) ; 2.42–2.50 (m, 1 H) ; 3.97 (bs, 2 H) ; 6.89 (ddd, 1 H) ; 7.17 (t, 1 H) ; 7.24 (ddd, 1 H) ; 7.32 (t, 1 H) 。

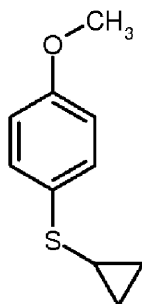
30

【0417】

中間体 23 :

1-(シクロプロピルスルファニル) - 4-メトキシベンゼン

【化35】



40

【0418】

15 g の 4-メトキシチオフェノールと 52.3 g の炭酸セシウムを 105 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させた懸濁液に、25.9 g のシクロプロピルプロミドを添加し、その混合物を 60 °C で加熱しながら 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を水の中に注ぎ入れ、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を合して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマト

50

グラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 10%酢酸エチル含有量になるまでの勾配）で精製した。これにより、19.2 gの1-（シクロプロピルスルファニル）-4-メトキシベンゼンが得られた。

【0419】

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, 25°C, CDCl_3 ）： δ = 0.66–0.71（m, 2H）；0.96–1.02（m, 2H）；2.15–2.23（m, 1H）；3.81（s, 3H）；6.87（d, 2H）；7.35（d, 2H）。

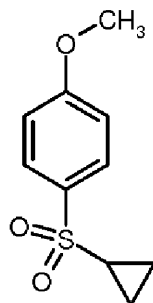
【0420】

中間体24：

シクロプロピル4-メトキシフェニルスルホン

10

【化36】



20

【0421】

19.2 gの中間体23を192 mLのアセトンと19.2 mLの水と19.2 mLのメタノールに溶解させた溶液に、0–5°Cで、合計で52.38 gのペルオキシ硫酸カリウム（Oxone（登録商標）、CAS 70693-62-8）を少量ずつ添加し、次いで、その混合物を室温で16時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、固体を濾過し、その沈澱物を酢酸エチルで洗浄した。その有機相を合して減圧下で濃縮乾燥させ、その残渣を取って酢酸エチルの中に入れた。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。これにより、16.7 gのシクロプロピル4-メトキシフェニルスルホンが得られた。

【0422】

30

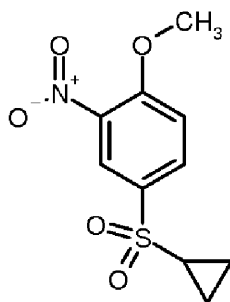
$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, 25°C, CDCl_3 ）： δ = 0.97–1.04（m, 2H）；1.29–1.35（m, 2H）；2.40–2.48（m, 1H）；3.89（s, 3H）；7.01（d, 2H）；7.82（d, 2H）。

【0423】

中間体25：

シクロプロピル4-メトキシ-3-ニトロフェニルスルホン

【化37】



40

【0424】

20 gの中間体24（中間体24の2つのバッチから調製）を100 mLの濃硫酸に溶解させた溶液に、2.3 mLの濃硝酸を、温度が20–30°Cに維持されるように、滴下して加えた。室温でさらに15分間攪拌した後、その混合物を氷-水に添加し、酢酸エチ

50

ルで2回抽出した。その有機相を合して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。このバッチを10gの中間体24を用いて再度繰り返した。2つのバッチの残渣を合して200mLのヘプタンの中に入れ、その溶液を減圧下で約100mLになるまで再度濃縮した。ここで、結晶化が起こった。その混合物を室温で放置し、さらに結晶化させた。その後者を吸引濾過し、ヘプタンで洗浄した。これにより、15.8gのシクロプロピル4-メトキシ-3-ニトロフェニルスルホンが得られた。

【0425】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 25°C, CDCl_3) : $\delta = 1.06 - 1.13$ (m, 2H) ; $1.35 - 1.42$ (m, 2H) ; $2.44 - 2.53$ (m, 1H) ; 4.08 (s, 3H) ; 7.26 (d, 1H) ; 8.07 (dd, 1H) ; 8.37 (d, 1H)。

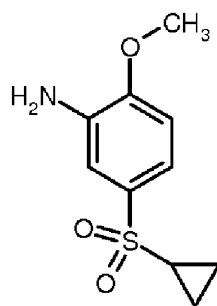
10

【0426】

中間体26：

5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシアニリン

【化38】



20

【0427】

10gの中間体25と10.85gの鉄粉を100mLのエタノールと27.7mLの飽和塩化アンモニウム水溶液に懸濁させた懸濁液を環流温度で加熱しながら2時間攪拌した。その混合物をケイ藻土で濾過し、エタノールで洗浄した。その有機溶媒を減圧下で除去した。残った水溶液を水で稀釈し、酢酸エチルで2回抽出し、その有機相を合して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をヘプタン/酢酸エチル(1:1)から結晶化させた。これにより、6.3gの5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシアニリンが得られた。

30

【0428】

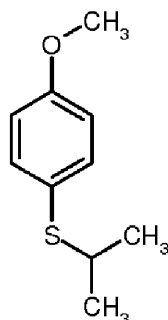
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 25°C, CDCl_3) : $\delta = 0.95 - 1.03$ (m, 2H) ; $1.27 - 1.34$ (m, 2H) ; $2.40 - 2.48$ (m, 1H) ; 3.93 (s, 3H) ; 4.05 (bs, 2H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.18 (d, 1H) ; 7.27 (dd, 1H)。

【0429】

中間体27：

1-(イソプロピルスルファニル)-4-メトキシベンゼン

【化39】



40

【0430】

50

20 g の 4-メトキシチオフェノールを 100 mL のメタノールに懸濁させた懸濁液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液 38 mL の (506 M) 及び 26.8 mL の 2-ブロモプロパンを添加し、その混合物を 60 °C で加熱しながら 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を水の中に注ぎ入れ、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を合して減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル 10 % 酢酸エチル含有量になるまでの勾配) で精製した。これにより、24.2 g の 1-(イソプロピルスルファニル)-4-メトキシベンゼンが得られた。

【0431】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 1.24 (d, 6H) ; 3.19 (sept, 1H) ; 3.81 (s, 3H) ; 6.85 (d, 2H) ; 7.40 (d, 2H)。

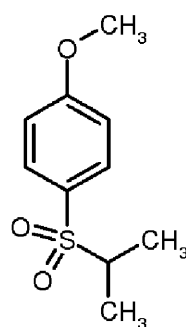
10

【0432】

中間体 28 :

イソプロピル 4-メトキシフェニルスルホン

【化40】



20

【0433】

24 g の中間体 28 を 240 mL のアセトンと 24 mL の水と 24 mL のメタノールに溶解させた溶液に、室温で、合計で 64.8 g のペルオキシ硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、CAS 70693-62-8) を少量ずつ添加し、次いで、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、追加の 32.4 g のペルオキシ硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、CAS 70693-62-8) を添加し、その混合物を室温で 16 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、固体を濾過し、その沈澱物を酢酸エチルで洗浄した。その有機相を合して減圧下で濃縮乾燥させ、その残渣を取って酢酸エチルの中に入れた。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。これにより、27.2 g のイソプロピル 4-メトキシフェニルスルホンが得られた。

30

【0434】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 1.28 (d, 6H) ; 3.15 (sept, 1H) ; 3.88 (s, 3H) ; 7.02 (d, 2H) ; 7.79 (d, 2H)。

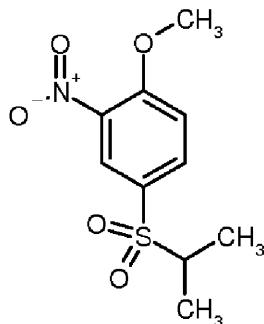
40

【0435】

中間体 29 :

イソプロピル 4-メトキシ-3-ニトロフェニルスルホン

【化 4 1】



10

【0 4 3 6】

21 g の中間体 28 を 105 mL の濃硫酸に溶解させた溶液に、4.9 mL の濃硝酸を、温度が 20–30 °C に維持されるように、滴下して加えた。室温でさらに 15 分間攪拌した後、その混合物を氷–水に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を合して減圧下で濃縮乾燥させた。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 50 % 酢酸エチル含有量になるまでの勾配）で精製した。これにより、23.3 g のイソプロピル 4-メトキシ-3-ニトロフェニルスルホンが得られた。

【0 4 3 7】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 1.33 (d, 6H) ; 3.22 (sept, 1H) ; 4.08 (s, 3H) ; 7.27 (d, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.34 (d, 1H)。

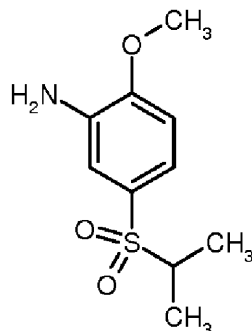
20

【0 4 3 8】

中間体 30 :

5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシアニリン

【化 4 2】



30

【0 4 3 9】

22.2 g の中間体 29 と 23.9 g の鉄粉を 222 mL のエタノールと 61.2 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液に懸濁させた懸濁液を、環流温度で加熱しながら 2 時間攪拌した。その混合物をケイ藻土で濾過し、エタノールで洗浄した。その有機溶媒を減圧下で除去した。残った水溶液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出し、その有機相を合して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をヘプタン／酢酸エチル (1 : 1) から結晶化させた。これにより、13.7 g の 5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシアニリンが得られた。

40

【0 4 4 0】

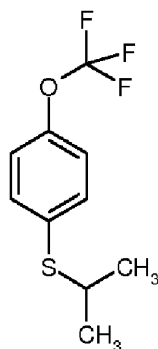
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 25 °C, CDCl_3) : δ = 1.28 (d, 6H) ; 3.15 (sept, 1H) ; 3.93 (s, 3H) ; 4.04 (bs, 2H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.15 (d, 1H) ; 7.25 (dd, 1H)。

【0 4 4 1】

中間体 31 :

4-(イソプロピルスルファニル)フェニルトリフルオロメチルエーテル

【化 4 3】



10

【0 4 4 2】

3 g の 4-トリフルオロメトキシチオフェノール (CAS 169685-29-4) を 10 mL のメタノールに溶解させた溶液に、室温で、4.2 mL のナトリウムメトキシド溶液 (メタノール中 30%) を注意深く添加した。その混合物を 10 分間攪拌し、次いで、2.8 mL の 2-ブロモプロパンを添加した。この混合物を、浴温度 60℃ で 3 時間攪拌し、及び、室温で 14 時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで 3 回抽出した。その有機相を合して飽和塩化ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。これにより、3.0 g の 4-(イソプロピルスルファニル)フェニルトリフルオロメチルエーテルが得られた。

20

【0 4 4 3】

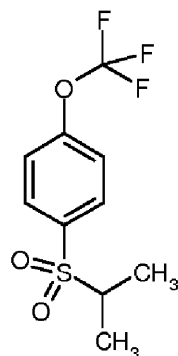
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ = 1.24 (d, 6H); 3.52 (sp, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.47 (d, 2H)。

【0 4 4 4】

中間体 3 2:

1-(イソプロピルスルホニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

【化 4 4】



30

【0 4 4 5】

24 mL のアセトンと 2.4 mL の水と 2.4 mL のメタノールの中の 3 g の中間体 3 1 の混合物に、室温で、合計で 6.2 g のペルオキシ硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、CAS 70693-62-8) を少量ずつ添加し、次いで、その混合物を室温で 5 時間攪拌した。次いで、追加の 3.1 g のペルオキシ硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、CAS 70693-62-8) を添加し、その混合物を室温で 16 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで稀釈し、固体を濾過し、その沈澱物を酢酸エチルで洗浄した。その有機相を合して減圧下で濃縮乾燥させ、その残渣を取って酢酸エチルの中に入れた。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。これにより、3.1 g の 1-(イソプロピルスルホニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンが得られた。

40

【0 4 4 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ = 1.16 3.49 (sp

50

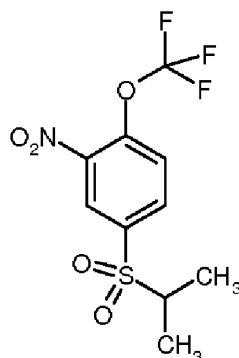
, 1 H) ; 7. 6 6 (d, 2 H) ; 8. 0 0 (d, 2 H)。

【0447】

中間体 33 :

イソプロピル 3-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホン

【化45】



10

【0448】

11. 7 mL の濃硫酸の中の 3 g の中間体 32 の混合物に、0 °C で、0. 82 mL の濃硝酸 (65 %) を滴下して加えた。その混合物を室温で 14 時間攪拌した。その混合物を氷-水に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を合して飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、その溶媒を減圧下で完全に濃縮した。これにより、3. 2 g のイソプロピル 3-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルスルホンが得られた。

20

【0449】

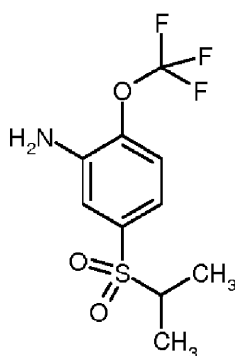
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6) : δ = 1. 20 (d, 6 H) ; 3. 65 (sp, 1 H) ; 7. 99-8. 05 (m, 1 H) ; 8. 32 (dd, 1 H) ; 8. 59 (d, 1 H)。

【0450】

中間体 34 :

5-(イソプロピルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【化46】



30

【0451】

47 mL のメタノールの中の 3 g の中間体 33 と 300 mg の炭素担持パラジウム (10 %) の混合物を、1 bar の水素雰囲気下、室温で 5 時間振盪した。その混合物をケイ藻土で濾過し、その溶液を完全に濃縮した。その残渣を変性シリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage カラム KP-NH、溶離液：ジクロロメタン/メタノール 0. 5 % メタノールまでの勾配) で精製した。これにより、1. 8 g の 5-(イソプロピルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)アニリンが得られた。

40

【0452】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6) : δ = 1. 15 (d, 6 H) ; 3. 34 (sp, 1 H) ; 6. 00 (s, 2 H) ; 6. 97 (dd, 1 H) ; 7. 29 (d, 1 H) ; 7. 34-7. 39 (m, 1 H)。

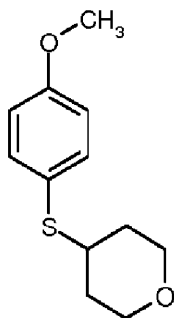
50

【0453】

中間体 35：

4-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]テトラヒドロ-2H-ピラン

【化47】



10

【0454】

46 mL の DMF の中の 3.5 g の 4-メトキシチオフェノール (CAS 696-63-9) と 4.7 g の 4-ブロモテトラヒドロ-2H-ピラン (CAS 25637-16-5) と 9 g の炭酸セシウムの混合物を浴温度 60 °C で 6 時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで抽出した。その有機相を半飽和塩化ナトリウム溶液で 5 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。これにより、5.2 g の 4-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]テトラヒドロ-2H-ピランが黄色の油状物として得られた。

20

【0455】

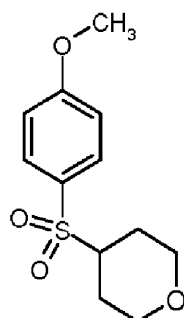
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6) : δ = 1.36–1.48 (m, 2H) ; 1.71–1.80 (m, 2H) ; 3.19 (tt, 1H) ; 3.31 (dt, 2H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.81 (td, 2H) ; 6.92 (d, 2H) ; 7.38 (d, 2H)。

【0456】

中間体 36：

4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-2H-ピラン

【化48】



30

【0457】

4.2 g の中間体 35 を 127 mL のメタノールに溶解させた溶液に、室温で、合計で 27.3 g のペルオキシ硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、CAS 70693-62-8) を少量ずつ添加し、次いで、その混合物を室温で 14 時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を取ってジクロロメタンの中に入れた。その混合物を 1 N 塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。これにより、4.7 g の 4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-2H-ピランが得られた。

40

【0458】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6) : δ = 1.49 (qd, 2H) ; 1.67–1.75 (m, 2H) ; 3.26 (dt, 2H) ; 3.43 (tt, 1H)

50

; 3.85–3.92 (m, 5H); 7.18 (d, 2H); 7.76 (d, 2H)。

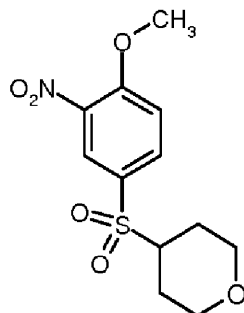
【0459】

中間体37:

4-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-2H-ピラ

ン

【化49】



10

【0460】

18.4 mLの濃硫酸の中の4.5 gの中間体36の混合物に、0℃で、1.3 mLの濃硝酸(65%)を滴下して加えた。その混合物を0℃で10分間攪拌した。その混合物を氷-水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を合して飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、その溶媒を減圧下で完全に濃縮した。これにより、4.2 gの4-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-2H-ピランが得られた。

20

【0461】

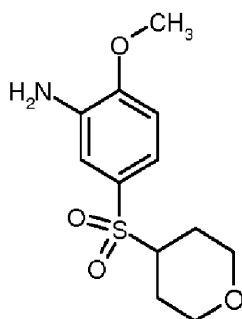
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ = 1.54 (qd, 2H); 1.70–1.78 (m, 2H); 3.27 (dt, 2H); 3.63 (tt, 1H); 3.87–3.95 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 7.63 (d, 1H); 8.09 (dd, 1H); 8.30 (d, 1H)。

【0462】

中間体38:

2-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アニリン

【化50】



40

【0463】

500 mLのメタノールの中の4 gの中間体37と400 mgの炭素担持パラジウム(10%)の混合物を、1 barの水素雰囲気下、室温で9時間振盪した。その混合物をケイ藻土で濾過し、その溶液を完全に濃縮した。これにより、3.6 gの2-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アニリンが得られた。

【0464】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6 , シグナルは場合により水によって覆い隠されている): δ = 1.49 (qd, 2H); 1.66–1.75 (m, 2H); 3.26 (dt, 2H); 3.83–3.92 (m, 5H); 5.26 (s, 2H); 6.96–7.03 (m, 2H); 7.05 (d, 1H)。

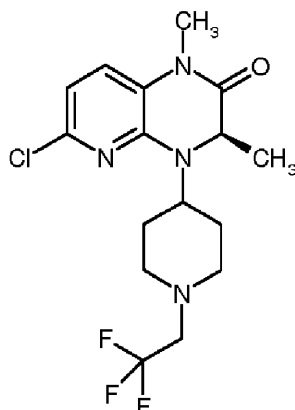
50

【0465】

中間体39：

(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化51】



10

【0466】

1. 0 gの(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩(CAS 1644414-06-1; 調製についてはWO2014095774に記載されている、中間体64)と852 mgの2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(CAS 6226-25-1)を1.4 mLのトリエチルアミンと16 mLのTHFに溶解させた溶液を、アルゴン雰囲気下、浴温度70℃で14時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 50:50)で精製した。これにより、630 mgの(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-4-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

20

【0467】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6 , 一部のシグナルはDMSOによって覆い隠されている): δ = 1.11 (d, 3H); 1.55 (bd, 1H); 1.74-1.90 (m, 2H); 1.97 (qd, 1H); 2.94-3.05 (m, 2H); 3.15-3.26 (s+q, 5H); 4.07 (tt, 1H); 4.30 (q, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -106.3^\circ + / - 0.33^\circ$ ($c = 6.0 \text{ mg/mL}$, メタノール)。

30

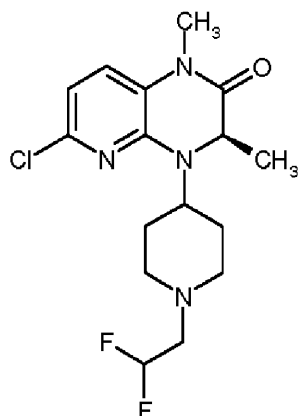
【0468】

中間体40：

(3R)-6-クロロ-4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

40

【化 5 2】



10

【0469】

1. 0 g の (3R)-6-クロロ-1, 3-ジメチル-4- (ピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン塩酸塩 (CAS 1644414-06-1; 調製については WO2014095774 に記載されている、中間体 64) と 1. 31 g の 2, 2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (CAS 74427-22-8) と 1. 01 g の炭酸カリウムと 406 mg のヨウ化カリウムを 12. 9 mL のアセトニトリルに溶解させた溶液を、アルゴン雰囲気下、浴温度 60℃ で 14 時間攪拌した。その混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100% 酢酸エチル含有量になるまでの勾配) で精製した。これにより、536 mg の (3R)-6-クロロ-4- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

20

【0470】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ = 1. 11 (d, 3H); 1. 56 (bd, 1H); 1. 79 (qd, 1H); 1. 85-2. 02 (m, 2H); 2. 25-2. 35 (m, 2H); 2. 75 (dt, 2H); 2. 94-3. 05 (m, 2H); 3. 22 (s, 3H); 4. 06 (tt, 1H); 4. 29 (q, 1H); 6. 13 (tt, 1H); 6. 79 (d, 1H); 7. 32 (d, 1H); 旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -126. 4^\circ + / - 0. 19^\circ$ ($c = 8. 0 \text{ mg/mL}$, メタノール)。

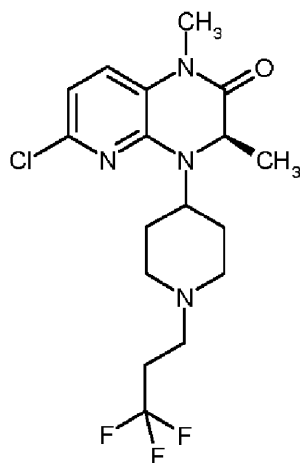
30

【0471】

中間体 41:

(3R)-6-クロロ-1, 3-ジメチル-4- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-4-イル]-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン

【化 5 3】



10

【0472】

1.5 g of (3R)-6-chloro-1,3-dimethyl-4-((3,3,3-trifluoropropyl)pyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one hydrochloride (CAS 1644414-06-1; preparation is described in WO 2014/095774) and 0.88 g of 1-iodo-3,3,3-trifluoropropane (CAS 460-37-7) and 1.76 g of potassium carbonate in 10 mL of acetonitrile were dissolved in a solution, under argon atmosphere, at 70 °C for 4 hours stirring, and then, at room temperature for 14 hours stirring. The mixture was added to water, extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution, dried with sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (dichloromethane/methanol 10% methanol content up to the gradient) to give (3R)-6-chloro-1,3-dimethyl-4-((3,3,3-trifluoropropyl)pyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one.

20

【0473】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6): δ = 1.11 (d, 3H); 1.56 (bd, 1H); 1.79 (qd, 1H); 1.85–2.02 (m, 2H); 2.25–2.35 (m, 2H); 2.75 (dt, 2H); 2.94–3.05 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 4.06 (tt, 1H); 4.29 (q, 1H); 6.13 (tt, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.32 (d, 1H).

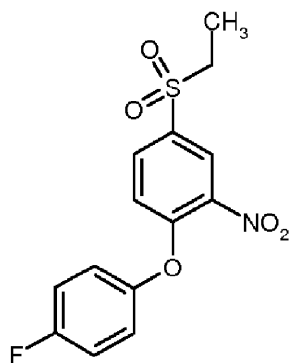
30

【0474】

中間体 4 2 :

エチル 4-((4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロフェニル)スルホン

【化 5 4】



40

【0475】

40 mL of DMF and 2 g of 1-chloro-4-((ethylsulfonyl)-2-nitrophenyl) were

50

ンゼン（C A S 74159-80-1）と898mgの4-フルオロフェノール（C A S 371-41-5）と1.22gの炭酸カリウムの混合物を浴温度70℃で4時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を半飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル 50%酢酸エチル含有量になるまでの勾配）で精製した。これにより、2.4gのエチル4-（4-フルオロフェノキシ）-3-ニトロフェニルスルホンが得られた。

【0476】

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, 25℃, DMSO- d_6 ）： δ = 1.13（t, 3H）；3.40（q, 2H）；7.19（d, 1H）；7.31-7.40（m, 4H）；8.08（dd, 1H）；8.51（d, 1H）。

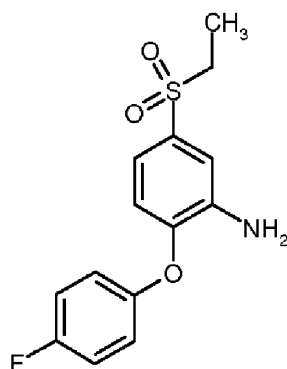
10

【0477】

中間体43：

5-（エチルスルホニル）-2-（4-フルオロフェノキシ）アニリン

【化55】



20

【0478】

41mLのメタノールの中の2gの中間体42と214mgの炭素担持パラジウム（10%）の混合物を、1barの水素雰囲気下、室温で振盪した。約120mLの水素が消費された後、その混合物をシリカゲルで濾過し、その溶液を完全に濃縮した。これにより、1.96gの5-（エチルスルホニル）-2-（4-フルオロフェノキシ）アニリンが得られた。

30

【0479】

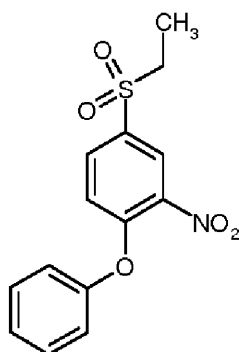
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, 25℃, DMSO- d_6 ）： δ = 1.10（t, 3H）；3.17（q, 2H）；5.61（bs, 2H）；6.80（d, 1H）；6.96（dd, 1H）；7.06-7.11（m, 2H）；7.21-7.28（m, 3H）。

【0480】

中間体44：

エチル3-ニトロ-4-フェノキシフェニルスルホン

【化56】



40

【0481】

50

20 mL の DMF の中の 1 g の 1-クロロ-4-(エチルスルホニル)-2-ニトロベンゼン (CAS 74159-80-1) と 377 mg のフェノールと 609 mg の炭酸カリウムの混合物を浴温度 70 °C で 4 時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を半飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50% 酢酸エチル含有量になるまでの勾配) で精製した。これにより、1.15 g のエチル 3-ニトロ-4-フェノキシフェニルスルホンが得られた。

【0482】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6) : δ = 1.13 (t, 3H) ; 3.40 (q, 2H) ; 7.19 (d, 1H) ; 7.26 (d, 2H) ; 7.35 (t, 1H) ; 7.52 (dd, 2H) ; 8.10 (dd, 1H) ; 8.52 (d, 1H)。

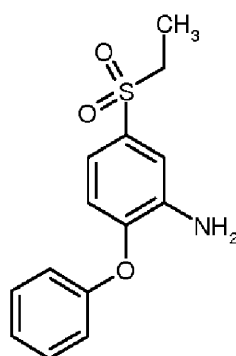
10

【0483】

中間体 45 :

5-(エチルスルホニル)-2-フェノキシアニリン

【化57】



20

【0484】

24 mL のメタノールの中の 1.1 g の中間体 44 と 124 mg の炭素担持パラジウム (10%) の混合物を、1 bar の水素雰囲気下、室温で振盪した。約 190 mL の水素が消費された後、その混合物をケイ藻土で濾過し、その溶液を完全に濃縮した。これにより、1.0 g の 5-(エチルスルホニル)-2-フェノキシアニリンが得られた。

30

【0485】

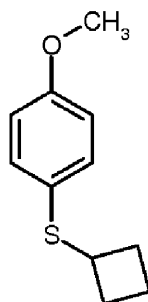
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6) : δ = 1.10 (t, 3H) ; 3.17 (q, 2H) ; 5.58 (bs, 2H) ; 6.82 (d, 1H) ; 6.97 (dd, 1H) ; 7.03 (d, 2H) ; 7.16 (t, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.41 (dd, 2H)。

【0486】

中間体 46 :

1-(シクロブチルスルファニル)-4-メトキシベンゼン

【化58】



40

【0487】

13.7 mL のメタノールの中の 2.8 g の 4-メトキシチオフェノール (CAS 6

50

96-63-9)と5.12gのプロモシクロブタン(CAS 25637-16-5)と5.3mLのナトリウムメトキシド溶液(メタノール中30%)の混合物を浴温度60℃で4時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで3回抽出した。その有機相を合して半飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル5%酢酸エチル含有量になるまでの勾配)で精製した。これにより、1.1gの1-(シクロブチルスルファニル)-4-メトキシベンゼンが得られた。

【0488】

$^1\text{H-NMR}$: (400MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.82-1.97 (m, 4H); 2.25-2.35 (m, 2H); 3.73-3.82 (m+s, 4H); 6.91 (d, 2H); 7.25 (d, 2H)。

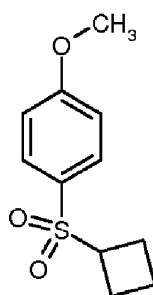
10

【0489】

中間体47:

シクロブチル4-メトキシフェニルスルホン

【化59】



20

【0490】

1.1gの中間体46を38mLのメタノールに溶解させた溶液に、室温で、合計で3.31gのペルオキシ-硫酸カリウム(Oxone(登録商標)、CAS 70693-62-8)を少量ずつ添加し、次いで、その混合物を室温で14時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を取ってジクロロメタンの中に入れた。その混合物を1N塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で完全に除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル10%酢酸エチル含有量になるまでの勾配)で精製した。これにより、1.0gのシクロブチル4-メトキシフェニルスルホンが得られた。

30

【0491】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.77-1.97 (m, 2H); 2.04-2.14 (m, 2H); 2.23-2.35 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.02 (q, 1H); 7.16 (d, 2H); 7.77 (d, 2H)。

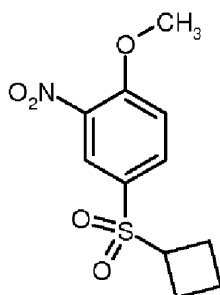
【0492】

中間体48:

シクロブチル4-メトキシ-3-ニトロフェニルスルホン

40

【化60】



【0493】

50

3. 71 mL の濃硫酸の中の 800 mg の中間体 47 の混合物に、0℃で、0.26 mL の濃硝酸（65%）を滴下して加えた。その混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。その混合物を氷－水に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を合して飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、その溶媒を減圧下で完全に濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル 20% 酢酸エチル含有量になるまでの勾配）で精製した。これにより、700 mg のシクロブチル 4－メトキシ－3－ニトロフェニルスルホンが得られた。

【0494】

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, 25℃, DMSO- d_6 ）： δ = 1.81–2.00 (m, 2H)；2.08–2.18 (m, 2H)；2.27–2.39 (m, 2H)；4.03 (s, 3H)；4.19 (qi, 1H)；7.60 (d, 1H)；8.11 (dd, 1H)；8.32 (d, 1H)。

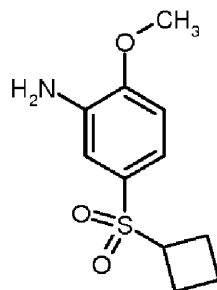
10

【0495】

中間体 49：

5－（シクロブチルスルホニル）－2－メトキシアニリン

【化61】



20

【0496】

51 mL のメタノールと 51 mL の酢酸エチルの中の 700 mg の中間体 48 と 80 mg の炭素担持パラジウム（10%）の混合物を、1 bar の水素雰囲気下、室温で 7 時間攪拌した。その混合物をケイ藻土で濾過し、その溶液を完全に濃縮した。これにより、610 mg の 5－（シクロブチルスルホニル）－2－メトキシアニリンが得られた。

【0497】

30

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, 25℃, DMSO- d_6 ）： δ = 1.77–1.96 (m, 2H)；2.04–2.14 (m, 2H)；2.21–2.34 (m, 2H)；3.84 (s, 3H)；3.89 (qi, 1H)；5.23 (bs, 2H)；6.95–7.01 (m, 2H)；7.06 (d, 1H)。

【0498】

本発明化合物の調製

下記実施例は、本発明による化合物の調製について記載している。

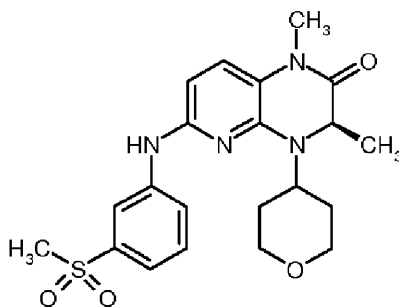
【0499】

実施例 1：

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

40

【化 6 2】



10

【0500】

15 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 4 と 150 mg の 3- (メチルスルホニル) アニリン塩酸塩 (CAS 80213-28-1) と 6.6 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 235 mg の炭酸セシウムと 12 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で44時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、75 mg の (3R)-1, 3-ジメチル-6- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] アミノ } -4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オンが得られた。

20

【0501】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.54-1.62 (m, 1H); 1.76 (qd, 1H); 1.87 (qd, 1H); 1.90-1.98 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.48-3.58 (m, 2H); 3.91 (dt, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.50 (tt, 1H); 6.29 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.33-7.37 (m, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.92 (dd, 1H); 8.12 (t, 1H); 9.24 (s, 1H);

30

キラル HPLC: Rt = 5.14 分、(97% ee)。

【0502】

機器: Waters Alliance 2695; カラム: Chiralpak IA 3 μm 100×4.6 mm; 移動相: ヘキサン/2-プロパノール 70:30; 流量 1 mL/分; 温度: 25℃; 注入: 5 μL (1 mg/mL エタノール/メタノール、1:1); DAD 996 走査: 280 nm。

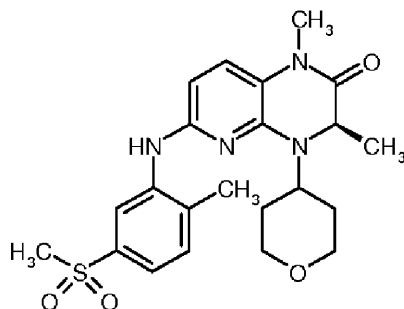
【0503】

実施例 2:

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

40

【化 6 3】



10

【0504】

15 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 4 と 233 mg の 2-メチル-5-(メチルスルホニル)アニリン (CAS 1671-48-3) と 6.6 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 235 mg の炭酸セシウムと 12 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で26時間攪拌し、次いで、室温で10時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5μm 100×30mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、130 mg の (3R)-1,3-ジメチル-6-{[2-メチル-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

20

【0505】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.43-1.52 (m, 1H); 1.54-1.88 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 3.13 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.25-3.35 (m, 2H, シグナルは場合により水のピークで覆い隠されている); 3.45-3.56 (m, 1H); 3.72-3.87 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.42 (tt, 1H); 6.44 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.34-7.43 (m, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.33 (d, 1H)。

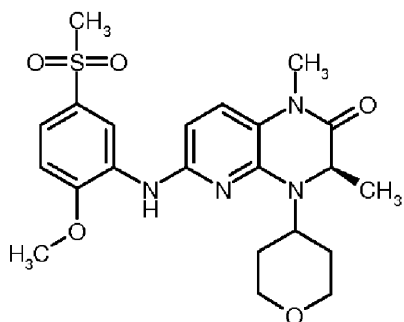
30

【0506】

実施例 3:

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

【化 6 4】



40

【0507】

15 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 4 と 145 mg の 2-メトキシ-5-メチルスルホニルアニリン (CAS 20945-70-4) と 6.6 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 235

50

mg の炭酸セシウムと 12 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で20時間攪拌し、次いで、室温で10時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 3%メタノール含有量になるまでの勾配) で精製した。これにより、155 mg の (3R)-6- { [2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル] アミノ } -1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

【0508】

10

¹H-NMR : (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆) : δ = 1.06 (d, 3H) ; 1.48-1.55 (m, 1H) ; 1.68 (qd, 1H) ; 1.78 (qd, 1H) ; 1.84-1.91 (m, 1H) ; 3.13 (s, 1H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.48-3.62 (m, 2H) ; 3.77-3.86 (m, 2H) ; 4.21 (q, 1H) ; 4.56 (tt, 1H) ; 6.59 (d, 1H) ; 7.19 (d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.41 (dd, 1H) ; 8.17 (s, 1H) ; 8.67 (d, 1H)。

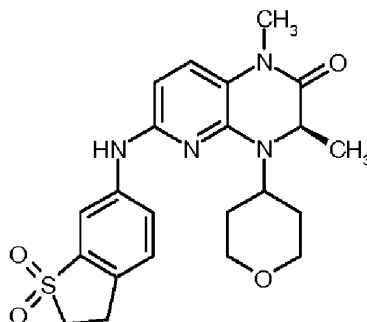
【0509】

実施例 4 :

20

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

【化65】



30

【0510】

10 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 4 と 132 mg の 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-6-アミン 1,1-ジオキシド (CAS 20503-39-3) と 6.6 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 235 mg の炭酸セシウムと 12 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で20時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HP LC クロマトグラフィー (カラム : X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm、移動相 : アセトニトリル/水 (0.2 体積% アンモニア (32%)) 勾配) で精製した。これにより、50 mg の (3R)-6- [(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-6-イル) アミノ] -1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

40

【0511】

¹H-NMR : (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆) : δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.51-1.61 (m, 1H) ; 1.69-1.96 (m, 3H) ; 3.17-3.28 (m+s, 5H) ; 3.47-3.60 (m, 3H) ; 3.65 (dt, 1H) ; 3

50

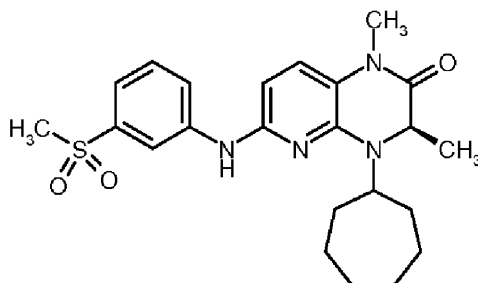
. 85-3.97 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.52 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.57 (dd, 1H); 8.27 (d, 1H); 9.25 (s, 1H)。

【0512】

実施例 5:

(3R)-4-シクロヘプチル-1,3-ジメチル-6-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化66】



10

【0513】

4 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 10 と 118 mg の 3-(メチルスルホニル)アニリン塩酸塩 (CAS 80213-28-1) と 21.2 mg のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (CAS 51364-51-3) と 226 mg の炭酸セシウムと 26.8 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で8時間攪拌した。追加の 21.2 mg のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 及び 26.8 mg のキサントホスを添加し、その混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃でさらに8時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5µm 100×30mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1体積%のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、110 mg の (3R)-4-シクロヘプチル-1,3-ジメチル-6-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

20

30

【0514】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.44-1.76 (m, 11H); 1.77-1.90 (m, 1H); 1.99-2.10 (m, 1H); 3.16 (s, 3H); 3.20 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.37 (tt, 1H); 6.25 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.30-7.42 (m, 4H); 7.46 (t, 1H); 7.93 (t, 1H); 8.12 (dd, 1H)。

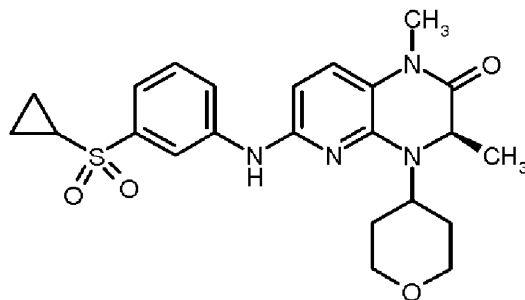
【0515】

実施例 6:

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

40

【化 6 7】



【0516】

10

2. 7 mL のジオキサンの中の 100 mg の中間体 4 と 95 mg の中間体 22 と 14. 7 mg のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364-51-3）と 157 mg の炭酸セシウムと 18.6 mg のキサントホス（CAS 161265-03-8）の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で8時間撹拌した。追加の 14.7 mg のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）及び 18.6 mg のキサントホスを添加し、その混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃でさらに8時間撹拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー（カラム：X-Bridge C18 5 μm 100×30 mm、移動相：アセトニトリル／水（0.1 体積%のギ酸）勾配）で精製した。これにより、100 mg の（3R）-6-〔〔3-（シクロプロピルスルホニル）フェニル〕アミノ〕-1,3-ジメチル-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3,4-ジヒドロピリド〔2,3-b〕ピラジン-2（1H）-オンが得られた。

20

【0517】

¹H-NMR：（400 MHz, 25℃, DMSO-d₆）：δ = 0.99-1.13（m, 7H）；1.57（bd, 1H）；1.68-1.99（m, 3H）；2.75-2.86（m, 1H）；3.21（s, 3H）；3.52（bt, 2H）；3.85-3.99（m, 2H）；4.24（q, 1H）；4.48（tt, 1H）；6.28（d, 1H）；7.30（d, 2H）；7.49（t, 1H）；7.99（d, 1H）；8.04（t, 1H）；9.26（s, 1H）。

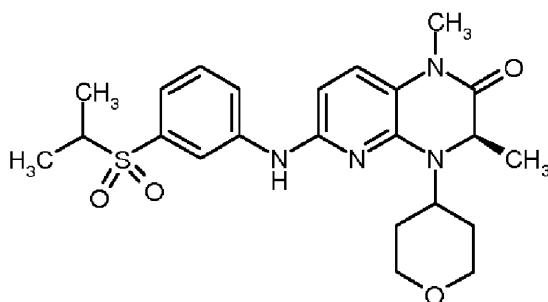
30

【0518】

実施例 7：

（3R）-6-〔〔3-（イソプロピルスルホニル）フェニル〕アミノ〕-1,3-ジメチル-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3,4-ジヒドロピリド〔2,3-b〕ピラジン-2（1H）-オン

【化 6 8】



40

【0519】

2. 7 mL のジオキサンの中の 100 mg の中間体 4 と 96 mg の 3-（プロパン-2-イルスルホニル）アニリン（CAS 170856-37-8）と 14.7 mg のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364-51-3）と 157 mg の炭酸セシウムと 18.6 mg のキサントホス（CAS 161265-03-8）の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で8時間撹拌した。追加の 14.7 mg

50

のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）及び18.6mgのキサントホスを添加し、その混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃でさらに8時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をRPHPLCクロマトグラフィー（カラム：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm、移動相：アセトニトリル／水（0.2体積%アンモニア（32%））勾配）で精製した。これにより、14mgの（3R）-6- {[3-（イソプロピルスルホニル）フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2（1H）-オンが得られた。

【0520】

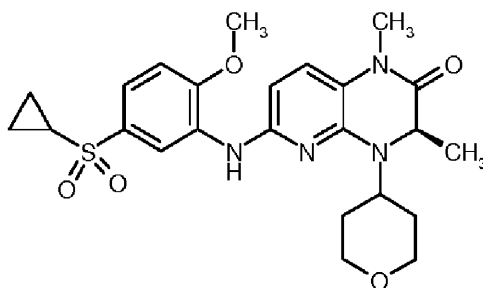
¹H-NMR：（400MHz, 25℃, DMSO-d₆）： δ =1.08（d, 3H）；1.16（d, 6H）；1.58（bd, 1H）；1.77（qd, 1H）；1.82-1.98（m, 2H）；3.21（s, 3H）；3.36（sept, 1H, シグナルは場合により水のピークの下になっている）；3.48-3.59（m, 2H）；3.88-3.99（m, 2H）；4.24（q, 1H）；4.49（tt, 1H）；6.29（d, 1H）；7.26（d, 1H）；7.30（d, 1H）；7.50（t, 1H）；7.99（t, 1H）；8.04（d, 1H）；9.24（s, 1H）。

【0521】

実施例8：

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

【化69】



【0522】

12.9mLのジオキサンの中の150mgの中間体4と164mgの中間体26と22.1mgのトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364-51-3）と235mgの炭酸セシウムと22.1mgのキサントホス（CAS 161265-03-8）の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で20時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール 3%メタノール含有量になるまでの勾配）で精製した。これにより、125mgの（3R）-6- {[5-（シクロプロピルスルホニル）-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2（1H）-オンが得られた。

【0523】

¹H-NMR：（400MHz, 25℃, DMSO-d₆）： δ =0.95-1.10（m, 7H）；1.52（bd, 1H）；1.69（qd, 1H）；1.77（qd, 1H）；1.86（bd, 1H）；2.69-2.78（m, 1H）；3.21（s, 3H）；3.50-3.60（m, 2H）；3.77-3.86（m, 2H）；3.96（s, 3H）；4.21（q, 1H）；6.58（d, 1H）；7.19（d, 1H）；7.30（d, 1H）；7.37（dd, 1H）；8.14（s, 1H）；8.63（d, 1H）

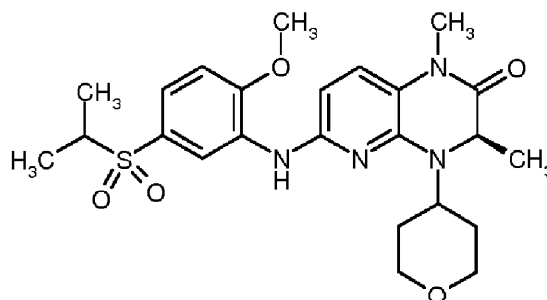
）。

【0524】

実施例 9：

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

【化70】



10

【0525】

12.9 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 4 と 165 mg の中間体 30 と 2.1 mg のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364-51-3）と 235 mg の炭酸セシウムと 27.9 mg のキサントホス（CAS 161265-03-8）の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で20時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール 3%メタノール含有量になるまでの勾配）で精製した。得られた生成物をメチルトERT-ブチルエーテルを用いて摩砕し、吸引濾過した。これにより、170 mg の (3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

20

【0526】

¹H-NMR：(400 MHz, 25℃, DMSO-d₆)：δ=1.06 (d, 3H)；1.13 (d, 6H)；1.51 (bd, 1H)；1.68 (qd, 1H)；1.76 (qd, 1H)；1.85 (bd, 1H)；3.21 (s, 3H)；3.31 (sept, 1H, シグナルは場合により水のピークの下になっている)；3.52-3.62 (m, 2H)；3.77. 3.87 (m, 2H)；3.97 (s, 3H)；4.21 (q, 1H)；4.55 (tt, 1H)；6.57 (d, 1H)；7.21 (d, 1H)；7.30 (d, 1H)；7.34 (dd, 1H)；8.14 (s, 1H)；8.57 (d, 1H)。

30

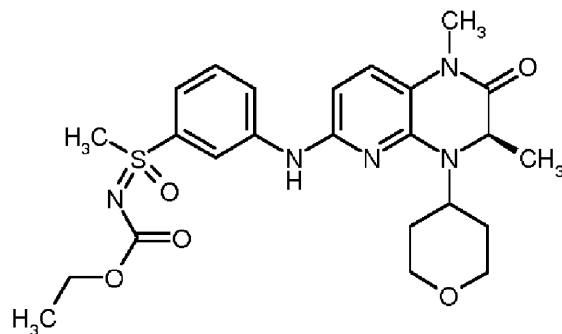
【0527】

実施例 10：

[(3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}フェニル)(メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン]カルバミン酸エチル

40

【化 7 1】



10

【0528】

4 mL の THF の中の 100 mg の中間体 4 と 123 mg の [(3-アミノフェニル) (メチル) オキシド-λ⁶-スルファニリデン] カルバミン酸エチル (調製については WO 2007071455 及び WO 2008006560 に記載されている) と 9.3 mg の トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 39 mg の ナトリウム tert-ブトキシド と 13.3 mg の 2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン (CAS 213697-53-1) の混合物を、アルゴン雰囲気下、75℃で2時間攪拌した。その混合物を蒸発乾燥させ、その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Br id g e C18 5 μm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.2 体積% アンモニア (32%)) 勾配) で精製した。これにより、27 mg の [(3-{[(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-6-イル] アミノ} フェニル) (メチル) オキシド-λ⁶-スルファニリデン] カルバミン酸エチルがジアステレオマーの混合物として得られた。

20

【0529】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.05-1.14 (m, 6H); 1.58 (bd, 1H); 1.71-2.01 (m, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.42 (2*s, 3H); 3.45-4.58 (m, 2H); 3.85-3.99 (m, 4H); 4.24 (q, 1H); 4.49 (tt, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.34 bd, 1H); 7.51 (t, 1H); 8.02-8.11 (m, 2H); 9.30 (s, 1H)。

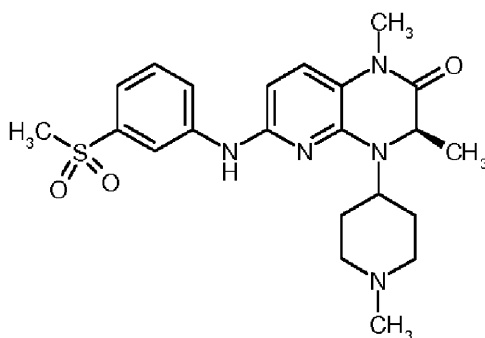
30

【0530】

実施例 11:

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

【化 7 2】



40

【0531】

7 mL の ジオキサンの中の 150 mg の中間体 15 と 118 mg の 3-(メチルスルホニル) アニリン塩酸塩 (CAS 80213-28-1) と 21.1 mg の トリス (ジベ

50

ンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 226 mg の炭酸セシウムと 26.7 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で14時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 5%メタノール含有量になるまでの勾配) で精製した。これにより、11 mg の (3R)-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

【0532】

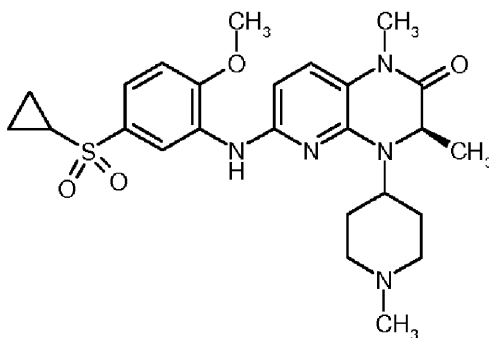
¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.57 (bd, 1H); 1.72 (qd, 1H); 1.86 (qd, 1H); 1.97 (bd, 1H); 2.04-2.14 (m, 2H); 2.78-2.89 (m, 2H); 3.17 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 4.16-4.25 (m, 2H); 6.27 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.34 (bd, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.94 (t, 1H); 8.11 (bd, 1H); 9.23 (s, 1H)。

【0533】

実施例 12:

(3R)-6-{[5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化73】



【0534】

8.2 mL のジオキサンの中の 100 mg の中間体 15 と 105 mg の中間体 26 と 14.1 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 150 mg の炭酸セシウムと 17.8 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で20時間攪拌した。追加の 14.1 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3)、150 mg の炭酸セシウム、12.1 g の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスフェン(1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) 及び 17.8 mg のキサントホスを添加し、その混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃でさらに8時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、最初に、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 10%メタノール含有量になるまでの勾配) で前精製した。その粗製生成物を RP-HP LC クロマトグラフィー (カラム: X-Br idge C18 5 μm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、13 mg の (3R)-6-{[5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラ

ジン-2 (1H) -オンが得られた。

【0535】

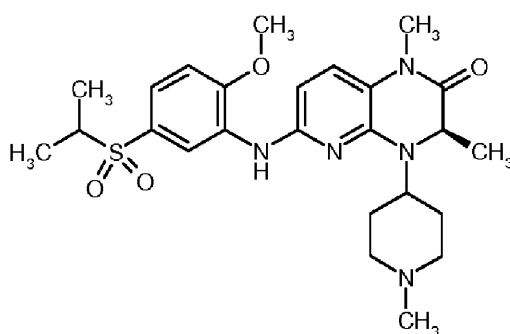
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 0.95–1.09 (m, 7H); 1.55 (bd, 1H); 1.69 (qd, 1H); 1.79 (qd, 1H); 1.90 (bd, 1H); 2.24–2.36 (m, 2H); 2.70–2.84 (m, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 4.17 (q, 1H); 4.31 (tt, 1H); 6.57 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.36 (dd, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.58 (d, 1H)。

【0536】

実施例 13:

(3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化74】



【0537】

8.2 mL のジオキサンの中の 100 mg の中間体 15 と 106 mg の中間体 30 と 14.1 mg のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(CAS 51364-51-3)と 150 mg の炭酸セシウムと 17.8 mg のキサントホス(CAS 161265-03-8)の混合物を、アルゴン雰囲気下、120°C で 20 時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 10%メタノール含有量になるまでの勾配)で精製した。これにより、10 mg の(3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

【0538】

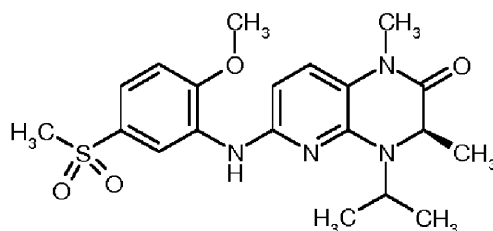
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.14 (d, 6H); 1.51 (bd, 1H); 1.65 (qd, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.87 (bd, 1H); 2.14–2.27 (m, 2H); 2.68–2.78 (m, 2H); 3.21 (s, 1H); 3.30 (sept, 1H, シグナルは場合により水のピークの下になっている); 3.96 (s, 3H); 4.16 (q, 1H); 4.28 (tt, 1H); 6.55 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.49 (d, 1H)。

【0539】

実施例 14:

(3R)-4-イソプロピル-6-{[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化 7 5】



【0540】

15 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 7 と 170 mg の 2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)アニリン (CAS 20945-70-4) と 25.7 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 274 mg の炭酸セシウムと 32.5 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で20時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、145 mg の (3R)-4-イソプロピル-6-{[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

10

20

【0541】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ = 1.09 (d, 3H); 1.21 (d, 3H); 1.29 (d, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.78 (sept, 1H); 6.58 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.99 (d, 1H)。

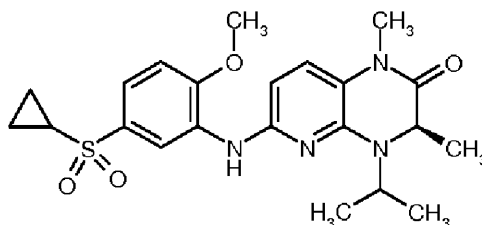
【0542】

実施例 15:

(3R)-6-{[5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-4-イソプロピル-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H)-オン

30

【化 7 6】



40

【0543】

10 mL のジオキサンの中の 100 mg の中間体 7 と 128 mg の中間体 26 と 17.1 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 183 mg の炭酸セシウムと 21.7 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で20時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、70 mg の (3R)-6-{[5-(シクロプロピルスルホニル)-2-メトキシ

50

フェニル] アミノ} - 4-イソプロピル-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

【0544】

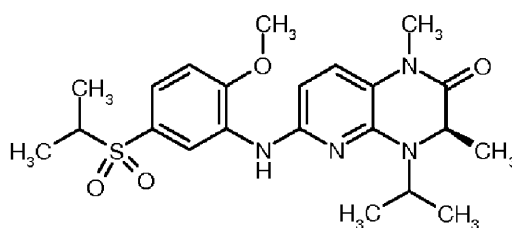
¹H-NMR: (400 MHz, 25 °C, DMSO-d₆): δ = 0.96-1.06 (m, 4H); 1.09 (d, 3H); 1.20 (d, 3H); 1.28 (d, 3H); 2.63-2.71 (m, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.80 (sept, 1H); 6.58 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.95 (d, 1H)。

【0545】

実施例 16:

(3R)-4-イソプロピル-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン

【化77】



【0546】

10 mL のジオキサンの中の 100 mg の中間体 7 と 129 mg の中間体 30 と 17.1 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 183 mg の炭酸セシウムと 21.7 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120 °C で 20 時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、111 mg の (3R)-4-イソプロピル-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

【0547】

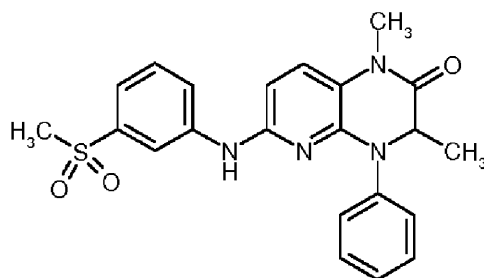
¹H-NMR: (400 MHz, 25 °C, DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H); 1.12-1.18 (m, 6H); 1.20 (d, 3H); 1.29 (d, 3H); 3.18-3.28 (m, 4H); 3.98 (s, 3H); 4.24 (q, 1H); 4.81 (sept, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.30 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.95 (d, 1H)。

【0548】

実施例 17:

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

【化 7 8】



【0549】

10

4. 2 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 19 と 127 mg の 3- (メチルスルホニル) アニリン塩酸塩 (CAS 80213-28-1) と 22.7 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 242 mg の炭酸セシウムと 28.7 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で17時間攪拌した。追加の 22.7 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 及び 28.7 mg のキサントホスを添加し、その混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃でさらに8時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5µm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、111 mg の 1,3-ジメチル-6- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] アミノ } -4-フェニル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H) -オンが得られた。

20

【0550】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.30 (d, 3H); 3.04 (s, 3H); 3.30 (s, 3H); 4.56 (q, 1H); 6.42 (d, 1H); 7.07 (t, 1H); 7.19-7.27 (m, 2H); 7.33-7.38 (m, 2H); 7.40-7.48 (m, 3H); 7.55 (t, 1H); 7.86 (ddd, 1H); 9.29 (s, 1H)。

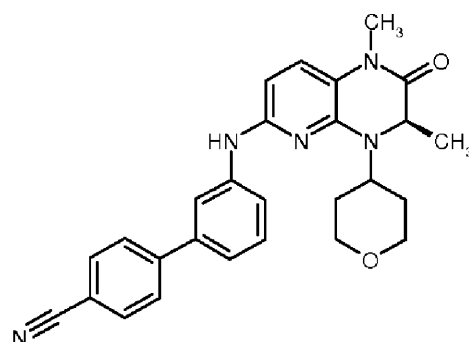
30

【0551】

実施例 18:

3'- { [(3R) - 1, 3-ジメチル-2-オキソ-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-6-イル] アミノ } ビフェニル-4-カルボニトリル

【化 7 9】



40

【0552】

6. 4 mL のトルエンの中の 150 mg の中間体 4 と 187 mg の 3'-アミノビフェニル-4-カルボニトリル (CAS 149505-72-6) と 21 mg の酢酸パラジウム (II) (CAS 3375-31-3) と 785 mg の炭酸セシウムと 60 mg の

50

(+) - B I N A P の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で10時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を R P - H P L C クロマトグラフィー (カラム: X - B r i d g e C 1 8 5 μ m 1 0 0 × 3 0 mm、移動相: アセトニトリル / 水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、115 mg の 3' - { [(3 R) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イル] アミノ } ビフェニル - 4 - カルボニトリル が得られた。

【0553】

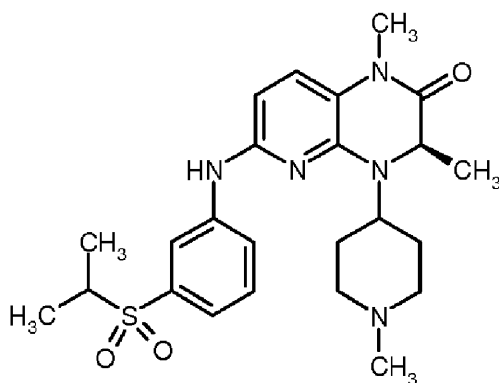
¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.07 (d, 3H) ; 1.50-1.56 (m, 1H) ; 1.66 (qd, 1H) ; 1.78-1.88 (m, 2H) ; 2.89 (dt, 1H) ; 3.12 (dt, 1H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.66-3.72 (m, 1H) ; 3.79-3.85 (m, 1H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.31 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.13-7.17 (m, 1H) ; 7.27 (d, 1H) ; 7.36 (t, 1H) ; 7.64-7.68 (m, 1H) ; 7.81 (d, 2H) ; 7.88 (t, 1H) ; 7.92 (d, 2H) ; 8.96 (s, 1H)。

【0554】

実施例 19:

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

【化80】



【0555】

3.9 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 15 と 129 mg の 3 - (プロパン - 2 - イルスルホニル) アニリン (C A S 1 7 0 8 5 6 - 3 7 - 8) と 21.1 mg の トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (C A S 5 1 3 6 4 - 5 1 - 3) と 226 mg の炭酸セシウムと 26.7 mg のキサントホス (C A S 1 6 1 2 6 5 - 0 3 - 8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で4時間攪拌した。追加の 21.1 mg の トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 及び 26.7 mg のキサントホスを添加し、その混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃でさらに4時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を R P - H P L C クロマトグラフィー (カラム: X - B r i d g e C 1 8 5 μ m 1 0 0 × 3 0 mm、移動相: アセトニトリル / 水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、68 mg の (3 R) - 6 - { [3 - (イソプロピルスルホニル) フェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン が得られた。

【0556】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.17 (d, 6H); 1.59 (bd, 1H); 1.76 (qd, 1H); 1.89 (qd, 1H); 1.98 (bd, 1H); 2.14–2.29 (m+s, 5H); 2.85–2.96 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.31–3.42 (m, 1H); 4.17–4.29 (m, 2H); 6.28 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.88 (t, 1H); 8.16–8.20 (m, 1H); 9.28 (s, 1H);

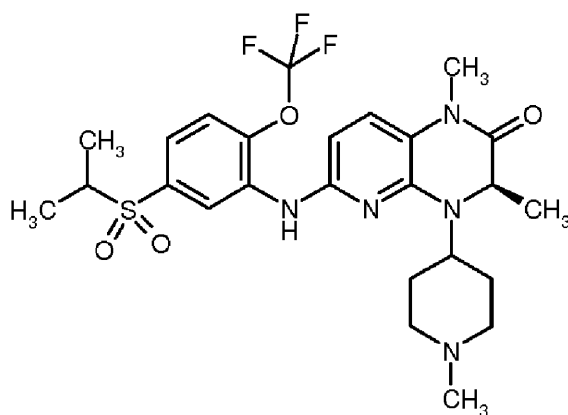
旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -214.3^\circ + / - 2.22^\circ$ (c = 7.0 mg/mL、メタノール)。

【0557】

実施例 20:

(3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化 81】



【0558】

3.9 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 15 と 170 mg の中間体 34 と 1.1 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS 51364-51-3) と 226 mg の炭酸セシウムと 18.1 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファen (1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) と 26.7 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120°C で 4 時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 20% メタノール含有量になるまでの勾配) で精製した。これにより、190 mg の (3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

【0559】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.12–1.17 (m, 6H); 1.56 (bd, 1H); 1.67 (qd, 1H); 1.76–1.95 (m, 2H); 2.20–2.31 (m, 4H); 2.79–2.93 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.46 (sp, 1H); 4.15–4.28 (m, 2H); 6.58 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.57–7.62 (m, 1H); 8.56 (d, 1H); 8.77 (s, 1H);

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -242.9^\circ + / - 1.34^\circ$ (c = 7.0 mg/mL、メタノール)

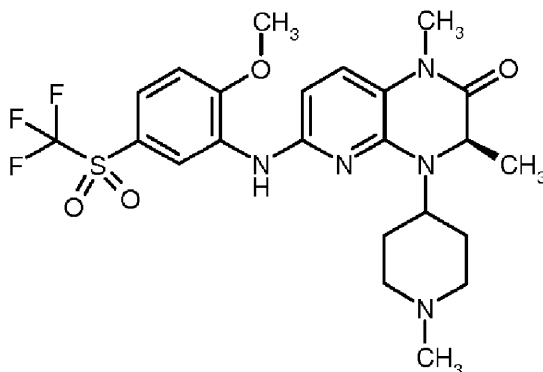
ール)。

【0560】

実施例 21：

(3R)-6-({2-メトキシ-5- [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル } アミノ) -1, 3-ジメチル-4- (1-メチルピペリジン-4-イル) -3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オン

【化 8 2】



10

【0561】

7. 5 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 15 と 186 mg の 2-メトキシ-5- [(トリフルオロメチル) スルホニル] アニリン (CAS 780-90-5) と 238 mg の炭酸セシウムと 38 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で3時間攪拌した。追加の 38 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (1:1) を添加し、その混合物を 120℃でさらに5時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、65 mg の (3R)-6-({2-メトキシ-5- [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル } アミノ) -1, 3-ジメチル-4- (1-メチルピペリジン-4-イル) -3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H) -オンが得られた。

20

30

【0562】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.50 (bd, 1H); 1.62-1.80 (m, 2H); 1.85 (bd, 1H); 2.05-2.18 (m+s, 5H); 2.70-2.79 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 4.04 (s, 3H); 4.18 (q, 1H); 4.26 (tt, 1H); 6.64 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.56-7.63 (m, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.60 (d, 1H);

40

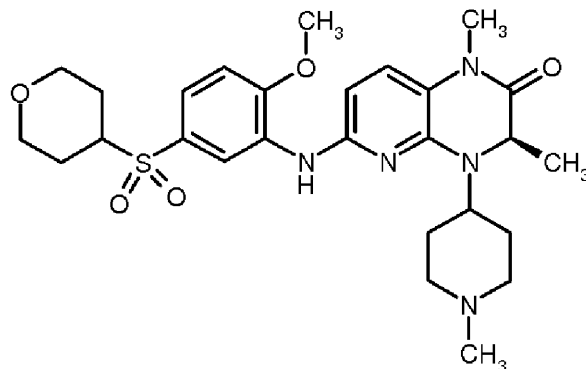
旋光度 [α]_D²⁰ = -155.3° + / - 0.57° (c = 8.0 mg/mL、メタノール)。

【0563】

実施例 22：

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

【化 8 3】



10

【0564】

7. 5 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 15 と 198 mg の中間体 38 と 237 mg の炭酸セシウムと 38 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で9時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5μm 100×30mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、95 mg の (3R)-6-{[2-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

20

【0565】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ = 1.05 (d, 3H); 1.47-1.60 (m, 3H); 1.61-1.83 (m, 4H); 1.89 (bd, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.22-2.31 (m, 2H); 2.71-2.82 (m, 2H); 3.19-3.29 (m+s, 5H); 3.33-3.45 (m, 2H); 3.85-3.90 (m, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.16 (q, 1H); 4.31 (tt, 1H); 6.56 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.51 (d, 1H); 旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -222^\circ + / - 0.2^\circ$ (c = 7.0 mg/mL、メタノール)。

30

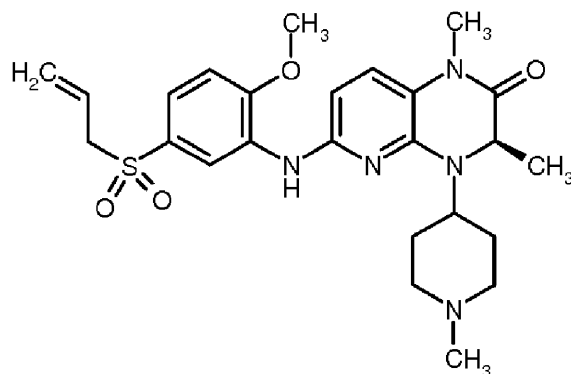
【0566】

実施例 23:

(3R)-6-{[5-(アリルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2(1H)-オン

40

【化 8 4】



10

【0567】

実施例 12 の調製において、50 mg の (3R) - 6 - { [5 - (アリルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オンが副生物として得られた。

【0568】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO- d_6): δ = 1.05 (d, 3H); 1.50 (bd, 1H); 1.63 (qd, 1H); 1.76 (qd, 1H); 1.87 (bd, 1H); 2.10 - 2.22 (m + s, 5H); 2.65 - 2.75 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.94 - 4.02 (m + s, 1H); 4.17 (q, 1H); 4.26 (tt, 1H); 5.20 (dd, 1H); 5.28 (dd, 1H); 5.61 - 5.73 (m, 1H); 6.54 (d, 1H); 7.178 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.48 (d, 1H)。

20

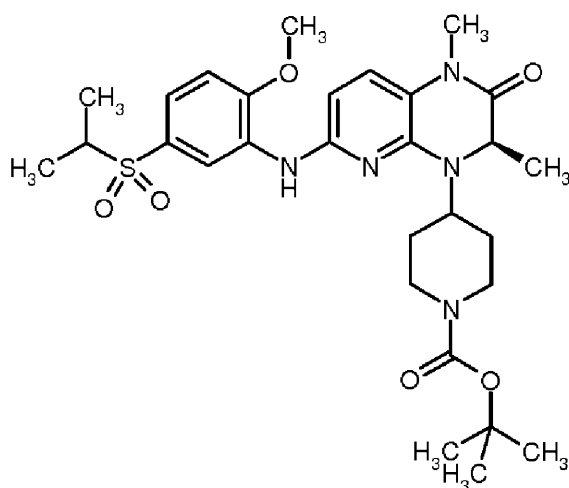
【0569】

実施例 24:

4 - [(3R) - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

30

【化 8 5】



40

【0570】

10 mL のジオキサンの中の 150 mg の 4 - [(3R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 4 (1H) - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (CAS 1615234-64-4; 調製については WO2014095774 に記載されている、中間体 56) と 131 mg の中間体 30 と 17 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (C

50

AS 51364-51-3)と173mgの炭酸セシウムと22mgのキサントホス (CAS 161265-03-8)の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で2時間攪拌した。15mgの(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム-ジシクロヘキシル[2', 4', 6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン(1:1)(CAS 1310584-14-5、市販されている)を添加し、その混合物を120℃でさらに4時間攪拌した。その混合物をジクロロメタンで稀釈し、その溶媒を蒸発させることによって、Isolute(登録商標)に付した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 3%メタノール含有量になるまでの勾配)で精製した。これにより、130mgの4-[(3R)-6-{[5-イソプロピルスルホニル]-2-メトキシフェニル}アミノ]-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルが得られた。

10

【0571】

¹H-NMR: (400MHz, 25℃, DMSO-d₆, 一部のシグナルは水のシグナルの下になっている): δ=1.04(d, 3H); 1.10-1.15(m, 6H); 1.40(s, 9H); 1.44-1.66(m, 3H); 1.89(bd, 1H); 3.21(s, 3H); 3.89-4.00(m+s, 4H); 4.18(q, 1H); 4.50(tt, 1H); 6.58(d, 1H); 7.21(d, 1H); 7.30(d, 1H); 7.33(dd, 1H); 8.13(s, 1H); 8.58(d, 1H)。

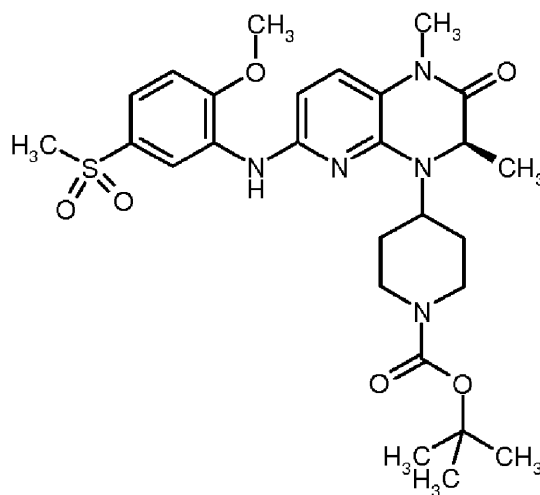
20

【0572】

実施例25:

4-[(3R)-6-{[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化86】



30

【0573】

10mLのジオキサンの中の150mgの4-[(3R)-6-クロロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(CAS 1615234-64-4;

調製についてはWO2014095774に記載されている、中間体56)と114mgの2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)アニリン(CAS 20945-70-4)と17mgのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(CAS 51364-51-3)と173mgの炭酸セシウムと22mgのキサントホス(CAS 161265-03-8)の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で2時間攪拌した。15mgの(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム-ジシクロヘキシル[2', 4', 6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン(

40

50

1 : 1) (CAS 1310584-14-5、市販されている)を添加し、その混合物を120℃でさらに4時間攪拌した。その混合物をジクロロメタンで希釈し、その溶媒を蒸発させることによって、Isolute (登録商標)に付した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 3%メタノール含有量になるまでの勾配)で精製した。これにより、130mgの4-[(3R)-6-{[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルが得られた。

【0574】

¹H-NMR: (400MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.04 (d, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.43-1.64 (m, 3H); 1.91 (bd, 1H); 2.82-3.06 (m, 2H); 3.12 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.88-4.03 (m+s, 5H); 4.18 (q, 1H); 4.51 (tt, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.68 (d, 1H)。

10

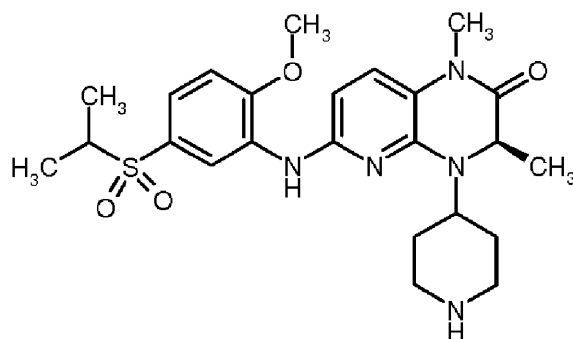
【0575】

実施例 26:

(3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

20

【化87】



30

【0576】

130mgの実施例24を10mLのジクロロメタンと0.22mLのトリフルオロ酢酸に溶解させた溶液を室温で14時間攪拌した。トルエンを添加しながら、その溶媒を減圧下で除去し、その残渣をRP-HPLC (カラム: X-Bridge C18 5μm 100×30mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.2体積%アンモニア (35%) 勾配)で精製した。これにより、80mgの(3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

40

【0577】

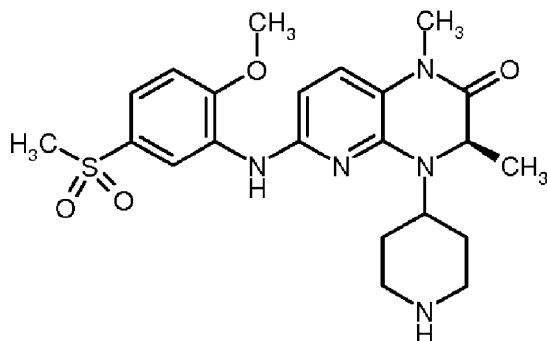
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 一部のシグナルは水のシグナルによって覆い隠されている): δ = 1.05 (d, 3H); 1.13 (d, 6H); 1.41-1.63 (m, 3H); 1.83 (bd, 1H); 2.62-2.72 (m, 2H); 2.85-2.95 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 4.18 (q, 1H); 4.41 (tt, 1H); 6.54 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.55 (d, 1H)。

【0578】

実施例 27:

50

(3R)-6-{[2-methoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one
 【化88】



10

【0579】

170 mg の実施例 25 を 10 mL のジクロロメタンと 0.3 mL のトリフルオロ酢酸に溶解させた溶液を室温で 14 時間攪拌した。トルエンを添加しながら、その溶媒を減圧下で除去し、その残渣を RP-HPLC (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.2 体積% アンモニア (35%)) 勾配) で精製した。これにより、90 mg の (3R)-6-{[2-methoxy-5-(methylsulfonyl)phenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one が得られた。

20

【0580】

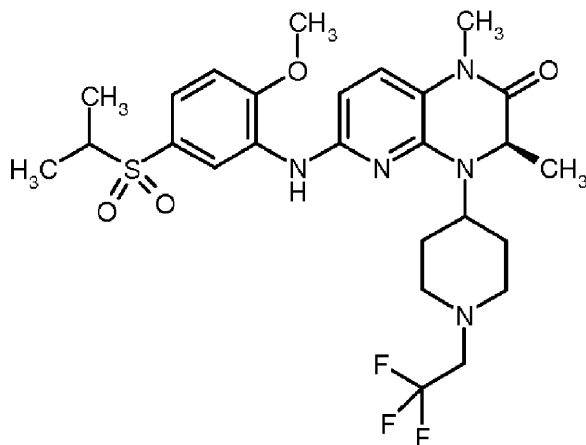
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.42–1.65 (m, 3H); 1.86 (bd, 1H); 2.58–2.71 (m, 2H); 2.85–2.94 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 4.18 (q, 1H); 4.42 (tt, 1H); 6.56 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.63 (d, 1H)。

30

【0581】

実施例 28:

(3R)-6-{[5-(isopropylsulfonyl)-2-methoxyphenyl]amino}-1,3-dimethyl-4-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one
 【化89】



40

【0582】

3.2 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 39 と 119 mg の中間体 30 と 259 mg の炭酸セシウムと 63 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ)

50

パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) の混合物を、アルゴン雰囲気下、マイクロ波オーブンの中で 110℃ に 1 時間加熱した。その混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、57 mg の (3R)-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ}-1, 3-ジメチル-4-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル]-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

10

【0583】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.05 (d, 3H); 1.11-1.17 (m, 6H); 1.50 (bd, 1H); 1.66 (qd, 1H); 1.71-1.89 (m, 2H); 2.58-2.70 (m, 2H); 2.81-2.92 (m, 2H); 3.14 (dq, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.28 (sp, 1H); 3.96 (s, 3H); 4.20 (q, 1H); 4.31 (tt, 1H); 6.55 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.50 (d, 1H)。

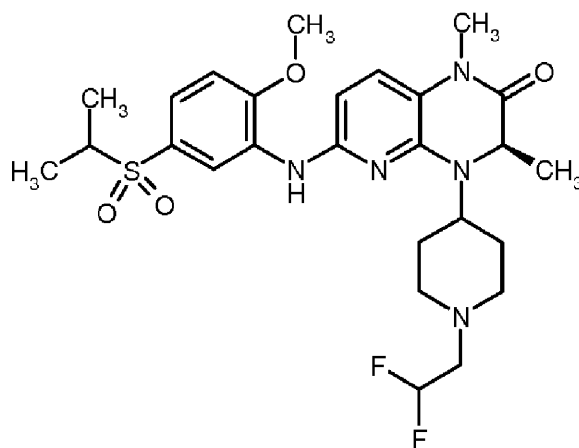
【0584】

実施例 29:

(3R)-4-[1-(2, 2-ジフルオロエチル) ピペリジン-4-イル]-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ}-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オン

20

【化90】



30

【0585】

3 mL のジオキサンの中の 134 mg の中間体 40 と 111 mg の中間体 30 と 244 mg の炭酸セシウムと 59 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) の混合物を、アルゴン雰囲気下、マイクロ波オーブンの中で 110℃ に 1 時間加熱した。その混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で前精製した。得られた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 1% メタノール含有量になるまでの勾配) でさらに精製した。これにより、57 mg の (3R)-4-[1-(2, 2-ジフルオロエチル) ピペリジン-4-イル]-6-{[5-(イソプロピルスルホニル)-2-メトキシフェニル] アミノ}-1, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

40

50

【0586】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆, 一部のシグナルはDMSOのシグナルによって覆い隠されている): δ = 1.05 (d, 3H); 1.10–1.18 (m, 6H); 1.51 (bd, 1H); 1.63 (qd, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.86 (bd, 1H); 2.71 (dt, 2H); 2.80–2.90 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.28 (sp, 1H); 3.96 (s, 3H); 4.18 (q, 1H); 4.30 (tt, 1H); 6.10 (tt, 1H); 6.55 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.49 (d, 1H);

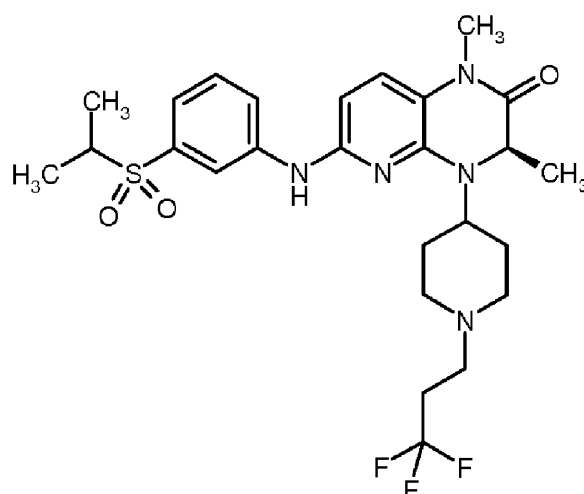
旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -201.9^\circ + / - 0.31^\circ$ (c = 6.0 mg/mL, メタノール)。

【0587】

実施例30:

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

【化91】



【0588】

10 mL のジオキサンの中の 180 mg の中間体 41 と 137 mg の 3-(プロパン-2-イルスルホニル)アニリン (CAS 170856-37-8) と 21 mg のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (CAS 51364-51-3) と 210 mg の炭酸セシウムと 27 mg のキサントホス (CAS 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120°C で 2 時間攪拌した。18 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル[2', 4', 6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン(1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) を添加し、その混合物を 120°C でさらに 4 時間攪拌した。その混合物をジクロロメタンで希釈し、その溶媒を蒸発させることによって、Isolute (登録商標) に付した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 10% メタノール含有量になるまでの勾配)で精製した。これにより、130 mg の (3R)-6-{[3-(イソプロピルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

【0589】

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆, 一部のシグナルは水と DMSO によって覆い隠されている): δ = 1.07 (d, 3H); 1.11–1.20 (m,

6 H) ; 1. 60 (b d, 1 H) ; 1. 68 (q d, 1 H) ; 1. 82 (q d, 1 H) ; 1. 99 (b d, 1 H) ; 2. 14-2. 25 (m, 2 H) ; 2. 90-3. 02 (m, 2 H) ; 3. 20 (s, 3 H) ; 4. 16-4. 28 (m, 2 H) ; 6. 27 (d, 1 H) ; 7. 26 (d d, 1 H) ; 7. 29 (d, 1 H) ; 7. 50 (t, 1 H) ; 7. 69 (t, 1 H) ; 8. 14 (d d, 1 H) ; 9. 27 (s, 1 H) ;

キラルHPLC : R t = 7. 12 分、(92 % e e)

機器 : A g i l e n t H P L C 1260 ; カラム : C h i r a l p a k I D 3 μ m 100 $\times$ 4. 6 mm ; 移動相 : ヘキサン (+0. 1 体積% ジエチルアミン) / 2-プロパノール 勾配 5-50 % 2-プロパノール含有量 ; 流量 1 mL / 分 ; 温度 : 25 $^{\circ}$ C ; D A D 996 走査 : 280 nm。

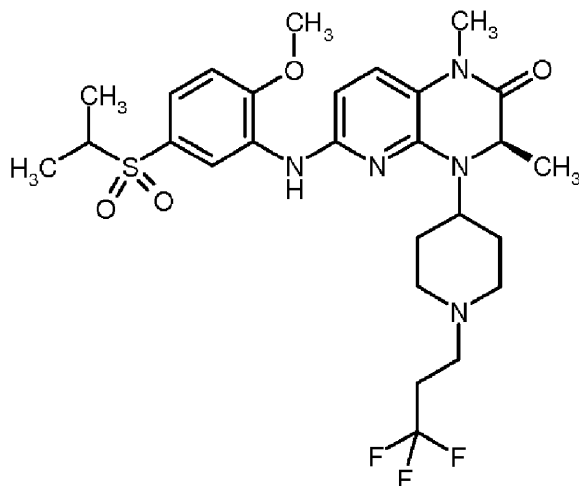
10

【0590】

実施例 31 :

(3 R) - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 92】



20

【0591】

30

8 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 41 と 132 mg の中間体 30 と 18 mg のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (C A S 51364-51-3) と 175 mg の炭酸セシウムと 22 mg のキサントホス (C A S 161265-03-8) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。15 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (1:1) (C A S 1310584-14-5、市販されている) を添加し、その混合物を 120 $^{\circ}$ C でさらに 4 時間攪拌した。その混合物をジクロロメタンで希釈し、その溶媒を蒸発させることによって、I s o l u t e (登録商標) に付した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 10 % メタノール含有量になるまでの勾配) で精製した。これにより、100 mg の (3 R) - 6 - { [5 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - 1, 3 - ジメチル - 4 - [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンが得られた。

40

【0592】

^{1} H-NMR : (400 MHz, 25 $^{\circ}$ C, DMSO-d₆, 一部のシグナルは DMSO の下になっている) : δ = 1. 04 (d, 3 H) ; 1. 09-1. 18 (m, 6 H) ; 1. 49-1. 66 (m, 2 H) ; 1. 72 (q d, 1 H) ; 1. 88 (b d, 1 H) ; 2. 22-2. 35 (m, 2 H) ; 2. 75-2. 87 (m, 2 H) ; 3. 20 (s, 3 H) ; 3. 28 (s p, 1 H) ; 3. 96 (s, 3 H) ; 4. 16 (q, 1 H) ; 4. 30 (

50

t t, 1H); 6.55 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.50 (d, 1H);

キラルHPLC: Rt = 3.59分 (>95% ee)

機器: Agilent HPLC 1260; カラム: Chiralpak IB 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm; 溶離液: 水 (+0.4体積%ギ酸) / アセトニトリル 勾配 20-90% アセトニトリル含有量; 流量 1.4 mL/分; 温度: 25 $^{\circ}$ C; MWD: 254 nm。

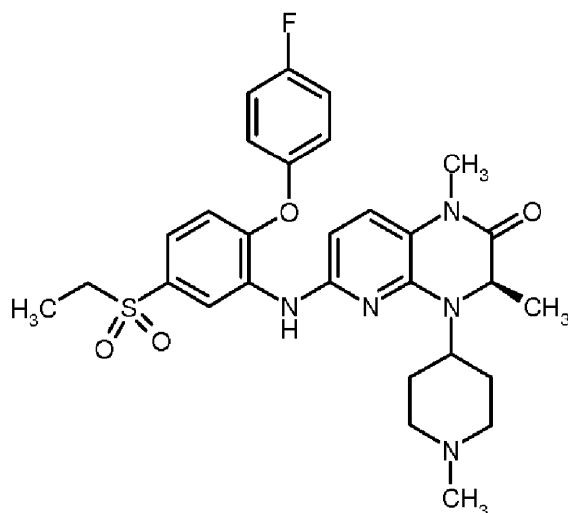
【0593】

実施例32:

(3R)-6-{[5-(エチルスルホニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

10

【化93】



20

【0594】

7.4 mLのジオキサンの中の150 mgの中間体15と191 mgの中間体43と21 mgのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(CAS 51364-51-3)と226 mgの炭酸セシウムと26.7 mgのキサントホス(CAS 161265-03-8)の混合物を、アルゴン雰囲気下、120 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌した。追加の21 mgのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)及び26.7 mgのキサントホスを添加し、その混合物を120 $^{\circ}$ Cでさらに7時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1%メタノール含有量になるまでの勾配)で精製した。。これにより、84 mgの(3R)-6-{[5-(エチルスルホニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

30

40

【0595】

^{1} H-NMR: (400 MHz, 25 $^{\circ}$ C, DMSO-d₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.12 (t, 3H); 1.58 (bd, 1H); 1.69 (qd, 1H); 1.82 (qd, 1H); 1.94 (bd, 1H); 2.16-2.30 (m, 4H); 2.75-2.88 (m, 2H); 3.19-3.26 (m+s, 5H); 4.19 (q, 1H); 4.32 (tt, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.19-7.25 (m, 2H); 7.27-7.34 (m, 4H); 8.56 (s, 1H); 8.66 (d, 1H);

キラルHPLC: Rt = 3.89分、(95% ee)

50

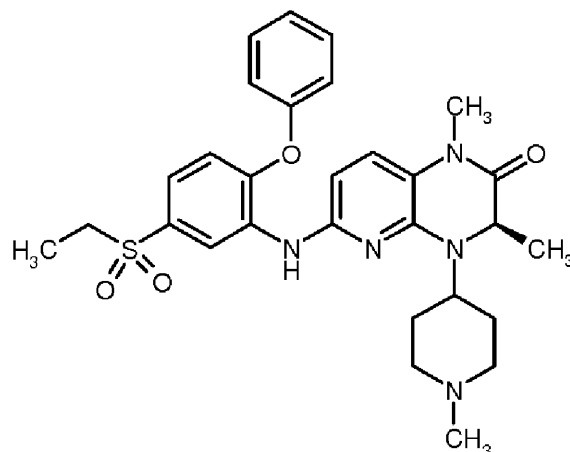
機器：Agilent HPLC 1260； カラム：Chiralpak IF 3 μm 100×4.6mm； 移動相：水（+0.4体積%ギ酸）／アセトニトリル 勾配 20－90% アセトニトリル含有量； 流量 1.4mL／分； 温度：25℃； MWD：254nm。

【0596】

実施例 33：

(3R)－6－{[5－(エチルスルホニル)－2－フェノキシフェニル]アミノ}－1,3－ジメチル－4－(1－メチルピペリジン－4－イル)－3,4－ジヒドロピリド[2,3－b]ピラジン－2(1H)－オン

【化94】



【0597】

7.4mLのジオキサンの中の150mgの中間体15と179mgの中間体45と21mgのトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（CAS 51364－51－3）と226mgの炭酸セシウムと26.7mgのキサントホス（CAS 161265－03－8）の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で7時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をRP-HPLCクロマトグラフィー（カラム：X-Bridge C18 5 μm 100×30mm、移動相：アセトニトリル／水（0.2体積%アンモニア（35%））勾配）で前精製した。これにより、62mgの(3R)－6－{[5－(エチルスルホニル)－2－フェノキシフェニル]アミノ}－1,3－ジメチル－4－(1－メチルピペリジン－4－イル)－3,4－ジヒドロピリド[2,3－b]ピラジン－2(1H)－オンが得られた。

【0598】

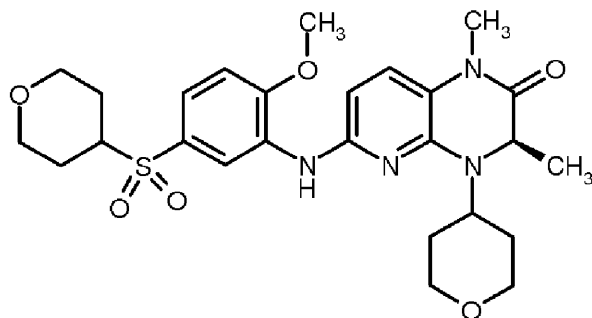
$^1\text{H-NMR}$ ：(400MHz, 25℃, DMSO- d_6)： δ ＝1.07 (d, 3H)；1.13 (t, 3H)；1.51 (bd, 1H)；1.65 (qd, 1H)；.77 (qd, 1H)；1.90 (bd, 1H)；2.06－2.22 (m, 5H)；2.65－2.75 (m, 2H)；3.18－3.25 (m, 5H)；4.19 (q, 1H)；4.28 (tt, 1H)；6.57 (d, 1H)；6.90 (d, 1H)；7.13－7.18 (m, 2H)；7.25 (tt, 1H)；7.28－7.33 (m, 2H)；7.43－7.50 (m, 2H)；8.54 (s, 1H)；8.64 (d, 1H)。

【0599】

実施例 34：

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

【化 9 5】



10

【0600】

7. 8 mL のジオキサンの中の 150 mg の中間体 4 と 206 mg の中間体 38 と 248 mg の炭酸セシウムと 40 mg の (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム-ジシクロヘキシル [2', 4', 6'-トリ (プロパン-2-イル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (1:1) (CAS 1310584-14-5、市販されている) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で5時間攪拌した。その混合物を水に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を RP-HPLC クロマトグラフィー (カラム: X-Bridge C18 5 μm 100×30 mm、移動相: アセトニトリル/水 (0.1 体積% のギ酸) 勾配) で精製した。これにより、112 mg の (3R)-6-{[2-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン-2 (1H)-オンが得られた。

20

【0601】

¹H-NMR: (400 MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.44-1.58 (m, 3H); 1.62-1.89 (m, 5H); 3.21 (s, 3H); 3.24 (dt, 2H); 3.57 (dq, 2H); 3.77-3.92 (m, 4H); 3.96 (s, 3H); 4.21 (q, 1H); 4.55 (tt, 1H); 6.57 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.390 (d, 1H); 7.33 (dd, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.57 (d, 1H);
旋光度 [α]_D²⁰ = -173.5° + / - 0.73° (c = 6.0 mg/mL、メタノール)。

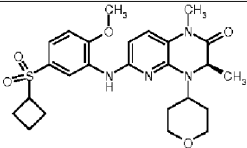
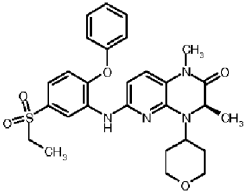
30

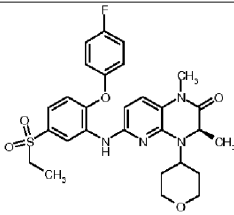
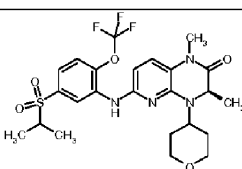
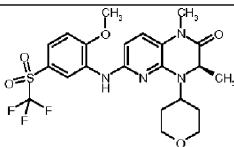
【0602】

表 1 中の下記実施例は、実施例 34 と同様にして調製した。

【表 2】

表1:

実施例 No.	構 造	名 称	反応体	分 析
35		(3R)-6-[[5-(シクロプロパチルスルホニル)-2-メトキシフェニル]アミノ]-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリドン[2,3-b]ピラジソン-2(1H)-オン	中間体 4, 中間体 49	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.51 (bd, 1H); 1.63-1.94 (m, 5H); 2.01-2.14 (m, 2H); 2.23-2.35 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.53-3.62 (m, 2H); 3.80-3.87 (m, 2H); 3.92-4.03 (m+s, 4H); 4.21 (q, 1H); 4.57 (tt, 1H); 6.58 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.28-7.34 (m, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.62 (d, 1H).
36		(3R)-6-[[5-(エチルスルホニル)-2-フェノキシフェニル]アミノ]-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリドン[2,3-b]ピラジソン-2(1H)-オン	中間体 4, 中間体 45	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.11 (t, 3H); 1.53 (bd, 1H); 1.70 (qd, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.89 (bd, 1H); 3.18-3.28 (m, 5H); 3.53 (dt, 1H); 3.59 (dt, 1H); 3.78-3.88 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.57 (tt, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.14-7.19 (m, 2H); 7.25 (tt, 1H); 7.29-7.34 (m, 2H); 7.44-7.51 (m, 2H); 8.59

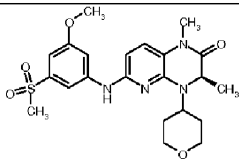
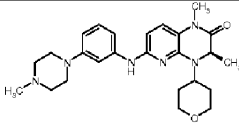
実施例 No.	構 造	名 称	反応体	分 析
				(s, 1H); 8.74 (d, 1H).
37		(3R)-6-[[5-(エチルスルホニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミジン[2,3-b]ヒラシモン-2(1H)-オン	中間体 4, 中間体 43	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.06-1.15 (m, 6H); 1.53 (bd, 1H); 1.70 (qd, 1H); 1.80 (qd, 1H); 1.88 (bd, 1H); 3.17-3.26 (m, 5H); 3.52 (dt, 1H); 3.59 (dt, 1H); 3.78-3.87 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.57 (tt, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.87 (d, 1H); 7.19-7.26 (m, 2H); 7.27-7.35 (m, 4H); 8.60 (s, 1H); 8.73 (d, 1H).
38		(3R)-6-[[5-(イソプロピルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミジン[2,3-b]ヒラシモン-2(1H)-オン	中間体 4, 中間体 34	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.14 (dd, 6H); 1.50 (bd, 1H); 1.65 (qd, 1H); 1.73-1.87 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.37-3.58 (m, 3H); 3.75-3.86 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.45 (tt, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.57-7.62 (m, 1H); 8.62 (d, 1H); 8.77 (s, 1H).
39		(3R)-6-[(2-メトキシ-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}アミノ)-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミジン[2,3-	中間体 4, 2- メトキシ-5- [(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリン (CAS 780-90-5)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.06 (d, 3H); 1.51

10

20

30

40

実施例 No.	構 造	名 称	反応体	分 析
		b]ピラジニン-2(1H)-オン		(bd, 1H); 1.68-1.88 (m, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.45 (dt, 2H); 3.81-3.89 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.23 (q, 1H); 4.52 (tt, 1H); 6.67 (d, 1H); 7.16 (dt, 1H); 7.32-7.40 (m, 3H); 7.47 (td, 1H); 7.61 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.41 (s, 1H).
40		(3R)-6-[[3-メトキシ-5-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ]-1,3-ジメチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-2(1H)-オン	中間体 4, - メトキシ-5-(メチルスルホニル)アニリン (CAS 20945-70-4)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.56 (bd, 1H); 1.74 (qd, 1H); 1.85 (qd, 1H); 1.94 (bd, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.47-3.59 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.88-3.96 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.52 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 6.90 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.66 (t, 1H); 9.25 (s, 1H).
41		(3R)-1,3-ジメチル-6-[[3-(4-メチルフェニル)フェニル]アミノ]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-2(1H)-オン	中間体 4, 3-(4-メチルフェニル)アニリン (CAS 148546-99-0)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.07 (d, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.83-1.99 (m, 2H); 2.22 (s, 3H); 2.41-2.46 (m, 4H); 3.04-3.13 (m, 4H); 3.19 (s, 3H); 3.37-

10

20

30

40

実施例 No.	構 造	名 称	反応体	分 析
				3.48 (m, 2H); 3.96 (dt, 2H); 4.21 (q, 1H); 4.40 (tt, 1H); 6.22 (d, 1H); 6.46 (dd, 1H); 6.83 (t, 1H); 7.06 (t, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.32 (dd, 1H); 8.59 (s, 1H).
42		(3R)-1,3-ジメチル-6-[(2-メチルピリジン-4-イル)アミノ]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン	中間体 4, 4-アミノ-2-メチルピリジン (CAS 18437-58-6)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.10 (d, 3H); 1.61 (bd, 1H); 1.82 (qd, 1H); 1.89-2.02 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.41-3.50 (m, 2H); 3.95-4.06 (m, 2H); 4.27 (q, 1H); 4.43 (tt, 1H); 6.32 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 9.21 (s, 1H).
43		(3R)-1,3-ジメチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-6-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-3,4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン	中間体 4, 3-(トリフルオロメチル)アニリン (CAS 98-16-8)	¹ H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d ₆): δ = 1.08 (d, 3H); 1.57 (bd, 1H); 1.79 (qd, 1H); 1.84-1.96 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.35-3.45 (m, 2H); 3.90-4.01 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.45 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.80 (d,

10

20

30

40

実施例 No.	構 造	名 称	反応体	分 析
				1H); 8.00 (s, 1H); 9.18 (s, 1H).

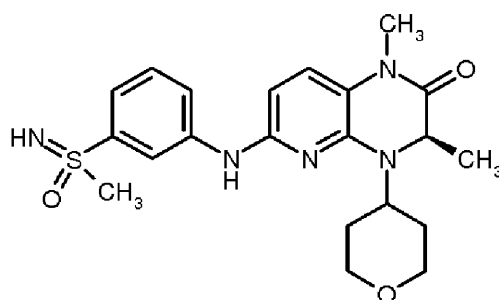
【0603】

実施例44:

(3R)-1,3-ジメチル-6-{[3-(S-メチルスルホンイミドイル)フェニル]アミノ}-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

10

【化96】



20

【0604】

50mgの[(3-{[3-(3R)-1,3-ジメチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-6-イル]アミノ}フェニル)(メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン]カルバミン酸エチル(実施例10)を3mLのメタノールに溶解させた溶液に、0.06mLのナトリウムメトキシド溶液(メタノール中30%)を添加し、その混合物を60℃で4時間攪拌した。追加の0.06mLのナトリウムメトキシド溶液(メタノール中30%)を添加し、その混合物を60℃でさらに4時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、Isolute(登録商標)に付し、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1%メタノール含有量になるまでの勾配)に付した。これにより、33mgの(3R)-1,3-ジメチル-6-{[3-(S-メチルスルホンイミドイル)フェニル]アミノ}-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。

30

【0605】

¹H-NMR: (400MHz, 25℃, DMSO-d₆): δ=1.02-1.13(m, 3H); 1.58(bd, 1H); 1.70-2.00(m, 3H); 3.03(s, 3H); 3.21(s, 3H); 3.48-3.60(m, 2H); 3.87-4.00(m, 2H); 4.09(s, 1H); 4.23(q, 1H); 4.44-4.55(m, 1H); 6.29(d, 1H); 7.29(d, 1H); 7.35(d, 1H); 7.44(t, 1H); 7.95-8.06(m, 2H); 9.19(s, 1H)。

40

【0606】

本発明による化合物の生物学的効力

タンパク質-タンパク質相互作用アッセイ: BRD4/アセチル化ペプチドH4結合アッセイ

1. BRD4プロモドメイン1[BRD4(1)]に関するアッセイの説明

本出願中に記載されている物質のBRD4(1)結合強度を評価するために、それら物質の、BRD4(1)とアセチル化ヒストンH4の間の相互作用を用量依存的に阻害する能力を定量化した。

【0607】

50

この目的のために、N-末端His6-標識化BRD4(1)(アミノ酸67-152)と配列「GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-ビオチン」を有する合成アセチル化ヒストンH4(Ac-H4)ペプチドの間の結合を測定する時間分解蛍光共鳴エネルギー転移(TR-FRET)アッセイを使用した。「Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149: 214-231」に準じて社内で生成させた組換えBRD4(1)タンパク質を大腸菌で発現させ、(Ni-NTA)アフィニティークロマトグラフィー及び(Sephadex G-75)サイズ排除クロマトグラフィーを用いて精製した。そのAc-H4ペプチドは、例えば、Biosyntan(Berlin, Germany)から、購入することができる。

10

【0608】

該アッセイにおいては、典型的には、各物質の11種類の異なった濃度(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μM、及び、20 μM)について、同じマイクロタイタープレート上で二反復で分析した。この目的のために、透明な384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)の中で2 mM原液を連続希釈(1:3.4)することによってDMSO中の100倍濃縮溶液を調製した。これから、50 nLを黒い試験プレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)の中に移した。水性アッセイバッファー[50 mM HEPES pH 7.5、50 mM 塩化ナトリウム(NaCl)、0.25 mM CHAPS、及び、0.05% 血清アルブミン(BSA)]の中の2.5倍濃縮BRD4(1)溶液(最終濃度は、通常、当該反応体積5 μLの中の10 nM)2 μLを試験プレート内の当該物質に添加することによって試験を開始した。その後、BRD4(1)と該物質の間の想定される複合体を前平衡化するために、22℃での10分間のインキュベーション段階に付した。次いで、Ac-H4ペプチド(83.5 nM)及びTR-FRET検出試薬[16.7 nM 抗-6His-XL665、及び、3.34 nM ストレプトアビジンクリプテート(いずれも、「Cisbio Bioassays, Codolet, France」製)、並びに、668 mM フッ化カリウム(KF)]で構成される3 μLの1.67倍濃縮溶液(アッセイバッファー中の溶液)を添加した。

20

30

【0609】

次いで、その混合物を暗所において22℃で1時間インキュベートし、その後、4℃で、少なくとも3時間且つ一晚未満、インキュベートした。BRD4(1)/Ac-H4複合体の形成は、当該反応中に存在しているストレプトアビジン-Euクリプテートから抗-6His-XL665抗体までの共鳴エネルギー転移を測定することによって確認した。この目的のために、TR-FRET測定機器[例えば、「Rubystar」又は「Pherastar」(いずれも、「BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany」製)、又は、「Viewlux」(Perkin-Elmer)]の中で、330-350 nmで励起させた後、620 nm及び665 nmで蛍光発光を測定した。665 nmにおける発光と622 nmにおける発光の比を、形成されたBRD4(1)/Ac-H4複合体の量に関する指標とした。

40

【0610】

得られたデータ(比)は、全ての試薬がその中に存在している一連の対照に対する測定値(典型的には、32データポイント)の平均に0%阻害を対応させて、規格化した。ここでは、被験物質の代わりに50 nLのDMSO(100%)を使用した。100%の阻害は、BRD4(1)を除く全ての試薬がその中に存在している一連の対照に対する測定値(典型的には、32データポイント)の平均に対応させた。IC₅₀は、4-パラメーター式(最小値、最大値、IC₅₀、Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X / \text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$)に基づいた回帰分析によって求めた。

【0611】

50

2. BRD4プロモドメイン2 [BRD4 (2)] に関するアッセイの説明

本出願中に記載されている物質のBRD4 (2) 結合強度を評価するために、それら物質の、BRD4 (2) とアセチル化ヒストンH4の間の相互作用を用量依存的に阻害する能力を定量化した。

【0612】

この目的のために、N-末端His6-標識化BRD4 (2) (アミノ酸357-445) と配列「SGRGK (Ac) GGK (Ac) GLGK (Ac) GGAK (Ac) RH RKVLRDNGSGSK-ビオチン」を有する合成アセチル化ヒストンH4 (Ac-H4) ペプチドの間の結合を測定する時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) アッセイを使用した。「Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149: 214-231」に準じて社内で生成させた組換えBRD4 (2) タンパク質を大腸菌で発現させ、(Ni-NTA) アフィニティークロマトグラフィー及び (Sephadex G-75) サイズ排除クロマトグラフィーを用いて精製した。そのAc-H4ペプチドは、例えば、Biosyntan (Berlin, Germany) から、購入することができる。

【0613】

該アッセイにおいては、典型的には、各物質の11種類の異なった濃度 (0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μM、及び、20 μM) について、同じマイクロタイタープレート上で二反復で分析した。この目的のために、透明な384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) の中で2 mM原液を連続希釈 (1:3.4) することによってDMSO中の100倍濃縮溶液を調製した。これから、50 nLを黒い試験プレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) の中に移した。水性アッセイバッファー [50 mM HEPES pH 7.5、50 mM 塩化ナトリウム (NaCl); 50 mM フッ化カリウム (KF); 0.25 mM CHAPS、及び、0.05% 血清アルブミン (BSA)] の中の2.5倍濃縮BRD4 (2) 溶液 (最終濃度は、通常、当該反応体積5 μLの中の100 nM) 2 μLを試験プレート内の当該物質に添加することによって試験を開始した。その後、BRD4 (2) と該物質の間の想定される複合体を前平衡化するために、22 °Cでの10分間のインキュベーション段階に付した。次いで、Ac-H4ペプチド (83.5 nM) 及びTR-FRET検出試薬 [83.5 nM 抗-6His-XL665 (Cisbio Bioassays, Codolet, France)、及び、12.52 nM ストレプトアビジン-Eu (Perkin Elmer, #W1024)] で構成される3 μLの1.67倍濃縮溶液 (アッセイバッファー中の溶液) を添加した。

【0614】

次いで、その混合物を暗所において22 °Cで1時間インキュベートし、その後、4 °Cで、少なくとも3時間且つ一晚未満、インキュベートした。BRD4 (2) /Ac-H4複合体の形成は、当該反応中に存在しているストレプトアビジン-Euクリプテートから抗-6His-XL665抗体までの共鳴エネルギー転移を測定することによって確認した。この目的のために、TR-FRET測定機器 [例えば、「Rubystar」又は「Pherastar」(いずれも、「BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany」製)、又は、「Viewlux」(Perkin-Elmer)] の中で、330-350 nmで励起させた後、620 nm及び665 nmで蛍光発光を測定した。665 nmにおける発光と622 nmにおける発光の比を、形成されたBRD4 (2) /Ac-H4複合体の量に関する指標とした。

【0615】

得られたデータ (比) は、全ての試薬がその中に存在している一連の対照に対する測定値 (典型的には、32データポイント) の平均に0%阻害を対応させて、規格化した。ここでは、被験物質の代わりに50 nLのDMSO (100%) を使用した。100%の阻

10

20

30

40

50

害は、BRD4 (2) を除く全ての試薬がその中に存在している一連の対照に対する測定値 (典型的には、32 データポイント) の平均に対応させた。IC₅₀ は、4-パラメータ式 (最小値、最大値、IC₅₀、Hill ; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X / \text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$) に基づいた回帰分析によって求めた。

【0616】

3. 細胞アッセイ

細胞増殖アッセイ

本発明に従って、当該物質が細胞増殖を阻害する能力について測定した。細胞の生存は、Victor X3 Multilabel Reader (Perkin Elmer) の中で、alamarBlue (登録商標) 試薬 (Invitrogen) を用いて確認した。励起波長は、530 nm であり、発光波長は、590 nm であった。

10

【0617】

MOLM-13 細胞 (DSMZ、ACC554) は、96 ウェルマイクロタイタープレート上の 100 μ L の増殖培地 (RPMI 1640、10% FCS) の中に、4000 細胞/ウェルの密度で播種した (方法1)。

【0618】

あるいは、MOLM-13 細胞 (DSMZ、ACC554) は、1536 ウェルマイクロタイタープレート上の 5 μ L の増殖培地 (RPMI 1640、10% FCS) の中に、500 細胞/ウェルの密度で播種した。

20

【0619】

MOLP-8 細胞 (DSMZ、ACC569) は、96 ウェルマイクロタイタープレート上の 100 μ L の増殖培地 (RPMI 1640、20% FCS) の中に、4000 細胞/ウェルの密度で播種した。

【0620】

B16F10 細胞 (ATCC、CRL-6475) は、96 ウェルマイクロタイタープレート上の 100 μ L の増殖培地 (フェノールレッドを含む DMEM、10% FCS) の中に、300~500 細胞/ウェルの密度で播種した。

【0621】

CHL-1 細胞 (ATCC、CRL-9446) は、96 ウェルマイクロタイタープレート上の 100 μ L の増殖培地 (グルタミンを含む DMEM、10% FCS) の中に、1000 細胞/ウェルの密度で播種した。

30

【0622】

37℃で一晩インキュベートした後、蛍光値 (CI 値) を測定した。次いで、該プレートをさまざまな希釈物 (1E-5 M、3E-6 M、1E-6 M、3E-7 M、1E-7 M、3E-8 M、1E-8 M) で処理し、37℃で、96 時間 (MOLM-13 細胞、B16F10 細胞、CHL-1 細胞) 又は 120 時間 (MOLP-8 細胞)、インキュベートした。次いで、蛍光値 (CO 値) を測定した。データを解析するために、CI 値を CO 値から減じ、その結果を、当該物質の種々の希釈物で処理された細胞又はバッファー溶液のみで処理された細胞の間で比較した。それらから、IC₅₀ 値 (細胞増殖を 50% 阻害するのに必要な物質濃度) を計算した。

40

【0623】

方法2においては、阻害薬と一緒に3日間インキュベートした後、Cell Titer Glo kit (Promega) を用いて、細胞数の読み出しとして ATP 濃度を測定した。その測定は、ルミノメーターを用いて実施した。

【0624】

該物質は、表2中の細胞系統において試験した。表2には、例として特定された適応症が示されている。

【表 3】

表 2 :

細胞系統	ソース	適応症
MOLM-13	DSMZ	急性骨髄性白血病
MOLP-8	DSMZ	多発性骨髄腫
B16F10	ATCC	メラノーマ (BRAF野生型)
CHL-1	ATCC	メラノーマ (BRAF野生型)

10

【0625】

4. 結果 :4. 1 結合アッセイ

表 3 は、B R D 4 (1) 結合アッセイから得られた結果を示している。

【表 4】

表 3 :

実施例	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
1	75
2	83
3	79
4	93
5	152
6	24
7	28
8	23
9	25
10	3630
11	94
12	19
13	16
14	173
15	73
16	88
17	303
18	1100
19	15
20	18
21	23
22	23
23	27

実施例	IC ₅₀ [BRD4(1)] (nmol/l)
24	86
25	156
26	19
27	54
28	24
29	24
30	20
31	23
32	945
33	15
34	22
35	32
36	34
37	35
38	45
39	46
40	63
41	133
42	228
43	321
44	3640

10

20

30

40

【0626】

表 4 は、BRD4 (2) 結合アッセイから得られた結果を示している。

【表 5】

表 4 :

実施例	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
1	121
2	173
3	58
4	64
5	96
6	40
7	44
8	49
9	53
10	6120
11	75
12	67
13	62
14	76
15	49
16	33
17	212
18	294
19	47
20	65
21	58
22	54
23	64

実施例	IC ₅₀ [BRD4(2)] (nmol/l)
24	78
25	135
26	52
27	83
28	63
29	67
30	114
31	68
32	29
33	51
34	44
35	51
36	49
37	39
38	52
39	56
40	94
41	630
42	180
43	234
44	7340

10

20

30

40

【0627】

4. 2 細胞アッセイ

表 5 は、細胞増殖アッセイから得られた結果を示している。

50

【 0 6 2 8 】

表 5 :

本発明による化合物の、さまざまな細胞系統の増殖を阻害する能力について測定した。

【表 6】

実施例	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) 方法 1	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) 方法 2	IC ₅₀ (MOLP-8) (nmol/l)	IC ₅₀ (B16F10) (nmol/l)	IC ₅₀ (CHL-1) (nmol/l)
1	191		204	285	180
2	238		236	319	189
3	175		103	199	127
4	289		221	375	196
5	651		560	611	371
6	89		67	87	46
7	111		75	104	51
8	24		23	37	18
9	42		38	34	19
10	368		281	304	196
11	188		167	445	109
12	20		22	81	13
13	15		15	59	11
14	205		174	248	118
15	149		118	132	52
16	184		135	180	76
17	1410		1060	1100	800
18		1650			
19	13			45	17
20	19			49	20
21	16			52	16

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) 方法 1	IC ₅₀ (MOLM-13) (nmol/l) 方法 2	IC ₅₀ (MOLP-8) (nmol/l)	IC ₅₀ (B16F10) (nmol/l)	IC ₅₀ (CHL-1) (nmol/l)
22	99			140	21
23		51			
24		147			
25		576			
26	10			147	22
27	69				311
28	26			21	25
29				40	
30		73			
31	14				12
32		40			
33		26			
34	32			32	30
35	12			16	10
36		160			
37		124			
38	32			16	24
39	137			84	
40	121			269	
41		708			
42	686		436	1080	445
43	1220		911	1080	707
44		>10000			

10

20

30

40

【配列表】

2017519760000001.app

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/063278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61P35/00 A61P31/12 A61P25/28 A61P15/16
 A61P9/10 A61P29/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/075456 A1 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS [US]; ALBRECHT BRIAN K [US]; AUDIA JAMES) 7 June 2012 (2012-06-07) cited in the application claims 1, 47, 48, 57-59 -----	1-17
A	WO 2012/075383 A2 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC [US]; ALBRECHT BRIAN K [US]; AUDIA J) 7 June 2012 (2012-06-07) cited in the application claims 1, 32, 34, 39, 43, 44 -----	1-17
A	WO 2011/054845 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; BAILEY JAMES [GB]; GOSMINI ROMAIN LUC MARIE) 12 May 2011 (2011-05-12) cited in the application claims 1, 33-44 -----	1-17
----- -/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 2015

Date of mailing of the international search report

28/07/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/063278

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	W0 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26 June 2014 (2014-06-26) cited in the application claims 1, 10-17 page 4, line 9 - line 16 -----	1-5,7-17
Y,P	W0 2014/095775 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26 June 2014 (2014-06-26) cited in the application claims 1, 10-21 page 4, line 9 - line 15 -----	1-5,7-17
Y,P	W0 2015/004075 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 15 January 2015 (2015-01-15) claims 1, 10-19 page 4, line 13 - line 20 -----	1-5,7-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/063278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012075456 A1	07-06-2012	US 2014005169 A1 WO 2012075456 A1	02-01-2014 07-06-2012
WO 2012075383 A2	07-06-2012	AU 2011336417 A1 CA 2818187 A1 EA 201390803 A1 JP 2013544847 A SG 190739 A1 WO 2012075383 A2	04-07-2013 07-06-2012 30-09-2013 19-12-2013 31-07-2013 07-06-2012
WO 2011054845 A1	12-05-2011	AU 2010317096 A1 CA 2779423 A1 CN 102781943 A EA 201290184 A1 JP 5702396 B2 JP 2013510123 A KR 20120097508 A US 2012252781 A1 WO 2011054845 A1	31-05-2012 12-05-2011 14-11-2012 28-12-2012 15-04-2015 21-03-2013 04-09-2012 04-10-2012 12-05-2011
WO 2014095774 A1	26-06-2014	CA 2895404 A1 TW 201427981 A UY 35205 A WO 2014095774 A1	26-06-2014 16-07-2014 31-07-2014 26-06-2014
WO 2014095775 A1	26-06-2014	CA 2895426 A1 WO 2014095775 A1	26-06-2014 26-06-2014
WO 2015004075 A1	15-01-2015	UY 35654 A WO 2015004075 A1	27-02-2015 15-01-2015

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063278

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D471/04 A61P35/00 A61P31/12 A61P25/28 A61P15/16
A61P9/10 A61P29/00

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2012/075456 A1 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS [US]; ALBRECHT BRIAN K [US]; AUDIA JAMES) 7. Juni 2012 (2012-06-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 47, 48, 57-59 -----	1-17
A	WO 2012/075383 A2 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC [US]; ALBRECHT BRIAN K [US]; AUDIA J) 7. Juni 2012 (2012-06-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 32, 34, 39, 43, 44 -----	1-17
A	WO 2011/054845 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; BAILEY JAMES [GB]; GOSMINI ROMAIN LUC MARIE) 12. Mai 2011 (2011-05-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 33-44 -----	1-17
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juli 2015

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/07/2015

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Brandstetter, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063278

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	WO 2014/095774 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26. Juni 2014 (2014-06-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 10-17 Seite 4, Zeile 9 - Zeile 16 -----	1-5,7-17
Y,P	WO 2014/095775 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 26. Juni 2014 (2014-06-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 10-21 Seite 4, Zeile 9 - Zeile 15 -----	1-5,7-17
Y,P	WO 2015/004075 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 15. Januar 2015 (2015-01-15) Ansprüche 1, 10-19 Seite 4, Zeile 13 - Zeile 20 -----	1-5,7-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/063278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2012075456 A1	07-06-2012	US 2014005169 A1 WO 2012075456 A1	02-01-2014 07-06-2012
WO 2012075383 A2	07-06-2012	AU 2011336417 A1 CA 2818187 A1 EA 201390803 A1 JP 2013544847 A SG 190739 A1 WO 2012075383 A2	04-07-2013 07-06-2012 30-09-2013 19-12-2013 31-07-2013 07-06-2012
WO 2011054845 A1	12-05-2011	AU 2010317096 A1 CA 2779423 A1 CN 102781943 A EA 201290184 A1 JP 5702396 B2 JP 2013510123 A KR 20120097508 A US 2012252781 A1 WO 2011054845 A1	31-05-2012 12-05-2011 14-11-2012 28-12-2012 15-04-2015 21-03-2013 04-09-2012 04-10-2012 12-05-2011
WO 2014095774 A1	26-06-2014	CA 2895404 A1 TW 201427981 A UY 35205 A WO 2014095774 A1	26-06-2014 16-07-2014 31-07-2014 26-06-2014
WO 2014095775 A1	26-06-2014	CA 2895426 A1 WO 2014095775 A1	26-06-2014 26-06-2014
WO 2015004075 A1	15-01-2015	UY 35654 A WO 2015004075 A1	27-02-2015 15-01-2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 15/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	Z N A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 シュメーズ, ノルベルト
ドイツ国、1 3 4 6 9・ベルリン、ボンディックシュトラッセ・6 1
- (72)発明者 ハンドラー, ベルナルト
ドイツ国、1 3 4 6 5・ベルリン、アム・ビーバーバウ・8
- (72)発明者 ストッキヒト, デトレフ
ドイツ国、1 4 4 7 1・ポツダム、クララーツェトキンーシュトラッセ・2 7
- (72)発明者 ビッセル, リチャード・アレクサンダー
英国、エスケー6・5エーエフ・ストックポート、マープル・ブリッジ、クレメント・ロード・1

4

(72)発明者 バグラス, リチャード・アレクサンダー

英国、エスケー１７・７エーアール・ボクストン、ホグショー・ヴィラズ・ロード・１３

(72)発明者 ステファヌティ, イアン

英国、エスケー２３・９ティーピー・ハイ・ピーク、チャペルアンルーフリス、マンチェスター・ロード・１４６

(72)発明者 シーゲル, ステファン

ドイツ国、１０７７９・ベルリン、アシャッフエンブルガー・シュトラッセ・６

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK02 KK04 KK09

LL04 PP03 PP04 PP06 PP07 PP13 PP15

4C084 AA19 NA14 ZA02 ZA45 ZA81 ZB11 ZB26 ZB33 ZC41 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA45

ZA81 ZB11 ZB26 ZB33 ZC41 ZC75

【要約の続き】

